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

2.7.6 個々の試験のまとめ

持田製薬株式会社

目次

略号一覧.....3
2.7.6 個々の試験のまとめ.....5
2.7.6.1 海外第 II/III 相試験（試験番号 RIN-PH-201）.....6
2.7.6.2 国内第 II/III 相試験（試験番号 MD711201）.....173
2.7.6.3 海外第 II/III 相試験（試験番号 RIN-PH-202）.....282

略号一覧

略号	英語表記	日本語表記
AHA	American heart association	米国心臓協会
ANCOVA	Analysis of covariance	共分散分析
AUC_{Extrap}	Percentage of area under the concentration-time curve from time zero to infinity based on extrapolation	投与後無限大時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積のうち､外挿した血漿中濃度-時間曲線下面積の占める割合（%）
AUC_{inf}	Area under the concentration-time curve from time zero to infinity	投与後無限大時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積
AUC_{last}	Area under the concentration-time curve from time zero to the last measurable concentration sampling time	投与後最終定量可能時点までの血漿中濃度-時間曲線下面積
BMI	Body mass index	体格指数
BNP	B-type (brain) natriuretic peptide	B 型（脳性）ナトリウム利尿ペプチド
BOCF	Baseline observation carried forward	欠測値が発生した場合、ベースライン値を欠測値に代入して解析を行うこと
CI	Cardiac index	心係数
C_{last}	Plasma concentration at measurable final time point	最終測定可能時点での血漿中濃度
CL/F	Apparent total body clearance	見かけの全身クリアランス
C_{max}	Maximum plasma concentration	最高血漿中濃度
CO	Cardiac output	心拍出量
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
Ct 値	Cycle threshold	サイクル・スレッシュホールド値
CTR	Cardio-thoracic ratio	心胸郭比
DAPT	Dual (oral) antiplatelet therapy	抗血小板薬 2 剤併用療法
diastolic PAP	Diastolic pulmonary arterial pressure	肺動脈拡張期圧
DLco	Diffusing capacity for carbon monoxide	一酸化炭素拡散能
DSP	Distance saturation product	6 分間歩行距離と最低経皮的動脈血酸素飽和度の積
EQ-5D-5L	EuroQOL 5 dimensions 5-level	－
FAS	Full analysis set	最大の解析対象集団
FEV_1	Forced expiratory volume in one second	1 秒量
FiO_2	Fractional concentration of oxygen in inspired gas	吸入気酸素濃度
FVC	Forced vital capacity	努力肺活量
HRCT	High resolution computed tomography	高分解能コンピュータ断層撮影
ITT	Intention-to-treat	治療しようとした全例を対象とする解析
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
LOCF	Last observation carried forward	欠測値が発生した場合、発生時点以前の最終の測定値を欠測値に代入して解析を行うこと
mean PAP	Mean pulmonary arterial pressure	平均肺動脈圧
mean RAP	Mean right arterial pressure	平均右心房圧

略号	英語表記	日本語表記
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
MRT	Mean residence time	平均滞留時間
NT-proBNP	N-terminal pro-brain natriuretic peptide	ヒト脳性ナトリウム利尿ペプチド前駆体N端フラグメント
$PaCO_2$	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
PAWP	Pulmonary artery wedge pressure	肺動脈楔入圧
PCI	Percutaneous coronary intervention	経皮的冠動脈インターベンション
PCR	Polymerase chain reaction	ポリメラーゼ連鎖反応
PGI_2	Prostaglandin I_2	プロスタグランジン I_2
PVR	Pulmonary vascular resistance	肺血管抵抗
PVRI	Pulmonary vascular resistance index	肺血管抵抗係数
QOL	Quality of life	生活の質
SaO_2	Arterial oxygen saturation	動脈血酸素飽和度
SGRQ	St. George’s Respiratory Questionnaire	－
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
SvO_2	Mixed venous oxygen saturation	混合静脈血酸素飽和度
SVR	Systemic vascular resistance	体血管抵抗
SVRI	Systemic vascular resistance index	体血管抵抗係数
systolic PAP	Systolic pulmonary arterial pressure	肺動脈収縮期圧
$T_{1/2}$	Elimination half time	消失半減期
T_{last}	Time of the last measurable concentration	最終測定可能時点までの時間
TLC	Total lung capacity	全肺気量
T_{max}	Time to maximum plasma concentration	最高血漿中濃度到達時間
TRPG	Transtricuspid pressure gradient	三尖弁圧較差
V_A	Alveolar ventilation	肺胞換気量
VAS	Visual analogue scale	視覚アナログ尺度
V_z/F	Apparent volume of distribution divided by absolute bioavailability	見かけの分布容積
WHO	World health organization	世界保健機関
λ_z	Elimination rate constant	終末相における消失速度定数

2.7.6 個々の試験のまとめ

MD-711 に対する臨床試験一覧表を表 2.7.6-1 に示すとともに、個々の試験のまとめを以下に示した。

表 2.7.6-1 臨床試験一覧表

試験番号 (国内／海外)	試験報告書を添付した場所	相	試験の目的	試験デザイン	対象	用法・用量 [a] 投与期間	被験者数	試験の進行状況 報告書の種類
申請する適応症に関する比較対照試験報告書(評価資料)								
RIN-PH-201 試験 (海外)	5.3.5.1.1	II/III	有効性 安全性	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： TD-100 ネブライザを用いて、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	完了 完全な報告書
非対照試験報告書(評価資料)								
MD711201 試験 (国内)	5.3.5.2.2	II/III	有効性 安全性 薬物動態	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： TD-300/J ネブライザを用いて、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	実施中 中間報告書
RIN-PH-202 試験 (海外)	5.3.5.2.4	II/III	有効性 安全性	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： TD-100 ネブライザを用いて、1 回 1～15 吸入を 1 日 4 回、108 週間吸入投与	242 例	完了 完全な報告書

a：MD-711 は 1 吸入あたりトレプロスチニルとして 6 μg
b：気腫合併肺線維症(以下、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、薬物動態は 16 週時に評価した。

2.7.6.1 海外第 II/III 相試験（試験番号 RIN-PH-201）（資料番号 5.3.5.1.1、評価資料）

2.7.6.1.1 試験方法の概略

試験方法の概略を表 2.7.6.1-1 に、試験スケジュールを表 2.7.6.1-2 に示した。

表 2.7.6.1-1 試験方法の概略

項目	内容
目的	間質性肺疾患に伴う肺高血圧症患者を対象に、MD-711 を 16 週間投与したときの有効性および安全性を検討した。
実施国・医療機関数	米国（プエルトリコを含む）・119 医療機関
公表論文	Waxman A, Restrepo-Jaramillo R, Thenappan T, Ravichandran A, Engel P, Bajwa A, et al. Inhaled Treprostinil in Pulmonary Hypertension Due to Interstitial Lung Disease. N Engl J Med. 2021 Jan 28;384(4):325-334.
治験期間	2017 年 2 月 3 日（最初の被験者の組入れ日） ～2019 年 12 月 26 日（最後の被験者の完了日）
開発のフェーズ	第 II/III 相
治験デザイン	多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間比較試験
被験者数（計画時）	登録被験者数として合計 314 例（各群 157 例） ［設定根拠］ 16 週時におけるピーク時 6 分間歩行距離の変化量の MD-711 群とプラセボ群の差を 30 m、標準偏差を 75 m と仮定した。第一種過誤を両側 5%、検出力を 90%として必要な被験者数を算出した結果、合計 266 例（各群 133 例）であった。被験者の中止率約 15%を考慮し、目標被験者数は合計 314 例と設定した。
治験薬、用法・用量	［治験薬］ 被験薬：MD-711 1 アンプルに 0.6 mg/mL トレプロスチニルを 2.9 mL 封入 対照薬：プラセボ ［用法・用量］ MD-711 またはプラセボを TD-100 ネブライザに充填し、1 日 4 回、覚醒時間内に吸入投与した。開始時の 1 回量は 3 吸入（18 μg）とした。被験者の忍容性に問題があると治験責任（分担）医師が判断した場合、1 回量を 1 吸入（6 μg）または 2 吸入（12 μg）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 回量を目標用量である 9 吸入（54 μg）および最高用量である 12 吸入（72 μg）まで漸増した。増量は 1 回量として 1 吸入（6 μg）ずつ行った。増量時期は、被験者の忍容性や機能改善の程度を考慮し、治験責任（分担）医師が被験者ごとに決定した。なお、用量変更時は、事前に実施医療機関と被験者間で電話またはメールで連絡を取った。
主な組入れ基準	選択基準： （1）同意取得時の年齢が 18 歳以上の以下に該当する男女 1）スクリーニングにおける尿妊娠検査結果が陰性で、妊娠中または授乳中ではなく、かつ以下のいずれかに従うことに同意した女性（妊娠する可能性のある場合） （a）性交を控える（本人の希望および普段の生活習慣に沿う場合） （b）治験参加期間中および治験薬投与中止後 30 日以上において、医学上許容される 2 種類の確実な避妊方法を用いて避妊する

項目	内容
	2）治験参加期間中および治験薬投与中止後 48 時間以上において、コンドームを用いて避妊することに同意した男性（妊娠する可能性のあるパートナーを有する場合） （2）割付前 6 ヵ月以内に実施したコンピュータ断層撮影（以下、CT）において、びまん性実質性肺疾患の所見を認め、WHO 臨床分類第 3 群肺高血圧症と確定診断された、間質性肺疾患または CPFE を有する患者 （3）割付前 1 年以内に実施した右心カテーテル検査において、以下をすべて満たす患者 1）肺血管抵抗（以下、PVR）が 3 Wood 単位超 2）肺動脈楔入圧（以下、PAWP）が 15 mmHg 以下 3）平均肺動脈圧（以下、mean PAP）が 25 mmHg 以上 （4）ベースラインにおける 6 分間歩行距離が 100 m 以上の患者 （5）割付前 30 日以上にわたって、肺疾患に対する慢性薬物療法（ピルフェニドン、ニンテダニブなど）を用量変更なく、かつ至適用量で受けている患者 （6）結合組織病を有する場合、ベースラインにおける努力肺活量（以下、FVC）が 70%未満の患者 除外基準： （1）選択基準に示す WHO 臨床分類第 3 群肺高血圧症である間質性肺疾患に伴う肺高血圧症以外の肺高血圧症または肺動脈性肺高血圧症（以下、PAH）と診断された患者 （2）プロスタグランジン I_2（以下、PGI_2）およびその誘導体に対して不耐性または著しい有効性の欠如を示し、投与中止に至ったまたは至適用量への漸増が不可能であった患者 （3）割付前 60 日以内に、PGI_2 系薬剤（エポプロステノール、トレプロスチニル、イロプロスト、ベラプロスト［急性肺血管反応性試験を除く］）、PGI_2 受容体作動薬（セレキシパグ）、エンドセリン受容体拮抗薬、ホスホジエステラーゼ 5 阻害薬または可溶性グアニル酸シクラーゼ刺激薬などの PAH に対して承認された薬物療法を受けた患者 （4）以下に該当する臨床的に有意な左心疾患の所見を有する患者。ただし、右室負荷（右室肥大、右室拡張）を原因とした左室充満にのみ伴う左室機能障害は除く 1）PAWP が 15 mmHg 超 2）左室駆出率が 40%未満 （5）ベースラインの安静時において、10 L/min を超える酸素を投与されている患者 （6）同意取得時に煙草もしくは大麻を使用中の患者または重大な薬物乱用歴を有する患者 （7）割付前 30 日以内に、間質性肺疾患、肺感染症または上気道感染の急性増悪が認められた患者 （8）割付前 12 週以内に、呼吸リハビリテーションを新たに開始された患者 （9）本治験の評価に影響する疾患または肺高血圧症以外に歩行が制限される疾患（末梢血管疾患、筋骨格障害、病的肥満）を有する患者 （10）余命が制限（6 ヵ月未満）されるような重度の合併症を有する患者 （11）割付前 90 日以内に、急性肺血栓塞栓症が認められた患者
併用治療	併用禁止薬（割付の 60 日前から治験参加期間終了時まで） - PGI_2 系薬剤（エポプロステノール、トレプロスチニル、イロプロスト、ベラプロストなど［急性肺血管反応性試験を除く］）

項目	内容
	- PGI_2受容体作動薬 - エンドセリン受容体拮抗薬 - ホスホジエステラーゼ 5 阻害薬 - 可溶性グアニル酸シクラーゼ刺激薬 併用許容薬（割付の 30 日前から治験参加期間終了時まで） - 肺疾患に対する慢性薬物療法（ピルフェニドン、ニンテダニブなど） ● 割付の 30 日以上前から割付まで用量変更なく、かつ至適用量であること ● 割付から治験参加期間終了時まで新規開始しないこと 併用許容治療（割付の 12 週前から治験参加期間終了まで） - 呼吸リハビリテーション ● 新規開始しないこと
治験参加期間	スクリーニング　：最大 30 日間 投与期　　：16 週間 本治験を完了し、組入れ基準を満たした被験者は、非盲検長期継続投与試験（RIN-PH-202 試験［資料番号 5.3.5.2.3］）に移行可能とした。また、臨床症状悪化を理由に 16 週時よりも前に治験薬を投与中止した被験者も、15 週時を除くすべての来院を完了した場合、RIN-PH-202 試験に移行可能とした。
評価基準	［有効性］ 主要エンドポイント： 16 週時におけるピーク時 6 分間歩行距離のベースラインからの変化量 副次エンドポイント： - 16 週時におけるヒト脳性ナトリウム利尿ペプチド前駆体 N 端フラグメント（以下、NT-proBNP）濃度のベースラインからの変化 - 以下に定義する臨床症状悪化までの時間 ● 死亡（原因は問わない） ● 心肺症状悪化のための入院 ● 肺移植 ● 原疾患の悪化に伴い、6 分間歩行距離が 2 回連続（2 回の 6 分間歩行試験は 24 時間以上空けて実施）でベースラインから 15%を超えて短縮した場合 - 12 週時におけるピーク時 6 分間歩行距離のベースラインからの変化量 - 15 週時におけるトラフ時 6 分間歩行距離のベースラインからの変化量 その他のエンドポイント： - 4 週時におけるピーク時 6 分間歩行距離のベースラインからの変化量 - 8 週時におけるピーク時 6 分間歩行距離のベースラインからの変化量 - 8 週時における NT-proBNP 濃度のベースラインからの変化 - 16 週時における QOL（St. George’s Respiratory Questionnaire［以下、SGRQ］）のベースラインからの変化量 - 16 週時における 6 分間歩行距離と最低経皮的動脈血酸素飽和度（以下、SpO_2）の積（以下、DSP）のベースラインからの変化量 ［安全性］ 副次エンドポイント： - 有害事象 - SpO_2 - 酸素投与量

項目	内容
	- 呼吸機能検査（1 秒量［以下、FEV_1］、FVC、全肺気量［以下、TLC］、一酸化炭素拡散能［以下、DL_{CO}］） - 一般臨床検査（血液学的検査、血液生化学的検査） - バイタルサイン（収縮期血圧、拡張期血圧、心拍数、呼吸数、体温、体重） - 標準 12 誘導心電図（心拍数、PR 間隔、QT 間隔、QRS 間隔、異常所見） - 心肺症状悪化のための入院 - 間質性肺疾患増悪（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）
解析手法	［有効性］ 主要エンドポイントである 16 週時におけるピーク時 6 分間歩行距離のベースラインからの変化量は、Cochran-Mantel-Haenszel 検定の拡張の枠組みであるノンパラメトリック共分散分析（以下、ANCOVA）を用いて両群間の比較を行った。また、Hodges-Lehmann 法に基づく中央値の両群間の差の算出、パラメトリック ANCOVA を用いた両群間の比較も行った。 ［安全性］ 各エンドポイントについて、両群間の比較を行った。 有害事象の集計は、治験薬投与開始以降に発現した有害事象を対象に、ICH 国際医薬用語集（以下、MedDRA）（Ver.22.1）の基本語（PT）を用いて行い、本 2.7.6 項では、ICH 国際医薬用語集日本語版（以下、MedDRA/J）（Ver.26.0）を用いて読み替えた。

表 2.7.6.1-2 試験スケジュール

	スクリーニング[a]	ベースライン[a]	スクリーニング兼ベースライン[a]	投与期					
	(−30～−1日目)	(1日目)	(1日目)	4週時	8週時	12週時	15週時	16週時(15週時の24時間以降)	中止時[n]
同意取得	○		○						
選択基準・除外基準	○	○	○						
ベースライン前調査	○		○						
被験者背景	○		○						
SGRQ		○	○					○	○
理学的検査	○		○					○	○
バイタルサイン[b]	○	○	○	○	○	○	○	○	○
一般臨床検査	○	○	○		○			○	○
NT-proBNP 濃度[c]		○	○					○	○
バイオマーカー評価用採血(任意)[d]		○	○					○	○
全ゲノム解析用採血(任意)[d]		○	○						
妊娠検査[e]	○	○	○	○	○	○	○	○	○
標準 12 誘導心電図		○	○					○	○
6 分間歩行試験(ピーク時)[f]	○[h]	○	○	○	○	○		○	○
6 分間歩行試験(トラフ時)[g]							○		
SpO_2・心拍数[i]	○	○	○	○	○	○	○	○	○
酸素投与量の記録	○	○	○	○	○	○	○	○	○
呼吸機能検査[j]		○	○		○			○	○
割付		○	○						
吸入手技指導		○	○						
治験薬投与指示／投与／日誌記録		○[k]	○[k]	○	○	○	○	○	○
電話・メール連絡(週 1 回)[l]		○	○	○	○	○	○	○	○
有害事象[m]	○	○	○	○	○	○	○	○	○
併用治療	○	○	○	○	○	○	○	○	○
心肺症状悪化のための入院	○	○	○	○	○	○	○	○	○
間質性肺疾患増悪	○	○	○	○	○	○	○	○	○
臨床症状悪化		○	○	○	○	○	○	○	○

a：ベースラインの観察・検査および評価のうち、NT-proBNP 濃度の採血、6 分間歩行試験、呼吸機能検査、および CT(割付前 6 ヵ月以内に実施していない場合)は割付前に実施した。すべての組入れ基準を満たす場合、スクリーニングとベースラインの観察・検査および評価は併せて実施可能とした。
b：座位で 5 分間安静後に実施し、安静中は他の観察・検査および評価を実施しなかった。また、可能な限り 6 分間歩行試験前に実施し、6 分間歩行試験前に実施できなかった場合、6 分間歩行試験からの状態回復後に実施した。
c：6 分間歩行試験前に採血した。
d：同意した被験者のみ実施した。
e：妊娠する可能性のある女性のみ実施した。
f：治験薬投与後 10～60 分に実施した。6 分間歩行試験実施前は 10 分以上座位で安静とした。6 分間歩行試験実施時の酸素投与量はベースラインにおける 6 分間歩行試験実施時と統一した。
g：直前の治験薬投与から 4 時間以上経過後かつ 16 週時における 6 分間歩行試験(ピーク時)の 24 時間以上前に実施した。6 分間歩行試験実施時の酸素投与量はベースラインにおける 6 分間歩行試験実施時と統一した。
h：被験者が実施医療機関での実施経験を有さない場合、スクリーニングかつベースラインにおける 6 分間歩行試験実施日の前日までに練習を実施した。
i：6 分間歩行試験実施前、実施中および実施直後に実施した。症例報告書には、6 分間歩行試験実施前および実施直後における SpO_2 および心拍数ならびに 6 分間歩行試験実施中における SpO_2 の最低値を記入した。
j：6 分間歩行試験からの状態回復後に実施した。
k：治験薬の初回投与は実施医療機関で実施し、1 時間以上経過観察した。
l：週 1 回以上実施した。ただし、規定来院の週は対面での実施に変更可能とした。臨床上重要な有害事象が発現した場合やその他緊急事態が発生した場合の経過観察は、電話または対面での実施のみ許容した。
m：回復しないまたは治験責任医師が臨床上重要と判断した有害事象は、最終来院(16 週時)後 30 日以上追跡調査を実施した。
n：治験薬の投与中止前または治験薬の最終投与後速やかに実施した。
Source：資料番号 5.3.5.1.1 Table 9-2 より作成

2.7.6.1.2 結果の要約

2.7.6.1.2.1 対象被験者

2.7.6.1.2.1.1 被験者の内訳

本治験に組み入れられた被験者の内訳を図 2.7.6.1-1 に示した。

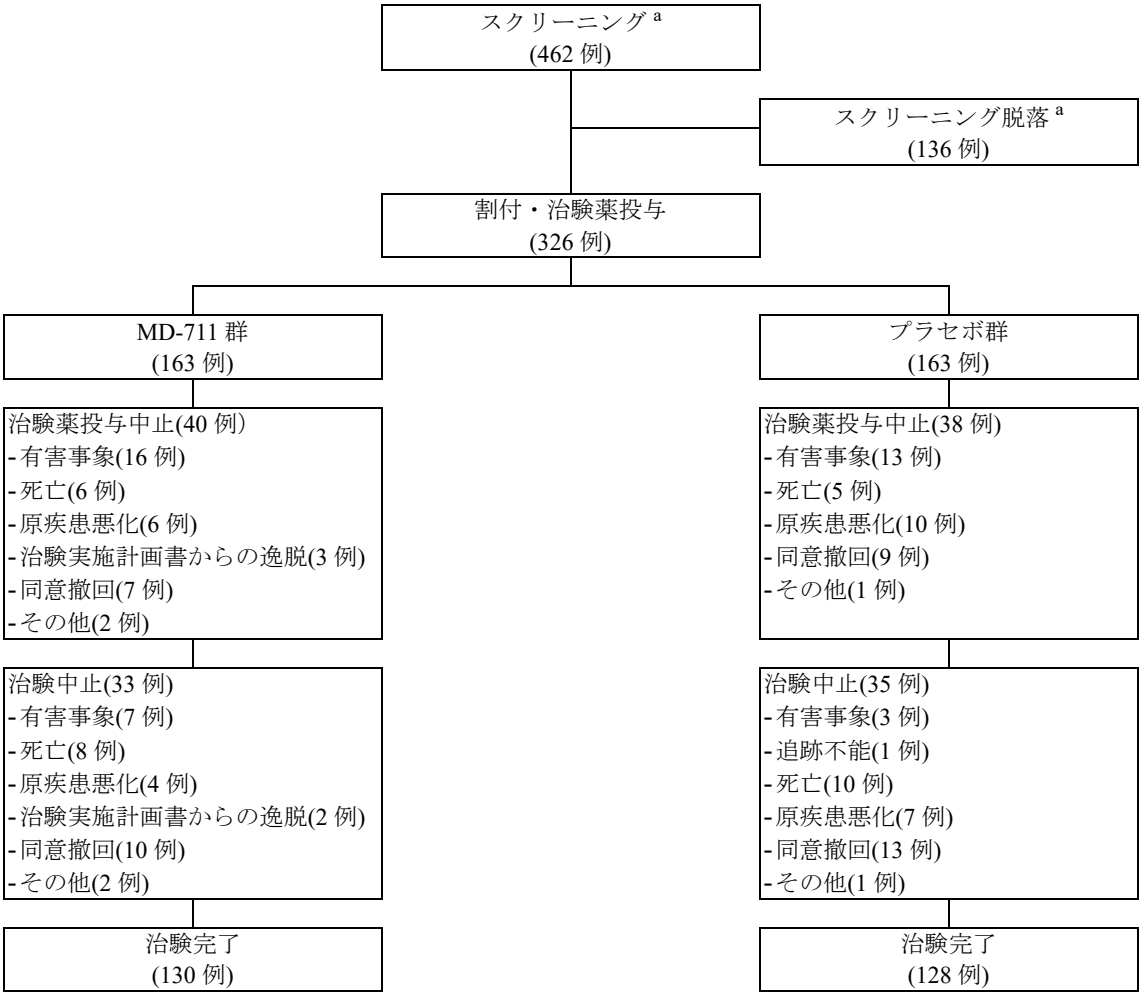
割付被験者数は 326 例（MD-711 群：163 例、プラセボ群：163 例、以下同順）であり、全例に治験薬が投与された。

治験完了被験者数は 258 例（130 例、128 例）であった。

治験薬投与中止被験者数は 78 例（40 例、38 例）であった。主な治験薬投与中止理由は、有害事象（16 例、13 例）、同意撤回（7 例、9 例）、原疾患悪化（6 例、10 例）および死亡（6 例、5 例）であった。

治験中止被験者数は 68 例（33 例、35 例）であった。主な治験中止理由は、同意撤回（10 例、13 例）、死亡（8 例、10 例）、有害事象（7 例、3 例）および原疾患悪化（4 例、7 例）であった。

図 2.7.6.1-1 被験者の内訳（ITT）



a：スクリーニング脱落例は再度の治験参加が可能であった。被験者数は実人数を示した。
Source：資料番号 5.3.5.1.1 Figure 10-1 より作成

2.7.6.1.2.1.2 治験実施計画書からの逸脱

治験実施計画書からの重要な逸脱は、MD-711 群およびプラセボ群（以下同順）で、それぞれ 26 例および 42 例に認められた。主な逸脱の区分は、同意取得手順に関する逸脱がそれぞれ 14 例および 15 例、重篤な有害事象の報告期限に関する逸脱が 3 例および 9 例、割付・層別化の誤りが 3 例および 7 例、選択基準・除外基準に関する逸脱が 2 例および 6 例ならびに安全性評価に関する逸脱が 3 例および 4 例であった。

2.7.6.1.2.1.3 解析したデータセット（解析対象集団）

有効性の解析に用いる解析対象集団は ITT とした。ITT は治験薬を投与された割付被験者と定義し、結果としてすべての割付被験者（326 例［MD-711 群 : 163 例、プラセボ群 : 163 例］）であった。

安全性の解析に用いる解析対象集団（安全性解析対象集団）は、治験薬を投与された被験者とした。安全性解析対象集団は ITT と同一であった。

2.7.6.1.2.1.4 人口統計学的および他の基準値の特性

ITT における人口統計学的および他の基準値の特性を表 2.7.6.1-3 および表 2.7.6.1-4 に示した。

ITT における被験者の性別は、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。民族は、両群ともに 90%以上が非ヒスパニック系かつ非ラテンアメリカ人であった。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。肺高血圧症罹病期間の平均値 ± 標準偏差は、それぞれ 0.543 ± 1.157 年および 0.539 ± 1.309 年であった。ピルフェニドンまたはニンテダニブによる併用治療は、ピルフェニドンで治療されていた被験者がそれぞれ 11.7%（19/163 例）および 15.3%（25/163 例）、ニンテダニブで治療されていた被験者がそれぞれ 6.7%（11/163 例）および 11.7%（19/163 例）であった。

ITT のベースラインにおける 6 分間歩行距離の中央値は、それぞれ 256.0 m および 260.0 m であり、NT-proBNP 濃度の平均値 ± 標準偏差は、それぞれ 1857.53 ± 3186.60 pg/mL および 1808.86 ± 3150.52 pg/mL であった。ベースラインにおける血行動態パラメータの平均値 ± 標準偏差は、PVR がそれぞれ 6.369 ± 2.863 Wood 単位および 6.013 ± 2.718 Wood 単位、mean PAP がそれぞれ 37.2 ± 8.6 mmHg および 36.0 ± 8.4 mmHg 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。

表 2.7.6.1-3 背景因子（人口統計学的変数およびその他の因子）の分布（ITT）

項目	分類	MD-711 群 (163 例)	プラセボ群 (163 例)	全体 (326 例)
性別				
例数(%)	男性	78(47.9)	95(58.3)	173(53.1)
	女性	85(52.1)	68(41.7)	153(46.9)
年齢(歳)(割付時)				
例数		163	163	326
平均値		65.6	67.4	66.5
標準偏差		12.7	11.2	12.0
最小値		26	36	26
中央値		69.0	71.0	70.0
最大値		90	85	90
例数(%)	65 歳未満	64(39.3)	48(29.4)	112(34.4)
	65 歳以上 80 歳未満	83(50.9)	100(61.3)	183(56.1)
	80 歳以上	16(9.8)	15(9.2)	31(9.5)
民族				
例数(%)	ヒスパニック系またはラテンアメリカ人	11(6.7)	16(9.8)	27(8.3)
	非ヒスパニック系かつ非ラテンアメリカ人	152(93.3)	146(89.6)	298(91.4)
	欠測	0	1(0.6)	1(0.3)
人種				
例数(%)	白人	112(68.7)	126(77.3)	238(73.0)
	黒人またはアフリカ系アメリカ人	41(25.2)	30(18.4)	71(21.8)
	アメリカンインディアンまたはアラスカ先住民	2(1.2)	1(0.6)	3(0.9)
	アジア人	7(4.3)	5(3.1)	12(3.7)
	複数選択	0	1(0.6)	1(0.3)
	不明	1(0.6)	0	1(0.3)
間質性肺疾患の臨床分類				
例数(%)	特発性間質性肺炎	65(39.9)	81(49.7)	146(44.8)
	慢性過敏性肺炎	10(6.1)	9(5.5)	19(5.8)
	職業性肺疾患(環境性肺疾患)	5(3.1)	1(0.6)	6(1.8)
	気腫合併肺線維症	42(25.8)	40(24.5)	82(25.2)
	膠原病(結合組織病)に伴う間質性肺疾患	40(24.5)	32(19.6)	72(22.1)
	その他[a]	1(0.6)	0	1(0.3)
特発性間質性肺炎の臨床分類				
例数(%)	特発性肺線維症	37(22.7)	55(33.7)	92(28.2)
	特発性非特異性間質性肺炎	21(12.9)	16(9.8)	37(11.3)
	呼吸細気管支炎を伴う間質性肺疾患	2(1.2)	0	2(0.6)
	剥離性間質性肺炎	0	1(0.6)	1(0.3)
	急性間質性肺炎	0	1(0.6)	1(0.3)
	分類不能型間質性肺炎	5(3.1)	8(4.9)	13(4.0)
肺高血圧症罹病期間(年)				
例数		163	163	326
平均値		0.543	0.539	0.541
標準偏差		1.157	1.309	1.233
最小値		0.01	0.01	0.01
中央値		0.180	0.230	0.210
最大値		8.37	13.02	13.02
ピルフェニドンまたはニンテダニブによる併用治療				
例数(%)	ピルフェニドン	19(11.7)	25(15.3)	44(13.5)
	ニンテダニブ	11(6.7)	19(11.7)	30(9.2)

a：症例報告書に間質性肺疾患の臨床分類として「剥離性間質性肺炎」と記載されたため、「その他」に分類された。

Source：資料番号 5.3.5.1.1 Table 11-1 および Table 11-2 より作成

表 2.7.6.1-4 背景因子（ベースライン）の分布（ITT）

項目	分類	MD-711 群 (163 例)	プラセボ群 (163 例)	全体 (326 例)
6 分間歩行距離(m)(ベースライン)				
	例数	163	163	326
	平均値	254.1	265.1	259.6
	標準偏差	102.4	93.1	97.9
	最小値	100	30	30
	中央値	256.0	260.0	259.0
	最大値	538	505	538
NT-proBNP 濃度(pg/mL)(ベースライン)[a]				
	例数	156	160	316
	平均値	1857.53	1808.86	1832.88
	標準偏差	3186.60	3150.52	3163.44
	最小値	10.2	23.0	10.2
	中央値	550.50	420.80	503.85
	最大値	21942.0	16297.0	21942.0
PVR(Wood 単位)(ベースライン)				
	例数	163	163	326
	平均値	6.369	6.013	6.191
	標準偏差	2.863	2.718	2.793
	最小値	3.11	3.06	3.06
	中央値	5.570	5.060	5.275
	最大値	18.05	17.62	18.05
mean PAP(mmHg)(ベースライン)				
	例数	163	163	326
	平均値	37.2	36.0	36.6
	標準偏差	8.6	8.4	8.5
	最小値	25	25	25
	中央値	35.0	35.0	35.0
	最大値	74	61	74
PAWP(mmHg)(ベースライン)				
	例数	163	163	326
	平均値	10.1	9.6	9.8
	標準偏差	3.4	3.5	3.5
	最小値	2	0	0
	中央値	10.0	10.0	10.0
	最大値	20	15	20
急性肺血管反応性試験の実施有無				
例数(%)	あり	42(25.8)	45(27.6)	87(26.7)
	なし	121(74.2)	118(72.4)	239(73.3)

a：MD-711 群の 3 例は定量下限未満(<20.3 pg/mL)であり、定量下限値の半分の 10.15 pg/mL として取り扱った。

プラセボ群の 2 例は治験薬投与開始後に採血した。

Source：資料番号 5.3.5.1.1 Table 11-2 および Table 11-5 ならびに資料番号 5.3.5.3.1 TEF071 より作成

2.7.6.1.2.1.5 治療の遵守状況の測定

安全性解析対象集団における治験薬の投与量および曝露状況の分布をそれぞれ表 2.7.6.1-5 および表 2.7.6.1-6 に示した。

安全性解析対象集団において、治験薬の 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、4 週時がそれぞれ 8 吸入および 9 吸入、8 週時がそれぞれ 10 吸入および 11 吸入、12 週時がそれぞれ 11 吸入および 12 吸入、15 週時および 16 週時が両群ともに 12 吸入であった。7 吸入以上に到達した被験者の割合は、4 週時がそれぞれ 66.4%（95/143 例）および 73.9%（113/153 例）、8 週時がそれぞれ 84.1%（111/132 例）および 91.2%（125/137 例）、12 週時がそれぞれ 87.6%（106/121 例）および 93.8%（121/129 例）、15 週時がそれぞれ 88.2%（105/119 例）および 92.7%（114/123 例）、16 週時がそれぞれ 87.9%（102/116 例）および 92.6%（112/121 例）であった。10 吸入以上に到達した被験者の割合は、4 週時がそれぞれ 25.9%（37/143 例）および 39.2%（60/153 例）、8 週時がそれぞれ 50.8%（67/132 例）および 62.8%（86/137 例）、12 週時がそれぞれ 57.0%（69/121 例）および 71.3%（92/129 例）、15 週時がそれぞれ 58.0%（69/119 例）および 70.7%（87/123 例）、16 週時がそれぞれ 57.8%（67/116 例）および 69.4%（84/121 例）であった。治験薬の最大 1 回投与量が 9 吸入以上であった被験者の割合は、それぞれ 74.8%（122/163 例）および 85.9%（140/163 例）、12 吸入以上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）であった。

安全性解析対象集団において、治験薬を 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、両群ともに 100.0%であった。

表 2.7.6.1-5 治験薬の投与量の分布（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)

表 2.7.6.1-5 治験薬の投与量の分布（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)				
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)
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)

表 2.7.6.1-5 治験薬の投与量の分布（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)
治験薬の最終 1 回投与量(吸入)			
例数		163	163
平均値		9.0	9.7
標準偏差		3.3	3.1
最小値		1	2
中央値		9.0	12.0
最大値		12	13
例数(%)	0-3 吸入	20(12.3)	14(8.6)
	4-6 吸入	20(12.3)	16(9.8)
	7-9 吸入	46(28.2)	35(21.5)
	10-12 吸入	77(47.2)	97(59.5)
	12 吸入超 [a]	0	1(0.6)
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)

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 および Table 12-2 より作成

表 2.7.6.1-6 治験薬の曝露状況の分布（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
治験薬の投与日数(日)[b]		
例数	163	163
平均値	93.45	97.29
標準偏差	35.20	32.47
最小値	3.0	1.0
中央値	112.00	112.00
最大値	136.0	126.0
治験薬投与の遵守率(%)[c]		
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
c：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

2.7.6.1.2.2 有効性

2.7.6.1.2.2.1 主要エンドポイント

2.7.6.1.2.2.1.1 16 週時におけるピーク時 6 分間歩行距離のベースラインからの変化量

ピーク時 6 分間歩行距離の測定値および 16 週時におけるベースラインからの変化量を表 2.7.6.1-7 に、Mixed-effects Model for Repeated Measures（以下、MMRM）解析に基づく 16 週時におけるピーク時 6 分間歩行距離のベースラインからの変化量を表 2.7.6.1-8 に、欠測補完の方法を LOCF 法および補完なしに変更したピーク時 6 分間歩行距離の測定値および 16 週時におけるベースラインからの変化量をそれぞれ表 2.7.6.1-9 および表 2.7.6.1-10 に示した。また、16 週時におけるピーク時 6 分間歩行距離のベースラインからの変化量に関する部分集団解析のフォレストプロットを図 2.7.6.1-2 に、部分集団解析の結果を付表 2.7.6.1-1～付表 2.7.6.1-8 に示した。

ベースラインにおける 6 分間歩行距離（中央値）は、MD-711 群およびプラセボ群（以下同順）で、それぞれ 256.0 m および 260.0 m であった。

16 週時におけるピーク時 6 分間歩行距離のベースラインからの変化量（中央値）は、それぞれ 6.0 m および−9.0 m であった。Hodges-Lehmann 法に基づく中央値の両群間の差［両側 95%信頼区間］は 21.0 m［7.0, 37.0 m］であり、プラセボ群と比較して MD-711 群で統計学的に有意に大きかった（ノンパラメトリック ANCOVA、p=0.0043）。また、MMRM 解析に基づく調整済み平均値の両群間の差［両側 95%信頼区間］は 31.12 m［16.85, 45.39 m］であり、プラセボ群と比較して MD-711 群で統計学的に有意に大きかった（MMRM 解析、p<0.0001）。

表 2.7.6.1-7 ピーク時 6 分間歩行距離の測定値および 16 週時におけるベースラインからの変化量（m）（ITT）

変数	評価時期	投与群	例数	平均値	標準偏差	最小値	25%点	中央値	75%点	最大値	中央値の両群間の差[a]	両側 95%信頼区間		検定
												下限	上限	p 値[b]
測定値	ベースライン	MD-711 群	163	254.1	102.4	100	159.0	256.0	317.0	538	-	-	-	-
		プラセボ群	163	265.1	93.1	30	195.0	260.0	323.0	505				
	16 週時[c]	MD-711 群	163	238.2	137.0	0	162.0	255.0	327.0	521	-	-	-	-
		プラセボ群	163	226.3	137.9	0	122.0	240.0	324.0	549				
変化量	16 週時[c]	MD-711 群	163	−15.9	104.6	−396	−24.0	6.0	44.0	183	21.0	7.0	37.0	0.0043
		プラセボ群	163	−38.8	105.7	−426	−73.0	−9.0	19.0	179				

a：Hodges-Lehmann 法による推定値
b：ベースラインの 6 分間歩行距離(カテゴリ)を調整因子としたノンパラメトリック ANCOVA
c：データを欠測した場合、6 分間歩行試験未実施の理由が死亡、または間質性肺疾患もしくは肺高血圧症の悪化に伴うものである場合、測定値を 0 m(最悪値)で補完した。その他の場合は LOCF 法(代入可能なデータがない場合、BOCF 法)で補完した。
Source：資料番号 5.3.5.1.1 Table 11-3 より作成

表 2.7.6.1-8 16 週時におけるピーク時 6 分間歩行距離のベースラインからの変化量（m）（MMRM 解析）（ITT）

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	上限	検定 p 値
変化量	16 週時	MD-711 群	121	21.08	31.12	16.85	45.39	<0.0001
		プラセボ群	120	−10.04				

4 週時、8 週時、12 週時および 16 週時における 6 分間歩行距離のベースラインからの変化量を従属変数、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 6 分間歩行距離を共変量とした。被験者内誤差の分散共分散構造は無構造を仮定した。

Source：資料番号 5.3.5.1.1 Table 11-4 より作成

表 2.7.6.1-9 ピーク時 6 分間歩行距離の測定値および 16 週時におけるベースラインからの変化量（m）（欠測補完：LOCF 法）（ITT）

変数	評価時期	投与群	例数	平均値	標準偏差	最小値	25%点	中央値	75%点	最大値	中央値の両群間の差 [a]	両側 95% 信頼区間 下限	上限	検定 p 値 [b]
測定値	ベースライン	MD-711 群	163	254.1	102.4	100	159.0	256.0	317.0	538	-	-	-	-
		プラセボ群	163	265.1	93.1	30	195.0	260.0	323.0	505				
	16 週時 [c]	MD-711 群	163	270.3	101.6	76	183.0	267.0	335.0	521	-	-	-	-
		プラセボ群	163	253.8	111.5	3	170.0	248.0	331.0	549				
変化量	16 週時 [c]	MD-711 群	163	16.2	50.8	−165	−9.0	8.0	46.0	183	21.0	10.0	33.0	0.0001
		プラセボ群	163	−11.3	64.1	−269	−42.0	0.0	20.0	179				

a：Hodges-Lehmann 法による推定値

b：ベースラインの 6 分間歩行距離(カテゴリ)を調整因子としたノンパラメトリック ANCOVA

c：データを欠測した場合、LOCF 法(代入可能なデータがない場合、BOCF 法)で補完した。

Source：資料番号 5.3.5.1.1 Table 14.2.1.3 より作成

表 2.7.6.1-10 ピーク時 6 分間歩行距離の測定値および 16 週時におけるベースラインからの変化量（m）（欠測補完：補完なし）（ITT）

変数	評価時期	投与群	例数	平均値	標準偏差	最小値	25%点	中央値	75%点	最大値	中央値の両群間の差 [a]	両側 95% 信頼区間 下限	上限	検定 p 値 [b]
測定値	ベースライン	MD-711 群	163	254.1	102.4	100	159.0	256.0	317.0	538	-	-	-	-
		プラセボ群	163	265.1	93.1	30	195.0	260.0	323.0	505				
	16 週時	MD-711 群	121	280.6	97.7	91	198.0	274.0	339.0	518	-	-	-	-
		プラセボ群	120	264.6	112.7	24	181.5	263.0	332.5	549				
変化量	16 週時	MD-711 群	121	24.5	47.8	−130	−3.0	20.0	54.0	183	26.0	13.0	40.0	0.0004
		プラセボ群	120	−5.9	65.5	−269	−42.0	0.0	33.5	179				

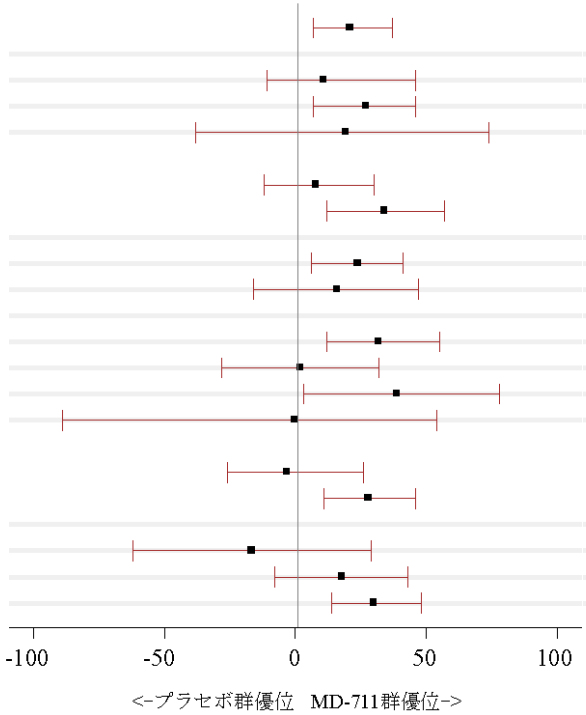
a：Hodges-Lehmann 法による推定値

b：ベースラインの 6 分間歩行距離(カテゴリ)を調整因子としたノンパラメトリック ANCOVA

Source：資料番号 5.3.5.1.1 Table 14.2.1.5 より作成

図 2.7.6.1-2　16 週時におけるピーク時 6 分間歩行距離のベースラインからの変化量に関する部分集団解析のフォレストプロット（m）（ITT）

部分集団	MD-711群 例数	プラセボ群	中央値の両群間の差［両側95%信頼区間］(Hodges-Lehmann法)	p値[a]
全体	163	163	21.0 [7.0, 37.0]	0.0043
年齢区分別				
65歳未満	64	48	11.0 [-11.0, 46.0]	0.3203
65歳以上80歳未満	83	100	27.0 [7.0, 46.0]	0.0111
80歳以上	16	15	19.5 [-38.0, 74.0]	0.9457
性別				
男性	78	95	8.0 [-12.0, 30.0]	0.4877
女性	85	68	34.0 [12.0, 57.0]	0.0010
ベースラインの6分間歩行距離区分別				
350 m以下	136	133	24.0 [6.0, 41.0]	0.0084
350 m超	27	30	16.0 [-16.0, 47.0]	0.2697
間質性肺疾患の臨床分類別				
特発性間質性肺炎	65	81	32.0 [12.0, 55.0]	0.0030
CPFE	42	40	2.0 [-28.0, 32.0]	0.8742
膠原病に伴う間質性肺疾患	40	32	39.0(3.0, 78.0)	0.0317
その他	16	10	0.0 [-89.0, 54.0]	0.3607
ベースラインのPVR区分別				
4 Wood単位未満	32	34	-3.0 [-26.0, 26.0]	0.7345
4 Wood単位以上	131	129	28.0 [11.0, 46.0]	0.0019
治験薬の最大1回投与量区分別				
4-6吸入	6	2	-16.5 [-62.0, 29.0]	0.8481
7-9吸入	37	24	18.0 [-8.0, 43.0]	0.2875
10吸入以上	78	94	30.0 [14.0, 48.0]	0.0006



2.7.6.1.2.2.2 副次エンドポイント

2.7.6.1.2.2.2.1 8 週時および 16 週時における NT-proBNP 濃度のベースラインからの変化

NT-proBNP 濃度の測定値ならびに 8 週時および 16 週時におけるベースラインからの変化量を表 2.7.6.1-11 に、8 週時および 16 週時におけるベースラインからの変化倍率を表 2.7.6.1-12 に、MMRM 解析に基づく 8 週時および 16 週時における NT-proBNP 濃度のベースラインからの変化倍率を表 2.7.6.1-13 に示した。なお、8 週時における NT-proBNP 濃度のベースラインからの変化は、有効性評価におけるその他のエンドポイントであった。

ベースラインにおける NT-proBNP 濃度（平均値 ± 標準偏差）は、MD-711 群およびプラセボ群（以下同順）で、それぞれ 1857.53 ± 3186.60 pg/mL および 1808.86 ± 3150.52 pg/mL であった。

NT-proBNP 濃度のベースラインからの変化量（平均値 ± 標準偏差）は、8 週時がそれぞれ −480.81 ± 1659.28 pg/mL および 604.05 ± 3220.46 pg/mL 、16 週時がそれぞれ −396.35 ± 1904.90 pg/mL および 1453.95 ± 7296.20 pg/mL であった。

NT-proBNP 濃度のベースラインからの変化倍率について、対数変換後、ANCOVA による解析を行った。NT-proBNP 濃度のベースラインからの変化率 [a] の ANCOVA に基づく調整済み平均値は、8 週時がそれぞれ−16.81%および 10.27%、16 週時がそれぞれ−14.68%および 37.88%であった。調整済み平均値の両群間の比［両側 95%信頼区間］は、8 週時および 16 週時でそれぞれ 0.7545［0.6445, 0.8832］および 0.6188［0.5165, 0.7414］であり（ANCOVA、p=0.0005 および p<0.0001）、NT-proBNP 濃度は、プラセボ群と比較して MD-711 群でそれぞれ 24.55%および 38.12%減少した。また、MMRM 解析に基づく調整済み平均値の両群間の比［両側 95%信頼区間］は、8 週時および 16 週時でそれぞれ 0.74［0.62, 0.88］および 0.58［0.47, 0.72］であり（MMRM 解析、p=0.0007 および p<0.0001）、NT-proBNP 濃度は、プラセボ群と比較して MD-711 群でそれぞれ 26%および 42%減少した。

a：(変化倍率 − 1) × 100

表 2.7.6.1-11 NT-proBNP 濃度の測定値ならびに 8 週時および 16 週時におけるベースラインからの変化量（ITT）

変数	評価時期	投与群	例数 [a]	平均値 (標準偏差)	幾何平均値 (標準偏差)	最小値	25%点	中央値	75%点	最大値
測定値 (pg/mL)	ベースライン [b]	MD-711 群	156	1857.53 (3186.60)	579.48 (5.16)	10.2	160.15	550.50	2118.75	21,942.0
		プラセボ群	160	1808.86 (3150.52)	544.05 (4.95)	23.0	191.55	420.80	2106.05	16,297.0
	8 週時	MD-711 群	156	1376.72 (2099.32)	481.00 (4.86)	10.2	118.70	485.65	1915.35	13,797.0
		プラセボ群	160	2412.91 (4841.95)	601.23 (5.71)	10.2	159.30	528.40	2347.60	40,511.0
	16 週時	MD-711 群	156	1461.17 (2281.15)	492.79 (4.86)	10.2	144.90	454.25	1957.75	11,534.0
		プラセボ群	160	3262.81 (8515.80)	752.52 (5.72)	22.4	211.90	590.30	2737.45	92,852.0
変化量 (pg/mL)	8 週時	MD-711 群	156	−480.81 (1659.28)	-	−9704.2	−469.95	−11.25	42.40	3757.0
		プラセボ群	160	604.05 (3220.46)	-	−5483.3	−52.33	0.00	317.40	34,807.3
	16 週時	MD-711 群	156	−396.35 (1904.90)	-	−11,433.0	−366.55	−22.65	74.35	5373.1
		プラセボ群	160	1453.95 (7296.20)	-	−5483.3	−33.90	20.65	829.70	87,148.3

a：ベースラインの測定値を有する被験者を対象とした。8 週時および 16 週時の測定値を有さない場合、LOCF 法(代入可能なデータがない場合、BOCF 法)による補完を行った。

b：MD-711 群の 3 例は定量下限未満(<20.3 pg/mL)であり、定量下限値の半分の 10.15 pg/mL として取り扱った。プラセボ群の 2 例は治験薬投与開始後に採血した。

Source：資料番号 5.3.5.1.1 Table 11-5 より作成

表 2.7.6.1-12 8 週時および 16 週時における NT-proBNP 濃度のベースラインからの変化倍率（ITT）

変数	評価時期	投与群	例数 [a]	調整済み平均値 [b] (標準誤差)	調整済み平均値の両群間の比 [b] (標準誤差)	両側 95% 信頼区間 [b] 下限	両側 95% 信頼区間 [b] 上限	検定 p 値 [b]
変化倍率	8 週時	MD-711 群	156	0.8319 (1.05862)	0.7545 (1.08336)	0.6445	0.8832	0.0005
		プラセボ群	160	1.1027 (1.05786)				
	16 週時	MD-711 群	156	0.8532 (1.06754)	0.6188 (1.09621)	0.5165	0.7414	<0.0001
		プラセボ群	160	1.3788 (1.06666)				

a：ベースラインの測定値を有する被験者を対象とした。8 週時および 16 週時の測定値を有さない場合、LOCF 法(代入可能なデータがない場合、BOCF 法)による補完を行った。

b：各評価時期における NT-proBNP 濃度のベースラインからの変化倍率(対数変換値)を従属変数、投与群を固定効果、ベースラインの NT-proBNP 濃度(対数変換値)を共変量とした ANCOVA

Source：資料番号 5.3.5.1.1 Table 11-5 より作成

表 2.7.6.1-13 8 週時および 16 週時における NT-proBNP 濃度のベースラインからの変化倍率（MMRM 解析）（ITT）

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比	両側 95%信頼区間 下限	上限	検定 p 値
変化倍率	8 週時	MD-711 群	145	0.82	0.74	0.62	0.88	0.0007
		プラセボ群	140	1.12				
	16 週時	MD-711 群	123	0.85	0.58	0.47	0.72	<0.0001
		プラセボ群	127	1.46				

各評価時期における NT-proBNP 濃度のベースラインからの変化倍率(対数変換値)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 NT-proBNP 濃度(自然対数変換値)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。
Source：資料番号 5.3.5.1.1 Table 11-6 より作成

2.7.6.1.2.2.2.2 臨床症状悪化までの時間

臨床症状悪化の集計結果を表 2.7.6.1-14 に、臨床症状悪化までの時間を表 2.7.6.1-15 に、臨床症状悪化までの時間の Kaplan-Meier プロットを図 2.7.6.1-3 に示した。

臨床症状悪化は、MD-711 群およびプラセボ群（以下同順）で、それぞれ 37 例（22.7%）および 54 例（33.1%）に認められた。Kaplan-Meier 推定に基づく臨床症状悪化までの時間は、プラセボ群と比較して MD-711 群で延長した（層別 log-rank 検定、p=0.0410）。比例ハザードモデルに基づく両群間のハザード比［両側 95%信頼区間］は 0.61［0.40, 0.92］であり（p=0.0202）、臨床症状悪化の発現リスクはプラセボ群と比較して MD-711 群で 39%低下した。

イベントの種類別では、「6 分間歩行距離が 2 回連続で 15%を超えて短縮した場合」の発現例数がそれぞれ 13 例（8.0%）および 26 例（16.0%）、「心肺症状悪化のための入院」の発現例数がそれぞれ 18 例（11.0%）および 24 例（14.7%）であり、プラセボ群と比較して MD-711 群で少なかった。「死亡」および「肺移植」の発現例数は、両群間で同数または大きく異ならなかった。

表 2.7.6.1-14 臨床症状悪化の集計結果（ITT）

イベントの種類	MD-711 群 (163 例) 発現例数	発現率 (%)	プラセボ群 (163 例) 発現例数	発現率 (%)
全体	37	(22.7)	54	(33.1)
心肺症状悪化のための入院	18	(11.0)	24	(14.7)
6 分間歩行距離が 2 回連続で 15%を超えて短縮した場合	13	(8.0)	26	(16.0)
死亡(原因は問わない)	4	(2.5)	4	(2.5)
肺移植	2	(1.2)	0	

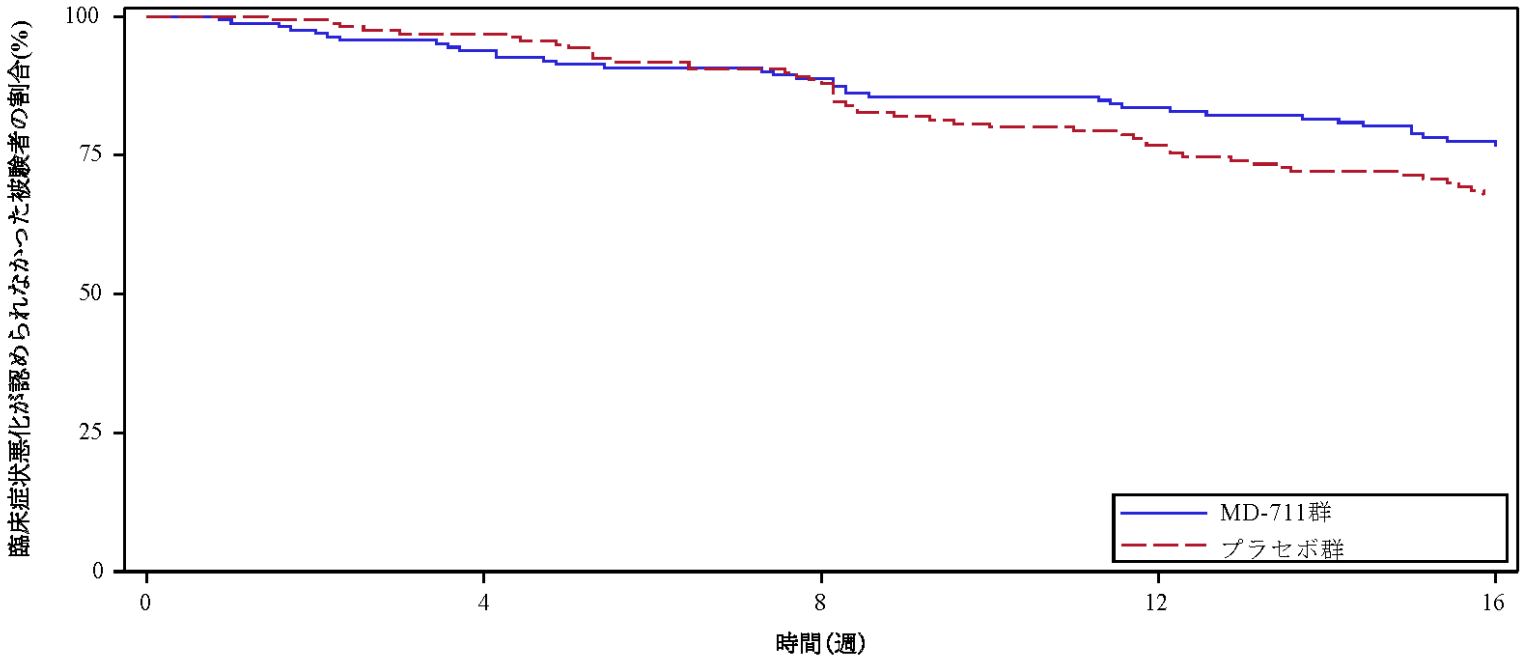
同一被験者内でイベントが複数件発現している場合、初発のイベントを対象とした。
Source：資料番号 5.3.5.1.1 Table 11-7 より作成

表 2.7.6.1-15 臨床症状悪化までの時間（週）（ITT）

投与群	例数	中央値[a]	中央値の両側 95%信頼区間[a]		検定	両群間のハザード比[c]	ハザード比の両側 95%信頼区間[c]		検定
			下限	上限	p 値[b]		下限	上限	p 値[c]
MD-711 群	163	NC	NC	NC	0.0410	0.61	0.40	0.92	0.0202
プラセボ群	163	NC	16.7	NC					

イベントが発現せずに治験を中止した被験者は、最終来院までの期間で打ち切りと見なした。
イベントが発現していない被験者は、治験参加終了日までの期間で打ち切りと見なした。
NC：推定不可
a：Kaplan-Meier 推定値
b：ベースラインの 6 分間歩行距離(カテゴリ)による層別 log-rank 検定
c：投与群およびベースラインの 6 分間歩行距離(連続量)を説明変数とした比例ハザードモデル
Source：資料番号 5.3.5.1.1 Table 11-7 より作成

図 2.7.6.1-3　臨床症状悪化までの時間の Kaplan-Meier プロット（ITT）



リスク人数

MD-711群	163	151	138	127	93
プラセボ群	163	152	136	116	87

Source：資料番号 5.3.5.1.1 Figure 11-2 より作成

2.7.6.1.2.2.2.3 4 週時、8 週時および 12 週時におけるピーク時 6 分間歩行距離のベースラインからの変化量

ピーク時 6 分間歩行距離の測定値ならびに 4 週時、8 週時および 12 週時におけるベースラインからの変化量を表 2.7.6.1-16 に、MMRM 解析に基づく 4 週時、8 週時および 12 週時におけるベースラインからの変化量を表 2.7.6.1-17 に示した。なお、4 週時および 8 週時におけるピーク時 6 分間歩行距離のベースラインからの変化量は、有効性評価におけるその他のエンドポイントであった。

ピーク時 6 分間歩行距離のベースラインからの変化量（中央値）は、MD-711 群およびプラセボ群（以下同順）で、4 週時がそれぞれ 2.0 m および 0.0 m、8 週時がそれぞれ 0.0 m および −3.0 m、12 週時がそれぞれ 8.0 m および−3.0 m であった。Hodges-Lehmann 法に基づく中央値の両群間の差［両側 95%信頼区間］は、4 週時、8 週時および 12 週時でそれぞれ 4.0 m［−4.0, 12.0 m］、15.0 m［4.0, 26.0 m］および 20.0 m［7.0, 34.0 m］であり、8 週時および 12 週時では、プラセボ群と比較して MD-711 群で大きかった（ノンパラメトリック ANCOVA、p=0.0104 および p=0.0041）。また、MMRM 解析に基づく調整済み平均値の両群間の差［両側 95%信頼区間］は、4 週時、8 週時および 12 週時でそれぞれ 5.32 m［−5.61, 16.25 m］、24.13 m［11.48, 36.79 m］および 31.29 m［17.37, 45.21 m］であり、8 週時および 12 週時では、プラセボ群と比較して MD-711 群で大きかった（MMRM 解析、p=0.0002 および p<0.0001）。

表 2.7.6.1-16 ピーク時 6 分間歩行距離の測定値ならびに
4 週時、8 週時および 12 週時におけるベースラインからの変化量（m）（ITT）

変数	評価時期	投与群	例数	平均値	標準偏差	最小値	25%点	中央値	75%点	最大値	中央値の両群間の差[a]	両側 95% 信頼区間 下限	上限	検定 p 値[b]
測定値	ベースライン	MD-711 群	163	254.1	102.4	100	159.0	256.0	317.0	538	-	-	-	-
		プラセボ群	163	265.1	93.1	30	195.0	260.0	323.0	505				
	4 週時[c]	MD-711 群	163	246.3	113.3	0	171.0	245.0	315.0	546	-	-	-	-
		プラセボ群	163	259.7	108.7	0	177.0	269.0	333.0	624				
	8 週時[c]	MD-711 群	163	243.3	124.5	0	164.0	255.0	314.0	548	-	-	-	-
		プラセボ群	163	237.2	126.7	0	171.0	248.0	315.0	519				
	12 週時[c]	MD-711 群	163	243.2	133.4	0	168.0	245.0	334.0	538	-	-	-	-
		プラセボ群	163	231.0	131.1	0	152.0	244.0	309.0	515				
変化量	4 週時[c]	MD-711 群	163	−7.7	69.7	−341	−26.0	2.0	29.0	177	4.0	−4.0	12.0	0.3945
		プラセボ群	163	−5.4	51.5	−274	−24.0	0.0	17.0	258				
	8 週時[c]	MD-711 群	163	−10.7	89.2	−361	−21.0	0.0	36.0	196	15.0	4.0	26.0	0.0104
		プラセボ群	163	−27.9	85.6	−351	−42.0	−3.0	16.0	170				
	12 週時[c]	MD-711 群	163	−10.9	97.2	−360	−33.0	8.0	37.0	192	20.0	7.0	34.0	0.0041
		プラセボ群	163	−34.1	93.6	−369	−54.0	−3.0	20.0	152				

a：Hodges-Lehmann 法による推定値
b：ベースラインの 6 分間歩行距離(カテゴリ)を調整因子としたノンパラメトリック ANCOVA
c：データを欠測した場合、6 分間歩行試験未実施の理由が死亡、または間質性肺疾患もしくは肺高血圧症の悪化に伴うものである場合、測定値を 0 m(最悪値)で補完した。その他の場合は LOCF 法(代入可能なデータがない場合、BOCF 法)で補完した。
Source：資料番号 5.3.5.1.1 Table 11-8 および Table 14.2.4.2 より作成

表 2.7.6.1-17 4 週時、8 週時および 12 週時におけるピーク時 6 分間歩行距離の
ベースラインからの変化量（m）（MMRM 解析）（ITT）

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	上限	検定 p 値
変化量	4 週時	MD-711 群	148	2.80	5.32	−5.61	16.25	0.3389
		プラセボ群	148	−2.52				
	8 週時	MD-711 群	132	14.69	24.13	11.48	36.79	0.0002
		プラセボ群	131	−9.45				
	12 週時	MD-711 群	125	18.77	31.29	17.37	45.21	<0.0001
		プラセボ群	121	−12.52				

Source：資料番号 5.3.5.1.1 Table 14.2.1.8 より作成

2.7.6.1.2.2.2.4 15 週時におけるトラフ時 6 分間歩行距離のベースラインからの変化量

トラフ時 6 分間歩行距離の測定値および 15 週時におけるベースラインからの変化量を表 2.7.6.1-18 に示した。

15 週時におけるトラフ時 6 分間歩行距離のベースラインからの変化量（中央値）は、MD-711 群およびプラセボ群で、それぞれ 0.0 m および−9.0 m であった。Hodges-Lehmann 法に基づく中央値の両群間の差［両側 95%信頼区間］は 15.0 m［0.0, 29.0 m］であり、プラセボ群と比較して MD-711 群で大きかった（ノンパラメトリック ANCOVA、p=0.0432）。

表 2.7.6.1-18 トラフ時 6 分間歩行距離の測定値および
15 週時におけるベースラインからの変化量（m）（ITT）

変数	評価時期	投与群	例数	平均値	標準偏差	最小値	25%点	中央値	75%点	最大値	中央値の両群間の差 [a]	両側 95% 信頼区間		検定
												下限	上限	p 値 [b]
測定値	ベースライン	MD-711 群	163	254.1	102.4	100	159.0	256.0	317.0	538	-	-	-	-
		プラセボ群	163	265.1	93.1	30	195.0	260.0	323.0	505				
	15 週時 [c]	MD-711 群	163	225.4	141.9	0	128.0	238.0	324.0	538	-	-	-	-
		プラセボ群	163	217.4	135.8	0	120.0	240.0	304.0	524				
変化量	15 週時 [c]	MD-711 群	163	−28.7	103.0	−396	−42.0	0.0	24.0	144	15.0	0.0	29.0	0.0432
		プラセボ群	163	−47.7	104.1	−369	−81.0	−9.0	11.0	180				

a：Hodges-Lehmann 法による推定値
b：ベースラインの 6 分間歩行距離(カテゴリ)を調整因子としたノンパラメトリック ANCOVA
c：データを欠測した場合、6 分間歩行試験未実施の理由が死亡、または間質性肺疾患もしくは肺高血圧症の悪化に伴うものである場合、測定値を 0 m(最悪値)で補完した。その他の場合は BOCF 法で補完した。
Source：資料番号 5.3.5.1.1 Table 11-10 より作成

2.7.6.1.2.2.3 その他のエンドポイント

2.7.6.1.2.2.3.1 16 週時における SGRQ のベースラインからの変化量

SGRQ のスコアおよび 16 週時におけるベースラインからの変化量を表 2.7.6.1-19 に示した。

ベースラインにおける SGRQ の総スコア（平均値 ± 標準偏差）は、MD-711 群およびプラセボ群（以下同順）で、それぞれ 57.17 ± 15.77 および 57.67 ± 15.78 であった。

16 週時における SGRQ の総スコア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−1.25 ± 10.99 および−0.18 ± 10.72 であり、統計学的に有意な差は認められなかったものの、プラセボ群と比較して MD-711 群で改善方向を示した。また、総スコアが 4 以上改善した被験者の割合は、それぞれ 36.4%（52/143 例）および 35.1%（47/134 例）であった。

16 週時における SGRQ の症状（Symptoms）、活動（Activity）および衝撃（Impacts）の各スコアのベースラインからの変化量についても、総スコアと同様に、プラセボ群と比較して MD-711 群で改善方向を示した。

表 2.7.6.1-19 SGRQ スコアおよび 16 週時におけるベースラインからの変化量（ITT）

評価項目		評価時期	投与群	例数[a]	平均値	標準偏差	最小値	25%点	中央値	75%点	最大値	調整済み平均値[b](標準誤差)	調整済み平均値の両群間の差[b](標準誤差)	両側 95% 信頼区間[b] 下限	両側 95% 信頼区間[b] 上限	検定 p 値[b]	スコアが 4 以上改善した例数(%)	検定 p 値[c]
スコア	総スコア	ベースライン	MD-711 群	143	57.17	15.77	14.7	45.60	59.80	67.90	94.9	-					-	
			プラセボ群	134	57.67	15.78	18.4	46.50	56.30	70.70	88.6	-	-	-	-	-	-	-
		16 週時	MD-711 群	143	55.91	17.07	3.5	40.50	56.30	67.00	92.0	-					-	
			プラセボ群	134	57.49	15.33	16.9	46.80	55.50	69.70	96.5	-	-	-	-	-	-	-
	症状(Symptoms)	ベースライン	MD-711 群	146	54.47	19.49	0.0	43.20	53.05	68.20	100.0	-					-	
			プラセボ群	138	55.86	18.80	5.9	42.60	57.00	71.90	92.8	-	-	-	-	-	-	-
		16 週時	MD-711 群	146	52.98	20.53	0.0	42.30	54.15	66.00	100.0	-					-	
			プラセボ群	138	55.93	19.69	0.0	42.10	58.30	72.10	100.0	-	-	-	-	-	-	-
	活動(Activity)	ベースライン	MD-711 群	146	79.20	14.61	23.7	72.30	85.35	92.50	100.0	-					-	
			プラセボ群	135	78.82	14.22	43.4	67.00	79.90	92.50	100.0	-	-	-	-	-	-	-
		16 週時	MD-711 群	146	77.53	16.45	0.0	66.30	79.70	92.50	100.0	-					-	
			プラセボ群	135	79.10	13.39	41.8	72.80	79.70	92.50	100.0	-	-	-	-	-	-	-
	衝撃(Impacts)	ベースライン	MD-711 群	143	44.79	19.86	9.1	28.60	45.00	58.10	94.1	-					-	
			プラセボ群	136	45.56	19.92	3.6	30.50	42.70	60.65	86.5	-	-	-	-	-	-	-
		16 週時	MD-711 群	143	44.24	20.63	3.3	27.20	43.10	59.60	91.4	-					-	
			プラセボ群	136	45.98	20.06	0.0	31.90	43.75	60.95	100.0	-	-	-	-	-	-	-
変化量	総スコア	16 週時	MD-711 群	143	−1.25	10.99	−40.4	−7.10	−0.70	5.20	29.0	−1.30(0.87)					52(36.4)	
			プラセボ群	134	−0.18	10.72	−31.9	−6.50	0.10	6.10	33.3	−0.13(0.90)	−1.18(1.25)	−3.63	1.28	0.3470	47(35.1)	0.8230
	症状(Symptoms)	16 週時	MD-711 群	146	−1.49	16.88	−58.1	−10.30	−0.90	7.70	42.1	−1.72(1.31)					-	
			プラセボ群	138	0.07	17.50	−52.4	−10.00	−0.80	11.20	44.2	0.32(1.35)	−2.04(1.88)	−5.75	1.67	0.2795	-	-
	活動(Activity)	16 週時	MD-711 群	146	−1.67	9.92	−26.9	−6.70	0.00	6.10	21.5	−1.63(0.84)					-	
			プラセボ群	135	0.28	11.47	−31.2	−6.70	0.00	6.60	45.3	0.23(0.88)	−1.86(1.22)	−4.25	0.53	0.1270	-	-
	衝撃(Impacts)	16 週時	MD-711 群	143	−0.55	15.69	−67.2	−8.60	−0.30	8.00	42.8	−0.65(1.20)					-	
			プラセボ群	136	0.42	14.82	−40.1	−9.25	1.60	10.35	45.6	0.52(1.23)	−1.18(1.71)	−4.55	2.20	0.4937	-	-

a：ベースラインおよび 16 週時のスコアを有する被験者を対象とした。
b：16 週時における各スコアのベースラインからの変化量を従属変数、投与群を固定効果、ベースラインの各スコアを共変量とした ANCOVA
c：カイ 2 乗検定
Source：資料番号 5.3.5.1.1 Table 14.2.6.1、Table 14.2.6.2、Table 14.2.6.3 および Table 14.2.6.4 より作成

2.7.6.1.2.2.3.2 4 週時、8 週時、12 週時および 16 週時における DSP のベースラインからの変化量

DSP の算出値ならびに 4 週時、8 週時、12 週時および 16 週時における DSP のベースラインからの変化量を表 2.7.6.1-20 に示した。

ベースラインにおける DSP（平均値 ± 標準偏差）は、MD-711 群およびプラセボ群（以下同順）で、それぞれ 208.140 ± 81.130 m%および 218.247 ± 77.405 m%であった。

DSP のベースラインからの変化量（平均値 ± 標準偏差）は、4 週時がそれぞれ −4.909 ± 46.118 m%および 1.310 ± 39.374 m%、8 週時がそれぞれ 7.265 ± 47.948 m%および −4.975 ± 45.047 m%、12 週時がそれぞれ 13.934 ± 49.373 m%および−5.069 ± 46.094 m%、16 週時がそれぞれ 7.607 ± 45.680 m%および−4.803 ± 53.026 m%であった。また、ANCOVA に基づく調整済み平均値は、4 週時がそれぞれ−5.3 m%および 1.8 m%、8 週時がそれぞれ 6.5 m%および −4.1 m%、12 週時がそれぞれ 13.1 m%および−4.2 m%、16 週時がそれぞれ 7.2 m%および−4.3 m%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、4 週時、8 週時、12 週時および 16 週時でそれぞれ−7.08 m%［−18.32, 4.16 m%］、10.57 m%［−1.90, 23.04 m%］、17.34 m%［4.74, 29.95 m%］および 11.51 m%［−1.33, 24.35 m%］であり、12 週時では、プラセボ群と比較して MD-711 群で増加した（ANCOVA、p=0.0072）。

表 2.7.6.1-20　DSP の算出値ならびに 4 週時、8 週時、12 週時および 16 週時におけるベースラインからの変化量（m%）（ITT）

変数	評価時期	投与群	例数 [a]	平均値	標準偏差	最小値	25%点	中央値	75%点	最大値	調整済み平均値 [b] (標準誤差)	調整済み平均値の両群間の差 [b] (標準誤差)	両側 95% 信頼区間 [b] 下限	上限	検定 p 値 [b]
算出値	ベースライン	MD-711 群	118	208.140	81.130	77.04	150.060	201.320	256.750	421.07	-	-	-	-	-
		プラセボ群	109	218.247	77.405	63.00	170.800	215.760	268.800	417.35	-				
	4 週時	MD-711 群	115	204.580	80.179	37.40	144.480	192.760	255.150	409.92	-	-	-	-	-
		プラセボ群	105	218.463	83.387	32.94	168.300	226.400	261.000	461.10	-				
	8 週時	MD-711 群	111	216.311	78.844	76.38	151.200	208.800	271.040	476.76	-	-	-	-	-
		プラセボ群	99	216.885	84.540	30.66	164.340	216.630	265.720	415.20	-				
	12 週時	MD-711 群	112	222.689	81.534	47.45	157.600	215.400	271.950	454.08	-	-	-	-	-
		プラセボ群	105	216.846	83.110	42.70	158.400	214.970	256.080	423.30	-				
	16 週時	MD-711 群	118	215.747	79.959	62.79	149.600	204.400	268.730	435.12	-	-	-	-	-
		プラセボ群	109	213.445	94.475	17.08	148.800	211.560	279.000	472.14	-				
変化量	4 週時	MD-711 群	115	−4.909	46.118	−183.96	−29.610	−4.710	23.050	122.16	−5.3(3.9)	−7.08(5.7)	−18.32	4.16	0.2155
		プラセボ群	105	1.310	39.374	−85.82	−18.600	2.830	18.080	189.42	1.8(4.1)				
	8 週時	MD-711 群	111	7.265	47.948	−176.20	−20.900	3.610	32.830	135.40	6.5(4.3)	10.57(6.3)	−1.90	23.04	0.0962
		プラセボ群	99	−4.975	45.047	−194.47	−25.140	−2.900	19.150	129.60	−4.1(4.6)				
	12 週時	MD-711 群	112	13.934	49.373	−93.98	−18.830	16.680	44.525	129.72	13.1(4.4)	17.34(6.4)	4.74	29.95	0.0072
		プラセボ群	105	−5.069	46.094	−144.55	−31.680	−2.850	20.520	123.12	−4.2(4.6)				
	16 週時	MD-711 群	118	7.607	45.680	−217.26	−12.960	8.385	34.890	117.42	7.2(4.5)	11.51(6.5)	−1.33	24.35	0.0787
		プラセボ群	109	−4.803	53.026	−184.85	−38.180	−1.950	32.000	129.28	−4.3(4.7)				

a：ベースラインおよび 16 週時の算出値を有する被験者を対象とした。

b：各評価時期における DSP のベースラインからの変化量を従属変数、投与群を固定効果、ベースラインの DSP を共変量とした ANCOVA

Source：資料番号 5.3.5.1.1 Table 14.2.7 より作成

2.7.6.1.2.2.3.3 間質性肺疾患増悪までの時間

間質性肺疾患増悪までの時間を表 2.7.6.1-21 に、間質性肺疾患増悪までの時間の Kaplan-Meier プロットを図 2.7.6.1-4 に示した。

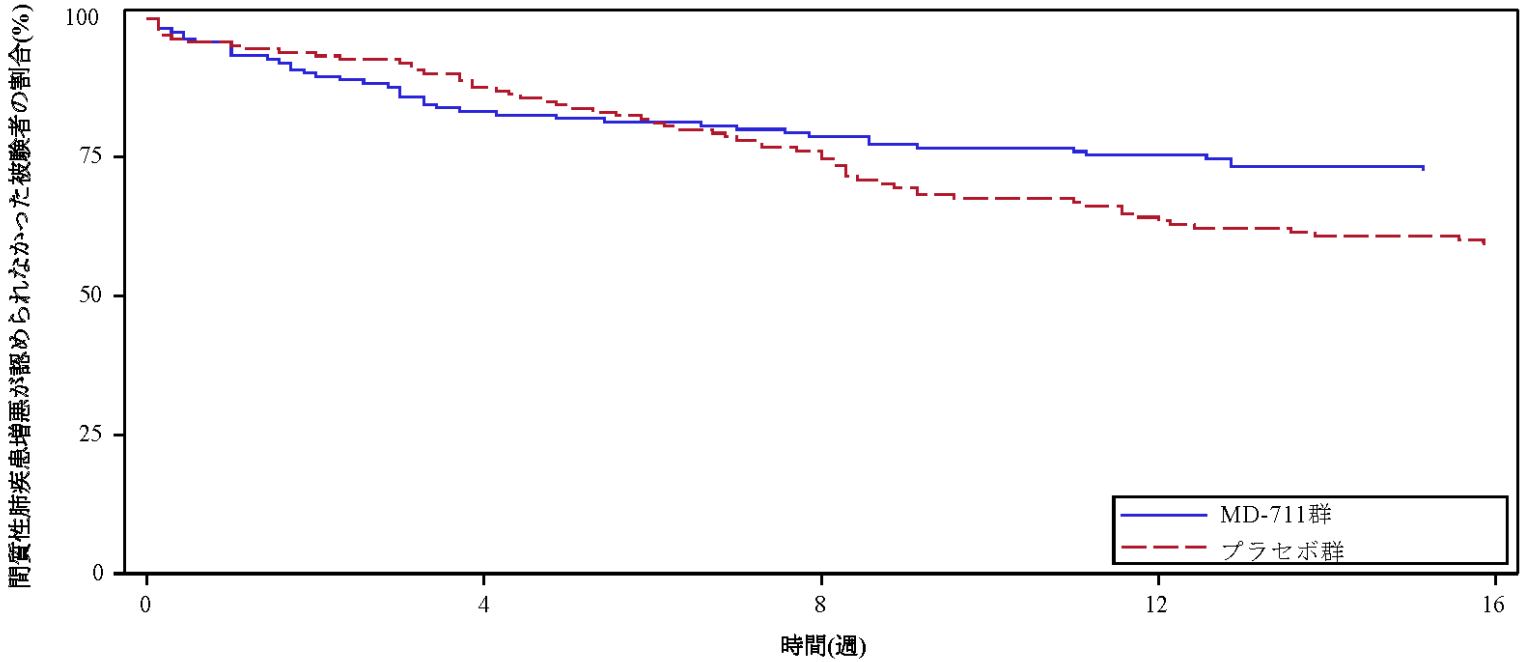
間質性肺疾患増悪は、MD-711 群およびプラセボ群で、それぞれ 43 例（26.4%）および 63 例（38.7%）に認められ、プラセボ群と比較して MD-711 群で低値であった（カイ二乗検定、p=0.0180）。Kaplan-Meier 推定に基づく間質性肺疾患増悪までの時間は、プラセボ群と比較して MD-711 群で延長した（層別 log-rank 検定、p=0.0396）。比例ハザードモデルに基づく両群間のハザード比［両側 95%信頼区間］は 0.66［0.45, 0.97］であり（p=0.0338）、間質性肺疾患増悪の発現リスクはプラセボ群と比較して MD-711 群で 34%低下した。

表 2.7.6.1-21 間質性肺疾患増悪までの時間（週）（ITT）

投与群	例数	発現例数	発現率 (%)	検定	間質性肺疾患増悪までの時間(週)							
					中央値 [b]	中央値の両側 95%信頼区間 [b]		検定	両群間のハザード比 [d]	ハザード比の両側 95%信頼区間 [d]		検定
				p 値 [a]		下限	上限	p 値 [c]		下限	上限	p 値 [d]
MD-711 群	163	43	(26.4)	0.0180	NC	NC	NC	0.0396	0.66	0.45	0.97	0.0338
プラセボ群	163	63	(38.7)		NC	NC	NC					

イベントが発現せずに治験を中止した被験者は、最終来院までの期間で打ち切りと見なした。
イベントが発現していない被験者は、治験参加終了日までの期間で打ち切りと見なした。
NC：推定不可
a：カイ二乗検定
b：Kaplan-Meier 推定値
c：ベースラインの 6 分間歩行距離(カテゴリ)による層別 log-rank 検定
d：投与群を固定効果、ベースラインの 6 分間歩行距離(連続量)を説明変数とした比例ハザードモデル
Source：資料番号 5.3.5.1.1 Table 11-11 より作成

図 2.7.6.1-4　間質性肺疾患増悪までの時間の Kaplan-Meier プロット（ITT）



リスク人数

MD-711群	163	132	119	111	85
プラセボ群	163	138	117	96	70

Source：資料番号 5.3.5.1.1 Figure 11-3 より作成

2.7.6.1.2.3 安全性

2.7.6.1.2.3.1 治験薬の曝露量

2.7.6.1.2.1.5 項参照。

2.7.6.1.2.3.2 有害事象の簡潔な要約

有害事象の簡潔な要約を表 2.7.6.1-22 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 2.7.6.1-22 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

2.7.6.1.2.3.3 比較的よくみられる有害事象

いずれかの群で発現率が 2%以上の有害事象を表 2.7.6.1-23 に、副作用を表 2.7.6.1-24 に示した。また、全有害事象の集計結果を付表 2.7.6.1-9 に、全副作用の集計結果を付表 2.7.6.1-10 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。これらの事象は、いずれも他のプロスタサイクリン経路を標的とした薬剤でも認められている事象または投与経路に特異的な事象であり、MD-711 の過去の臨床試験成績と矛盾しなかった。

表 2.7.6.1-23　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)
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)

表 2.7.6.1-23 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 (%)
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)

用語辞書：MedDRA/J Ver.26.0

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 2.7.6.1-24　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)

用語辞書：MedDRA/J Ver.26.0

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

2.7.6.1.2.3.4 死亡、その他の重篤な有害事象

2.7.6.1.2.3.4.1 死亡

死亡例の一覧を表 2.7.6.1-25 に、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 2.7.6.1-25 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)	[redacted]	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
	[redacted]	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
	[redacted]	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
	[redacted]	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
	[redacted]	男性	7	白人	原疾患悪化	肺炎、肺うっ血、疾患進行、呼吸不全

用語辞書：MedDRA/J Ver.26.0
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

2.7.6.1.2.3.4.2 重篤な有害事象

重篤な有害事象を表 2.7.6.1-26 に、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。

表 2.7.6.1-26 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)

表 2.7.6.1-26 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 (%)
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)
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)

用語辞書：MedDRA/J Ver.26.0

Source：資料番号 5.3.5.1.1 Table 14.3.1.5 より作成

2.7.6.1.2.3.5 その他の重要な有害事象

2.7.6.1.2.3.5.1 投与中止に至った有害事象

投与中止に至った有害事象を表 2.7.6.1-27 に、投与中止に至った有害事象の一覧を付表 2.7.6.1-13 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。

表 2.7.6.1-27 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)

用語辞書：MedDRA/J Ver.26.0

Source：資料番号 5.3.5.1.1 Table 14.3.1.8 より作成

2.7.6.1.2.3.5.2 重度の有害事象

重度の有害事象を表 2.7.6.1-28 に、重度の有害事象の一覧を付表 2.7.6.1-14 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。

表 2.7.6.1-28 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)

表 2.7.6.1-28 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 (%)
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)
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)

用語辞書：MedDRA/J Ver.26.0

Source：資料番号 5.3.5.1.1 Table 14.3.1.9 より作成

2.7.6.1.2.3.5.3 間質性肺疾患増悪に関する有害事象

間質性肺疾患増悪は、MD-711 群およびプラセボ群で、それぞれ 43 例（26.4%）および 63 例（38.7%）に認められ、プラセボ群と比較して MD-711 群で低値であった（カイ二乗検定、p=0.0180）。比例ハザードモデルに基づく間質性肺疾患増悪の発現リスクは、プラセボ群と比較して MD-711 群で 34%低下した（2.7.6.1.2.2.3.3 項参照）。

2.7.6.1.2.3.6 臨床検査値

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、平均値および中央値は、MD-711 群、プラセボ群ともに基準値範囲内で推移し、治験期間を通して意味のある変動および治験薬投与に関連すると考えられる変動は認められなかった。

個々の検査値についても、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。

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。

2.7.6.1.2.3.7 バイタルサイン

バイタルサイン（収縮期血圧および拡張期血圧、心拍数、呼吸数、体温、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。

2.7.6.1.2.3.8 身体的所見および安全性に関連する他の観察項目

2.7.6.1.2.3.8.1 標準 12 誘導心電図

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[1)]を超えなかった。

2.7.6.1.2.3.8.2 呼吸機能検査

呼吸機能検査（FEV_1、FVC、DL_{CO}、TLC）の要約統計量を表 2.7.6.1-29 に、FEV_1 がベースラインから 20%以上低下した被験者の割合を表 2.7.6.1-30 に示した。また、事後解析結果として、ITT を対象とした MMRM 解析に基づく 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 2.7.6.1-31～表 2.7.6.1-33 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は、治験期間を通して両群間で大きく異ならなかった。

事後解析（ITT）

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、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事後解析を実施した。

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、MD-711 群およびプラセボ群（以下同順）で、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、MD-711 群およびプラセボ群（以下同順）で、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 2.7.6.1-29 呼吸機能検査の要約統計量（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
FEV_1(測定値)(L)	測定値	ベースライン	MD-711 群	162	1.685	0.665	0.56	1.550	3.33
			プラセボ群	161	1.760	0.574	0.66	1.720	3.54
		8 週時	MD-711 群	142	1.669	0.649	0.60	1.500	3.38
			プラセボ群	141	1.753	0.563	0.66	1.720	3.17
		16 週時	MD-711 群	130	1.649	0.644	0.63	1.450	3.28
			プラセボ群	126	1.728	0.555	0.72	1.685	3.08
	変化量	8 週時	MD-711 群	141	−0.021	0.147	−0.89	−0.010	0.34
			プラセボ群	140	−0.016	0.257	−1.32	−0.030	1.80
		16 週時	MD-711 群	129	−0.032	0.179	−0.88	−0.020	0.37
			プラセボ群	124	−0.029	0.287	−1.26	−0.035	1.80
FEV_1(%予測値)(%)	%予測値	ベースライン	MD-711 群	162	63.9	20.9	23	63.0	120
			プラセボ群	161	65.0	20.6	22	63.0	145
		8 週時	MD-711 群	142	63.9	20.1	24	63.0	115
			プラセボ群	141	64.7	20.8	24	64.0	155
		16 週時	MD-711 群	130	63.9	21.3	24	62.0	123
			プラセボ群	126	64.7	19.6	22	64.5	124
	変化量	8 週時	MD-711 群	141	−0.2	5.4	−18	0.0	21
			プラセボ群	140	−0.8	6.6	−28	−0.5	16
		16 週時	MD-711 群	129	−0.3	6.7	−19	0.0	21
			プラセボ群	124	−0.5	6.6	−19	0.0	16
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

表 2.7.6.1-29 呼吸機能検査の要約統計量（安全性解析対象集団）（続き）

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
DL_{CO}(測定値) (mL/min/mmHg)	測定値	ベースライン	MD-711 群	152	7.808	4.182	1.28	6.850	28.30
			プラセボ群	153	7.165	3.918	0.39	6.310	32.30
		8 週時	MD-711 群	136	7.396	3.849	1.30	6.775	25.70
			プラセボ群	136	6.839	3.744	0.00	6.060	32.31
		16 週時	MD-711 群	128	7.183	3.357	1.37	6.385	25.70
			プラセボ群	112	6.956	3.682	0.60	6.205	25.21
	変化量	8 週時	MD-711 群	131	−0.357	3.650	−19.90	−0.100	19.40
			プラセボ群	132	−0.413	1.927	−15.64	−0.225	2.96
		16 週時	MD-711 群	123	−0.717	4.002	−20.60	−0.020	19.40
			プラセボ群	112	−0.505	3.347	−26.31	−0.425	17.75
DL_{CO}(%予測値) (%)	%予測値	ベースライン	MD-711 群	152	30.0	12.0	5	29.0	86
			プラセボ群	153	28.1	11.8	1	26.0	86
		8 週時	MD-711 群	136	30.1	12.0	5	28.0	77
			プラセボ群	136	27.4	12.5	0	26.0	85
		16 週時	MD-711 群	128	29.1	11.5	8	27.0	66
			プラセボ群	112	27.4	12.3	3	25.5	85
	変化量	8 週時	MD-711 群	131	−0.2	6.3	−29	0.0	19
			プラセボ群	132	−1.2	5.5	−33	−1.0	11
		16 週時	MD-711 群	123	−1.2	6.6	−25	0.0	19
			プラセボ群	112	−1.5	6.1	−35	−2.0	18
TLC(測定値) (L)	測定値	ベースライン	MD-711 群	157	3.679	1.415	1.33	3.430	8.16
			プラセボ群	151	3.856	1.240	1.61	3.760	7.94
		8 週時	MD-711 群	135	3.658	1.440	1.22	3.360	8.30
			プラセボ群	136	3.773	1.190	0.00	3.640	7.34
		16 週時	MD-711 群	127	3.832	1.482	1.28	3.400	8.24
			プラセボ群	116	3.839	1.214	1.63	3.585	7.31
	変化量	8 週時	MD-711 群	133	−0.027	0.461	−2.24	0.000	1.14
			プラセボ群	130	−0.016	0.586	−4.42	0.000	2.72
		16 週時	MD-711 群	125	0.061	0.590	−1.98	0.050	3.54
			プラセボ群	111	0.031	0.820	−4.42	−0.010	3.37
TLC(%予測値) (%)	%予測値	ベースライン	MD-711 群	157	62.9	18.1	25	62.0	126
			プラセボ群	148	64.2	16.8	30	62.5	109
		8 週時	MD-711 群	135	63.0	18.2	26	63.0	129
			プラセボ群	136	63.0	17.7	0	60.0	104
		16 週時	MD-711 群	127	66.6	21.2	27	65.0	165
			プラセボ群	116	64.4	17.9	33	60.5	119
	変化量	8 週時	MD-711 群	133	−0.0	7.5	−23	0.0	22
			プラセボ群	128	−0.4	7.4	−33	0.0	18
		16 週時	MD-711 群	125	2.7	13.9	−26	1.0	117
			プラセボ群	109	0.9	9.9	−23	0.0	45

Source：資料番号 5.3.5.1.1 Table 14.3.4.6 より作成

表 2.7.6.1-30 FEV_1（測定値）がベースラインから 20%以上低下した被験者の割合

（安全性解析対象集団）

評価時期	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	6	(3.7)	8	(4.9)
8 週時	3	(1.8)	4	(2.5)
16 週時	6	(3.7)	6	(3.7)

Source：資料番号 5.3.5.1.1 Table 14.3.4.7 より作成

表 2.7.6.1-31 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）

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	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。

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 2.7.6.1-32 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）

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。

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 2.7.6.1-33　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）

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	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。
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

2.7.6.1.2.3.8.3　SpO_2

SpO_2 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。

2.7.6.1.2.3.8.4　酸素投与量

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。

2.7.6.1.3　結論

治験薬の投与状況

16 週時における治験薬の 1 回投与量（中央値）は、MD-711 群、プラセボ群ともに 12 吸入であった。MD-711 群において、治験薬の最大 1 回投与量が 9 吸入以上であった被験者の割合は 74.8%（122/163 例）、12 吸入以上であった被験者の割合は 47.9%（78/163 例）であった。

有効性

主要エンドポイントである 16 週時におけるピーク時 6 分間歩行距離のベースラインからの変化量について、Hodges-Lehmann 法に基づく中央値の両群間の差［両側 95%信頼区間］は 21.0 m［7.0, 37.0 m］であり、プラセボ群と比較して MD-711 群で統計学的に有意に延長した（ノンパラメトリック ANCOVA、p=0.0043）。

副次エンドポイントである 8 週時および 12 週時におけるピーク時 6 分間歩行距離のベースラインからの変化量について、Hodges-Lehmann 法に基づく中央値の両群間の差［両側 95%信頼区間］はそれぞれ 15.0 m［4.0, 26.0 m］および 20.0 m［7.0, 34.0 m］であり、8 週時および 12 週時では、プラセボ群と比較して MD-711 群で延長した（ノンパラメトリック ANCOVA、p=0.0104 および p=0.0041）。15 週時におけるトラフ時 6 分間歩行距離のベースラインからの変化量について、Hodges-Lehmann 法に基づく中央値の両群間の差［両側 95%信頼区間］は 15.0 m［0.0, 29.0 m］であり、プラセボ群と比較して MD-711 群で延長した（ノンパラメトリック ANCOVA、p=0.0432）。8 週時および 16 週時における NT-proBNP 濃度のベースラインからの変化率について、MMRM 解析に基づく調整済み平均値の両群間の差［両側 95%信頼区間］はそれぞれ−26%［−38, −12%］および−42%［−53, −28%］であり、プラセボ群と比較して MD-711 群で減少した（MMRM 解析、p=0.0007 および p<0.0001）。臨床症状悪化までの時間について、比例ハザードモデルに基づく両群間のハザード比［両側 95%信頼区間］は 0.61［0.40, 0.92］であり（p=0.0202）、臨床症状悪化の発現リスクはプラセボ群と比較して MD-711 群で 39%低下した。

安全性

治験期間を通して良好な忍容性が認められた。本治験の安全性成績は、MD-711 の過去の臨床試験成績と矛盾しなかった。

間質性肺疾患は肺が線維化をきたす疾患であるものの、本治験では呼吸機能の低下を認めなかった。8 週時および 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、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）。FVC（%予測値）は、特発性間質性肺炎（8 週時 : 1.95%［0.12, 3.79%］、p=0.0373、16 週時 : 2.88%［0.72, 5.05%］、p=0.0096）および特発性肺線維症（8 週時 : 2.543%［0.145, 4.941%］、p=0.0380、16 週時 : 3.504%［0.712, 6.295%］、p=0.0147）において、より大きな改善が認められた。

間質性肺疾患増悪までの時間について、比例ハザードモデルに基づく両群間のハザード比［両側 95%信頼区間］は 0.66［0.45, 0.97］であり（p=0.0338）、間質性肺疾患増悪の発現リスクはプラセボ群と比較して MD-711 群で 34%低下した。

以上、本治験では、早期（8 週時）から運動耐容能の改善が認められ、16 週時まで改善が持続した。さらに、MD-711 の投与によって、臨床症状悪化および間質性肺疾患増悪リスクの低減、FVC（%予測値）の改善など、臨床的に意味のある治療効果が認められた。また、良好な忍容性が認められ、発現した有害事象は、PAH 患者を対象とした臨床試験および MD-711 で報告されている事象と矛盾しなかった。

2.7.6.1.4 付録

付表 2.7.6.1-1　ピーク時 6 分間歩行距離の測定値および 16 週時におけるベースラインからの変化量（m）（ITT）（性別）

分類	変数	評価時期	投与群	例数	平均値	標準偏差	最小値	25%点	中央値	75%点	最大値	中央値の両群間の差[a]	両側 95% 信頼区間		検定
													下限	上限	p 値[b]
男性	測定値	ベースライン	MD-711 群	78	267.3	111.2	120	165.0	263.0	332.0	538	-	-	-	-
			プラセボ群	95	268.4	93.8	30	198.0	267.0	333.0	505				
		16 週時[c]	MD-711 群	78	231.6	158.7	0	122.0	234.0	346.0	521	-	-	-	-
			プラセボ群	95	229.8	137.6	0	140.0	244.0	324.0	549				
	変化量	16 週時[c]	MD-711 群	78	−35.6	114.0	−396	−53.0	0.0	31.0	141	8.0	−12.0	30.0	0.4877
			プラセボ群	95	−38.6	103.9	−426	−68.0	−10.0	25.0	147				
女性	測定値	ベースライン	MD-711 群	85	241.9	92.5	100	159.0	242.0	311.0	462	-	-	-	-
			プラセボ群	68	260.6	92.7	105	188.5	255.5	321.5	431				
		16 週時[c]	MD-711 群	85	244.2	114.2	0	183.0	257.0	312.0	518	-	-	-	-
			プラセボ群	68	221.5	139.1	0	119.0	240.0	320.5	549				
	変化量	16 週時[c]	MD-711 群	85	2.2	92.3	−360	−12.0	12.0	56.0	183	34.0	12.0	57.0	0.0010
			プラセボ群	68	−39.1	108.8	−365	−83.0	−5.0	16.5	179				

a：Hodges-Lehmann 法による推定値

b：ベースラインの 6 分間歩行距離(カテゴリ)を調整因子としたノンパラメトリック ANCOVA

c：データを欠測した場合、6 分間歩行試験未実施の理由が死亡、または間質性肺疾患もしくは肺高血圧症の悪化に伴うものである場合、測定値を 0 m(最悪値)で補完した。その他の場合は LOCF 法(代入可能なデータがない場合、BOCF 法)で補完した。

Source：資料番号 5.3.5.1.1 Table 14.2.1.14 より作成

付表 2.7.6.1-2 ピーク時 6 分間歩行距離の測定値および 16 週時におけるベースラインからの変化量（m）（ITT）（年齢区分別）

分類	変数	評価時期	投与群	例数	平均値	標準偏差	最小値	25%点	中央値	75%点	最大値	中央値の両群間の差[a]	両側 95% 信頼区間		検定
													下限	上限	p 値[b]
65 歳未満	測定値	ベースライン	MD-711 群	64	282.2	96.9	107	209.0	293.0	343.5	532	-	-	-	-
			プラセボ群	48	280.8	82.1	112	224.0	289.0	350.5	431				
		16 週時[c]	MD-711 群	64	261.4	141.7	0	193.5	292.0	356.0	496	-	-	-	-
			プラセボ群	48	224.0	154.3	0	100.5	246.0	330.5	549				
	変化量	16 週時[c]	MD-711 群	64	−20.8	116.4	−396	−20.0	6.0	29.0	183	11.0	−11.0	46.0	0.3203
			プラセボ群	48	−56.7	144.1	−369	−114.5	0.0	33.5	179				
65 歳以上 80 歳未満	測定値	ベースライン	MD-711 群	83	242.9	103.9	100	152.0	232.0	311.0	538	-	-	-	-
			プラセボ群	100	262.0	95.3	30	191.5	256.0	321.5	505				
		16 週時[c]	MD-711 群	83	232.6	129.5	0	179.0	236.0	300.0	521	-	-	-	-
			プラセボ群	100	233.3	129.8	0	157.0	240.0	327.0	549				
	変化量	16 週時[c]	MD-711 群	83	−10.3	96.4	−360	−30.0	6.0	54.0	141	27.0	7.0	46.0	0.0111
			プラセボ群	100	−28.8	75.2	−343	−64.0	−12.5	14.5	147				
80 歳以上	測定値	ベースライン	MD-711 群	16	199.4	85.8	107	143.5	177.0	229.5	441	-	-	-	-
			プラセボ群	15	235.7	108.5	112	136.0	214.0	309.0	437				
		16 週時[c]	MD-711 群	16	174.3	141.2	0	61.0	165.0	252.0	518	-	-	-	-
			プラセボ群	15	187.1	137.7	0	100.0	165.0	305.0	438				
	変化量	16 週時[c]	MD-711 群	16	−25.2	100.9	−242	−66.0	8.0	34.0	77	19.5	−38.0	74.0	0.9457
			プラセボ群	15	−48.5	132.6	−426	−114.0	−16.0	31.0	128				

a：Hodges-Lehmann 法による推定値

b：ベースラインの 6 分間歩行距離(カテゴリ)を調整因子としたノンパラメトリック ANCOVA

c：データを欠測した場合、6 分間歩行試験未実施の理由が死亡、または間質性肺疾患もしくは肺高血圧症の悪化に伴うものである場合、測定値を 0 m(最悪値)で補完した。その他の場合は LOCF 法(代入可能なデータがない場合、BOCF 法)で補完した。

Source：資料番号 5.3.5.1.1 Table 14.2.1.15 より作成

付表 2.7.6.1-3 ピーク時 6 分間歩行距離の測定値および 16 週時におけるベースラインからの変化量（m）（ITT）

（間質性肺疾患の臨床分類別）

分類	変数	評価時期	投与群	例数	平均値	標準偏差	最小値	25%点	中央値	75%点	最大値	中央値の両群間の差[a]	両側 95% 信頼区間		検定
													下限	上限	p 値[b]
特発性間質性肺炎	測定値	ベースライン	MD-711 群	65	257.9	106.1	101	171.0	252.0	318.0	533	-	-	-	-
			プラセボ群	81	277.2	95.0	30	214.0	270.0	340.0	505				
		16 週時[c]	MD-711 群	65	258.0	138.0	0	180.0	266.0	339.0	521	-	-	-	-
			プラセボ群	81	240.3	138.6	0	165.0	240.0	334.0	549				
	変化量	16 週時[c]	MD-711 群	65	0.1	90.1	−293	−9.0	14.0	49.0	141	32.0	12.0	55.0	0.0030
			プラセボ群	81	−36.9	106.5	−426	−74.0	−12.0	17.0	179				
CPFE	測定値	ベースライン	MD-711 群	42	243.0	100.8	108	158.0	225.0	304.0	538	-	-	-	-
			プラセボ群	40	236.9	102.5	105	152.0	234.0	308.0	474				
		16 週時[c]	MD-711 群	42	210.5	135.0	0	136.0	205.5	300.0	485	-	-	-	-
			プラセボ群	40	208.3	145.5	0	104.5	227.0	302.5	504				
	変化量	16 週時[c]	MD-711 群	42	−32.5	108.5	−360	−30.0	3.0	31.0	97	2.0	−28.0	32.0	0.8742
			プラセボ群	40	−28.6	97.5	−320	−64.0	0.0	37.5	128				
膠原病(結合組織病)に伴う間質性肺疾患	測定値	ベースライン	MD-711 群	40	263.0	107.0	107	154.0	290.0	331.0	532	-	-	-	-
			プラセボ群	32	276.5	74.1	112	232.5	289.0	321.5	420				
		16 週時[c]	MD-711 群	40	252.9	135.7	0	178.5	281.0	335.0	491	-	-	-	-
			プラセボ群	32	221.0	138.2	0	116.0	254.5	311.0	466				
	変化量	16 週時[c]	MD-711 群	40	−10.2	117.4	−396	−19.5	5.5	50.5	183	39.0	3.0	78.0	0.0317
			プラセボ群	32	−55.5	112.7	−351	−94.0	−20.0	14.5	100				
その他	測定値	ベースライン	MD-711 群	16	245.2	83.0	100	186.0	260.0	312.0	389	-	-	-	-
			プラセボ群	10	243.6	75.6	122	180.0	247.0	309.0	365				
		16 週時[c]	MD-711 群	16	193.4	131.7	0	76.0	218.5	278.5	419	-	-	-	-
			プラセボ群	10	201.7	99.7	0	152.0	210.0	270.0	340				
	変化量	16 週時[c]	MD-711 群	16	−51.8	110.8	−282	−115.0	−19.0	18.0	100	0.0	−89.0	54.0	0.3607
			プラセボ群	10	−41.9	117.5	−365	−15.0	0.0	0.0	31				

a：Hodges-Lehmann 法による推定値

b：ベースラインの 6 分間歩行距離(カテゴリ)を調整因子としたノンパラメトリック ANCOVA

c：データを欠測した場合、6 分間歩行試験未実施の理由が死亡、または間質性肺疾患もしくは肺高血圧症の悪化に伴うものである場合、測定値を 0 m(最悪値)で補完した。その他の場合は LOCF 法(代入可能なデータがない場合、BOCF 法)で補完した。

Source：資料番号 5.3.5.1.1 Table 14.2.1.10 より作成

付表 2.7.6.1-4 ピーク時 6 分間歩行距離の測定値および 16 週時におけるベースラインからの変化量（m）（ITT）

（特発性間質性肺炎の臨床分類別）

分類	変数	評価時期	投与群	例数	平均値	標準偏差	最小値	25%点	中央値	75%点	最大値	中央値の両群間の差[a]	両側 95% 信頼区間		検定
													下限	上限	p 値[b]
特発性肺線維症	測定値	ベースライン	MD-711 群	37	244.3	112.5	101	154.0	224.0	300.0	533	-	-	-	-
			プラセボ群	55	263.1	92.2	100	195.0	250.0	333.0	505				
		16 週時[c]	MD-711 群	37	247.4	146.9	0	176.0	253.0	326.0	521	-	-	-	-
			プラセボ群	55	228.5	133.7	0	133.0	239.0	324.0	549				
	変化量	16 週時[c]	MD-711 群	37	3.1	93.3	−264	−12.0	28.0	59.0	141	36.0	5.0	67.0	0.0243
			プラセボ群	55	−34.5	110.6	−426	−84.0	0.0	25.0	179				
その他	測定値	ベースライン	MD-711 群	28	275.9	96.1	115	207.5	288.5	341.5	502	-	-	-	-
			プラセボ群	26	307.2	95.6	30	256.0	300.0	375.0	470				
		16 週時[c]	MD-711 群	28	272.1	126.5	0	194.5	296.5	349.5	496	-	-	-	-
			プラセボ群	26	265.3	148.1	0	170.0	289.5	380.0	549				
	変化量	16 週時[c]	MD-711 群	28	−3.8	87.3	−293	−7.5	9.0	33.0	141	29.0	5.0	61.0	0.0209
			プラセボ群	26	−41.9	99.1	−369	−74.0	−15.5	12.0	118				

a：Hodges-Lehmann 法による推定値

b：ベースラインの 6 分間歩行距離(カテゴリ)を調整因子としたノンパラメトリック ANCOVA

c：データを欠測した場合、6 分間歩行試験未実施の理由が死亡、または間質性肺疾患もしくは肺高血圧症の悪化に伴うものである場合、測定値を 0 m(最悪値)で補完した。その他の場合は LOCF 法(代入可能なデータがない場合、BOCF 法)で補完した。

Source：資料番号 5.3.5.1.1 Table 14.2.1.10.1 より作成

付表 2.7.6.1-5 ピーク時 6 分間歩行距離の測定値および 16 週時におけるベースラインからの変化量（m）（ITT）（ベースラインにおける DLco［%予測値］区分別）

分類	変数	評価時期	投与群	例数	平均値	標準偏差	最小値	25%点	中央値	75%点	最大値	中央値の両群間の差[a]	両側 95% 信頼区間		検定
													下限	上限	p 値[b]
40%未満	測定値	ベースライン	MD-711 群	122	251.7	102.1	101	162.0	254.0	313.0	538	-	-	-	-
			プラセボ群	129	254.1	84.3	100	192.0	250.0	315.0	474				
		16 週時[c]	MD-711 群	122	232.7	136.0	0	162.0	244.5	321.0	521	-	-	-	-
			プラセボ群	129	218.6	124.7	0	140.0	239.0	305.0	549				
	変化量	16 週時[c]	MD-711 群	122	−19.0	108.2	−396	−30.0	5.5	42.0	183	19.0	3.0	36.0	0.0239
			プラセボ群	129	−35.6	94.5	−369	−73.0	−6.0	17.0	128				
40%以上	測定値	ベースライン	MD-711 群	30	281.7	98.9	137	214.0	272.0	359.0	502	-	-	-	-
			プラセボ群	24	341.7	93.3	136	286.5	343.5	406.5	505				
		16 週時[c]	MD-711 群	30	274.2	142.1	0	198.0	295.5	381.0	518	-	-	-	-
			プラセボ群	24	327.8	147.4	0	240.0	335.0	452.5	549				
	変化量	16 週時[c]	MD-711 群	30	−7.5	102.8	−360	−9.0	11.5	47.0	141	13.0	−25.0	43.0	0.4079
			プラセボ群	24	−14.0	111.3	−426	−37.5	1.0	38.5	147				

a：Hodges-Lehmann 法による推定値

b：ベースラインの 6 分間歩行距離(カテゴリ)を調整因子としたノンパラメトリック ANCOVA

c：データを欠測した場合、6 分間歩行試験未実施の理由が死亡、または間質性肺疾患もしくは肺高血圧症の悪化に伴うものである場合、測定値を 0 m(最悪値)で補完した。その他の場合は LOCF 法(代入可能なデータがない場合、BOCF 法)で補完した。

Source：資料番号 5.3.5.1.1 Table 14.2.1.12 より作成

付表 2.7.6.1-6 ピーク時 6 分間歩行距離の測定値および 16 週時におけるベースラインからの変化量（m）（ITT）

（ベースラインにおける PVR 区分別）

分類	変数	評価時期	投与群	例数	平均値	標準偏差	最小値	25%点	中央値	75%点	最大値	中央値の両群間の差[a]	両側 95% 信頼区間		検定
													下限	上限	p 値[b]
4 Wood 単位未満	測定値	ベースライン	MD-711 群	32	297.2	110.1	107	222.5	294.5	363.0	533	-	-	-	-
			プラセボ群	34	297.7	91.8	122	244.0	292.5	350.0	505				
		16 週時[c]	MD-711 群	32	286.3	133.0	0	190.0	294.0	380.5	521	-	-	-	-
			プラセボ群	34	259.5	151.9	0	172.0	290.0	360.0	504				
	変化量	16 週時[c]	MD-711 群	32	−10.8	58.9	−235	−16.0	−3.0	24.5	63	−3.0	−26.0	26.0	0.7345
			プラセボ群	34	−38.2	128.0	−426	−53.0	6.0	42.0	117				
4 Wood 単位以上	測定値	ベースライン	MD-711 群	131	243.5	98.0	100	157.0	235.0	311.0	538	-	-	-	-
			プラセボ群	129	256.5	91.9	30	183.0	256.0	320.0	491				
		16 週時[c]	MD-711 群	131	226.4	135.9	0	152.0	245.0	314.0	518	-	-	-	-
			プラセボ群	129	217.6	133.2	0	120.0	239.0	305.0	549				
	変化量	16 週時[c]	MD-711 群	131	−17.1	113.2	−396	−31.0	8.0	54.0	183	28.0	11.0	46.0	0.0019
			プラセボ群	129	−39.0	99.5	−369	−76.0	−12.0	14.0	179				

a：Hodges-Lehmann 法による推定値

b：ベースラインの 6 分間歩行距離(カテゴリ)を調整因子としたノンパラメトリック ANCOVA

c：データを欠測した場合、6 分間歩行試験未実施の理由が死亡、または間質性肺疾患もしくは肺高血圧症の悪化に伴うものである場合、測定値を 0 m(最悪値)で補完した。その他の場合は LOCF 法(代入可能なデータがない場合、BOCF 法)で補完した。

Source：資料番号 5.3.5.1.1 Table 14.2.1.13 より作成

付表 2.7.6.1-7 ピーク時 6 分間歩行距離の測定値および 16 週時におけるベースラインからの変化量（m）（ITT）

（ベースラインにおける 6 分間歩行距離区分別）

分類	変数	評価時期	投与群	例数	平均値	標準偏差	最小値	25%点	中央値	75%点	最大値	中央値の両群間の差[a]	両側 95% 信頼区間		検定
													下限	上限	p 値[b]
350 m 以下	測定値	ベースライン	MD-711 群	136	221.9	74.1	100	151.5	218.0	292.0	346	-	-	-	-
			プラセボ群	133	234.2	70.7	30	183.0	246.0	288.0	350				
		16 週時[c]	MD-711 群	136	206.1	114.6	0	151.0	231.5	292.0	451	-	-	-	-
			プラセボ群	133	197.5	115.0	0	120.0	219.0	290.0	467				
	変化量	16 週時[c]	MD-711 群	136	−15.8	104.3	−341	−30.5	4.5	47.5	183	24.0	6.0	41.0	0.0084
			プラセボ群	133	−36.7	95.0	−350	−74.0	−6.0	18.0	179				
350 m 超	測定値	ベースライン	MD-711 群	27	416.1	64.0	351	363.0	389.0	466.0	538	-	-	-	-
			プラセボ群	30	402.3	43.4	351	366.0	385.5	428.0	505				
		16 週時[c]	MD-711 群	27	399.8	127.7	0	363.0	419.0	485.0	521	-	-	-	-
			プラセボ群	30	354.3	158.9	0	312.0	395.5	447.0	549				
	変化量	16 週時[c]	MD-711 群	27	−16.3	108.4	−396	−12.0	6.0	28.0	87	16.0	−16.0	47.0	0.2697
			プラセボ群	30	−48.0	145.6	−426	−62.0	−11.0	42.0	118				
中央値(259.0 m)以下	測定値	ベースライン	MD-711 群	83	171.4	45.3	100	131.0	162.0	210.0	258	-	-	-	-
			プラセボ群	81	190.2	53.1	30	151.0	195.0	244.0	259				
		16 週時[c]	MD-711 群	83	170.5	99.3	0	122.0	184.0	237.0	355	-	-	-	-
			プラセボ群	81	160.3	96.8	0	101.0	174.0	241.0	311				
	変化量	16 週時[c]	MD-711 群	83	−0.9	92.8	−242	−21.0	14.0	57.0	183	35.0	12.0	57.0	0.0036
			プラセボ群	81	−29.8	78.4	−219	−76.0	−12.0	18.0	179				
中央値(259.0 m)超	測定値	ベースライン	MD-711 群	80	339.9	68.7	261	293.0	317.5	363.0	538	-	-	-	-
			プラセボ群	82	339.1	58.4	260	296.0	322.5	369.0	505				
		16 週時[c]	MD-711 群	80	308.4	135.9	0	274.0	320.5	389.0	521	-	-	-	-
			プラセボ群	82	291.5	141.9	0	240.0	320.0	381.0	549				
	変化量	16 週時[c]	MD-711 群	80	−31.5	114.2	−396	−30.5	0.0	27.0	121	9.0	−9.0	27.0	0.3347
			プラセボ群	82	−47.7	126.9	−426	−62.0	−4.5	20.0	147				

a：Hodges-Lehmann 法による推定値

b：ベースラインの 6 分間歩行距離(カテゴリ)を調整因子としたノンパラメトリック ANCOVA

c：データを欠測した場合、6 分間歩行試験未実施の理由が死亡、または間質性肺疾患もしくは肺高血圧症の悪化に伴うものである場合、測定値を 0 m(最悪値)で補完した。その他の場合は LOCF 法(代入可能なデータがない場合、BOCF 法)で補完した。

Source：資料番号 5.3.5.1.1 Table 11-2、Table 14.2.1.11.1 および Table 14.2.1.11.2 より作成

付表 2.7.6.1-8 ピーク時 6 分間歩行距離の測定値および 16 週時におけるベースラインからの変化量（m）（欠測補完：補完なし）（ITT）（治験薬の最大 1 回投与量区分別）

分類	変数	評価時期	投与群	例数	平均値	標準偏差	最小値	25%点	中央値	75%点	最大値	中央値の両群間の差[a]	両側 95% 信頼区間		検定
													下限	上限	p 値[b]
4-6 吸入	測定値	ベースライン	MD-711 群	18	252.8	105.9	101	171.0	261.0	299.0	538	-	-	-	-
			プラセボ群	5	292.6	80.9	198	224.0	305.0	346.0	390				
		16 週時	MD-711 群	6	254.7	72.9	143	213.0	262.0	288.0	360	-	-	-	-
			プラセボ群	2	244.5	47.4	211	211.0	244.5	278.0	278				
	変化量	16 週時	MD-711 群	6	15.8	17.0	−8	6.0	15.0	25.0	42	−16.5	−62.0	29.0	0.8481
			プラセボ群	2	33.5	29.0	13	13.0	33.5	54.0	54				
7-9 吸入	測定値	ベースライン	MD-711 群	50	254.0	96.9	110	154.0	256.5	329.0	532	-	-	-	-
			プラセボ群	37	267.7	82.2	122	220.0	280.0	322.0	426				
		16 週時	MD-711 群	37	286.6	97.0	122	200.0	277.0	380.0	491	-	-	-	-
			プラセボ群	24	270.9	103.3	49	240.0	286.0	332.5	466				
	変化量	16 週時	MD-711 群	37	24.4	49.1	−58	−5.0	19.0	56.0	183	18.0	−8.0	43.0	0.2875
			プラセボ群	24	6.5	63.6	−145	−19.5	5.0	21.0	179				
10-12 吸入	測定値	ベースライン	MD-711 群	89	256.6	105.1	100	165.0	261.0	312.0	533	-	-	-	-
			プラセボ群	111	263.5	95.5	30	192.0	256.0	321.0	505				
		16 週時	MD-711 群	77	278.8	100.5	91	197.0	274.0	335.0	518	-	-	-	-
			プラセボ群	92	261.5	113.3	24	176.0	253.5	332.5	549				
	変化量	16 週時	MD-711 群	77	24.3	48.4	−130	−3.0	22.0	49.0	141	30.0	14.0	47.0	0.0007
			プラセボ群	92	−10.6	66.6	−269	−50.0	0.0	33.5	147				
12 吸入超	測定値	ベースライン	MD-711 群	1	249.0	-	249	249.0	249.0	249.0	249	-	-	-	-
			プラセボ群	2	332.5	224.2	174	174.0	332.5	491.0	491				
		16 週時	MD-711 群	1	355.0	-	355	355.0	355.0	355.0	355	-	-	-	-
			プラセボ群	2	355.5	273.7	162	162.0	355.5	549.0	549				
	変化量	16 週時	MD-711 群	1	106.0	-	106	106.0	106.0	106.0	106	83.0	48.0	118.0	-
			プラセボ群	2	23.0	49.5	−12	−12.0	23.0	58.0	58				

a：Hodges-Lehmann 法による推定値

b：ベースラインの 6 分間歩行距離(カテゴリ)を調整因子としたノンパラメトリック ANCOVA

Source：資料番号 5.3.5.1.1 Table 14.2.1.16 より作成

付表 2.7.6.1-9 全有害事象の集計（安全性解析対象集団）

SOC(器官別大分類) PT(基本語)	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)
血液およびリンパ系障害	5	(3.1)	4	(2.5)
白血球増加症	3	(1.8)	1	(0.6)
鉄欠乏性貧血	2	(1.2)	0	(0.0)
貧血	0	(0.0)	1	(0.6)
大球性貧血	0	(0.0)	2	(1.2)
凝血異常	0	(0.0)	1	(0.6)
リンパ節症	0	(0.0)	1	(0.6)
血小板減少症	0	(0.0)	1	(0.6)
心臓障害	15	(9.2)	22	(13.5)
うっ血性心不全	2	(1.2)	2	(1.2)
頻脈	2	(1.2)	1	(0.6)
急性心筋梗塞	1	(0.6)	2	(1.2)
急性右室不全	1	(0.6)	0	(0.0)
不整脈	1	(0.6)	1	(0.6)
心房頻脈	1	(0.6)	0	(0.0)
徐脈	1	(0.6)	1	(0.6)
心停止	1	(0.6)	2	(1.2)
心不全	1	(0.6)	2	(1.2)
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)
動悸	1	(0.6)	2	(1.2)
心嚢液貯留	1	(0.6)	0	(0.0)
肺動脈弁疾患	1	(0.6)	0	(0.0)
右室不全	1	(0.6)	4	(2.5)
冠動脈硬化症	0	(0.0)	1	(0.6)
心房細動	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)
心筋症	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)
洞性頻脈	0	(0.0)	1	(0.6)
先天性、家族性および遺伝性障害	1	(0.6)	0	(0.0)
動静脈奇形	1	(0.6)	0	(0.0)
耳および迷路障害	3	(1.8)	1	(0.6)
難聴	1	(0.6)	0	(0.0)
耳痛	1	(0.6)	0	(0.0)
回転性めまい	1	(0.6)	0	(0.0)
耳不快感	0	(0.0)	1	(0.6)
内分泌障害	1	(0.6)	1	(0.6)
自己免疫性甲状腺炎	1	(0.6)	0	(0.0)
甲状腺機能低下症	0	(0.0)	1	(0.6)

付表 2.7.6.1-9 全有害事象の集計（安全性解析対象集団）（続き）

SOC(器官別大分類) PT(基本語)	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(%)
眼障害	8	(4.9)	3	(1.8)
霧視	4	(2.5)	1	(0.6)
後天性涙道狭窄	2	(1.2)	0	(0.0)
眼瞼炎	1	(0.6)	0	(0.0)
流涙増加	1	(0.6)	0	(0.0)
眼充血	1	(0.6)	0	(0.0)
一過性失明	0	(0.0)	1	(0.6)
眼部腫脹	0	(0.0)	1	(0.6)
胃腸障害	65	(39.9)	62	(38.0)
悪心	25	(15.3)	26	(16.0)
下痢	22	(13.5)	19	(11.7)
消化不良	5	(3.1)	3	(1.8)
嘔吐	5	(3.1)	6	(3.7)
腹部不快感	4	(2.5)	1	(0.6)
便秘	4	(2.5)	6	(3.7)
口内乾燥	3	(1.8)	5	(3.1)
腹痛	2	(1.2)	4	(2.5)
胃食道逆流性疾患	2	(1.2)	3	(1.8)
鼡径ヘルニア	2	(1.2)	0	(0.0)
アフタ性潰瘍	1	(0.6)	0	(0.0)
バレット食道	1	(0.6)	0	(0.0)
憩室	1	(0.6)	1	(0.6)
おくび	1	(0.6)	0	(0.0)
歯肉不快感	1	(0.6)	1	(0.6)
吐血	1	(0.6)	0	(0.0)
口唇障害	1	(0.6)	0	(0.0)
口腔腫脹	1	(0.6)	0	(0.0)
口腔内潰瘍形成	1	(0.6)	0	(0.0)
直腸出血	1	(0.6)	0	(0.0)
レッチング	1	(0.6)	1	(0.6)
腹部膨満	0	(0.0)	4	(2.5)
下腹部痛	0	(0.0)	1	(0.6)
上腹部痛	0	(0.0)	3	(1.8)
口唇のひび割れ	0	(0.0)	1	(0.6)
嚥下障害	0	(0.0)	1	(0.6)
鼓腸	0	(0.0)	1	(0.6)
舌炎	0	(0.0)	1	(0.6)
舌痛	0	(0.0)	1	(0.6)
血便排泄	0	(0.0)	1	(0.6)
口の感覚鈍麻	0	(0.0)	1	(0.6)
口唇水疱	0	(0.0)	1	(0.6)
口唇腫脹	0	(0.0)	1	(0.6)
口腔内不快感	0	(0.0)	1	(0.6)
口腔内痛	0	(0.0)	1	(0.6)
口内炎	0	(0.0)	2	(1.2)
歯痛	0	(0.0)	1	(0.6)
一過性舌乳頭炎	0	(0.0)	1	(0.6)

付表 2.7.6.1-9 全有害事象の集計（安全性解析対象集団）（続き）

SOC(器官別大分類) PT(基本語)	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(%)
一般・全身障害および投与部位の状態	63	(38.7)	49	(30.1)
疲労	23	(14.1)	23	(14.1)
胸痛	14	(8.6)	5	(3.1)
末梢性浮腫	13	(8.0)	10	(6.1)
胸部不快感	8	(4.9)	4	(2.5)
分泌物分泌	5	(3.1)	1	(0.6)
無力症	4	(2.5)	4	(2.5)
浮腫	4	(2.5)	1	(0.6)
発熱	4	(2.5)	2	(1.2)
悪寒	3	(1.8)	3	(1.8)
死亡	3	(1.8)	1	(0.6)
疼痛	2	(1.2)	3	(1.8)
末梢腫脹	2	(1.2)	4	(2.5)
びくびく感	1	(0.6)	1	(0.6)
足のもつれ	1	(0.6)	0	(0.0)
腫脹	1	(0.6)	1	(0.6)
温度変化不耐症	1	(0.6)	0	(0.0)
口渇	1	(0.6)	0	(0.0)
活動性低下	0	(0.0)	1	(0.6)
疾患進行	0	(0.0)	2	(1.2)
肝胆道系障害	2	(1.2)	1	(0.6)
胆道仙痛	1	(0.6)	0	(0.0)
胆嚢炎	1	(0.6)	0	(0.0)
胆石症	0	(0.0)	1	(0.6)
肝硬変	0	(0.0)	1	(0.6)
免疫系障害	2	(1.2)	1	(0.6)
複合アレルギー	1	(0.6)	0	(0.0)
季節性アレルギー	1	(0.6)	0	(0.0)
過敏症	0	(0.0)	1	(0.6)
感染症および寄生虫症	46	(28.2)	54	(33.1)
上気道感染	11	(6.7)	11	(6.7)
副鼻腔炎	5	(3.1)	3	(1.8)
尿路感染	5	(3.1)	4	(2.5)
気管支炎	4	(2.5)	3	(1.8)
上咽頭炎	4	(2.5)	7	(4.3)
蜂巣炎	3	(1.8)	1	(0.6)
歯膿瘍	3	(1.8)	0	(0.0)
肺炎	2	(1.2)	11	(6.7)
ライノウイルス感染	2	(1.2)	0	(0.0)
異型肺炎	1	(0.6)	0	(0.0)
気管支肺アスペルギルス症	1	(0.6)	0	(0.0)
細菌性結膜炎	1	(0.6)	0	(0.0)
耳感染	1	(0.6)	1	(0.6)
ヘリコバクター感染	1	(0.6)	0	(0.0)
インフルエンザ	1	(0.6)	4	(2.5)
爪感染	1	(0.6)	0	(0.0)
中耳炎	1	(0.6)	0	(0.0)
気道感染	1	(0.6)	3	(1.8)
腟感染	1	(0.6)	0	(0.0)
創傷感染	1	(0.6)	0	(0.0)

付表 2.7.6.1-9 全有害事象の集計（安全性解析対象集団）（続き）

SOC(器官別大分類) PT(基本語)	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(%)
急性副鼻腔炎	0	(0.0)	2	(1.2)
カンジダ感染	0	(0.0)	1	(0.6)
膀胱炎	0	(0.0)	1	(0.6)
眼感染	0	(0.0)	1	(0.6)
胃腸炎	0	(0.0)	2	(1.2)
消化管内細菌過剰増殖	0	(0.0)	1	(0.6)
帯状疱疹	0	(0.0)	1	(0.6)
口腔ヘルペス	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)
鼻炎	0	(0.0)	1	(0.6)
敗血症	0	(0.0)	3	(1.8)
尿路性敗血症	0	(0.0)	1	(0.6)
ウイルス感染	0	(0.0)	1	(0.6)
傷害、中毒および処置合併症	23	(14.1)	9	(5.5)
転倒	8	(4.9)	3	(1.8)
四肢損傷	3	(1.8)	0	(0.0)
挫傷	2	(1.2)	2	(1.2)
節足動物咬傷	1	(0.6)	0	(0.0)
咬刺傷	1	(0.6)	0	(0.0)
殿部損傷	1	(0.6)	0	(0.0)
眼外傷	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)
前腕骨折	1	(0.6)	0	(0.0)
上腕骨骨折	1	(0.6)	0	(0.0)
関節脱臼	1	(0.6)	0	(0.0)
靱帯捻挫	1	(0.6)	0	(0.0)
肋骨骨折	1	(0.6)	1	(0.6)
交通事故	1	(0.6)	0	(0.0)
皮膚裂傷	1	(0.6)	0	(0.0)
熱傷	1	(0.6)	0	(0.0)
節足動物刺傷	0	(0.0)	1	(0.6)
圧迫骨折	0	(0.0)	1	(0.6)
頭部損傷	0	(0.0)	1	(0.6)
腰椎骨折	0	(0.0)	1	(0.6)
肉離れ	0	(0.0)	1	(0.6)
皮膚擦過傷	0	(0.0)	1	(0.6)
移植片機能不全	0	(0.0)	1	(0.6)
臨床検査	33	(20.2)	44	(27.0)
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	9	(5.5)	25	(15.3)
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)
酸素飽和度低下	4	(2.5)	4	(2.5)
体重減少	4	(2.5)	3	(1.8)
血中重炭酸塩減少	2	(1.2)	0	(0.0)
血中カリウム減少	2	(1.2)	1	(0.6)
血中尿素増加	2	(1.2)	1	(0.6)
脳性ナトリウム利尿ペプチド増加	2	(1.2)	2	(1.2)
白血球数増加	2	(1.2)	2	(1.2)
血中アルカリホスファターゼ増加	1	(0.6)	2	(1.2)

付表 2.7.6.1-9 全有害事象の集計（安全性解析対象集団）（続き）

SOC(器官別大分類) PT(基本語)	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(%)
血中重炭酸塩増加	1	(0.6)	0	(0.0)
血中ビリルビン増加	1	(0.6)	1	(0.6)
血中カルシウム増加	1	(0.6)	0	(0.0)
血中クロール減少	1	(0.6)	0	(0.0)
血中クレアチニン増加	1	(0.6)	3	(1.8)
血中カリウム増加	1	(0.6)	1	(0.6)
血圧低下	1	(0.6)	1	(0.6)
血中ナトリウム減少	1	(0.6)	0	(0.0)
血中甲状腺刺激ホルモン増加	1	(0.6)	0	(0.0)
体温上昇	1	(0.6)	0	(0.0)
薬物濃度増加	1	(0.6)	0	(0.0)
心電図 T 波逆転	1	(0.6)	1	(0.6)
ヘマトクリット減少	1	(0.6)	1	(0.6)
ヘモグロビン減少	1	(0.6)	1	(0.6)
心拍数増加	1	(0.6)	1	(0.6)
肝酵素上昇	1	(0.6)	0	(0.0)
平均赤血球容積減少	1	(0.6)	0	(0.0)
血小板数減少	1	(0.6)	2	(1.2)
赤血球数減少	1	(0.6)	0	(0.0)
トロポニン増加	1	(0.6)	1	(0.6)
ウエスト周囲径増加	1	(0.6)	0	(0.0)
体重増加	1	(0.6)	1	(0.6)
血中マグネシウム減少	0	(0.0)	1	(0.6)
骨密度減少	0	(0.0)	1	(0.6)
心電図異常	0	(0.0)	1	(0.6)
フィブリン D ダイマー増加	0	(0.0)	1	(0.6)
国際標準比増加	0	(0.0)	1	(0.6)
酸素消費量増加	0	(0.0)	1	(0.6)
肺機能検査値低下	0	(0.0)	2	(1.2)
代謝および栄養障害	31	(19.0)	27	(16.6)
血液量増加症	8	(4.9)	7	(4.3)
食欲減退	7	(4.3)	8	(4.9)
体液貯留	4	(2.5)	1	(0.6)
脱水	3	(1.8)	1	(0.6)
高血糖	3	(1.8)	2	(1.2)
低カリウム血症	3	(1.8)	9	(5.5)
低ナトリウム血症	3	(1.8)	0	(0.0)
低マグネシウム血症	2	(1.2)	2	(1.2)
異常体重減少	1	(0.6)	0	(0.0)
糖尿病	1	(0.6)	0	(0.0)
高カリウム血症	1	(0.6)	1	(0.6)
低クロール血症	1	(0.6)	0	(0.0)
乳酸アシドーシス	1	(0.6)	0	(0.0)
2 型糖尿病	1	(0.6)	0	(0.0)
体重変動	1	(0.6)	0	(0.0)
低血糖	0	(0.0)	1	(0.6)
低リン血症	0	(0.0)	1	(0.6)
食欲亢進	0	(0.0)	1	(0.6)
代謝性アシドーシス	0	(0.0)	1	(0.6)
ビタミン D 欠乏	0	(0.0)	1	(0.6)

付表 2.7.6.1-9 全有害事象の集計（安全性解析対象集団）（続き）

SOC(器官別大分類) PT(基本語)	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(%)
筋骨格系および結合組織障害	37	(22.7)	35	(21.5)
関節痛	10	(6.1)	8	(4.9)
四肢痛	7	(4.3)	5	(3.1)
背部痛	6	(3.7)	6	(3.7)
筋痙縮	6	(3.7)	7	(4.3)
顎痛	4	(2.5)	3	(1.8)
筋力低下	2	(1.2)	0	(0.0)
骨痛	1	(0.6)	0	(0.0)
筋肉疲労	1	(0.6)	1	(0.6)
筋緊張	1	(0.6)	0	(0.0)
筋肉痛	1	(0.6)	1	(0.6)
頚部痛	1	(0.6)	0	(0.0)
骨粗鬆症	1	(0.6)	1	(0.6)
肩回旋筋腱板症候群	1	(0.6)	0	(0.0)
滑液包炎	0	(0.0)	1	(0.6)
関節腫脹	0	(0.0)	1	(0.6)
四肢不快感	0	(0.0)	1	(0.6)
筋骨格系胸痛	0	(0.0)	5	(3.1)
筋骨格不快感	0	(0.0)	1	(0.6)
筋骨格硬直	0	(0.0)	2	(1.2)
強皮症	0	(0.0)	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)
B 細胞性リンパ腫	1	(0.6)	0	(0.0)
詳細不明の心臓新生物	1	(0.6)	0	(0.0)
悪性新生物	0	(0.0)	1	(0.6)
神経系障害	77	(47.2)	61	(37.4)
頭痛	45	(27.6)	32	(19.6)
浮動性めまい	30	(18.4)	23	(14.1)
失神	7	(4.3)	2	(1.2)
振戦	6	(3.7)	0	(0.0)
味覚不全	4	(2.5)	1	(0.6)
失神寸前の状態	4	(2.5)	6	(3.7)
副鼻腔炎に伴う頭痛	3	(1.8)	0	(0.0)
味覚消失	2	(1.2)	1	(0.6)
記憶障害	2	(1.2)	0	(0.0)
錯感覚	2	(1.2)	2	(1.2)
無嗅覚	1	(0.6)	0	(0.0)
脳出血	1	(0.6)	0	(0.0)
認知障害	1	(0.6)	0	(0.0)
感覚鈍麻	1	(0.6)	0	(0.0)
嗜眠	1	(0.6)	2	(1.2)
精神運動亢進	1	(0.6)	1	(0.6)
感覚消失	1	(0.6)	0	(0.0)
傾眠	1	(0.6)	1	(0.6)
味覚障害	1	(0.6)	1	(0.6)
代謝性脳症	0	(0.0)	1	(0.6)
片頭痛	0	(0.0)	4	(2.5)
嗅覚錯誤	0	(0.0)	1	(0.6)
坐骨神経痛	0	(0.0)	2	(1.2)
ブレインフォグ	0	(0.0)	1	(0.6)

付表 2.7.6.1-9 全有害事象の集計（安全性解析対象集団）（続き）

SOC(器官別大分類) PT(基本語)	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 (%)
精神障害	13	(8.0)	10	(6.1)
不安	5	(3.1)	6	(3.7)
うつ病	4	(2.5)	0	(0.0)
不眠症	3	(1.8)	1	(0.6)
易刺激性	1	(0.6)	1	(0.6)
落ち着きのなさ	1	(0.6)	0	(0.0)
無感情	0	(0.0)	1	(0.6)
幻嗅	0	(0.0)	1	(0.6)
腎および尿路障害	4	(2.5)	6	(3.7)
急性腎障害	1	(0.6)	3	(1.8)
頻尿	1	(0.6)	0	(0.0)
蛋白尿	1	(0.6)	0	(0.0)
腎機能障害	1	(0.6)	0	(0.0)
血尿	0	(0.0)	1	(0.6)
夜間頻尿	0	(0.0)	1	(0.6)
腎損傷	0	(0.0)	1	(0.6)
尿閉	0	(0.0)	1	(0.6)
生殖系および乳房障害	1	(0.6)	2	(1.2)
重度月経出血	1	(0.6)	0	(0.0)
陰嚢腫脹	0	(0.0)	1	(0.6)
腟分泌物	0	(0.0)	1	(0.6)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	123	(75.5)	101	(62.0)
咳嗽	71	(43.6)	54	(33.1)
呼吸困難	41	(25.2)	51	(31.3)
咽喉刺激感	20	(12.3)	6	(3.7)
口腔咽頭痛	18	(11.0)	4	(2.5)
鼻出血	9	(5.5)	7	(4.3)
鼻漏	8	(4.9)	4	(2.5)
喀血	7	(4.3)	0	(0.0)
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)
喘鳴	3	(1.8)	2	(1.2)
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)
発声障害	2	(1.2)	2	(1.2)
呼吸不全	2	(1.2)	6	(3.7)
上気道咳症候群	2	(1.2)	4	(2.5)
気管支拡張症	1	(0.6)	1	(0.6)
気管支痙攣	1	(0.6)	1	(0.6)
息詰まり	1	(0.6)	1	(0.6)
気腫合併肺線維症	1	(0.6)	0	(0.0)
しゃっくり	1	(0.6)	0	(0.0)
減呼吸	1	(0.6)	0	(0.0)
特発性肺線維症	1	(0.6)	4	(2.5)
呼吸時疼痛	1	(0.6)	0	(0.0)

付表 2.7.6.1-9 全有害事象の集計（安全性解析対象集団）（続き）

SOC(器官別大分類) PT(基本語)	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(%)
気胸	1	(0.6)	1	(0.6)
肺高血圧症	1	(0.6)	3	(1.8)
肺水腫	1	(0.6)	1	(0.6)
ラ音	1	(0.6)	2	(1.2)
低音性連続性ラ音	1	(0.6)	0	(0.0)
副鼻腔痛	1	(0.6)	0	(0.0)
くしゃみ	1	(0.6)	3	(1.8)
変色痰	1	(0.6)	0	(0.0)
誤嚥	0	(0.0)	1	(0.6)
横隔膜痛	0	(0.0)	1	(0.6)
咽喉乾燥	0	(0.0)	1	(0.6)
鼻汁変色	0	(0.0)	1	(0.6)
鼻乾燥	0	(0.0)	1	(0.6)
肺臓炎	0	(0.0)	1	(0.6)
呼吸窮迫	0	(0.0)	1	(0.6)
アレルギー性鼻炎	0	(0.0)	2	(1.2)
上気道うっ血	0	(0.0)	1	(0.6)
皮膚および皮下組織障害	21	(12.9)	17	(10.4)
発疹	6	(3.7)	4	(2.5)
脱毛症	3	(1.8)	1	(0.6)
そう痒症	3	(1.8)	2	(1.2)
点状出血	2	(1.2)	0	(0.0)
血管浮腫	1	(0.6)	0	(0.0)
冷汗	1	(0.6)	1	(0.6)
斑状出血	1	(0.6)	0	(0.0)
多汗症	1	(0.6)	0	(0.0)
過角化	1	(0.6)	0	(0.0)
陥入爪	1	(0.6)	0	(0.0)
爪線状隆起	1	(0.6)	0	(0.0)
爪甲鉤弯症	1	(0.6)	0	(0.0)
そう痒性皮疹	1	(0.6)	0	(0.0)
皮膚潰瘍	1	(0.6)	0	(0.0)
水疱	0	(0.0)	3	(1.8)
褥瘡性潰瘍	0	(0.0)	1	(0.6)
皮膚炎	0	(0.0)	1	(0.6)
湿疹	0	(0.0)	1	(0.6)
紅斑	0	(0.0)	1	(0.6)
寝汗	0	(0.0)	2	(1.2)
前癌性皮膚病変	0	(0.0)	1	(0.6)
出血性皮膚潰瘍	0	(0.0)	1	(0.6)
社会環境	1	(0.6)	2	(1.2)
近親者の死	1	(0.6)	0	(0.0)
歯科補てつ物使用者	0	(0.0)	2	(1.2)
外科および内科処置	1	(0.6)	3	(1.8)
皮膚新生物切除	1	(0.6)	1	(0.6)
ヘルニア修復	0	(0.0)	1	(0.6)
関節形成	0	(0.0)	1	(0.6)

付表 2.7.6.1-9　全有害事象の集計（安全性解析対象集団）（続き）

SOC(器官別大分類) PT(基本語)	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(%)
血管障害	15	(9.2)	13	(8.0)
潮紅	6	(3.7)	3	(1.8)
低血圧	4	(2.5)	2	(1.2)
高血圧	2	(1.2)	3	(1.8)
血腫	1	(0.6)	3	(1.8)
末梢静脈疾患	1	(0.6)	0	(0.0)
レイノー現象	1	(0.6)	1	(0.6)
血栓症	1	(0.6)	0	(0.0)
ほてり	0	(0.0)	1	(0.6)

用語辞書：MedDRA/J Ver.26.0

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

付表 2.7.6.1-10 全副作用の集計（安全性解析対象集団）

SOC(器官別大分類) PT(基本語)	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)
心臓障害	3	(1.8)	3	(1.8)
急性心筋梗塞	1	(0.6)	0	(0.0)
急性右室不全	1	(0.6)	0	(0.0)
頻脈	1	(0.6)	1	(0.6)
心不全	0	(0.0)	1	(0.6)
うっ血性心不全	0	(0.0)	1	(0.6)
動悸	0	(0.0)	1	(0.6)
耳および迷路障害	1	(0.6)	0	(0.0)
耳痛	1	(0.6)	0	(0.0)
眼障害	1	(0.6)	1	(0.6)
眼充血	1	(0.6)	0	(0.0)
眼部腫脹	0	(0.0)	1	(0.6)
胃腸障害	42	(25.8)	39	(23.9)
下痢	17	(10.4)	12	(7.4)
悪心	16	(9.8)	19	(11.7)
腹部不快感	3	(1.8)	0	(0.0)
口内乾燥	3	(1.8)	4	(2.5)
消化不良	3	(1.8)	2	(1.2)
嘔吐	2	(1.2)	3	(1.8)
腹痛	1	(0.6)	1	(0.6)
アフタ性潰瘍	1	(0.6)	0	(0.0)
胃食道逆流性疾患	1	(0.6)	3	(1.8)
口唇障害	1	(0.6)	0	(0.0)
口腔腫脹	1	(0.6)	0	(0.0)
口腔内潰瘍形成	1	(0.6)	0	(0.0)
直腸出血	1	(0.6)	0	(0.0)
レッチング	1	(0.6)	0	(0.0)
腹部膨満	0	(0.0)	1	(0.6)
上腹部痛	0	(0.0)	1	(0.6)
歯肉不快感	0	(0.0)	1	(0.6)
舌炎	0	(0.0)	1	(0.6)
血便排泄	0	(0.0)	1	(0.6)
口の感覚鈍麻	0	(0.0)	1	(0.6)
口内炎	0	(0.0)	1	(0.6)
一般・全身障害および投与部位の状態	31	(19.0)	17	(10.4)
疲労	12	(7.4)	5	(3.1)
胸部不快感	4	(2.5)	4	(2.5)
胸痛	4	(2.5)	1	(0.6)
末梢性浮腫	4	(2.5)	5	(3.1)
分泌物分泌	4	(2.5)	0	(0.0)
無力症	3	(1.8)	2	(1.2)
悪寒	2	(1.2)	2	(1.2)
死亡	2	(1.2)	0	(0.0)
浮腫	2	(1.2)	0	(0.0)
びくびく感	1	(0.6)	1	(0.6)
発熱	0	(0.0)	1	(0.6)
免疫系障害	1	(0.6)	0	(0.0)
複合アレルギー	1	(0.6)	0	(0.0)

付表 2.7.6.1-10 全副作用の集計（安全性解析対象集団）（続き）

SOC(器官別大分類) PT(基本語)	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 (%)
感染症および寄生虫症	6	(3.7)	5	(3.1)
上気道感染	3	(1.8)	0	(0.0)
気管支炎	2	(1.2)	0	(0.0)
異型肺炎	1	(0.6)	0	(0.0)
インフルエンザ	0	(0.0)	2	(1.2)
口腔ヘルペス	0	(0.0)	1	(0.6)
肺炎	0	(0.0)	2	(1.2)
臨床検査	10	(6.1)	13	(8.0)
酸素飽和度低下	3	(1.8)	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)	4	(2.5)
体重減少	2	(1.2)	1	(0.6)
血圧低下	1	(0.6)	1	(0.6)
脳性ナトリウム利尿ペプチド増加	1	(0.6)	0	(0.0)
心拍数増加	1	(0.6)	0	(0.0)
トロポニン増加	1	(0.6)	0	(0.0)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0	(0.0)	2	(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)	2	(1.2)
血中アルカリホスファターゼ増加	0	(0.0)	1	(0.6)
血中ビリルビン増加	0	(0.0)	1	(0.6)
血中クレアチニン増加	0	(0.0)	1	(0.6)
血小板数減少	0	(0.0)	1	(0.6)
肺機能検査値低下	0	(0.0)	1	(0.6)
代謝および栄養障害	8	(4.9)	5	(3.1)
食欲減退	5	(3.1)	3	(1.8)
体液貯留	2	(1.2)	0	(0.0)
高カリウム血症	1	(0.6)	0	(0.0)
血液量増加症	0	(0.0)	2	(1.2)
筋骨格系および結合組織障害	10	(6.1)	9	(5.5)
四肢痛	3	(1.8)	1	(0.6)
筋痙縮	2	(1.2)	3	(1.8)
関節痛	2	(1.2)	3	(1.8)
顎痛	2	(1.2)	2	(1.2)
骨痛	1	(0.6)	0	(0.0)
筋肉痛	1	(0.6)	0	(0.0)
神経系障害	57	(35.0)	41	(25.2)
頭痛	37	(22.7)	29	(17.8)
浮動性めまい	22	(13.5)	14	(8.6)
味覚不全	3	(1.8)	1	(0.6)
失神寸前の状態	3	(1.8)	1	(0.6)
振戦	3	(1.8)	0	(0.0)
味覚消失	2	(1.2)	0	(0.0)
副鼻腔炎に伴う頭痛	2	(1.2)	0	(0.0)
失神	2	(1.2)	1	(0.6)
無嗅覚	1	(0.6)	0	(0.0)
脳出血	1	(0.6)	0	(0.0)
嗜眠	1	(0.6)	0	(0.0)
味覚障害	1	(0.6)	0	(0.0)
片頭痛	0	(0.0)	2	(1.2)
錯感覚	0	(0.0)	2	(1.2)

付表 2.7.6.1-10 全副作用の集計（安全性解析対象集団）（続き）

SOC(器官別大分類) PT(基本語)	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 (%)
精神障害	2	(1.2)	2	(1.2)
不眠症	1	(0.6)	1	(0.6)
易刺激性	1	(0.6)	1	(0.6)
腎および尿路障害	0	(0.0)	2	(1.2)
急性腎障害	0	(0.0)	1	(0.6)
夜間頻尿	0	(0.0)	1	(0.6)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	102	(62.6)	68	(41.7)
咳嗽	67	(41.1)	45	(27.6)
呼吸困難	27	(16.6)	26	(16.0)
咽喉刺激感	20	(12.3)	5	(3.1)
口腔咽頭痛	13	(8.0)	3	(1.8)
鼻出血	5	(3.1)	1	(0.6)
喀血	5	(3.1)	0	(0.0)
低酸素症	5	(3.1)	6	(3.7)
湿性咳嗽	5	(3.1)	3	(1.8)
急性呼吸不全	3	(1.8)	0	(0.0)
鼻漏	3	(1.8)	0	(0.0)
発声障害	2	(1.2)	1	(0.6)
労作性呼吸困難	2	(1.2)	2	(1.2)
鼻閉	2	(1.2)	0	(0.0)
肺うっ血	2	(1.2)	0	(0.0)
上気道咳症候群	2	(1.2)	2	(1.2)
気管支拡張症	1	(0.6)	0	(0.0)
気管支痙攣	1	(0.6)	1	(0.6)
息詰まり	1	(0.6)	1	(0.6)
減呼吸	1	(0.6)	0	(0.0)
特発性肺線維症	1	(0.6)	1	(0.6)
間質性肺疾患	1	(0.6)	1	(0.6)
呼吸時疼痛	1	(0.6)	0	(0.0)
気胸	1	(0.6)	0	(0.0)
肺高血圧症	1	(0.6)	1	(0.6)
肺水腫	1	(0.6)	0	(0.0)
低音性連続性ラ音	1	(0.6)	0	(0.0)
副鼻腔うっ血	1	(0.6)	0	(0.0)
副鼻腔痛	1	(0.6)	0	(0.0)
変色痰	1	(0.6)	0	(0.0)
喘鳴	1	(0.6)	0	(0.0)
横隔膜痛	0	(0.0)	1	(0.6)
咽喉乾燥	0	(0.0)	1	(0.6)
肺臓炎	0	(0.0)	1	(0.6)
ラ音	0	(0.0)	1	(0.6)
呼吸不全	0	(0.0)	4	(2.5)
くしゃみ	0	(0.0)	1	(0.6)
皮膚および皮下組織障害	5	(3.1)	3	(1.8)
点状出血	2	(1.2)	0	(0.0)
そう痒症	2	(1.2)	0	(0.0)
脱毛症	1	(0.6)	0	(0.0)
寝汗	0	(0.0)	2	(1.2)
発疹	0	(0.0)	1	(0.6)

付表 2.7.6.1-10　全副作用の集計（安全性解析対象集団）（続き）

SOC(器官別大分類) PT(基本語)	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(%)
血管障害	8	(4.9)	4	(2.5)
潮紅	6	(3.7)	2	(1.2)
低血圧	1	(0.6)	1	(0.6)
末梢静脈疾患	1	(0.6)	0	(0.0)
ほてり	0	(0.0)	1	(0.6)

用語辞書：MedDRA/J Ver.26.0

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

付表 2.7.6.1-11 死亡例における全有害事象一覧（安全性解析対象集団）

投与群	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[redacted]	白人	死亡 (DEATH)	-	109	-	関連あるかもしれない	重度	重篤	投与中止 (再投与なし)	死亡
					労作性呼吸困難 (WORSENING DYSPNEA ON EXERTION)	8	16	-	関連あるかもしれない	軽度	非重篤	減量	未回復
					心電図異常 (EKG CHANGES WITH ST DEPRESSION AND T WAVE INVERSIONS IN V1, V2, V3)	-	-1	-	関連なし	軽度	非重篤	不変	未回復
					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
					低カリウム血症 (HYPOKALEMIA)	9	58	-	関連なし	軽度	非重篤	不変	未回復
					末梢性浮腫 (BILATERAL LOWER EXTREMITY EDEMA)	12	29	-	関連あるかもしれない	軽度	非重篤	減量	未回復
	[redacted]	男性	4[redacted]	白人	咳嗽 (COUGH)	3	1	-	関連あるかもしれない	軽度	非重篤	不変	未回復
					死亡 (DEATH (UNKNOWN CLINICAL CAUSE))	-	33	-	関連あるかもしれない	重度	重篤	投与中止 (再投与なし)	死亡
	[redacted]	男性	7[redacted]	白人	心停止 (CARDIAC ARREST)	9	34	-	関連なし	重度	重篤	投与中止 (再投与なし)	死亡
					咳嗽 (COUGH)	3	4	-	おそらく関連あり	軽度	非重篤	不変	未回復
					咽喉刺激感 (THROAT IRRITATION)	3	4	-	おそらく関連あり	軽度	非重篤	不変	未回復
	[redacted]	男性	7[redacted]	アジア人	悪寒 (CHILLS)	6	21	-	関連なし	軽度	非重篤	該当せず	不明
					脱水 (DEHYDRATION)	6	19	12	関連なし	軽度	非重篤	不変	回復
					呼吸困難 (INCREASED SOB)	7	14	-	関連あるかもしれない	中等度	非重篤	投与中断 (一時休薬)	未回復
					喀血 (HEMOPTYSIS)	8	17	-	関連なし	軽度	非重篤	不変	不明

付表 2.7.6.1-11 死亡例における全有害事象一覧（安全性解析対象集団）（続き）

投与群	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
					血液量増加症 (VOLUME OVERLOAD)	5	7	13	関連なし	軽度	非重篤	不変	回復
					低マグネシウム血症 (HYPOMAGNESIUM)	-	31	1	関連なし	軽度	非重篤	該当せず	回復
					間質性肺疾患 (WORSENING INTERSTITIAL LUNG DISEASE)	-	29	-	関連なし	重度	重篤	投与中止(再投与なし)	死亡
					失神寸前の状態 (PRESYNCOPAL)	7	14	-	関連あるかもしれない	中等度	非重篤	減量	未回復
					尿路感染 (URINARY TRACT INFECTION)	-	29	-	関連なし	中等度	非重篤	該当せず	未回復
					心肺不全 (ACUTE DECOMPENSATED RESPIRATORY HEART FAILURE)	-	29	-	関連なし	重度	重篤	投与中止(再投与なし)	死亡
					詳細不明の心臓新生物 (RIGHT ATRIAL MASS)	-	29	-	関連なし	軽度	非重篤	該当せず	未回復
					腎機能障害 (REDUCED RENAL FUNCTION)	6	19	-	関連なし	軽度	非重篤	該当せず	未回復
					気道感染 (SUSPECTED RESPIRATORY INFECTION)	-	29	-	関連なし	中等度	非重篤	該当せず	不明
	[redacted]	男性	8[redacted]	白人	呼吸困難 (WORSENING SHORTNESS OF BREATH)	3	13	24	関連あるかもしれない	中等度	非重篤	不変	不明
					咽喉刺激感 (THROAT IRRITATION)	3	4	-	おそらく関連あり	軽度	非重篤	不変	未回復
					気腫合併肺線維症 (COMBINED PULMONARY FIBROSIS AND EMPHYSEMA PROGRESSION (LEADING TO DEATH))	-	36	1	関連なし	重度	重篤	該当せず	死亡
	[redacted]	男性	6[redacted]	白人	蜂巣炎 (CELLULITIS)	6	22	17	関連なし	軽度	非重篤	不変	回復
					慢性呼吸不全 (CHRONIC HYPOXIC RESPIRATORY FAILURE)	-	83	1	関連なし	重度	重篤	該当せず	死亡

付表 2.7.6.1-11 死亡例における全有害事象一覧（安全性解析対象集団）（続き）

投与群	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
					肺性心 (COR PULMONALE)	0	23	23	関連なし	重度	重篤	不変	回復
					肺性心 (CORPULMONALE)	-	83	1	関連なし	重度	重篤	該当せず	死亡
					そう痒症 (ITCHINESS)	6	17	7	関連あるかもしれない	中等度	非重篤	不変	回復
	[redacted]	女性	6[redacted]	白人	不安 (INCREASED ANXIETY)	9	65	-	関連なし	中等度	非重篤	不変	未回復
					胸痛 (CHEST PAIN WITH INHALATION)	7	46	-	関連あるかもしれない	軽度	非重篤	不変	未回復
					死亡 (DEATH)	-	99	1	関連なし	重度	重篤	投与中止(再投与なし)	死亡
					うつ病 (INCREASED DEPRESSION)	9	65	-	関連なし	中等度	非重篤	不変	未回復
					下痢 (DIARRHEA)	9	67	28	関連あるかもしれない	軽度	非重篤	不変	回復
					頭痛 (HEADACHE)	3	4	-	関連あるかもしれない	軽度	非重篤	不変	未回復
					悪心 (NAUSEA)	7	48	22	関連あるかもしれない	軽度	非重篤	不変	回復
					交通事故 (PASSENGER CAR ACCIDENT)	5	29	1	関連なし	軽度	非重篤	不変	回復
					副鼻腔炎 (SINUSITIS)	4	11	14	関連なし	軽度	非重篤	不変	回復
					嘔吐 (VOMITING)	9	66	4	関連あるかもしれない	軽度	非重篤	不変	回復
					食欲減退 (WEIGHT LOSS/LOSS OF APPETITE)	7	46	-	関連あるかもしれない	中等度	非重篤	不変	未回復
	[redacted]	男性	8[redacted]	白人	急性心筋梗塞 (NSTEMI)	7	3	5	関連あるかもしれない	重度	重篤	投与中止(再投与なし)	死亡

付表 2.7.6.1-11 死亡例における全有害事象一覧（安全性解析対象集団）（続き）

投与群	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
					咳嗽 (COUGHING)	7	3	2	関連あるかもしれない	軽度	非重篤	投与中止 (再投与なし)	回復
					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
					トロポニン増加 (TROPONIN INCREASED)	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[redacted]	白人	心房粗動 (ELECTIVE HOSPITALIZATION, ABLATION FOR ATRIAL FLUTTER)	-	-5	22	関連なし	軽度	重篤	不変	回復
					鼻出血 (EPISTAXIS)	8	18	1	関連なし	中等度	非重篤	不変	回復
					転倒 (FALL)	5	9	1	関連なし	軽度	非重篤	不変	回復
					特発性肺線維症 (IDIOPATHIC PULMONARY FIBROSIS (IPF)EXACERBATION)	12	38	9	関連あるかもしれない	重度	重篤	投与中止 (再投与なし)	死亡
					発熱 (FEVER OF UNKNOWN ORIGIN)	12	38	2	関連なし	中等度	非重篤	投与中断 (一時休薬)	回復
					歯膿瘍 (ABSCESSED TOOTH)	10	24	6	関連なし	中等度	非重篤	不変	回復
					霧視 (BLURRY VISION)	4	5	1	関連なし	軽度	非重篤	不変	回復
	[redacted]	女性	7[redacted]	白人	呼吸不全 (HYPOXIC RESPIRATORY FAILURE)	-	7	1	関連なし	重度	重篤	投与中止 (再投与なし)	死亡
プラセボ群	[redacted]	男性	5[redacted]	白人	低酸素症 (INCREASED HYPOXIA AT PHYSICAL ACTIVITIES)	7	15	-	関連あるかもしれない	軽度	非重篤	減量	未回復
					インフルエンザ性肺炎 (INFLUENZA B PNEUMONIA)	7	79	-	関連なし	重度	重篤	投与中止 (再投与なし)	死亡
					上気道感染 (UPPER RESPIRATORY INFECTION)	6	65	8	関連なし	軽度	非重篤	不変	回復

付表 2.7.6.1-11 死亡例における全有害事象一覧（安全性解析対象集団）（続き）

投与群	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
					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 (ELEVATED NT-PROBNP)	3	1	-	関連なし	軽度	非重篤	不変	未回復
	[redacted]	女性	7[redacted]	白人	心停止 (CARDIAC ARREST)	-	87	1	関連なし	重度	重篤	投与中止(再投与なし)	死亡
					呼吸困難 (WORSENING SOB)	12	51	-	関連なし	重度	重篤	不変	軽快
					失神寸前の状態 (A NEAR SYNCOPAL EVENT)	12	51	-	関連なし	重度	重篤	不変	軽快
	[redacted]	男性	8[redacted]	白人	死亡 (DEATH)	-	115	-	関連なし	重度	重篤	投与中止(再投与なし)	死亡
					肺炎 (PNEUMONIA)	12	111	-	関連なし	重度	重篤	不変	未回復
	[redacted]	男性	7[redacted]	白人	不安 (ANXIETY)	-	53	-	関連なし	中等度	非重篤	該当せず	未回復
					便秘 (CONSTIPATION)	-	56	-	関連なし	軽度	非重篤	該当せず	未回復
					呼吸困難 (WORSENING DYSPNEA)	-	53	-	関連なし	重度	重篤	該当せず	死亡
					頭痛 (HEADACHE)	3	2	1	関連あるかもしれない	軽度	非重篤	不変	回復
					低カリウム血症 (HYPOKALEMIA)	-	60	2	関連なし	軽度	非重篤	該当せず	回復
					低血圧 (HYPOTENSION)	-	56	2	関連なし	重度	非重篤	該当せず	回復
					嗜眠 (LETHARGY)	12	44	4	関連なし	中等度	非重篤	投与中止(再投与なし)	回復
					筋痙縮 (BACK SPASM)	7	14	-	関連なし	中等度	非重篤	投与中止(再投与なし)	未回復
					鼻閉 (NASAL CONGESTION)	-	57	-	関連なし	軽度	非重篤	該当せず	未回復

付表 2.7.6.1-11 死亡例における全有害事象一覧（安全性解析対象集団）（続き）

投与群	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
					悪心 (NAUSEA)	3	2	1	関連あるかもしれない	軽度	非重篤	不変	回復
					挫傷 (LEFT SHOULDER CONTUSION)	12	36	-	関連なし	中等度	非重篤	不変	軽快
					食欲減退 (WORSENING ANOREXIA)	9	20	-	関連なし	中等度	非重篤	不変	未回復
					皮膚擦過傷 (LEFT FACE ABRASION)	12	36	-	関連なし	軽度	非重篤	不変	未回復
	[redacted]	女性	7[redacted]	白人	急性肺性心 (ACUTE ON CHRONIC COR PULMONALE)	-	9	-	関連なし	重度	重篤	該当せず	未回復
					疲労 (FATIGUE EXACERBATION)	-	9	-	関連なし	中等度	非重篤	該当せず	未回復
					右室不全 (RIGHT HEART FAILURE)	-	9	-	関連なし	中等度	非重篤	該当せず	未回復
					上気道感染 (UPPER RESPIRATORY INFECTION)	-	7	-	関連なし	中等度	非重篤	該当せず	未回復
					腎損傷 (ACUTE RENAL INJURY)	-	9	-	関連なし	中等度	非重篤	該当せず	未回復
	[redacted]	女性	4[redacted]	黒人またはアフリカ系アメリカ人	上腹部痛 (EPIGASTRIC PAIN)	-	-7	1	関連なし	重度	非重篤	該当せず	回復
					不安 (INCREASED ANXIETY)	0	12	-	関連なし	中等度	非重篤	不変	未回復
					咳嗽 (COUGH)	3	3	-	関連あるかもしれない	中等度	非重篤	不変	未回復
					潮紅 (FLUSHING)	3	3	13	おそらく関連あり	軽度	非重篤	不変	回復
					帯状疱疹 (SHINGLES OUTBREAK)	5	9	25	関連なし	中等度	非重篤	不変	回復
					低酸素症 (INCREASED OXYGEN DEMAND)	6	16	-	関連あるかもしれない	中等度	非重篤	不変	未回復

付表 2.7.6.1-11 死亡例における全有害事象一覧（安全性解析対象集団）（続き）

投与群	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
					間質性肺疾患 (ILD EXACERBATION)	6	16	-	関連あるかもしれない	中等度	重篤	不変	軽快
					片頭痛 (MIGRAINE HEADACHE)	6	27	3	関連あるかもしれない	中等度	非重篤	不変	回復
					末梢性浮腫 (BILATERAL LOWER EXTREMITY EDEMA)	6	25	-	関連あるかもしれない	中等度	非重篤	不変	未回復
					錯感覚 (BILATERAL LOWER EXTREMITY TINGLING UPON STANDING)	6	26	-	関連あるかもしれない	軽度	非重篤	不変	未回復
					失神寸前の状態 (PRESYNCPOE)	-	-10	1	関連なし	中等度	非重篤	該当せず	回復
					そう痒症 (ITCHING)	7	34	1	関連なし	軽度	非重篤	不変	回復
					呼吸不全 (HYPOXIC RESPIRATORY FAILURE)	7	35	1	関連あるかもしれない	重度	重篤	投与中止(再投与なし)	死亡
					嘔吐 (EMESIS)	6	28	-	関連あるかもしれない	中等度	非重篤	不変	軽快
	[redacted]	男性	7[redacted]	白人	急性心筋梗塞 (NON ST ELEVATED MYOCARDIAL INFARCTION(NSTEMI))	12	54	2	関連なし	重度	重篤	投与中断(一時休薬)	回復
					不安 (POTENTIAL ANXIETY)	-	62	-	関連なし	中等度	非重篤	該当せず	未回復
					誤嚥 (VOMITING RESULTING IN ASPIRATION)	-	62	-	関連なし	重度	重篤	該当せず	死亡
					無力症 (DECLINE IN ENERGY LEVELS)	9	20	-	関連なし	中等度	非重篤	不変	未回復
					血中マグネシウム減少 (DECREASED MAGNESIUM LEVEL)	-	60	-	関連なし	中等度	非重篤	該当せず	未回復
					便秘 (CONSTIPATION)	12	55	-	関連なし	中等度	非重篤	不変	未回復

付表 2.7.6.1-11 死亡例における全有害事象一覧（安全性解析対象集団）（続き）

投与群	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
					高血糖 (HYPERGLYCEMIA)	12	54	-	関連なし	中等度	非重篤	不変	未回復
					低血糖 (HYPOGLYCEMIA)	12	54	-	関連なし	中等度	非重篤	不変	未回復
					低カリウム血症 (HYPOKALEMIA)	-	60	-	関連なし	中等度	非重篤	該当せず	未回復
					悪心 (NAUSEA)	-	59	-	関連なし	中等度	非重篤	該当せず	軽快
					疼痛 (POTENTIAL PAIN)	-	62	-	関連なし	中等度	非重篤	該当せず	未回復
					敗血症 (SEPSIS)	-	59	-	関連なし	中等度	非重篤	該当せず	軽快
					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
					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
					脳性ナトリウム利尿ペプチド増加 (ELEVATED PRO-BNP LEVELS)	3	1	-	関連なし	中等度	非重篤	不変	未回復
					疾患進行 (PROGRESSION OF DISEASE)	-	58	-	関連なし	重度	重篤	投与中止(再投与なし)	死亡
					急性腎障害 (ACUTE KIDNEY INSUFFICIENCY)	12	54	5	関連なし	中等度	非重篤	不変	回復
	[redacted]	男性	7[redacted]	黒人またはアフリカ系アメリカ人	心不全 (DECOMPENSATED CONGESTIVE HEART FAILURE)	12	38	11	関連あるかもしれない	重度	重篤	投与中断(一時休薬)	回復
					心原性ショック (CARDIOGENIC SHOCK)	12	39	2	関連なし	重度	重篤	投与中断(一時休薬)	回復
					心原性ショック (CARDIOGENIC SHOCK)	12	91	-	関連なし	重度	重篤	投与中止(再投与なし)	死亡
					呼吸困難 (INCREASED SHORTNESS OF BREATH, INTERMITTENT)	-	-1	-	関連なし	軽度	非重篤	不変	未回復

付表 2.7.6.1-11 死亡例における全有害事象一覧（安全性解析対象集団）（続き）

投与群	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
					低カリウム血症 (HYPOKALEMIA)	12	91	2	関連なし	軽度	非重篤	該当せず	回復
					低マグネシウム血症 (HYPOMAGNESEMIA)	-	92	2	関連なし	軽度	非重篤	該当せず	回復
					甲状腺機能低下症 (HYPOTHYROIDISM)	-	96	-	関連なし	軽度	非重篤	該当せず	未回復
					代謝性アシドーシス (METABOLIC ACIDOSIS)	12	39	10	関連なし	軽度	非重篤	不変	回復
					肺炎 (COMMUNITY ACQUIRED PNEUMONIA)	12	39	10	関連なし	中等度	非重篤	投与中断 (一時休薬)	回復
					肺炎 (HEALTHCARE ASSOCIATED PNEUMONIA)	-	92	-	関連なし	重度	重篤	投与中止 (再投与なし)	死亡
					肺水腫 (PULMONARY EDEMA)	12	91	-	関連なし	中等度	非重篤	投与中止 (再投与なし)	未回復
					呼吸不全 (RESPIRATORY FAILURE)	12	91	-	関連なし	重度	重篤	投与中止 (再投与なし)	死亡
					ビタミンD欠乏 (VITAMIN D DEFICIENCY)	5	9	-	関連なし	軽度	非重篤	不変	未回復
	[redacted]	男性	7[redacted]	白人	腹部膨満 (ABDOMINAL DISTENSION)	-	70	-	関連なし	中等度	非重篤	不変	未回復
					腹痛 (ABDOMINAL PAIN)	-	70	-	関連なし	中等度	非重篤	不変	未回復
					大球性貧血 (MACROCYTIC ANEMIA)	9	21	-	関連なし	中等度	非重篤	不変	軽快
					水疱 (RIGHT LEG BLISTER)	12	64	-	関連なし	軽度	非重篤	不変	未回復
					血中クレアチニン増加 (ELEVATED CREATININE)	12	57	-	関連なし	中等度	非重篤	不変	未回復
					血中尿素増加 (ELEVATED UREA NITROGEN)	12	57	-	関連なし	中等度	非重篤	不変	未回復

付表 2.7.6.1-11 死亡例における全有害事象一覧（安全性解析対象集団）（続き）

投与群	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
					徐脈 (BRADYCARDIA)	-	72	-	関連なし	重度	重篤	不変	未回復
					うっ血性心不全 (CONGESTIVE HEART FAILURE)	12	67	-	関連あるかもしれない	重度	重篤	不変	未回復
					蜂巣炎 (CELLULITIS)	12	67	-	関連なし	中等度	非重篤	不変	未回復
					胆石症 (CHOLELITHIASIS)	12	67	-	関連なし	軽度	非重篤	不変	未回復
					凝血異常 (COAGULOPATHY)	-	70	-	関連なし	中等度	重篤	不変	未回復
					咳嗽 (COUGH)	4	4	-	関連あるかもしれない	軽度	非重篤	不変	未回復
					憩室 (DIVERTICULOSIS)	12	67	-	関連なし	軽度	非重篤	不変	未回復
					嚥下障害 (DYSPHAGIA)	12	67	-	関連なし	中等度	非重篤	不変	未回復
					転倒 (FALL)	12	29	-	関連なし	中等度	非重篤	不変	未回復
					ヘマトクリット減少 (LOW HEMATOCRIT)	12	57	-	関連なし	中等度	非重篤	不変	未回復
					血腫 (HEMATOMA OF LEFT HIP)	12	67	-	関連なし	中等度	非重篤	不変	未回復
					ヘモグロビン減少 (LOW HEMOGLOBIN)	12	57	-	関連なし	中等度	非重篤	不変	未回復
					肝硬変 (CIRRHOTIC LIVER)	12	67	-	関連なし	中等度	非重篤	不変	未回復
					低カリウム血症 (HYPOKALEMIA)	12	67	-	関連なし	中等度	非重篤	不変	未回復
					国際標準比増加 (ELEVATED INR)	12	56	-	関連なし	中等度	非重篤	不変	未回復

付表 2.7.6.1-11 死亡例における全有害事象一覧（安全性解析対象集団）（続き）

投与群	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
					白血球増加症 (LEUKOCYTOSIS)	-	71	-	関連なし	中等度	非重篤	不変	未回復
					悪心 (NAUSEA)	-	70	-	関連なし	中等度	非重篤	不変	未回復
					肺炎 (PNEUMONIA)	12	67	-	関連あるかもしれない	中等度	非重篤	投与中断(一時休薬)	未回復
					肺臓炎 (PNEUMONITIS)	12	67	-	関連あるかもしれない	中等度	非重篤	不変	未回復
					そう痒症 (GENERALIZED ITCHING)	12	41	-	関連なし	軽度	非重篤	不変	未回復
					呼吸不全 (RESPIRATORY FAILURE)	-	70	-	関連あるかもしれない	中等度	非重篤	不変	未回復
					血小板減少症 (THROMBOCYTOPENIA)	9	21	-	関連なし	中等度	非重篤	不変	未回復
					尿閉 (URINARY RETENTION)	-	71	-	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
					脳性ナトリウム利尿ペプチド増加 (ELEVATED BNP)	12	57	-	関連なし	中等度	非重篤	不変	未回復
					トロポニン増加 (ELEVATED TROPONIN)	12	67	-	関連なし	中等度	非重篤	不変	未回復
					急性腎障害 (ACUTE RENAL FAILURE)	12	67	-	関連なし	重度	重篤	投与中止(再投与なし)	死亡
	[redacted]	女性	5[redacted]	黒人またはアフリカ系アメリカ人	心停止 (CARDIAC ARREST PRECIPITATED BY HYPOXEMIA WITH HISTORY OF PULMONARY HYPERTENSION)	12	37	1	関連なし	重度	重篤	投与中止(再投与なし)	死亡
	[redacted]	女性	3[redacted]	黒人またはアフリカ系アメリカ人	心拍数増加 (ELEVATED HEART RATE)	3	30	2	関連なし	軽度	非重篤	不変	回復

付表 2.7.6.1-11 死亡例における全有害事象一覧（安全性解析対象集団）（続き）

投与群	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
					間質性肺疾患 (WORSENING OF INTERSTITIAL LUNG DISEASE.)	-	31	1	関連なし	重度	重篤	投与中止 (再投与なし)	死亡
	[redacted]	男性	7[redacted]	白人	不整脈 (UNSTABLE CARDIAC RHYTHM)	-	65	-	関連なし	中等度	非重篤	投与中止 (再投与なし)	不明
					鼻出血 (NASAL BLEEDING)	10	60	1	関連なし	軽度	重篤	不変	回復
					口腔内不快感 (PALATE IRRITATION)	10	48	3	関連なし	軽度	非重篤	不変	回復
					肺炎 (BILATERAL PNEUMONIA)	10	60	-	関連なし	重度	重篤	投与中止 (再投与なし)	死亡
					肺うっ血 (LUNG AND CHEST CONGESTION)	10	60	26	関連なし	中等度	重篤	投与中止 (再投与なし)	死亡
					呼吸不全 (DEATH DUE TO RESPIRATORY FAILURE.)	-	85	1	関連なし	重度	重篤	該当せず	死亡
					疾患進行 (DISEASE PROGRESSION)	-	85	1	関連なし	重度	重篤	該当せず	死亡

用語辞書：MedDRA/J Ver.26.0

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
投与開始前に発現している場合、有害事象発現日 − 投与開始日

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 LAE101 を改変

付表 2.7.6.1-12 重篤な有害事象発現例における全有害事象一覧（安全性解析対象集団）

投与群	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]	女性	5[redacted]	白人	気管支拡張症 (BROCHIECTASIS)	4	8	15	関連あるかもしれない	中等度	非重篤	投与中止 (再投与なし)	回復
					うっ血性心不全 (ACUTE ON CHRONIC RIGHT SIDED CONGESTIVE HEART FAILURE)	-	97	9	関連なし	中等度	重篤	該当せず	回復
					動悸 (NOCTURNAL HEART RACING)	3	4	-	関連なし	軽度	非重篤	不変	未回復
					落ち着きのなさ (NOCTURNAL RESTLESSNESS)	3	4	-	関連なし	軽度	非重篤	不変	未回復
					皮膚裂傷 (RIGHT SHIN SKIN TEAR)	3	4	24	関連なし	軽度	非重篤	不変	回復
	[redacted]	男性	6[redacted]	白人	死亡 (DEATH)	-	109	-	関連あるかもしれない	重度	重篤	投与中止 (再投与なし)	死亡
					労作性呼吸困難 (WORSENING DYSPNEA ON EXERTION)	8	16	-	関連あるかもしれない	軽度	非重篤	減量	未回復
					心電図異常 (EKG CHANGES WITH ST DEPRESSION AND T WAVE INVERSIONS IN V1, V2, V3)	-	-1	-	関連なし	軽度	非重篤	不変	未回復
					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
					低カリウム血症 (HYPOKALEMIA)	9	58	-	関連なし	軽度	非重篤	不変	未回復
					末梢性浮腫 (BILATERAL LOWER EXTREMITY EDEMA)	12	29	-	関連あるかもしれない	軽度	非重篤	減量	未回復
	[redacted]	男性	7[redacted]	黒人またはアフリカ系アメリカ人	無力症 (WEAKNESS)	3	60	-	関連あるかもしれない	中等度	非重篤	不変	軽快
					無力症 (NO ENERGY)	3	71	-	関連あるかもしれない	中等度	非重篤	投与中止 (再投与なし)	軽快
					異型肺炎 (ATYPICAL PNEUMONIA)	3	5	9	関連あるかもしれない	中等度	非重篤	投与中断 (一時休薬)	回復

付表 2.7.6.1-12 重篤な有害事象発現例における全有害事象一覧（安全性解析対象集団）（続き）

投与群	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回までの投与量[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
					咳嗽 (COUGH)	3	16	-	関連あるかもしれない	中等度	非重篤	不変	未回復
					下痢 (DIARRHEA)	0	26	-	関連あるかもしれない	軽度	非重篤	不変	軽快
					体液貯留 (FLUID RETENTION)	3	57	26	関連なし	中等度	非重篤	不変	回復
					インフルエンザ (INFLUENZA A)	0	26	15	関連なし	軽度	重篤	投与中断(一時休薬)	回復
					間質性肺疾患 (LUNG DISEASE EXACERBATION)	3	21	20	関連なし	中等度	非重篤	不変	回復
	[redacted]	女性	[redacted]	白人	咳嗽 (COUGHING AFTER TREATMENT)	3	4	-	おそらく関連あり	中等度	非重篤	不変	未回復
					近親者の死 (GRIEVING OVER DEATH OF GRANDSON)	-	-	-	関連なし	重度	非重篤	不変	未回復
					斑状出血 (ECCHYMOSIS LOWER EXTREMITIES)	-	93	-	関連なし	軽度	非重篤	不変	未回復
					顔面骨骨折 (BROKEN NOSE)	9	49	2	関連なし	重度	非重篤	不変	回復
					間質性肺疾患 (ILD/EXACERBATION OF UNDERLYING LUNG DISAEASE)	5	23	9	関連なし	重度	重篤	不変	回復
					失神 (SYNCOPAL EVENT)	9	49	2	関連なし	重度	重篤	不変	回復
					嘔吐 (VOMITING)	0	20	-	関連なし	中等度	非重篤	投与中断(一時休薬)	回復
					味覚障害 (DECREASE TASTE BUDS)	5	15	99	おそらく関連あり	中等度	非重篤	不変	回復
	[redacted]	男性	[redacted]	白人	胸痛 (CHEST PAIN)	9	41	14	関連なし	中等度	重篤	不変	回復
					呼吸困難 (ACUTE ONSET DYSPNEA)	9	41	14	関連なし	中等度	重篤	不変	回復

付表 2.7.6.1-12 重篤な有害事象発現例における全有害事象一覧（安全性解析対象集団）（続き）

投与群	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
					血液量増加症 (FLUID OVERLOAD)	9	93	19	関連なし	軽度	非重篤	不変	回復
					肺うっ血 (PULMONARY CONGESTION)	-	-13	13	関連なし	軽度	非重篤	該当せず	軽快
					失神 (SYNCOPAL EPISODES)	9	97	1	関連なし	中等度	非重篤	不変	回復
					創傷感染 (WOUND INFECTION)	9	70	16	関連なし	中等度	非重篤	不変	回復
	[redacted]	男性	4[redacted]	白人	咳嗽 (COUGH)	3	1	-	関連あるかもしれない	軽度	非重篤	不変	未回復
					死亡 (DEATH (UNKNOWN CLINICAL CAUSE))	-	33	-	関連あるかもしれない	重度	重篤	投与中止(再投与なし)	死亡
	[redacted]	男性	7[redacted]	白人	慢性呼吸不全 (CHRONIC HYPOXEMIC RESPIRATORY FAILURE)	9	46	6	関連なし	中等度	重篤	不変	回復
	[redacted]	男性	7[redacted]	白人	心停止 (CARDIAC ARREST)	9	34	-	関連なし	重度	重篤	投与中止(再投与なし)	死亡
					咳嗽 (COUGH)	3	4	-	おそらく関連あり	軽度	非重篤	不変	未回復
					咽喉刺激感 (THROAT IRRITATION)	3	4	-	おそらく関連あり	軽度	非重篤	不変	未回復
	[redacted]	男性	6[redacted]	白人	動静脈奇形 (PULMONARY AVMS)	12	84	-	関連なし	軽度	非重篤	不変	未回復
					関節痛 (LEFT HIP PAIN)	6	14	32	関連なし	軽度	非重篤	不変	回復
					関節痛 (RIGHT SHOULDER PAIN)	6	14	32	関連なし	軽度	非重篤	不変	回復
					便秘 (CONSTIPATION)	12	81	-	関連なし	中等度	非重篤	不変	軽快
					呼吸困難 (INCREASED SHORTNESS OF BREATH)	12	77	10	関連なし	重度	重篤	不変	回復したが後遺症あり

付表 2.7.6.1-12 重篤な有害事象発現例における全有害事象一覧（安全性解析対象集団）（続き）

投与群	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
					心電図T波逆転 (T-WAVE INVERSION)	12	78	-	関連なし	軽度	非重篤	不変	未回復
					鼡径ヘルニア (LEFT INGUINAL HERNIA)	12	91	-	関連なし	軽度	非重篤	不変	未回復
					失神寸前の状態 (NEAR-SYNCOPE)	12	77	1	関連なし	中等度	非重篤	不変	回復
					失神寸前の状態 (NEAR SYNCOPE)	12	106	1	関連なし	軽度	非重篤	不変	回復
					上気道感染 (UPPER RESPIRATORY INFECTION)	11	63	5	関連なし	軽度	非重篤	不変	回復
	[redacted]	男性	7[redacted]	白人	無力症 (WEAKNESS)	0	113	-	関連なし	軽度	非重篤	不変	未回復
					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
					うつ病 (DEPRESSION)	0	113	-	関連なし	軽度	非重篤	不変	未回復
					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	7[redacted]	アメリカンインディアンまたはアラスカ先住民	気管支炎 (ACUTE BROCHITIS)	0	66	20	関連なし	中等度	重篤	投与中断(一時休薬)	回復
					咳嗽 (INCREASED COUGH)	0	63	23	関連あるかもしれない	軽度	非重篤	不変	回復
					末梢性浮腫 (RIGHT LOWER EXTREMITY EDEMA WORSENED)	0	82	-	関連なし	中等度	非重篤	不変	軽快
					咽喉刺激感 (IRRITATION OF THE THROAT)	10	54	32	関連あるかもしれない	軽度	非重篤	投与中断(一時休薬)	回復
					血栓症 (THROMBOSIS BEHIND THE RIGHT KNEE)	0	86	-	関連なし	中等度	非重篤	不変	軽快
					血栓症 (THROMBOSIS IN THE GROIN AREA)	0	86	-	関連なし	中等度	非重篤	不変	軽快

付表 2.7.6.1-12 重篤な有害事象発現例における全有害事象一覧（安全性解析対象集団）（続き）

投与群	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]	男性	4[redacted]	白人	急性呼吸不全 (ACUTE ON CHRONIC RESPIRATORY FAILURE)	9	60	5	関連なし	重度	重篤	不変	回復
					高血圧 (TRANSIENT HYPERTENSION)	9	62	3	関連なし	軽度	非重篤	不変	回復
					肋骨骨折 (RIB FRACTURE NEW 6TH RIB)	9	60	-	関連なし	中等度	非重篤	不変	軽快
					ライノウイルス感染 (RHINOVIRUS)	9	60	-	関連なし	中等度	非重篤	不変	軽快
	[redacted]	男性	7[redacted]	アジア人	悪寒 (CHILLS)	6	21	-	関連なし	軽度	非重篤	該当せず	不明
					脱水 (DEHYDRATION)	6	19	12	関連なし	軽度	非重篤	不変	回復
					呼吸困難 (INCREASED SOB)	7	14	-	関連あるかもしれない	中等度	非重篤	投与中断(一時休薬)	未回復
					喀血 (HEMOPTYSIS)	8	17	-	関連なし	軽度	非重篤	不変	不明
					血液量増加症 (VOLUME OVERLOAD)	5	7	13	関連なし	軽度	非重篤	不変	回復
					低マグネシウム血症 (HYPOMAGNESIUM)	-	31	1	関連なし	軽度	非重篤	該当せず	回復
					間質性肺疾患 (WORSENING INTERSTITIAL LUNG DISEASE)	-	29	-	関連なし	重度	重篤	投与中止(再投与なし)	死亡
					失神寸前の状態 (PRESYNCOPAL)	7	14	-	関連あるかもしれない	中等度	非重篤	減量	未回復
					尿路感染 (URINARY TRACT INFECTION)	-	29	-	関連なし	中等度	非重篤	該当せず	未回復
					心肺不全 (ACUTE DECOMPENSATED RESPIRATORY HEART FAILURE)	-	29	-	関連なし	重度	重篤	投与中止(再投与なし)	死亡
					詳細不明の心臓新生物 (RIGHT ATRIAL MASS)	-	29	-	関連なし	軽度	非重篤	該当せず	未回復

付表 2.7.6.1-12 重篤な有害事象発現例における全有害事象一覧（安全性解析対象集団）（続き）

投与群	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
					腎機能障害 (REDUCED RENAL FUNCTION)	6	19	-	関連なし	軽度	非重篤	該当せず	未回復
					気道感染 (SUSPECTED RESPIRATORY INFECTION)	-	29	-	関連なし	中等度	非重篤	該当せず	不明
	[redacted]	男性	8[redacted]	白人	呼吸困難 (WORSENING SHORTNESS OF BREATH)	3	13	24	関連あるかもしれない	中等度	非重篤	不変	不明
					咽喉刺激感 (THROAT IRRITATION)	3	4	-	おそらく関連あり	軽度	非重篤	不変	未回復
					気腫合併肺線維症 (COMBINED PULMONARY FIBROSIS AND EMPHYSEMA PROGRESSION (LEADING TO DEATH))	-	36	1	関連なし	重度	重篤	該当せず	死亡
	[redacted]	男性	5[redacted]	黒人またはアフリカ系アメリカ人	咳嗽 (INCREASED COUGH)	-	92	-	関連なし	重度	非重篤	不変	未回復
					呼吸困難 (SHORTNESS OF BREATH)	12	35	-	関連あるかもしれない	軽度	非重篤	投与中止(再投与なし)	未回復
					疲労 (FATIGUE)	12	56	-	関連なし	軽度	非重篤	不変	未回復
					血液量増加症 (HYPERVOLEMIA)	-	106	8	関連なし	重度	重篤	不変	回復
					湿性咳嗽 (INCREASED PHLEGM)	-	92	-	関連なし	重度	非重篤	不変	未回復
					肺うっ血 (PULMONARY CONGESTION)	0	70	-	関連あるかもしれない	軽度	非重篤	不変	未回復
					発熱 (FEVER)	-	100	-	関連なし	重度	非重篤	不変	未回復
					呼吸不全 (RESPIRATORY FAILURE)	-	106	8	関連なし	重度	重篤	不変	回復
					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 (ELEVATED NT PROBNP)	-	133	-	関連なし	重度	非重篤	該当せず	未回復

付表 2.7.6.1-12 重篤な有害事象発現例における全有害事象一覧（安全性解析対象集団）（続き）

投与群	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	4	黒人またはアフリカ系アメリカ人	咳嗽 (COUGH)	5	7	-	関連なし	軽度	非重篤	不変	未回復
					呼吸困難 (WORSENING SHORTNESS OF BREATH ON EXERTION)	14	106	1	関連なし	中等度	非重篤	不変	回復
					低カリウム血症 (HYPOKALEMIA)	12	57	57	関連なし	軽度	非重篤	不変	回復
					低マグネシウム血症 (HYPOMAGNESIUM)	12	59	2	関連なし	軽度	非重篤	不変	回復
					間質性肺疾患 (EXACERBATION OF ILD)	12	57	4	関連なし	重度	重篤	不変	回復したが後遺症あり
					末梢性浮腫 (GRADE 3 LOWER LIMB EDEMA)	12	43	18	関連なし	重度	非重篤	不変	回復
					右室不全 (ACUTE ON CHRONIC RIGHT HEART FAILURE)	12	43	18	関連なし	重度	重篤	不変	回復したが後遺症あり
					尿路感染 (UTI)	12	57	1	関連なし	軽度	非重篤	不変	回復
	[redacted]	男性	7	白人	急性呼吸不全 (ACUTE ON CHRONIC HYPOXEMIC RESPIRATORY FAILURE)	-	79	3	関連あるかもしれない	重度	重篤	不変	回復
					咳嗽 (COUGH)	3	3	-	おそらく関連あり	軽度	非重篤	不変	未回復
					消化不良 (INDIGESTION)	-	104	4	関連なし	軽度	非重篤	不変	回復
					頭痛 (HEADACHE)	3	1	1	関連あるかもしれない	軽度	非重篤	不変	回復
					心拍数増加 (INCREASED HEART RATE)	7	14	1	関連あるかもしれない	軽度	非重篤	不変	回復
					鼻漏 (RHINORRHEA)	-	-	-	関連なし	軽度	非重篤	不変	未回復

付表 2.7.6.1-12 重篤な有害事象発現例における全有害事象一覧（安全性解析対象集団）（続き）

投与群	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
					咽喉刺激感 (THROAT IRRITATION)	3	1	20	関連あるかもしれない	軽度	非重篤	不変	回復
					眼外傷 (TRAUMA TO THE LEFT EYE)	-	-	-	関連なし	軽度	非重篤	不変	回復
	[redacted]	男性	5[redacted]	白人	咳嗽 (COUGH)	4	8	-	おそらく関連あり	軽度	非重篤	不変	未回復
					浮動性めまい (DIZZINESS)	4	8	-	関連あるかもしれない	軽度	非重篤	不変	未回復
					頭痛 (HEADACHE)	12	89	-	関連あるかもしれない	軽度	非重篤	不変	未回復
					咽喉刺激感 (THROAT IRRITATION)	8	34	17	関連あるかもしれない	軽度	非重篤	不変	回復
					ライノウイルス感染 (RHINOVIRUS)	8	36	21	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	頭痛 (HEADACHE)	3	1	1	関連あるかもしれない	軽度	非重篤	不変	回復
					低酸素症 (PROGRESSIVE HYPOXIA)	-	-	-	関連あるかもしれない	重度	重篤	投与中止(再投与なし)	未回復
					末梢性浮腫 (BILATERAL LOWER EXTREMITY EDEMA)	12	40	23	関連あるかもしれない	軽度	非重篤	不変	回復
					副鼻腔炎 (SINUS INFECTION)	11	29	-	関連なし	中等度	非重篤	不変	軽快
					肺動脈弁疾患 (PULMONIC VALVE CLOSURE (P2))	-	64	-	関連なし	中等度	非重篤	該当せず	未回復
					急性右室不全 (ACUTE RIGHT HEART FAILURE)	-	-	-	関連あるかもしれない	重度	重篤	投与中止(再投与なし)	未回復
	[redacted]	女性	7[redacted]	白人	B細胞性リンパ腫 (B-CELL LYMPHOMA)	-	49	-	関連なし	中等度	重篤	該当せず	未回復
					尿路感染 (URINARY TRACT INFECTION)	9	23	-	関連なし	中等度	非重篤	不変	回復したが後遺症あり

付表 2.7.6.1-12 重篤な有害事象発現例における全有害事象一覧（安全性解析対象集団）（続き）

投与群	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]	男性	6[redacted]	白人	蜂巣炎 (CELLULITIS)	6	22	17	関連なし	軽度	非重篤	不変	回復
					慢性呼吸不全 (CHRONIC HYPOXIC RESPIRATORY FAILURE)	-	83	1	関連なし	重度	重篤	該当せず	死亡
					肺性心 (COR PULMONALE)	0	23	23	関連なし	重度	重篤	不変	回復
					肺性心 (CORPULMONALE)	-	83	1	関連なし	重度	重篤	該当せず	死亡
					そう痒症 (ITCHINESS)	6	17	7	関連あるかもしれない	中等度	非重篤	不変	回復
	[redacted]	男性	5[redacted]	白人	胸痛 (CHEST PAIN AND PRESSURE WITH EXERTION IN COLD WEATHER)	3	55	8	関連なし	軽度	非重篤	不変	回復
					咳嗽 (WORSENING DRY COUGHING EXCESSIVELY)	4	24	10	関連あるかもしれない	軽度	非重篤	減量	回復
					脱水 (DEHYDRATION)	3	15	5	関連なし	軽度	非重篤	不変	回復
					憩室 (DIVERTICULOSIS)	3	6	6	関連なし	中等度	非重篤	不変	回復
					胃食道逆流性疾患 (GASTRIC REFLUX WORSENING)	4	72	-	関連あるかもしれない	中等度	非重篤	不変	未回復
					左室不全 (SYSTOLIC HEART FAILURE)	3	12	5	関連なし	重度	重篤	不変	回復
					筋骨格痛 (BETWEEN THE SHOULDER BLADES PAIN)	4	65	6	関連なし	軽度	非重篤	不変	回復
					末梢性浮腫 (INCREASED PERIPHERAL EDEMA BILATERAL LEGS)	4	27	52	関連あるかもしれない	軽度	非重篤	不変	回復
					四肢痛 (BILATERAL LEG PAIN)	4	42	15	関連なし	中等度	非重篤	不変	回復したが後遺症あり

付表 2.7.6.1-12 重篤な有害事象発現例における全有害事象一覧（安全性解析対象集団）（続き）

投与群	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
					四肢痛 (ARM PAIN)	4	72	7	関連なし	軽度	非重篤	不変	回復
					四肢痛 (LEG PAIN (M79.606))	4	72	7	関連あるかもしれない	重度	重篤	不変	回復
					末梢静脈疾患 (VENOUS STASIS RIGHT HEEL AND RIGHT CALF)	4	29	28	関連なし	軽度	非重篤	不変	回復したが後遺症あり
					末梢静脈疾患 (VENOUS STASIS RIGHT ANKLE)	4	42	15	関連あるかもしれない	中等度	非重篤	不変	回復したが後遺症あり
	[redacted]	女性	7[redacted]	白人	咬刺傷 (L PINKY FINGER BITE)	4	15	8	関連なし	軽度	非重篤	不変	回復
					息詰まり (CHOKING DURING INHALED MEDICATION ADMINISTRATION (STUDY DRUG))	4	28	1	おそらく関連あり	軽度	非重篤	投与中止(再投与なし)	回復
					咳嗽 (COUGH DURING MED (TYVASO/PLACEBO) ADMINISTRATION)	4	12	18	おそらく関連あり	軽度	非重篤	投与中止(再投与なし)	回復
					呼吸困難 (INCREASED SHORTNESS OF BREATH)	4	15	7	関連なし	軽度	非重篤	不変	回復
					気胸 (PNEUMOTHORAX)	4	28	6	おそらく関連あり	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	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加 (INCREASED ALT)	-	24	15	関連なし	重度	非重篤	該当せず	回復
					不整脈 (ARRHYTHMIA: ATRIAL FLUTTER WITH RAPID VENTRICULAR RESPONSE/ATRIAL FIBRILLATION)	-	24	20	関連なし	重度	重篤	投与中断(一時休薬)	回復
					アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加 (INCREASED AST)	-	24	7	関連なし	重度	非重篤	該当せず	回復
					呼吸困難 (INCREASED SOB (SHORTNESS OF BREATH))	8	21	23	関連なし	中等度	重篤	投与中断(一時休薬)	回復

付表 2.7.6.1-12 重篤な有害事象発現例における全有害事象一覧（安全性解析対象集団）（続き）

投与群	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
					高血糖 (HYPERGLYCEMIA)	-	24	12	関連なし	中等度	非重篤	該当せず	回復
					高血糖 (HYPERGLYCEMIA)	-	42	1	関連なし	中等度	非重篤	該当せず	回復
					低クロール血症 (HYPOCHLOREMIA)	-	28	15	関連なし	軽度	非重篤	該当せず	回復
					低血圧 (HYPOTENSION)	-	24	2	関連なし	中等度	非重篤	該当せず	回復
					乳酸アシドーシス (LACTIC ACIDOSIS)	-	25	2	関連なし	重度	非重篤	該当せず	回復
					白血球増加症 (LEUKOCYTOSIS)	-	27	2	関連なし	軽度	非重篤	該当せず	回復
					頻脈 (TACHYCARDIA)	8	22	22	関連なし	中等度	重篤	投与中断(一時休薬)	回復
					嘔吐 (EMESIS)	-	24	1	関連なし	中等度	非重篤	該当せず	回復
					血中アルカリホスファターゼ増加 (INCREASED ALKALINE PHOSPHATASE)	-	24	17	関連なし	軽度	非重篤	該当せず	回復
	[redacted]	女性	7[redacted]	白人	転倒 (FALL)	10	100	1	関連なし	中等度	非重篤	不変	回復
					疲労 (FATIGUE)	8	17	13	関連あるかもしれない	中等度	非重篤	不変	回復
					血腫 (HEMATOMA RIGHT ANTECUBITAL AREA)	-	-7	8	関連なし	軽度	非重篤	該当せず	回復
					頭痛 (HEADACHE)	3	1	-	関連あるかもしれない	重度	非重篤	減量	軽快
					高血圧 (HYPERTENSIVE EPISODE)	3	1	1	関連なし	中等度	非重篤	不変	回復
					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

付表 2.7.6.1-12 重篤な有害事象発現例における全有害事象一覧（安全性解析対象集団）（続き）

投与群	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
					足のもつれ (TRANSIENT LOSS OF MOTOR FUNCTION BILATERAL LEGS)	12	53	1	関連なし	重度	非重篤	不変	回復
					疼痛 (WORSENING PAIN POSTERIOR TRUNK)	6	32	-	関連なし	重度	非重篤	不変	未回復
					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
					失神寸前の状態 (PRESYNCOPE)	8	20	3	関連あるかもしれない	軽度	非重篤	減量	回復
					肺水腫 (PULMONARY EDEMA)	8	11	6	関連あるかもしれない	重度	重篤	不変	回復
					感覚消失 (TRANSIENT LOSS OF FEELING BILATERAL LEGS)	12	53	1	関連なし	重度	非重篤	不変	回復
					咽喉刺激感 (THROAT IRRITATION)	10	98	3	関連あるかもしれない	軽度	非重篤	不変	回復
					腟感染 (ACUTE VAGINITIS)	8	10	20	関連なし	中等度	非重篤	不変	回復
					筋緊張 (RIGHT AXILLA TIGHTNESS)	10	100	14	関連なし	軽度	非重篤	不変	回復
					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
					四肢損傷 (IMPAIRED FINGER TO THUMB OPPOSITION LEFT HAND)	10	100	-	関連なし	中等度	非重篤	不変	軽快
					急性腎障害 (ACUTE KIDNEY INJURY)	8	15	99	関連なし	軽度	非重篤	不変	回復
	[redacted]	女性	6[redacted]	白人	不安 (INCREASED ANXIETY)	9	65	-	関連なし	中等度	非重篤	不変	未回復

付表 2.7.6.1-12 重篤な有害事象発現例における全有害事象一覧（安全性解析対象集団）（続き）

投与群	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
					胸痛 (CHEST PAIN WITH INHALATION)	7	46	-	関連あるかもしれない	軽度	非重篤	不変	未回復
					死亡 (DEATH)	-	99	1	関連なし	重度	重篤	投与中止(再投与なし)	死亡
					うつ病 (INCREASED DEPRESSION)	9	65	-	関連なし	中等度	非重篤	不変	未回復
					下痢 (DIARRHEA)	9	67	28	関連あるかもしれない	軽度	非重篤	不変	回復
					頭痛 (HEADACHE)	3	4	-	関連あるかもしれない	軽度	非重篤	不変	未回復
					悪心 (NAUSEA)	7	48	22	関連あるかもしれない	軽度	非重篤	不変	回復
					交通事故 (PASSENGER CAR ACCIDENT)	5	29	1	関連なし	軽度	非重篤	不変	回復
					副鼻腔炎 (SINUSITIS)	4	11	14	関連なし	軽度	非重篤	不変	回復
					嘔吐 (VOMITING)	9	66	4	関連あるかもしれない	軽度	非重篤	不変	回復
					食欲減退 (WEIGHT LOSS/LOSS OF APPETITE)	7	46	-	関連あるかもしれない	中等度	非重篤	不変	未回復
	[redacted]	男性	8[redacted]	白人	急性心筋梗塞 (NSTEMI)	7	3	5	関連あるかもしれない	重度	重篤	投与中止(再投与なし)	死亡
					咳嗽 (COUGHING)	7	3	2	関連あるかもしれない	軽度	非重篤	投与中止(再投与なし)	回復
					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
					トロポニン増加 (TROPONIN INCREASED)	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]	女性	4[redacted]	黒人またはアフリカ系アメリカ人	関節痛 (KNEE PAIN)	3	22	36	関連なし	軽度	非重篤	不変	回復

付表 2.7.6.1-12 重篤な有害事象発現例における全有害事象一覧（安全性解析対象集団）（続き）

投与群	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
					関節痛 (HIP PAIN)	12	106	14	関連なし	中等度	非重篤	不変	回復
					湿性咳嗽 (COUGHING WITH PHLEM)	3	22	-	関連あるかもしれない	軽度	非重篤	不変	軽快
					上気道感染 (UPPER RESPIRATORY TRACT INFECTION)	12	113	4	関連なし	重度	重篤	不変	回復
	[redacted]	女性	6[redacted]	白人	蜂巣炎 (CELLULITIS)	9	54	22	関連なし	中等度	非重篤	不変	回復
					慢性閉塞性肺疾患 (COPD EXACERBATION)	9	90	24	関連なし	重度	重篤	減量	回復
					咳嗽 (COUGH)	4	8	-	関連あるかもしれない	軽度	非重篤	不変	軽快
					浮動性めまい (DIZZINESS)	9	90	1	関連なし	軽度	非重篤	不変	回復
					転倒 (FALL)	9	90	1	関連なし	軽度	非重篤	不変	回復
					血液量増加症 (FLUID VOLUME OVERLOAD)	7	31	-	関連なし	軽度	非重篤	不変	軽快
					悪心 (NAUSEA)	4	9	8	関連あるかもしれない	軽度	非重篤	不変	回復
					心嚢液貯留 (PERICARDIAL EFFUSION)	9	97	-	関連なし	軽度	非重篤	不変	未回復
					肺高血圧症 (WORSENING PULMONARY HYPERTENSION)	9	97	-	関連あるかもしれない	重度	重篤	減量	未回復
					発疹 (RASH)	9	102	-	関連なし	中等度	非重篤	不変	軽快
					副鼻腔炎 (SINUSITIS)	9	90	24	関連なし	軽度	非重篤	不変	回復
					咽喉刺激感 (THROAT IRRITATION)	3	2	14	関連あるかもしれない	軽度	非重篤	不変	回復

付表 2.7.6.1-12 重篤な有害事象発現例における全有害事象一覧（安全性解析対象集団）（続き）

投与群	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
					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 (ELEVATED NT PROBNP)	3	1	-	関連なし	重度	非重篤	不変	軽快
	[redacted]	男性	8[redacted]	白人	アフタ性潰瘍 (CANKER SORES IN MOUTH)	-	22	11	関連あるかもしれない	中等度	非重篤	不変	回復
					胸部不快感 (CHEST TIGHTNESS)	-	86	-	関連なし	中等度	非重篤	該当せず	未回復
					咳嗽 (COUGHING)	3	2	22	おそらく関連あり	中等度	非重篤	投与中止(再投与なし)	回復
					咳嗽 (COUGHING)	-	75	-	関連なし	軽度	非重篤	該当せず	未回復
					耳感染 (LEFT EAR INFECTION)	-	113	-	関連なし	中等度	非重篤	該当せず	未回復
					転倒 (FALL)	-	50	44	関連なし	中等度	非重篤	該当せず	回復
					頭痛 (HEADACHE)	-	108	1	関連なし	軽度	非重篤	該当せず	回復
					高血糖 (HYPERGLYCEMIA)	-	31	4	関連なし	重度	重篤	不変	回復したが後遺症あり
					低ナトリウム血症 (HYPONATREMIA)	-	31	4	関連なし	中等度	非重篤	不変	回復したが後遺症あり
					悪心 (NAUSEA)	-	108	1	関連なし	軽度	非重篤	該当せず	回復
					副鼻腔炎 (SINUSITIS)	-	104	-	関連なし	中等度	非重篤	該当せず	未回復
					傾眠 (INCREASE SLEEPINESS)	-	92	-	関連なし	中等度	非重篤	該当せず	未回復
					振戦 (TREMBLING LEGS)	-	75	19	関連なし	軽度	非重篤	該当せず	回復
					四肢損傷 (RIGHT LOWER LEG WOUND)	3	2	-	関連なし	軽度	非重篤	不変	未回復

付表 2.7.6.1-12 重篤な有害事象発現例における全有害事象一覧（安全性解析対象集団）（続き）

投与群	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	5[redacted]	白人	気管支肺アスペルギルス症 (FUNGAL PNEUMONIA CAUSED BY PULMONARY ASPERGILLOSIS INVASIVE TYPE)	3	12	10	関連なし	中等度	重篤	投与中断(一時休薬)	回復
					慢性閉塞性肺疾患 (ACUTE EXACERBATION OF CHRONIC COPD)	3	12	10	関連なし	軽度	非重篤	投与中断(一時休薬)	回復
					慢性閉塞性肺疾患 (COPD EXACERBATION)	4	36	14	関連なし	中等度	重篤	投与中断(一時休薬)	回復
					頭痛 (HEADACHE)	3	12	10	関連なし	軽度	非重篤	投与中断(一時休薬)	回復
					鉄欠乏性貧血 (ACUTE ON CHRONIC IRON DEFICIENCY ANEMIA)	3	12	10	関連なし	軽度	非重篤	投与中断(一時休薬)	回復
	[redacted]	男性	7[redacted]	白人	心房粗動 (ELECTIVE HOSPITALIZATION, ABLATION FOR ATRIAL FLUTTER)	-	-5	22	関連なし	軽度	重篤	不変	回復
					鼻出血 (EPISTAXIS)	8	18	1	関連なし	中等度	非重篤	不変	回復
					転倒 (FALL)	5	9	1	関連なし	軽度	非重篤	不変	回復
					特発性肺線維症 (IDIOPATHIC PULMONARY FIBROSIS (IPF)EXACERBATION)	12	38	9	関連あるかもしれない	重度	重篤	投与中止(再投与なし)	死亡
					発熱 (FEVER OF UNKNOWN ORIGIN)	12	38	2	関連なし	中等度	非重篤	投与中断(一時休薬)	回復
					歯膿瘍 (ABSCESSED TOOTH)	10	24	6	関連なし	中等度	非重篤	不変	回復
					霧視 (BLURRY VISION)	4	5	1	関連なし	軽度	非重篤	不変	回復
	[redacted]	男性	7[redacted]	黒人またはアフリカ系アメリカ人	腹痛 (ABDOMINAL CRAMPS PAIN)	3	4	-	関連あるかもしれない	軽度	非重篤	不変	未回復
					関節痛 (JOINT PAIN)	3	2	-	関連なし	軽度	非重篤	不変	未回復

付表 2.7.6.1-12 重篤な有害事象発現例における全有害事象一覧（安全性解析対象集団）（続き）

投与群	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
					無力症(WEAKNESS)	4	52	-	関連あるかもしれない	軽度	非重篤	不変	未回復
					胸痛(CHEST PAIN)	4	12	-	関連なし	中等度	非重篤	不変	未回復
					悪寒(CHILLS)	3	5	-	関連あるかもしれない	軽度	非重篤	不変	未回復
					咳嗽(COUGH)	3	4	-	おそらく関連あり	軽度	非重篤	不変	未回復
					下痢(DIARRHEA)	3	4	-	関連あるかもしれない	軽度	非重篤	不変	未回復
					浮動性めまい(DIZZINESS)	3	4	-	関連あるかもしれない	中等度	非重篤	不変	未回復
					呼吸困難(BREATHING HEAVY)	4	9	-	関連あるかもしれない	軽度	非重篤	不変	未回復
					呼吸困難(SHORTNESS OF BREATH)	0	17	-	関連あるかもしれない	軽度	非重篤	不変	未回復
					疲労(FATIGUE)	3	7	-	関連なし	軽度	非重篤	不変	未回復
					頭痛(HEADACHE)	9	94	-	関連あるかもしれない	軽度	非重篤	不変	軽快
					不眠症(INSOMNIA)	0	42	-	関連なし	軽度	非重篤	不変	未回復
					悪心(NAUSEA)	8	66	-	関連あるかもしれない	軽度	非重篤	不変	未回復
					末梢性浮腫(LOWER EXTREMITY EDEMA)	-	-16	-	関連なし	中等度	非重篤	不変	未回復
					顎痛(JAW PAIN)	9	70	15	関連なし	軽度	非重篤	不変	回復
					肺炎(PNEUMONIA)	0	15	21	関連なし	重度	重篤	投与中断(一時休薬)	回復

付表 2.7.6.1-12 重篤な有害事象発現例における全有害事象一覧（安全性解析対象集団）（続き）

投与群	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
					発疹 (RASH)	0	36	10	関連なし	軽度	非重篤	投与中断 (一時休薬)	回復
					咽喉刺激感 (BURNING THROAT (RAW THROAT))	5	58	-	関連あるかもしれない	軽度	非重篤	不変	未回復
					振戦 (SHAKES)	3	5	-	関連あるかもしれない	軽度	非重篤	不変	未回復
					熱傷 (BURN)	6	61	4	関連なし	軽度	非重篤	不変	回復
					食欲減退 (LOSS OF APPETITE)	3	5	-	関連あるかもしれない	軽度	非重篤	不変	未回復
					口腔腫脹 (MOUTH SWELLING)	9	76	1	関連あるかもしれない	軽度	非重篤	不変	回復
	[redacted]	女性	8[redacted]	白人	急性呼吸不全 (ACUTE ON CHRONIC RESPIRATORY FAILURE)	7	16	6	関連あるかもしれない	重度	重篤	投与中止 (再投与なし)	回復
					気管支炎 (BRONCHITIS)	7	16	-	関連あるかもしれない	重度	重篤	投与中止 (再投与なし)	軽快
					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
					疼痛 (PAIN IN SIDE SECONDARY TO FALL)	-	27	-	関連なし	中等度	非重篤	該当せず	軽快
					失神 (SYNCOPAL EPISODE)	5	10	1	関連なし	中等度	非重篤	不変	回復
					2 型糖尿病 (WORSENING DIABETES MELLITUS 2)	7	16	-	関連なし	中等度	非重篤	該当せず	軽快
	[redacted]	女性	5[redacted]	白人	咳嗽 (INTERMITTENT COUGH)	10	23	15	おそらく関連あり	軽度	非重篤	減量	回復
					上気道感染 (UPPER RESPIRATORY INFECTION)	10	23	15	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

付表 2.7.6.1-12 重篤な有害事象発現例における全有害事象一覧（安全性解析対象集団）（続き）

投与群	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
					口腔咽頭痛 (SORE THROAT)	10	23	15	おそらく関連あり	軽度	非重篤	減量	回復
	[redacted]	女性	7[redacted]	白人	呼吸不全 (HYPOXIC RESPIRATORY FAILURE)	-	7	1	関連なし	重度	重篤	投与中止(再投与なし)	死亡
	[redacted]	女性	7[redacted]	白人	蜂巣炎 (RIGHT WRIST CELLULITIS)	12	88	19	関連なし	中等度	重篤	不変	回復
					下痢 (DIARRHEA)	12	98	4	関連なし	軽度	非重篤	不変	回復
					発声障害 (HOARSENESS)	11	27	-	関連あるかもしれない	軽度	非重篤	不変	未回復
					高血糖 (HYPERGLYCEMIA)	12	94	2	関連なし	軽度	非重篤	不変	回復
					白血球増加症 (LEUKOCYTOSIS)	12	91	5	関連なし	軽度	非重篤	不変	回復
					殿部損傷 (RIGHT BUTTOCK OPEN WOUND)	12	92	-	関連なし	軽度	非重篤	不変	未回復
	[redacted]	男性	8[redacted]	白人	急性呼吸不全 (ACUTE ON CHRONIC HYPOXIC RESPIRATORY FAILURE)	6	13	6	関連なし	重度	重篤	不変	回復
					心不全 (DECOMPENSATED CONGESTIVE HEART FAILURE)	12	87	8	関連なし	軽度	非重篤	不変	回復
					咳嗽 (COUGH)	3	2	-	関連あるかもしれない	軽度	非重篤	不変	未回復
					しゃっくり (HICCUPING)	12	65	-	関連なし	軽度	非重篤	不変	未回復
					陥入爪 (INGROWN TOE NAILS)	12	79	1	関連なし	軽度	非重篤	不変	回復
					白血球増加症 (LEUKOCYTOSIS)	3	1	-	関連なし	軽度	非重篤	不変	未回復

付表 2.7.6.1-12 重篤な有害事象発現例における全有害事象一覧（安全性解析対象集団）（続き）

投与群	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
					末梢性浮腫 (PERIPHERAL EDEMA)	12	85	-	関連なし	軽度	非重篤	不変	未回復
					爪甲鉤弯症 (ONYCHOGRYPOSIS)	12	79	-	関連なし	軽度	非重篤	不変	未回復
					皮膚潰瘍 (CHRONIC CUTANEOUS ULCER VENOUS STASIS)	12	79	-	関連なし	軽度	非重篤	不変	未回復
					尿路感染 (UTI)	12	97	-	関連なし	軽度	非重篤	不変	未回復
プラセボ群	[redacted]	女性	5[redacted]	白人	胸痛 (CHEST PAIN)	6	31	2	関連なし	中等度	重篤	不変	回復
					胃腸炎 (GASTROENTERITIS)	0	100	6	関連なし	軽度	非重篤	投与中断 (一時休薬)	回復
	[redacted]	女性	5[redacted]	白人	インフルエンザ (INFLUENZA TYPE B)	12	83	19	関連なし	軽度	非重篤	不変	回復
					疼痛 (INTRACTABLE PAIN)	5	8	-	関連なし	重度	重篤	投与中断 (一時休薬)	未回復
					肺炎 (COMMUNITY ACQUIRED PNEUMONIA)	5	8	50	関連なし	重度	重篤	投与中断 (一時休薬)	回復
					敗血症 (SEPSIS)	5	8	50	関連なし	重度	重篤	投与中断 (一時休薬)	回復
					体重増加 (WEIGHT GAIN)	12	57	-	関連なし	軽度	非重篤	不変	未回復
					口唇水疱 (RIGHT LOWER LIP BLISTER)	3	2	32	関連なし	軽度	非重篤	不変	回復
	[redacted]	女性	7[redacted]	アジア人	下痢 (DIARRHEA)	9	29	-	関連なし	軽度	非重篤	不変	軽快
					呼吸困難 (INCREASED SHORTNESS OF BREATH)	3	2	-	関連あるかもしれない	重度	非重篤	不変	未回復
					疲労 (INCREASED FATIGUE)	3	2	-	関連なし	軽度	非重篤	不変	未回復

付表 2.7.6.1-12 重篤な有害事象発現例における全有害事象一覧（安全性解析対象集団）（続き）

投与群	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
					頭痛 (HEADACHE)	6	5	10	関連あるかもしれない	軽度	非重篤	不変	回復
					頭痛 (HEADACHE)	9	25	1	関連なし	軽度	非重篤	不変	回復
					特発性肺線維症 (EXACERBATION IDIOPATHIC PULMONARY FIBROSIS)	9	29	-	関連あるかもしれない	重度	重篤	投与中止(再投与なし)	未回復
					悪心 (NAUSEA)	6	5	10	関連あるかもしれない	軽度	非重篤	不変	回復
					失神寸前の状態 (PRESYNCOPE)	9	29	-	関連なし	軽度	非重篤	不変	軽快
					歯科補てつ物使用者 (DENTAL IMPLANT)	3	1	1	関連なし	軽度	非重篤	不変	回復
					上気道咳症候群 (NASAL DRIP)	6	5	-	関連なし	軽度	非重篤	不変	未回復
	[redacted]	男性	8	アジア人	血液量増加症 (VOLUME OVERLOAD)	9	39	4	関連なし	重度	重篤	投与中断(一時休薬)	回復
					失神寸前の状態 (NEAR SYNCOPE)	-	67	-	関連なし	重度	重篤	該当せず	未回復
					右室不全 (WORSENING RIGHT HEART FAILURE)	9	49	-	関連なし	重度	非重篤	投与中止(再投与なし)	未回復
					腰椎骨折 (LUMBAR FRACTURE)	-	67	-	関連なし	重度	重篤	該当せず	未回復
	[redacted]	男性	6	白人	腹痛 (ABDOMINAL PAIN)	3	2	7	関連あるかもしれない	中等度	重篤	投与中断(一時休薬)	回復
	[redacted]	男性	7	白人	咳嗽 (WORSENING COUGH)	-	-	-	おそらく関連あり	軽度	非重篤	不変	未回復
					頭痛 (HEADACHES)	-	-	-	関連あるかもしれない	軽度	非重篤	不変	未回復
					血液量増加症 (FLUID OVERLOAD)	6	14	4	関連なし	中等度	重篤	不変	回復

付表 2.7.6.1-12 重篤な有害事象発現例における全有害事象一覧（安全性解析対象集団）（続き）

投与群	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
					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]	女性	6[redacted]	黒人またはアフリカ系アメリカ人	咳嗽 (COUGH)	3	1	-	おそらく関連あり	軽度	非重篤	不変	未回復
					血液量増加症 (FLUID OVERLOAD)	-	59	14	関連なし	中等度	重篤	不変	回復
					血液量増加症 (FLUID OVERLOAD)	-	79	6	関連なし	中等度	重篤	不変	回復
					インフルエンザ (INFLUENZA)	-	-	-	関連なし	中等度	重篤	不変	軽快
					尿路性敗血症 (SEPSIS SECONDARY TO URINARY TRACT INFECTION)	-	89	8	関連なし	中等度	重篤	不変	回復
					代謝性脳症 (ACUTE METABOLIC ENCEPHALOPATHY)	-	89	8	関連なし	中等度	重篤	不変	回復
	[redacted]	男性	5[redacted]	黒人またはアフリカ系アメリカ人	血液量増加症 (FLUID OVERLOAD)	12	69	10	関連あるかもしれない	重度	重篤	投与中止(再投与なし)	回復
					肺炎 (PNEUMONIA)	7	28	14	関連あるかもしれない	中等度	重篤	不変	回復
	[redacted]	女性	5[redacted]	白人	胸痛 (CHEST PAIN WITH EXERTION)	9	52	-	関連なし	中等度	非重篤	不変	未回復
					浮動性めまい (INCREASED DIZZINESS)	9	49	-	関連なし	軽度	非重篤	不変	未回復
					発声障害 (HOARSENESS)	7	15	69	関連あるかもしれない	軽度	非重篤	不変	回復
					呼吸困難 (INCREASED SHORTNESS OF BREATH)	9	52	-	関連なし	中等度	非重篤	不変	未回復
					疲労 (INCREASED FATIGUE)	9	29	-	関連なし	中等度	非重篤	不変	未回復
					低酸素症 (WORSENING HYPOXEMIA)	9	83	-	関連あるかもしれない	中等度	非重篤	不変	未回復

付表 2.7.6.1-12 重篤な有害事象発現例における全有害事象一覧（安全性解析対象集団）（続き）

投与群	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
					悪心 (NAUSEA)	8	22	-	関連なし	軽度	非重篤	不変	未回復
					動悸 (PALPITATIONS WITH EXERTION)	9	52	-	関連なし	中等度	非重篤	不変	未回復
					肺高血圧症 (EXACERBATION OF PULMONARY HYPERTENSION)	9	52	-	関連なし	重度	重篤	投与中止 (再投与なし)	未回復
					筋骨格系胸痛 (RIGHT RIB PAIN)	9	51	-	関連なし	軽度	非重篤	不変	未回復
	[redacted]	男性	8[redacted]	白人	急性呼吸不全 (ACUTE ON CHRONIC-HYPOXIC RESPIRATORY FAILURE)	0	23	2	関連なし	重度	重篤	投与中断 (一時休薬)	回復
					労作性呼吸困難 (INCREASED DYSPNEA ON EXERTION)	12	57	-	関連あるかもしれない	中等度	非重篤	減量	未回復
	[redacted]	女性	6[redacted]	白人	急性呼吸不全 (ACUTE ON CHRONIC RESPIRATORY FAILURE WITH HYPOXIA)	7	14	10	関連なし	重度	重篤	不変	回復
					疲労 (FATIGUE-INABILITY TO DO 6MWT FROM BEING TOO ILL DUE TO THEIR ILLNESS)	12	55	31	関連なし	軽度	非重篤	不変	回復
					上気道感染 (UPPER RESPIRATORY INFECTION)	7	14	10	関連なし	重度	重篤	不変	回復
					喘鳴 (RESPIRATORY: WHEEZING)	12	74	38	関連なし	軽度	非重篤	不変	回復
	[redacted]	男性	5[redacted]	白人	低酸素症 (INCREASED HYPOXIA AT PHYSICAL ACTIVITIES)	7	15	-	関連あるかもしれない	軽度	非重篤	減量	未回復
					インフルエンザ性肺炎 (INFLUENZA B PNEUMONIA)	7	79	-	関連なし	重度	重篤	投与中止 (再投与なし)	死亡
					上気道感染 (UPPER RESPIRATORY INFECTION)	6	65	8	関連なし	軽度	非重篤	不変	回復

付表 2.7.6.1-12 重篤な有害事象発現例における全有害事象一覧（安全性解析対象集団）（続き）

投与群	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
					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 (ELEVATED NT-PROBNP)	3	1	-	関連なし	軽度	非重篤	不変	未回復
	[redacted]	男性	7[redacted]	白人	大球性貧血 (MACROCYTIC ANEMIA)	0	53	5	関連なし	軽度	非重篤	投与中断(一時休薬)	回復
					呼吸困難 (WORSENING SHORTNESS OF BREATH)	9	49	-	関連あるかもしれない	重度	非重篤	投与中断(一時休薬)	軽快
					疲労 (INCREASED FATIGUE)	7	39	-	関連あるかもしれない	軽度	非重篤	不変	軽快
					フィブリンDダイマー増加 (POSITIVE D-DIMER)	0	53	5	関連なし	中等度	非重篤	投与中断(一時休薬)	回復
					低カリウム血症 (HYPOKALEMIA)	0	53	5	関連なし	軽度	非重篤	投与中断(一時休薬)	回復
					四肢痛 (PAIN IN L FOOT)	6	27	38	関連なし	中等度	非重篤	不変	回復
					呼吸不全 (ACUTE HYPOXIA WITH ACUTE RESPIRATORY FAILURE)	0	53	5	関連あるかもしれない	中等度	重篤	投与中断(一時休薬)	回復
					レッチング (INTERMITTENT GAGGING WHILE DRINKING)	7	92	-	関連なし	軽度	非重篤	不変	軽快
					腫脹 (SWELLING IN L FOOT)	6	27	38	関連なし	中等度	非重篤	不変	回復
					横隔膜痛 (DIAPHRAGM PAIN)	3	2	9	関連あるかもしれない	軽度	非重篤	不変	回復
					上気道咳症候群 (POST NASAL DRIP)	3	1	89	関連あるかもしれない	軽度	非重篤	不変	回復
					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 (ABNORMAL NT PROBNP)	9	110	-	関連なし	軽度	非重篤	不変	軽快
	[redacted]	男性	8[redacted]	白人	心不全 (HEART FAILURE EXACERBATION)	9	56	24	関連なし	中等度	重篤	不変	回復

付表 2.7.6.1-12 重篤な有害事象発現例における全有害事象一覧（安全性解析対象集団）（続き）

投与群	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
					浮動性めまい (DIZZINESS)	9	68	1	関連あるかもしれない	軽度	非重篤	不変	回復
					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
					食欲減退 (ANOREXIA)	9	112	-	関連なし	中等度	非重篤	不変	軽快
	[redacted]	女性	7[redacted]	白人	心停止 (CARDIAC ARREST)	-	87	1	関連なし	重度	重篤	投与中止(再投与なし)	死亡
					呼吸困難 (WORSENING SOB)	12	51	-	関連なし	重度	重篤	不変	軽快
					失神寸前の状態 (A NEAR SYNCOPAL EVENT)	12	51	-	関連なし	重度	重篤	不変	軽快
	[redacted]	男性	6[redacted]	白人	気管支炎 (BRONCHITIS)	12	78	10	関連なし	重度	重篤	投与中断(一時休薬)	回復
					冠動脈疾患 (CORONARY ARTERY DISEASE)	12	78	10	関連なし	重度	重篤	投与中断(一時休薬)	回復
					頭痛 (INTERMITTENT HEADACHE)	8	17	6	関連あるかもしれない	中等度	非重篤	不変	回復
					高血圧 (HYPERTENSION)	12	78	10	関連なし	重度	重篤	投与中断(一時休薬)	回復
					食欲亢進 (INCREASED APPETITE)	3	1	107	関連なし	軽度	非重篤	不変	回復
					口唇腫脹 (LIP SWELLING)	5	9	88	関連なし	軽度	非重篤	不変	回復
					上咽頭炎 (COMMON COLD)	12	69	10	関連なし	中等度	非重篤	不変	回復
					口腔内痛 (SORE MOUTH)	5	9	88	関連なし	軽度	非重篤	不変	回復
					顎痛 (SORE JAW)	5	9	88	おそらく関連あり	軽度	非重篤	不変	回復

付表 2.7.6.1-12 重篤な有害事象発現例における全有害事象一覧（安全性解析対象集団）（続き）

投与群	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
					精神運動亢進 (HYPERACTIVE)	5	9	88	関連なし	軽度	非重篤	不変	回復
	[redacted]	男性	8[redacted]	白人	死亡 (DEATH)	-	115	-	関連なし	重度	重篤	投与中止(再投与なし)	死亡
					肺炎 (PNEUMONIA)	12	111	-	関連なし	重度	重篤	不変	未回復
	[redacted]	女性	7[redacted]	黒人またはアフリカ系アメリカ人	急性呼吸不全 (ACUTE ON CHRONIC RESPIRATORY FAILURE)	12	57	4	関連なし	重度	重篤	不変	回復したが後遺症あり
					呼吸困難 (INCREASED SHORTNESS OF BREATH)	12	94	2	関連なし	重度	重篤	不変	回復
					右室不全 (RIGHT HEART FAILURE)	12	57	4	関連なし	重度	重篤	不変	回復したが後遺症あり
	[redacted]	男性	7[redacted]	白人	不安 (ANXIETY)	-	53	-	関連なし	中等度	非重篤	該当せず	未回復
					便秘 (CONSTIPATION)	-	56	-	関連なし	軽度	非重篤	該当せず	未回復
					呼吸困難 (WORSENING DYSPNEA)	-	53	-	関連なし	重度	重篤	該当せず	死亡
					頭痛 (HEADACHE)	3	2	1	関連あるかもしれない	軽度	非重篤	不変	回復
					低カリウム血症 (HYPOKALEMIA)	-	60	2	関連なし	軽度	非重篤	該当せず	回復
					低血圧 (HYPOTENSION)	-	56	2	関連なし	重度	非重篤	該当せず	回復
					嗜眠 (LETHARGY)	12	44	4	関連なし	中等度	非重篤	投与中止(再投与なし)	回復
					筋痙縮 (BACK SPASM)	7	14	-	関連なし	中等度	非重篤	投与中止(再投与なし)	未回復
					鼻閉 (NASAL CONGESTION)	-	57	-	関連なし	軽度	非重篤	該当せず	未回復

付表 2.7.6.1-12 重篤な有害事象発現例における全有害事象一覧（安全性解析対象集団）（続き）

投与群	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
					悪心 (NAUSEA)	3	2	1	関連あるかもしれない	軽度	非重篤	不変	回復
					挫傷 (LEFT SHOULDER CONTUSION)	12	36	-	関連なし	中等度	非重篤	不変	軽快
					食欲減退 (WORSENING ANOREXIA)	9	20	-	関連なし	中等度	非重篤	不変	未回復
					皮膚擦過傷 (LEFT FACE ABRASION)	12	36	-	関連なし	軽度	非重篤	不変	未回復
	[redacted]	男性	7[redacted]	白人	急性心筋梗塞 (NSTEMI)	9	36	2	関連なし	重度	重篤	不変	回復
					便秘 (CONSTIPATION)	9	36	6	関連なし	中等度	非重篤	不変	回復
					咳嗽 (INCREASED FREQUENCY OF COUGH)	7	14	44	関連あるかもしれない	軽度	非重篤	減量	回復
					低カリウム血症 (HYPOKALEMIA)	9	37	4	関連なし	軽度	非重篤	不変	回復
					低マグネシウム血症 (HYPOMAGNESIUM)	8	39	1	関連なし	軽度	非重篤	不変	回復
					悪心 (NAUSEA)	8	41	1	関連なし	軽度	非重篤	不変	回復
					肺炎 (PNEUMONIA)	9	36	7	関連なし	重度	重篤	減量	回復
					鼻漏 (RUNNY NOSE)	4	4	3	関連なし	軽度	非重篤	不変	回復
					口腔咽頭痛 (SORE THROAT)	4	4	3	関連なし	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	腹痛 (ABDOMINAL PAIN)	6	40	3	関連なし	軽度	重篤	減量	回復
					血小板数減少 (LOW PLATELET)	12	113	-	関連なし	軽度	非重篤	不変	軽快

付表 2.7.6.1-12 重篤な有害事象発現例における全有害事象一覧（安全性解析対象集団）（続き）

投与群	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	5[redacted]	黒人またはアフリカ系アメリカ人	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加 (ABNORMAL LABS - INCREASED ALT)	12	115	-	関連なし	軽度	非重篤	不変	軽快
					アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加 (ABNORMAL LABS INCREASED AST)	12	115	-	関連なし	軽度	非重篤	不変	軽快
					慢性閉塞性肺疾患 (COPD EXACERBATION)	12	42	4	関連なし	中等度	重篤	不変	回復
					消化管感染 (GI TRACK INFECTION)	-	-7	7	関連なし	軽度	非重篤	該当せず	回復
					副鼻腔炎 (SINUS INFECTION)	12	57	9	関連なし	軽度	非重篤	不変	回復
					血中アルカリホスファターゼ増加 (ABNORMAL LABS - INCREASED ALK PHOS)	12	115	-	関連なし	軽度	非重篤	不変	軽快
	[redacted]	男性	7[redacted]	白人	急性呼吸不全 (ACUTE ON CHRONIC RESPIRATORY FAILURE)	2	80	-	関連なし	重度	重篤	該当せず	未回復
					うっ血性心不全 (CHF EXACERBATION (RIGHT HEART WITH EXTREMITY EDEMA))	8	39	22	関連なし	中等度	重篤	減量	回復
					慢性閉塞性肺疾患 (COPD EXACERBATION)	8	39	22	関連なし	中等度	重篤	減量	回復
					咳嗽 (COUGH)	6	24	11	関連あるかもしれない	軽度	非重篤	減量	回復
					頭痛 (HEADACHE)	3	2	7	関連あるかもしれない	軽度	非重篤	不変	回復
					特発性肺線維症 (IPF EXACERBATION)	2	80	-	関連なし	重度	重篤	投与中止(再投与なし)	未回復
					末梢性浮腫 (INCREASED BLE EDEMA)	8	39	-	関連あるかもしれない	中等度	非重篤	不変	未回復
	[redacted]	男性	5[redacted]	黒人またはアフリカ系アメリカ人	血中クレアチニン増加 (INCREASED CREATININE)	3	1	24	関連なし	中等度	非重篤	不変	回復

付表 2.7.6.1-12 重篤な有害事象発現例における全有害事象一覧（安全性解析対象集団）（続き）

投与群	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
					血中カリウム増加 (INCREASED POTASSIUM)	3	1	24	関連なし	軽度	非重篤	不変	回復
					呼吸困難 (HOSPITALIZED DUE TO SHORTNESS OF BREATH)	3	49	2	関連なし	重度	重篤	投与中止 (再投与なし)	回復
					慢性右室不全 (CHRONIC RV FAILURE)	0	18	7	関連なし	重度	重篤	投与中断 (一時休薬)	回復
					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 (INCREASED NT PRO-BNP)	3	1	24	関連なし	重度	非重篤	不変	回復
	[redacted]	女性	7[redacted]	白人	急性肺性心 (ACUTE ON CHRONIC COR PULMONALE)	-	9	-	関連なし	重度	重篤	該当せず	未回復
					疲労 (FATIGUE EXACERBATION)	-	9	-	関連なし	中等度	非重篤	該当せず	未回復
					右室不全 (RIGHT HEART FAILURE)	-	9	-	関連なし	中等度	非重篤	該当せず	未回復
					上気道感染 (UPPER RESPIRATORY INFECTION)	-	7	-	関連なし	中等度	非重篤	該当せず	未回復
					腎損傷 (ACUTE RENAL INJURY)	-	9	-	関連なし	中等度	非重篤	該当せず	未回復
	[redacted]	女性	7[redacted]	白人	咳嗽 (DRY COUGH)	12	56	-	関連なし	軽度	非重篤	不変	回復
					呼吸困難 (DYSPNEA)	0	77	3	関連なし	重度	重篤	投与中断 (一時休薬)	回復
					労作性呼吸困難 (INCREASED DYSPNEA DURING 6MWT)	12	33	-	関連なし	中等度	非重篤	不変	軽快
					疲労 (FATIGUE)	12	63	17	関連なし	中等度	非重篤	不変	回復
					アレルギー性鼻炎 (ALLERGIC RHINITIS)	12	70	-	関連なし	中等度	非重篤	不変	未回復

付表 2.7.6.1-12 重篤な有害事象発現例における全有害事象一覧（安全性解析対象集団）（続き）

投与群	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
					膣分泌物 (VAGINAL DISCHARGE)	12	42	15	関連なし	軽度	非重篤	不変	回復
					体重減少 (WEIGHT LOSS)	12	110	-	関連なし	中等度	非重篤	不変	軽快
	[redacted]	男性	3[redacted]	白人	無力症 (INCREASED WEAKNESS)	9	20	-	関連あるかもしれない	軽度	非重篤	不変	未回復
					悪寒 (CHILLS)	9	20	10	関連あるかもしれない	軽度	非重篤	不変	回復
					咳嗽 (COUGH)	9	20	-	関連あるかもしれない	中等度	非重篤	不変	未回復
					咽喉乾燥 (DRY THROAT)	9	20	-	おそらく関連あり	軽度	非重篤	不変	未回復
					呼吸困難 (SHORTNESS OF BREATH)	0	30	1	関連あるかもしれない	中等度	重篤	投与中断(一時休薬)	回復
					紅斑 (REDNESS ON THE FACE AND CHEST)	12	106	-	関連なし	軽度	非重篤	不変	未回復
					疲労 (FATIGUE)	12	106	-	関連なし	軽度	非重篤	不変	未回復
					頭痛 (HEADACHE)	9	20	28	おそらく関連あり	軽度	非重篤	不変	回復
					末梢性浮腫 (LOWER LEG EXTREMITY EDEMA)	12	92	-	関連あるかもしれない	軽度	非重篤	不変	未回復
					肺炎 (PNEUMONIA)	0	30	8	関連なし	中等度	重篤	投与中断(一時休薬)	回復
					湿性咳嗽 (INCREASED PHLEGM)	5	9	-	関連あるかもしれない	軽度	非重篤	不変	未回復
					発熱 (FEVER)	9	20	10	関連あるかもしれない	軽度	非重篤	不変	回復

付表 2.7.6.1-12 重篤な有害事象発現例における全有害事象一覧（安全性解析対象集団）（続き）

投与群	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	5[redacted]	複数選択	急性心不全 (ACUTE ON CHRONIC RIGHT HEART FAILURE PREVIOUSLY REPORTED AS WORSENING SEVERE PULMONARY HYPERTENSION)	8	17	12	関連なし	重度	重篤	投与中止 (再投与なし)	回復
					咳嗽 (COUGH)	8	17	12	関連なし	軽度	非重篤	不変	回復
					洞性頻脈 (SINUS TACHYCARDIA)	-	25	4	関連なし	中等度	非重篤	不変	回復
					末梢腫脹 (LEG SWELLING)	8	18	11	関連なし	軽度	非重篤	不変	回復
					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 (ELEVATED NT PRO-BNP)	3	1	-	関連なし	軽度	非重篤	不変	未回復
	[redacted]	女性	4[redacted]	黒人またはアフリカ系アメリカ人	上腹部痛 (EPIGASTRIC PAIN)	-	-7	1	関連なし	重度	非重篤	該当せず	回復
					不安 (INCREASED ANXIETY)	0	12	-	関連なし	中等度	非重篤	不変	未回復
					咳嗽 (COUGH)	3	3	-	関連あるかもしれない	中等度	非重篤	不変	未回復
					潮紅 (FLUSHING)	3	3	13	おそらく関連あり	軽度	非重篤	不変	回復
					帯状疱疹 (SHINGLES OUTBREAK)	5	9	25	関連なし	中等度	非重篤	不変	回復
					低酸素症 (INCREASED OXYGEN DEMAND)	6	16	-	関連あるかもしれない	中等度	非重篤	不変	未回復
					間質性肺疾患 (ILD EXACERBATION)	6	16	-	関連あるかもしれない	中等度	重篤	不変	軽快
					片頭痛 (MIGRAINE HEADACHE)	6	27	3	関連あるかもしれない	中等度	非重篤	不変	回復
					末梢性浮腫 (BILATERAL LOWER EXTREMITY EDEMA)	6	25	-	関連あるかもしれない	中等度	非重篤	不変	未回復

付表 2.7.6.1-12 重篤な有害事象発現例における全有害事象一覧（安全性解析対象集団）（続き）

投与群	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
					錯感覚 (BILATERAL LOWER EXTREMITY TINGLING UPON STANDING)	6	26	-	関連あるかもしれない	軽度	非重篤	不変	未回復
					失神寸前の状態 (PRESYNCPOE)	-	-10	1	関連なし	中等度	非重篤	該当せず	回復
					そう痒症 (ITCHING)	7	34	1	関連なし	軽度	非重篤	不変	回復
					呼吸不全 (HYPOXIC RESPIRATORY FAILURE)	7	35	1	関連あるかもしれない	重度	重篤	投与中止(再投与なし)	死亡
					嘔吐 (EMESIS)	6	28	-	関連あるかもしれない	中等度	非重篤	不変	軽快
	[redacted]	男性	6[redacted]	白人	特発性肺線維症 (WORSENING OF IPF)	-	8	7	関連なし	重度	重篤	投与中止(再投与なし)	回復
					悪心 (NAUSEA)	3	2	7	関連あるかもしれない	軽度	非重篤	不変	回復
					筋骨格不快感 (BILATERAL HIP SORENESS)	-	11	1	関連なし	軽度	非重篤	該当せず	回復
	[redacted]	男性	8[redacted]	白人	腹部膨満 (ABDOMINAL SWELLING)	12	79	5	関連なし	中等度	非重篤	不変	回復
					アラニンアミノトランスフェラーゼ増加 (ELEVATED ALT SGPT)	12	57	-	関連あるかもしれない	軽度	非重篤	不変	未回復
					アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加 (ELEVATED AST SGOT)	12	57	-	関連あるかもしれない	軽度	非重篤	不変	未回復
					血中ビリルビン増加 (ELEVATED TOTAL BILI)	12	57	-	関連あるかもしれない	軽度	非重篤	不変	未回復
					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
					咳嗽 (COUGH AFTER EACH STUDY MEDICATION DOSE)	3	1	6	おそらく関連あり	軽度	非重篤	不変	回復

付表 2.7.6.1-12 重篤な有害事象発現例における全有害事象一覧（安全性解析対象集団）（続き）

投与群	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
					活動性低下 (WALKING LESS)	12	105	-	関連なし	軽度	非重篤	不変	未回復
					下痢 (DIARRHEA)	12	115	1	関連なし	軽度	非重篤	不変	回復
					呼吸困難 (INCREASED SHORTNESS OF BREATH)	12	55	8	関連なし	中等度	非重篤	不変	回復
					呼吸困難 (WORSENING SHORTNESS OF BREATH)	12	109	6	関連なし	中等度	非重篤	不変	回復
					血液量増加症 (FLUID OVERLOAD)	12	55	8	関連なし	軽度	非重篤	不変	回復
					不眠症 (UNABLE TO SLEEP)	3	2	-	関連あるかもしれない	軽度	非重篤	不変	未回復
					悪心 (NAUSEOUS)	11	29	6	関連あるかもしれない	軽度	非重篤	不変	回復
					浮腫 (EDEMA)	12	57	6	関連なし	中等度	非重篤	不変	回復
					右室不全 (DECOMPENSATED RIGHT HEART FAILURE)	12	109	6	関連なし	中等度	重篤	不変	回復
					尿路感染 (URINARY TRACT INFECTION)	12	119	-	関連なし	軽度	非重篤	不変	未回復
					末梢腫脹 (LEG SWELLING)	12	79	-	関連なし	中等度	非重篤	不変	軽快
					血中アルカリホスファターゼ増加 (ELEVATED ALK PHOS)	12	57	-	関連あるかもしれない	軽度	非重篤	不変	未回復
					食欲減退 (DECREASE IN APPETITE)	12	105	-	関連なし	軽度	非重篤	不変	未回復
					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 (ELEVATED NT PRO-BNP)	12	57	-	関連なし	中等度	非重篤	不変	未回復
	[redacted]	男性	4[redacted]	白人	心房細動 (ATRIAL FIBRILLATION)	-	65	-	関連なし	軽度	重篤	該当せず	未回復

付表 2.7.6.1-12 重篤な有害事象発現例における全有害事象一覧（安全性解析対象集団）（続き）

投与群	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
					呼吸困難 (INCREASED SHORTNESS OF BREATH)	12	35	-	関連あるかもしれない	中等度	非重篤	不変	未回復
					呼吸不全 (RESPIRATORY FAILURE)	12	35	-	関連あるかもしれない	中等度	重篤	投与中止(再投与なし)	未回復
					強皮症 (END STAGE SCLERODERMA)	12	35	-	関連なし	重度	重篤	投与中止(再投与なし)	未回復
					処置後感染 (LUNG TRANSPLANT INFECTION)	-	49	-	関連なし	軽度	重篤	該当せず	未回復
					移植片機能不全 (POST TRANSPLANT GRAFT DYSFUNCTION)	-	49	-	関連なし	軽度	重篤	該当せず	未回復
	[redacted]	男性	7[redacted]	白人	急性心筋梗塞 (NON ST ELEVATED MYOCARDIAL INFARCTION(NSTEMI))	12	54	2	関連なし	重度	重篤	投与中断(一時休薬)	回復
					不安 (POTENTIAL ANXIETY)	-	62	-	関連なし	中等度	非重篤	該当せず	未回復
					誤嚥 (VOMITING RESULTING IN ASPIRATION)	-	62	-	関連なし	重度	重篤	該当せず	死亡
					無力症 (DECLINE IN ENERGY LEVELS)	9	20	-	関連なし	中等度	非重篤	不変	未回復
					血中マグネシウム減少 (DECREASED MAGNESIUM LEVEL)	-	60	-	関連なし	中等度	非重篤	該当せず	未回復
					便秘 (CONSTIPATION)	12	55	-	関連なし	中等度	非重篤	不変	未回復
					高血糖 (HYPERGLYCEMIA)	12	54	-	関連なし	中等度	非重篤	不変	未回復
					低血糖 (HYPOGLYCEMIA)	12	54	-	関連なし	中等度	非重篤	不変	未回復
					低カリウム血症 (HYPOKALEMIA)	-	60	-	関連なし	中等度	非重篤	該当せず	未回復
					悪心 (NAUSEA)	-	59	-	関連なし	中等度	非重篤	該当せず	軽快

付表 2.7.6.1-12 重篤な有害事象発現例における全有害事象一覧（安全性解析対象集団）（続き）

投与群	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
					疼痛 (POTENTIAL PAIN)	-	62	-	関連なし	中等度	非重篤	該当せず	未回復
					敗血症 (SEPSIS)	-	59	-	関連なし	中等度	非重篤	該当せず	軽快
					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
					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
					脳性ナトリウム利尿ペプチド増加 (ELEVATED PRO-BNP LEVELS)	3	1	-	関連なし	中等度	非重篤	不変	未回復
					疾患進行 (PROGRESSION OF DISEASE)	-	58	-	関連なし	重度	重篤	投与中止 (再投与なし)	死亡
					急性腎障害 (ACUTE KIDNEY INSUFFICIENCY)	12	54	5	関連なし	中等度	非重篤	不変	回復
	[redacted]	女性	5[redacted]	白人	腹部膨満 (BLOATING)	5	10	2	関連あるかもしれない	中等度	非重篤	不変	回復
					貧血 (ANEMIA)	12	93	-	関連なし	中等度	非重篤	不変	未回復
					不安 (INCREASED ANXIETY)	12	85	-	関連なし	中等度	非重篤	不変	未回復
					背部痛 (BILATERAL LOWER TORSO PAIN R/T EXERCISE)	12	108	-	関連なし	軽度	非重篤	不変	未回復
					血中カリウム減少 (LOW POTASSIUM)	12	87	2	関連なし	軽度	非重篤	不変	回復
					便秘 (INTERMITTENT CONSTIPATION)	12	87	-	関連なし	軽度	非重篤	不変	未回復
					脱水 (DEHYDRATION)	12	85	1	関連なし	軽度	非重篤	不変	回復
					皮膚炎 (DERMATITIS)	12	85	-	関連なし	中等度	非重篤	不変	軽快

付表 2.7.6.1-12 重篤な有害事象発現例における全有害事象一覧（安全性解析対象集団）（続き）

投与群	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
					浮動性めまい (DIZZINESS)	7	15	1	関連なし	中等度	非重篤	不変	回復
					消化不良 (INTERMITTENT HEARTBURN)	5	8	3	関連あるかもしれない	中等度	非重篤	不変	回復
					頭痛 (HEADACHE)	7	15	2	おそらく関連あり	中等度	非重篤	不変	回復
					低リン血症 (HYPOPHOSPHATEMIA)	12	86	3	関連なし	軽度	非重篤	不変	回復
					鼻乾燥 (DRY NASAL PASSAGES)	12	87	10	関連なし	軽度	非重篤	不変	回復
					上咽頭炎 (COLD)	12	82	15	関連なし	中等度	非重篤	投与中断(一時休薬)	回復
					悪心 (INTERMITTENT NAUSEA)	5	8	4	関連あるかもしれない	中等度	非重篤	不変	回復
					疼痛 (INTERMITTENT PAIN)	12	85	-	関連なし	中等度	非重篤	不変	未回復
					肺炎 (LUNG INFECTION)	12	85	12	関連なし	重度	重篤	投与中断(一時休薬)	回復
					気胸 (TENSION PNEUMOTHORAX)	12	85	7	関連なし	重度	重篤	投与中断(一時休薬)	回復
					呼吸窮迫 (RESPIRATORY DISTRESS)	12	85	12	関連なし	重度	重篤	投与中断(一時休薬)	回復
	[redacted]	男性	7[redacted]	白人	急性呼吸不全 (ACUTE ON CHRONIC HYPOXEMIC RESPIRATORY FAILURE)	12	95	7	関連なし	重度	重篤	不変	回復
					疲労 (INCREASED FATIGUE)	12	64	-	関連なし	中等度	非重篤	不変	未回復
					頭部損傷 (BUMP ON HEAD)	5	7	11	関連なし	軽度	非重篤	不変	回復
					関節腫脹 (LEFT ANKLE SWELLING)	12	90	5	関連なし	中等度	非重篤	不変	回復

付表 2.7.6.1-12 重篤な有害事象発現例における全有害事象一覧（安全性解析対象集団）（続き）

投与群	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
					肺炎 (COMMUNITY ACQUIRED PNEUMONIA)	12	66	8	関連なし	重度	重篤	不変	回復
					坐骨神経痛 (INTERMITTENT SCIATICA PAIN)	12	92	3	関連なし	中等度	非重篤	不変	回復
					敗血症 (SEPSIS)	12	66	8	関連なし	重度	重篤	不変	回復
	[redacted]	男性	7[redacted]	黒人またはアフリカ系アメリカ人	心不全 (DECOMPENSATED CONGESTIVE HEART FAILURE)	12	38	11	関連あるかもしれない	重度	重篤	投与中断 (一時休薬)	回復
					心原性ショック (CARDIOGENIC SHOCK)	12	39	2	関連なし	重度	重篤	投与中断 (一時休薬)	回復
					心原性ショック (CARDIOGENIC SHOCK)	12	91	-	関連なし	重度	重篤	投与中止 (再投与なし)	死亡
					呼吸困難 (INCREASED SHORTNESS OF BREATH, INTERMITTENT)	-	-1	-	関連なし	軽度	非重篤	不変	未回復
					低カリウム血症 (HYPOKALEMIA)	12	91	2	関連なし	軽度	非重篤	該当せず	回復
					低マグネシウム血症 (HYPOMAGNESEMIA)	-	92	2	関連なし	軽度	非重篤	該当せず	回復
					甲状腺機能低下症 (HYPOTHYROIDISM)	-	96	-	関連なし	軽度	非重篤	該当せず	未回復
					代謝性アシドーシス (METABOLIC ACIDOSIS)	12	39	10	関連なし	軽度	非重篤	不変	回復
					肺炎 (COMMUNITY ACQUIRED PNEUMONIA)	12	39	10	関連なし	中等度	非重篤	投与中断 (一時休薬)	回復
					肺炎 (HEALTHCARE ASSOCIATED PNEUMONIA)	-	92	-	関連なし	重度	重篤	投与中止 (再投与なし)	死亡
					肺水腫 (PULMONARY EDEMA)	12	91	-	関連なし	中等度	非重篤	投与中止 (再投与なし)	未回復

付表 2.7.6.1-12 重篤な有害事象発現例における全有害事象一覧（安全性解析対象集団）（続き）

投与群	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
					呼吸不全 (RESPIRATORY FAILURE)	12	91	-	関連なし	重度	重篤	投与中止 (再投与なし)	死亡
					ビタミンD欠乏 (VITAMIN D DEFICIENCY)	5	9	-	関連なし	軽度	非重篤	不変	未回復
	[redacted]	男性	7[redacted]	白人	腹部膨満 (ABDOMINAL DISTENSION)	-	70	-	関連なし	中等度	非重篤	不変	未回復
					腹痛 (ABDOMINAL PAIN)	-	70	-	関連なし	中等度	非重篤	不変	未回復
					大球性貧血 (MACROCYTIC ANEMIA)	9	21	-	関連なし	中等度	非重篤	不変	軽快
					水疱 (RIGHT LEG BLISTER)	12	64	-	関連なし	軽度	非重篤	不変	未回復
					血中クレアチニン増加 (ELEVATED CREATININE)	12	57	-	関連なし	中等度	非重篤	不変	未回復
					血中尿素増加 (ELEVATED UREA NITROGEN)	12	57	-	関連なし	中等度	非重篤	不変	未回復
					徐脈 (BRADYCARDIA)	-	72	-	関連なし	重度	重篤	不変	未回復
					うっ血性心不全 (CONGESTIVE HEART FAILURE)	12	67	-	関連あるかもしれない	重度	重篤	不変	未回復
					蜂巣炎 (CELLULITIS)	12	67	-	関連なし	中等度	非重篤	不変	未回復
					胆石症 (CHOLELITHIASIS)	12	67	-	関連なし	軽度	非重篤	不変	未回復
					凝血異常 (COAGULOPATHY)	-	70	-	関連なし	中等度	重篤	不変	未回復
					咳嗽 (COUGH)	4	4	-	関連あるかもしれない	軽度	非重篤	不変	未回復
					憩室 (DIVERTICULOSIS)	12	67	-	関連なし	軽度	非重篤	不変	未回復

付表 2.7.6.1-12 重篤な有害事象発現例における全有害事象一覧（安全性解析対象集団）（続き）

投与群	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
					嚥下障害(DYSPHAGIA)	12	67	-	関連なし	中等度	非重篤	不変	未回復
					転倒(FALL)	12	29	-	関連なし	中等度	非重篤	不変	未回復
					ヘマトクリット減少(LOW HEMATOCRIT)	12	57	-	関連なし	中等度	非重篤	不変	未回復
					血腫(HEMATOMA OF LEFT HIP)	12	67	-	関連なし	中等度	非重篤	不変	未回復
					ヘモグロビン減少(LOW HEMOGLOBIN)	12	57	-	関連なし	中等度	非重篤	不変	未回復
					肝硬変(CIRRHOTIC LIVER)	12	67	-	関連なし	中等度	非重篤	不変	未回復
					低カリウム血症(HYPOKALEMIA)	12	67	-	関連なし	中等度	非重篤	不変	未回復
					国際標準比増加(ELEVATED INR)	12	56	-	関連なし	中等度	非重篤	不変	未回復
					白血球増加症(LEUKOCYTOSIS)	-	71	-	関連なし	中等度	非重篤	不変	未回復
					悪心(NAUSEA)	-	70	-	関連なし	中等度	非重篤	不変	未回復
					肺炎(PNEUMONIA)	12	67	-	関連あるかもしれない	中等度	非重篤	投与中断(一時休薬)	未回復
					肺臓炎(PNEUMONITIS)	12	67	-	関連あるかもしれない	中等度	非重篤	不変	未回復
					そう痒症(GENERALIZED ITCHING)	12	41	-	関連なし	軽度	非重篤	不変	未回復
					呼吸不全(RESPIRATORY FAILURE)	-	70	-	関連あるかもしれない	中等度	非重篤	不変	未回復
					血小板減少症(THROMBOCYTOPENIA)	9	21	-	関連なし	中等度	非重篤	不変	未回復

付表 2.7.6.1-12 重篤な有害事象発現例における全有害事象一覧（安全性解析対象集団）（続き）

投与群	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
					尿閉 (URINARY RETENTION)	-	71	-	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
					脳性ナトリウム利尿ペプチド増加 (ELEVATED BNP)	12	57	-	関連なし	中等度	非重篤	不変	未回復
					トロポニン増加 (ELEVATED TROPONIN)	12	67	-	関連なし	中等度	非重篤	不変	未回復
					急性腎障害 (ACUTE RENAL FAILURE)	12	67	-	関連なし	重度	重篤	投与中止 (再投与なし)	死亡
	[redacted]	女性	6[redacted]	白人	咳嗽 (COUGH)	12	60	-	おそらく関連あり	中等度	非重篤	減量	軽快
					浮動性めまい (DIZZINESS)	12	60	9	おそらく関連あり	中等度	非重篤	減量	回復
					口内乾燥 (DRY MOUTH)	10	86	21	関連あるかもしれない	軽度	非重篤	不変	回復
					疲労 (TIRED(FATIGUE))	12	60	-	関連なし	軽度	非重篤	不変	軽快
					頭痛 (HEADACHE)	12	60	9	おそらく関連あり	中等度	非重篤	減量	回復
					特発性肺線維症 (ACUTE EXACERBATION OF IDIOPATHIC PULMONARY FIBROSIS)	10	81	12	関連なし	中等度	重篤	投与中断 (一時休薬)	回復
					咽喉刺激感 (THROAT IRRITATION)	10	113	-	関連あるかもしれない	軽度	非重篤	不変	軽快
	[redacted]	女性	5[redacted]	黒人またはアフリカ系アメリカ人	心停止 (CARDIAC ARREST PRECIPITATED BY HYPOXEMIA WITH HISTORY OF PULMONARY HYPERTENSION)	12	37	1	関連なし	重度	重篤	投与中止 (再投与なし)	死亡
	[redacted]	女性	7[redacted]	黒人またはアフリカ系アメリカ人	下痢 (DIARRHEA)	9	76	16	関連なし	軽度	非重篤	不変	回復

付表 2.7.6.1-12 重篤な有害事象発現例における全有害事象一覧（安全性解析対象集団）（続き）

投与群	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
					呼吸困難 (INCREASE IN SHORTNESS OF BREATH)	3	41	5	関連なし	重度	重篤	投与中断 (一時休薬)	回復
					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
					発熱 (FEVER)	0	30	16	関連なし	軽度	非重篤	不変	回復
					発熱 (FEVER CHILLS)	0	30	16	関連なし	軽度	非重篤	不変	回復
					体重減少 (WEIGHT LOSS)	0	30	-	関連なし	軽度	非重篤	不変	未回復
					筋骨格硬直 (NECK STIFFNESS)	3	41	5	関連なし	軽度	非重篤	不変	回復
					食欲減退 (LOSS OF APPETITE)	0	30	-	関連なし	軽度	非重篤	不変	未回復
	[redacted]	女性	3[redacted]	黒人またはアフリカ系アメリカ人	心拍数増加 (ELEVATED HEART RATE)	3	30	2	関連なし	軽度	非重篤	不変	回復
					間質性肺疾患 (WORSENING OF INTERSTITIAL LUNG DISEASE.)	-	31	1	関連なし	重度	重篤	投与中止 (再投与なし)	死亡
	[redacted]	男性	7[redacted]	白人	不整脈 (UNSTABLE CARDIAC RHYTHM)	-	65	-	関連なし	中等度	非重篤	投与中止 (再投与なし)	不明
					鼻出血 (NASAL BLEEDING)	10	60	1	関連なし	軽度	重篤	不変	回復
					口腔内不快感 (PALATE IRRITATION)	10	48	3	関連なし	軽度	非重篤	不変	回復
					肺炎 (BILATERAL PNEUMONIA)	10	60	-	関連なし	重度	重篤	投与中止 (再投与なし)	死亡
					肺うっ血 (LUNG AND CHEST CONGESTION)	10	60	26	関連なし	中等度	重篤	投与中止 (再投与なし)	死亡
					呼吸不全 (DEATH DUE TO RESPIRATORY FAILURE.)	-	85	1	関連なし	重度	重篤	該当せず	死亡

付表 2.7.6.1-12 重篤な有害事象発現例における全有害事象一覧（安全性解析対象集団）（続き）

投与群	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
					疾患進行 (DISEASE PROGRESSION)	-	85	1	関連なし	重度	重篤	該当せず	死亡

用語辞書：MedDRA/J Ver.26.0

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

投与開始前に発現している場合、有害事象発現日 − 投与開始日

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 LAE102 を改変

付表 2.7.6.1-13 投与中止に至った有害事象の一覧（安全性解析対象集団）

投与群	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]	女性	5	白人	気管支拡張症 (BROCHIECTASIS)	4	8	15	関連あるかもしれない	中等度	非重篤	投与中止(再投与なし)	回復
	[redacted]	男性	6	白人	死亡 (DEATH)	-	109	-	関連あるかもしれない	重度	重篤	投与中止(再投与なし)	死亡
	[redacted]	男性	7	黒人またはアフリカ系アメリカ人	無力症 (NO ENERGY)	3	71	-	関連あるかもしれない	中等度	非重篤	投与中止(再投与なし)	軽快
	[redacted]	男性	4	白人	死亡 (DEATH (UNKNOWN CLINICAL CAUSE))	-	33	-	関連あるかもしれない	重度	重篤	投与中止(再投与なし)	死亡
	[redacted]	男性	7	白人	心停止 (CARDIAC ARREST)	9	34	-	関連なし	重度	重篤	投与中止(再投与なし)	死亡
	[redacted]	女性	7	白人	呼吸困難 (INCREASED SHORTNESS OF BREATH)	4	15	-	関連あるかもしれない	軽度	非重篤	投与中止(再投与なし)	未回復
					不眠症 (INSOMNIA)	4	15	-	関連あるかもしれない	中等度	非重篤	投与中止(再投与なし)	未回復
	[redacted]	男性	7	白人	呼吸困難 (INCREASED SHORTNESS OF BREATH)	6	26	25	関連あるかもしれない	中等度	非重篤	投与中止(再投与なし)	回復
	[redacted]	男性	7	アジア人	間質性肺疾患 (WORSENING INTERSTITIAL LUNG DISEASE)	-	29	-	関連なし	重度	重篤	投与中止(再投与なし)	死亡
					心肺不全 (ACUTE DECOMPENSATED RESPIRATORY HEART FAILURE)	-	29	-	関連なし	重度	重篤	投与中止(再投与なし)	死亡
	[redacted]	男性	5	黒人またはアフリカ系アメリカ人	呼吸困難 (SHORTNESS OF BREATH)	12	35	-	関連あるかもしれない	軽度	非重篤	投与中止(再投与なし)	未回復
	[redacted]	男性	6	黒人またはアフリカ系アメリカ人	咳嗽 (WORSENING COUGH)	12	53	-	関連あるかもしれない	中等度	非重篤	投与中止(再投与なし)	未回復
	[redacted]	女性	4	不明	頭痛 (HEADACHES)	3	2	-	おそらく関連あり	中等度	非重篤	投与中止(再投与なし)	軽快
	[redacted]	男性	6	白人	呼吸困難 (SHORTNESS OF BREATH)	3	2	-	関連あるかもしれない	中等度	非重篤	投与中止(再投与なし)	未回復
	[redacted]	男性	8	白人	四肢痛 (BUE PAIN)	4	23	10	関連あるかもしれない	軽度	非重篤	投与中止(再投与なし)	回復

付表 2.7.6.1-13 投与中止に至った有害事象の一覧（安全性解析対象集団）（続き）

投与群	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
					上気道感染 (UPPER RESPIRATORY INFECTION)	4	5	28	関連あるかもしれない	軽度	非重篤	投与中止(再投与なし)	回復
	[redacted]	女性	7[redacted]	白人	咳嗽 (EXACERBATION OF CHRONIC COUGH)	5	42	-	関連あるかもしれない	中等度	非重篤	投与中止(再投与なし)	未回復
	[redacted]	女性	7[redacted]	白人	低酸素症 (PROGRESSIVE HYPOXIA)	-	-	-	関連あるかもしれない	重度	重篤	投与中止(再投与なし)	未回復
					急性右室不全 (ACUTE RIGHT HEART FAILURE)	-	-	-	関連あるかもしれない	重度	重篤	投与中止(再投与なし)	未回復
	[redacted]	女性	7[redacted]	白人	息詰まり (CHOKING DURING INHALED MEDICATION ADMINISTRATION (STUDY DRUG))	4	28	1	おそらく関連あり	軽度	非重篤	投与中止(再投与なし)	回復
					咳嗽 (COUGH DURING MED (TYVASO/PLACEBO) ADMINISTRATION)	4	12	18	おそらく関連あり	軽度	非重篤	投与中止(再投与なし)	回復
					気胸 (PNEUMOTHORAX)	4	28	6	おそらく関連あり	中等度	重篤	投与中止(再投与なし)	回復
	[redacted]	女性	6[redacted]	白人	死亡 (DEATH)	-	99	1	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	急性心筋梗塞 (NSTEMI)	7	3	5	関連あるかもしれない	重度	重篤	投与中止(再投与なし)	死亡
					咳嗽 (COUGHING)	7	3	2	関連あるかもしれない	軽度	非重篤	投与中止(再投与なし)	回復
					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
					トロポニン増加 (TROPONIN INCREASED)	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	8[redacted]	白人	咳嗽 (COUGHING)	3	2	22	おそらく関連あり	中等度	非重篤	投与中止(再投与なし)	回復
	[redacted]	男性	7[redacted]	白人	筋肉疲労 (LEG FATIGUE)	6	54	10	関連なし	軽度	非重篤	投与中止(再投与なし)	回復

付表 2.7.6.1-13 投与中止に至った有害事象の一覧（安全性解析対象集団）（続き）

投与群	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]	男性	7[redacted]	白人	呼吸困難 (WORSENING DYSPNEA)	7	57	-	おそらく関連あり	中等度	非重篤	投与中止(再投与なし)	未回復
	[redacted]	男性	7[redacted]	白人	特発性肺線維症 (IDIOPATHIC PULMONARY FIBROSIS (IPF)EXACERBATION)	12	38	9	関連あるかもしれない	重度	重篤	投与中止(再投与なし)	死亡
	[redacted]	男性	8[redacted]	白人	呼吸困難 (WORSENED SHORTNESS OF BREATH-INTERMITTENT)	3	3	37	おそらく関連あり	中等度	非重篤	投与中止(再投与なし)	回復
					呼吸困難 (INCREASED LABORED BREATHING INTERMITTENTLY)	2	31	9	関連あるかもしれない	中等度	非重篤	投与中止(再投与なし)	回復
					疲労 (INCREASED RECOVERY TIME AFTER EXERTION)	2	34	6	関連あるかもしれない	中等度	非重篤	投与中止(再投与なし)	回復
	[redacted]	女性	8[redacted]	白人	急性呼吸不全 (ACUTE ON CHRONIC RESPIRATORY FAILURE)	7	16	6	関連あるかもしれない	重度	重篤	投与中止(再投与なし)	回復
					気管支炎 (BRONCHITIS)	7	16	-	関連あるかもしれない	重度	重篤	投与中止(再投与なし)	軽快
					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]	白人	上気道感染 (UPPER RESPIRATORY INFECTION)	10	23	15	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	7[redacted]	白人	呼吸不全 (HYPOXIC RESPIRATORY FAILURE)	-	7	1	関連なし	重度	重篤	投与中止(再投与なし)	死亡
	[redacted]	女性	5[redacted]	黒人またはアフリカ系アメリカ人	急性呼吸不全 (ACUTE HYPOXEMIC RESPIRATORY FAILURE)	8	36	3	関連あるかもしれない	軽度	非重篤	投与中止(再投与なし)	回復
	[redacted]	女性	6[redacted]	白人	腹部不快感 (STOMACH UPSET)	3	1	26	おそらく関連あり	中等度	非重篤	投与中止(再投与なし)	回復
					胸部不快感 (HEAVY FEELING IN CHEST)	3	1	26	おそらく関連あり	軽度	非重篤	投与中止(再投与なし)	回復

付表 2.7.6.1-13 投与中止に至った有害事象の一覧（安全性解析対象集団）（続き）

投与群	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
					咳嗽 (COUGH)	3	1	24	おそらく関連あり	軽度	非重篤	投与中止(再投与なし)	回復
					浮動性めまい (LIGHTHEADEDNESS)	5	11	15	おそらく関連あり	軽度	非重篤	投与中止(再投与なし)	回復
					呼吸困難 (INCREASED DYSPNEA)	5	11	15	おそらく関連あり	中等度	非重篤	投与中止(再投与なし)	回復
					嗜眠 (LETHARGY)	3	1	26	おそらく関連あり	軽度	非重篤	投与中止(再投与なし)	回復
					酸素飽和度低下 (EXACERBATION O2 DESATURATION)	5	11	15	おそらく関連あり	重度	非重篤	投与中止(再投与なし)	回復
プラセボ群	[redacted]	女性	7[redacted]	アジア人	特発性肺線維症 (EXACERBATION IDIOPATHIC PULMONARY FIBROSIS)	9	29	-	関連あるかもしれない	重度	重篤	投与中止(再投与なし)	未回復
	[redacted]	男性	8[redacted]	アジア人	右室不全 (WORSENING RIGHT HEART FAILURE)	9	49	-	関連なし	重度	非重篤	投与中止(再投与なし)	未回復
	[redacted]	男性	5[redacted]	黒人またはアフリカ系アメリカ人	血液量増加症 (FLUID OVERLOAD)	12	69	10	関連あるかもしれない	重度	重篤	投与中止(再投与なし)	回復
	[redacted]	女性	5[redacted]	白人	肺高血圧症 (EXACERBATION OF PULMONARY HYPERTENSION)	9	52	-	関連なし	重度	重篤	投与中止(再投与なし)	未回復
	[redacted]	男性	5[redacted]	白人	インフルエンザ性肺炎 (INFLUENZA B PNEUMONIA)	7	79	-	関連なし	重度	重篤	投与中止(再投与なし)	死亡
	[redacted]	男性	6[redacted]	白人	気管支痙攣 (BROCHOSPASMS)	8	26	7	関連あるかもしれない	軽度	非重篤	投与中止(再投与なし)	回復
	[redacted]	女性	4[redacted]	アジア人	悪心 (NAUSEA)	3	1	68	おそらく関連あり	軽度	非重篤	投与中止(再投与なし)	回復
	[redacted]	女性	7[redacted]	白人	心停止 (CARDIAC ARREST)	-	87	1	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	死亡 (DEATH)	-	115	-	関連なし	重度	重篤	投与中止(再投与なし)	死亡

付表 2.7.6.1-13 投与中止に至った有害事象の一覧（安全性解析対象集団）（続き）

投与群	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	6	白人	呼吸困難 (SHORTNESS OF BREATH)	9	64	-	関連なし	中等度	非重篤	投与中止 (再投与なし)	軽快
					末梢性浮腫 (WORSENING OF EXTREMITY OF EDEMA)	9	64	-	関連なし	中等度	非重篤	投与中止 (再投与なし)	未回復
					急性腎障害 (ACUTE KIDNEY INJURY)	9	77	-	おそらく関連あり	中等度	非重篤	投与中止 (再投与なし)	未回復
	[redacted]	男性	7	白人	嗜眠 (LETHARGY)	12	44	4	関連なし	中等度	非重篤	投与中止 (再投与なし)	回復
					筋痙縮 (BACK SPASM)	7	14	-	関連なし	中等度	非重篤	投与中止 (再投与なし)	未回復
	[redacted]	男性	6	白人	無力症 (GENERALIZED WEAKNESS)	3	3	2	関連あるかもしれない	軽度	非重篤	投与中止 (再投与なし)	回復
	[redacted]	男性	7	黒人またはアフリカ系アメリカ人	浮動性めまい (DIZZINESS)	4	26	-	おそらく関連あり	中等度	非重篤	投与中止 (再投与なし)	未回復
	[redacted]	男性	7	白人	特発性肺線維症 (IPF EXACERBATION)	2	80	-	関連なし	重度	重篤	投与中止 (再投与なし)	未回復
	[redacted]	男性	5	黒人またはアフリカ系アメリカ人	呼吸困難 (HOSPITALIZED DUE TO SHORTNESS OF BREATH)	3	49	2	関連なし	重度	重篤	投与中止 (再投与なし)	回復
	[redacted]	女性	5	複数選択	急性心不全 (ACUTE ON CHRONIC RIGHT HEART FAILURE PREVIOUSLY REPORTED AS WORSENING SEVERE PULMONARY HYPERTENSION)	8	17	12	関連なし	重度	重篤	投与中止 (再投与なし)	回復
	[redacted]	女性	4	黒人またはアフリカ系アメリカ人	呼吸不全 (HYPOXIC RESPIRATORY FAILURE)	7	35	1	関連あるかもしれない	重度	重篤	投与中止 (再投与なし)	死亡
	[redacted]	男性	6	白人	特発性肺線維症 (WORSENING OF IPF)	-	8	7	関連なし	重度	重篤	投与中止 (再投与なし)	回復
	[redacted]	男性	4	白人	呼吸不全 (RESPIRATORY FAILURE)	12	35	-	関連あるかもしれない	中等度	重篤	投与中止 (再投与なし)	未回復
					強皮症 (END STAGE SCLERODERMA)	12	35	-	関連なし	重度	重篤	投与中止 (再投与なし)	未回復

付表 2.7.6.1-13 投与中止に至った有害事象の一覧（安全性解析対象集団）（続き）

投与群	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]	男性	7	白人	疾患進行 (PROGRESSION OF DISEASE)	-	58	-	関連なし	重度	重篤	投与中止 (再投与なし)	死亡
	[redacted]	男性	7	白人	呼吸困難 (WORSENING SHORTNESS OF BREATH)	7	31	-	関連あるかもしれない	中等度	非重篤	投与中止 (再投与なし)	未回復
					低酸素症 (WORSENING HYPOXEMIA)	7	27	-	関連あるかもしれない	中等度	非重篤	投与中止 (再投与なし)	未回復
	[redacted]	男性	7	黒人またはアフリカ系アメリカ人	心原性ショック (CARDIOGENIC SHOCK)	12	91	-	関連なし	重度	重篤	投与中止 (再投与なし)	死亡
					肺炎 (HEALTHCARE ASSOCIATED PNEUMONIA)	-	92	-	関連なし	重度	重篤	投与中止 (再投与なし)	死亡
					肺水腫 (PULMONARY EDEMA)	12	91	-	関連なし	中等度	非重篤	投与中止 (再投与なし)	未回復
					呼吸不全 (RESPIRATORY FAILURE)	12	91	-	関連なし	重度	重篤	投与中止 (再投与なし)	死亡
	[redacted]	男性	6	白人	咳嗽 (COUGH)	5	34	87	おそらく関連あり	重度	非重篤	投与中止 (再投与なし)	回復
	[redacted]	男性	7	白人	急性腎障害 (ACUTE RENAL FAILURE)	12	67	-	関連なし	重度	重篤	投与中止 (再投与なし)	死亡
	[redacted]	女性	5	黒人またはアフリカ系アメリカ人	心停止 (CARDIAC ARREST PRECIPITATED BY HYPOXEMIA WITH HISTORY OF PULMONARY HYPERTENSION)	12	37	1	関連なし	重度	重篤	投与中止 (再投与なし)	死亡
	[redacted]	男性	8	白人	呼吸困難 (INCREASED SHORTNESS OF BREATH)	4	6	-	関連あるかもしれない	中等度	非重篤	投与中止 (再投与なし)	未回復
	[redacted]	女性	3	黒人またはアフリカ系アメリカ人	間質性肺疾患 (WORSENING OF INTERSTITIAL LUNG DISEASE.)	-	31	1	関連なし	重度	重篤	投与中止 (再投与なし)	死亡
	[redacted]	男性	7	白人	不整脈 (UNSTABLE CARDIAC RHYTHM)	-	65	-	関連なし	中等度	非重篤	投与中止 (再投与なし)	不明
					肺炎 (BILATERAL PNEUMONIA)	10	60	-	関連なし	重度	重篤	投与中止 (再投与なし)	死亡

付表 2.7.6.1-13 投与中止に至った有害事象の一覧（安全性解析対象集団）（続き）

投与群	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
					肺うっ血 (LUNG AND CHEST CONGESTION)	10	60	26	関連なし	中等度	重篤	投与中止 (再投与なし)	死亡

用語辞書：MedDRA/J Ver.26.0
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 LAE103 を改変

付表 2.7.6.1-14 重度の有害事象の一覧（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[redacted]	白人	死亡 (DEATH)	-	109	-	関連あるかもしれない	重度	重篤	投与中止 (再投与なし)	死亡
	[redacted]	女性	7[redacted]	白人	近親者の死 (GRIEVING OVER DEATH OF GRANDSON)	-	-	-	関連なし	重度	非重篤	不変	未回復
					顔面骨骨折 (BROKEN NOSE)	9	49	2	関連なし	重度	非重篤	不変	回復
					間質性肺疾患 (ILD/EXACERBATION OF UNDERLYING LUNG DISAEASE)	5	23	9	関連なし	重度	重篤	不変	回復
					失神 (SYNCOPAL EVENT)	9	49	2	関連なし	重度	重篤	不変	回復
	[redacted]	男性	4[redacted]	白人	死亡 (DEATH (UNKNOWN CLINICAL CAUSE))	-	33	-	関連あるかもしれない	重度	重篤	投与中止 (再投与なし)	死亡
	[redacted]	男性	7[redacted]	白人	心停止 (CARDIAC ARREST)	9	34	-	関連なし	重度	重篤	投与中止 (再投与なし)	死亡
	[redacted]	男性	6[redacted]	白人	呼吸困難 (INCREASED SHORTNESS OF BREATH)	12	77	10	関連なし	重度	重篤	不変	回復したが後遺症あり
	[redacted]	男性	7[redacted]	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]	男性	7[redacted]	白人	徐脈 (BRADYCARDIA)	-	52	-	関連なし	重度	非重篤	不変	軽快
	[redacted]	男性	4[redacted]	白人	急性呼吸不全 (ACUTE ON CHRONIC RESPIRATORY FAILURE)	9	60	5	関連なし	重度	重篤	不変	回復
	[redacted]	男性	7[redacted]	アジア人	間質性肺疾患 (WORSENING INTERSTITIAL LUNG DISEASE)	-	29	-	関連なし	重度	重篤	投与中止 (再投与なし)	死亡
					心肺不全 (ACUTE DECOMPENSATED RESPIRATORY HEART FAILURE)	-	29	-	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	気腫合併肺線維症 (COMBINED PULMONARY FIBROSIS AND EMPHYSEMA PROGRESSION (LEADING TO DEATH))	-	36	1	関連なし	重度	重篤	該当せず	死亡

付表 2.7.6.1-14 重度の有害事象の一覧（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]	男性	5	黒人またはアフリカ系アメリカ人	咳嗽 (INCREASED COUGH)	-	92	-	関連なし	重度	非重篤	不変	未回復
					血液量増加症 (HYPERVOLEMIA)	-	106	8	関連なし	重度	重篤	不変	回復
					湿性咳嗽 (INCREASED PHLEGM)	-	92	-	関連なし	重度	非重篤	不変	未回復
					発熱 (FEVER)	-	100	-	関連なし	重度	非重篤	不変	未回復
					呼吸不全 (RESPIRATORY FAILURE)	-	106	8	関連なし	重度	重篤	不変	回復
					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 (ELEVATED NT PROBNP)	-	133	-	関連なし	重度	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	間質性肺疾患 (EXACERBATION OF ILD)	12	57	4	関連なし	重度	重篤	不変	回復したが後遺症あり
					末梢性浮腫 (GRADE 3 LOWER LIMB EDEMA)	12	43	18	関連なし	重度	非重篤	不変	回復
					右室不全 (ACUTE ON CHRONIC RIGHT HEART FAILURE)	12	43	18	関連なし	重度	重篤	不変	回復したが後遺症あり
	[redacted]	男性	6	白人	呼吸困難 (WORSENING DYSPNEA)	12	85	-	関連なし	重度	非重篤	不変	未回復
	[redacted]	男性	7	白人	急性呼吸不全 (ACUTE ON CHRONIC HYPOXEMIC RESPIRATORY FAILURE)	-	79	3	関連あるかもしれない	重度	重篤	不変	回復
	[redacted]	女性	6	白人	転倒 (FALL)	5	110	-	関連なし	重度	非重篤	不変	未回復
	[redacted]	男性	5	白人	ライノウイルス感染 (RHINOVIRUS)	8	36	21	関連なし	重度	重篤	投与中断(一時休薬)	回復
	[redacted]	女性	7	白人	低酸素症 (PROGRESSIVE HYPOXIA)	-	-	-	関連あるかもしれない	重度	重篤	投与中止(再投与なし)	未回復

付表 2.7.6.1-14 重度の有害事象の一覧（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
					急性右室不全 (ACUTE RIGHT HEART FAILURE)	-	-	-	関連あるかもしれない	重度	重篤	投与中止 (再投与なし)	未回復
	[redacted]	男性	6[redacted]	白人	慢性呼吸不全 (CHRONIC HYPOXIC RESPIRATORY FAILURE)	-	83	1	関連なし	重度	重篤	該当せず	死亡
					肺性心 (COR PULMONALE)	0	23	23	関連なし	重度	重篤	不変	回復
					肺性心 (CORPULMONALE)	-	83	1	関連なし	重度	重篤	該当せず	死亡
	[redacted]	男性	5[redacted]	白人	左室不全 (SYSTOLIC HEART FAILURE)	3	12	5	関連なし	重度	重篤	不変	回復
					四肢痛 (LEG PAIN (M79.606))	4	72	7	関連あるかもしれない	重度	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	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加 (INCREASED ALT)	-	24	15	関連なし	重度	非重篤	該当せず	回復
					不整脈 (ARRHYTHMIA: ATRIAL FLUTTER WITH RAPID VENTRICULAR RESPONSE/ATRIAL FIBRILLATION)	-	24	20	関連なし	重度	重篤	投与中断 (一時休薬)	回復
					アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加 (INCREASED AST)	-	24	7	関連なし	重度	非重篤	該当せず	回復
					乳酸アシドーシス (LACTIC ACIDOSIS)	-	25	2	関連なし	重度	非重篤	該当せず	回復
	[redacted]	女性	7[redacted]	白人	頭痛 (HEADACHE)	3	1	-	関連あるかもしれない	重度	非重篤	減量	軽快
					足のもつれ (TRANSIENT LOSS OF MOTOR FUNCTION BILATERAL LEGS)	12	53	1	関連なし	重度	非重篤	不変	回復
					疼痛 (WORSENING PAIN POSTERIOR TRUNK)	6	32	-	関連なし	重度	非重篤	不変	未回復
					肺水腫 (PULMONARY EDEMA)	8	11	6	関連あるかもしれない	重度	重篤	不変	回復

付表 2.7.6.1-14 重度の有害事象の一覧（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
					感覚消失 (TRANSIENT LOSS OF FEELING BILATERAL LEGS)	12	53	1	関連なし	重度	非重篤	不変	回復
	[redacted]	女性	6[redacted]	白人	死亡 (DEATH)	-	99	1	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	急性心筋梗塞 (NSTEMI)	7	3	5	関連あるかもしれない	重度	重篤	投与中止(再投与なし)	死亡
					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
					トロポニン増加 (TROPONIN INCREASED)	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]	女性	4[redacted]	黒人またはアフリカ系アメリカ人	上気道感染 (UPPER RESPIRATORY TRACT INFECTION)	12	113	4	関連なし	重度	重篤	不変	回復
	[redacted]	男性	7[redacted]	白人	腓骨骨折 (FIBULA FRACTURE (DISTAL, NON-DISPLACED, LEFT LEG))	9	76	-	関連なし	重度	非重篤	不変	未回復
					腓骨骨折 (FIBULA FRACTURE (PROXIMAL; NOT DISPLACED), MECHANICAL FALL)	9	76	-	関連なし	重度	非重篤	不変	未回復
	[redacted]	女性	6[redacted]	白人	慢性閉塞性肺疾患 (COPD EXACERBATION)	9	90	24	関連なし	重度	重篤	減量	回復
					肺高血圧症 (WORSENING PULMONARY HYPERTENSION)	9	97	-	関連あるかもしれない	重度	重篤	減量	未回復
					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 (ELEVATED NT PROBNP)	3	1	-	関連なし	重度	非重篤	不変	軽快
	[redacted]	男性	8[redacted]	白人	高血糖 (HYPERGLYCEMIA)	-	31	4	関連なし	重度	重篤	不変	回復したが後遺症あり
	[redacted]	男性	7[redacted]	白人	特発性肺線維症 (IDIOPATHIC PULMONARY FIBROSIS (IPF)EXACERBATION)	12	38	9	関連あるかもしれない	重度	重篤	投与中止(再投与なし)	死亡

付表 2.7.6.1-14 重度の有害事象の一覧（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]	男性	7	黒人またはアフリカ系アメリカ人	肺炎 (PNEUMONIA)	0	15	21	関連なし	重度	重篤	投与中断 (一時休薬)	回復
	[redacted]	女性	8	白人	急性呼吸不全 (ACUTE ON CHRONIC RESPIRATORY FAILURE)	7	16	6	関連あるかもしれない	重度	重篤	投与中止 (再投与なし)	回復
					気管支炎 (BRONCHITIS)	7	16	-	関連あるかもしれない	重度	重篤	投与中止 (再投与なし)	軽快
	[redacted]	女性	7	白人	呼吸不全 (HYPOXIC RESPIRATORY FAILURE)	-	7	1	関連なし	重度	重篤	投与中止 (再投与なし)	死亡
	[redacted]	男性	8	白人	急性呼吸不全 (ACUTE ON CHRONIC HYPOXIC RESPIRATORY FAILURE)	6	13	6	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	咳嗽 (WORSENING COUGH)	3	1	41	おそらく関連あり	重度	非重篤	不変	回復
	[redacted]	女性	6	白人	酸素飽和度低下 (EXACERBATION O2 DESATURATION)	5	11	15	おそらく関連あり	重度	非重篤	投与中止 (再投与なし)	回復
プラセボ群	[redacted]	女性	5	白人	疼痛 (INTRACTABLE PAIN)	5	8	-	関連なし	重度	重篤	投与中断 (一時休薬)	未回復
					肺炎 (COMMUNITY ACQUIRED PNEUMONIA)	5	8	50	関連なし	重度	重篤	投与中断 (一時休薬)	回復
					敗血症 (SEPSIS)	5	8	50	関連なし	重度	重篤	投与中断 (一時休薬)	回復
	[redacted]	女性	7	アジア人	呼吸困難 (INCREASED SHORTNESS OF BREATH)	3	2	-	関連あるかもしれない	重度	非重篤	不変	未回復
					特発性肺線維症 (EXACERBATION IDIOPATHIC PULMONARY FIBROSIS)	9	29	-	関連あるかもしれない	重度	重篤	投与中止 (再投与なし)	未回復
	[redacted]	男性	8	アジア人	血液量増加症 (VOLUME OVERLOAD)	9	39	4	関連なし	重度	重篤	投与中断 (一時休薬)	回復
					失神寸前の状態 (NEAR SYNCOPE)	-	67	-	関連なし	重度	重篤	該当せず	未回復
					右室不全 (WORSENING RIGHT HEART FAILURE)	9	49	-	関連なし	重度	非重篤	投与中止 (再投与なし)	未回復

付表 2.7.6.1-14 重度の有害事象の一覧（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
					腰椎骨折 (LUMBAR FRACTURE)	-	67	-	関連なし	重度	重篤	該当せず	未回復
	[redacted]	男性	7[redacted]	白人	皮膚新生物切除 (BASAL CARCINOMA EXCISION)	9	22	1	関連なし	重度	非重篤	不変	回復
	[redacted]	男性	5[redacted]	黒人またはアフリカ系アメリカ人	血液量増加症 (FLUID OVERLOAD)	12	69	10	関連あるかもしれない	重度	重篤	投与中止 (再投与なし)	回復
	[redacted]	女性	5[redacted]	白人	肺高血圧症 (EXACERBATION OF PULMONARY HYPERTENSION)	9	52	-	関連なし	重度	重篤	投与中止 (再投与なし)	未回復
	[redacted]	男性	8[redacted]	白人	急性呼吸不全 (ACUTE ON CHRONIC-HYPOXIC RESPIRATORY FAILURE)	0	23	2	関連なし	重度	重篤	投与中断 (一時休薬)	回復
	[redacted]	女性	6[redacted]	白人	急性呼吸不全 (ACUTE ON CHRONIC RESPIRATORY FAILURE WITH HYPOXIA)	7	14	10	関連なし	重度	重篤	不変	回復
					上気道感染 (UPPER RESPIRATORY INFECTION)	7	14	10	関連なし	重度	重篤	不変	回復
	[redacted]	男性	5[redacted]	白人	インフルエンザ性肺炎 (INFLUENZA B PNEUMONIA)	7	79	-	関連なし	重度	重篤	投与中止 (再投与なし)	死亡
	[redacted]	男性	7[redacted]	白人	呼吸困難 (WORSENING SHORTNESS OF BREATH)	9	49	-	関連あるかもしれない	重度	非重篤	投与中断 (一時休薬)	軽快
	[redacted]	女性	7[redacted]	白人	心停止 (CARDIAC ARREST)	-	87	1	関連なし	重度	重篤	投与中止 (再投与なし)	死亡
					呼吸困難 (WORSENING SOB)	12	51	-	関連なし	重度	重篤	不変	軽快
					失神寸前の状態 (A NEAR SYNCOPAL EVENT)	12	51	-	関連なし	重度	重篤	不変	軽快
	[redacted]	男性	6[redacted]	白人	気管支炎 (BRONCHITIS)	12	78	10	関連なし	重度	重篤	投与中断 (一時休薬)	回復
					冠動脈疾患 (CORONARY ARTERY DISEASE)	12	78	10	関連なし	重度	重篤	投与中断 (一時休薬)	回復

付表 2.7.6.1-14 重度の有害事象の一覧（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
					高血圧 (HYPERTENSION)	12	78	10	関連なし	重度	重篤	投与中断 (一時休薬)	回復
	[redacted]	男性	8[redacted]	白人	死亡 (DEATH)	-	115	-	関連なし	重度	重篤	投与中止 (再投与なし)	死亡
					肺炎 (PNEUMONIA)	12	111	-	関連なし	重度	重篤	不変	未回復
	[redacted]	女性	7[redacted]	黒人またはアフリカ系アメリカ人	急性呼吸不全 (ACUTE ON CHRONIC RESPIRATORY FAILURE)	12	57	4	関連なし	重度	重篤	不変	回復したが後遺症あり
					呼吸困難 (INCREASED SHORTNESS OF BREATH)	12	94	2	関連なし	重度	重篤	不変	回復
					右室不全 (RIGHT HEART FAILURE)	12	57	4	関連なし	重度	重篤	不変	回復したが後遺症あり
	[redacted]	男性	7[redacted]	白人	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 (INCREASED NT PROBNP)	12	119	-	関連なし	重度	非重篤	不変	未回復
	[redacted]	男性	7[redacted]	白人	呼吸困難 (WORSENING DYSPNEA)	-	53	-	関連なし	重度	重篤	該当せず	死亡
					低血圧 (HYPOTENSION)	-	56	2	関連なし	重度	非重篤	該当せず	回復
	[redacted]	男性	7[redacted]	白人	急性心筋梗塞 (NSTEMI)	9	36	2	関連なし	重度	重篤	不変	回復
					肺炎 (PNEUMONIA)	9	36	7	関連なし	重度	重篤	減量	回復
	[redacted]	男性	5[redacted]	白人	腹痛 (ABDOMINAL PAIN)	12	64	3	関連なし	重度	非重篤	不変	回復
					心房粗動 (ARTRIAL FLUTTER)	12	118	-	関連なし	重度	非重篤	不変	未回復
					下痢 (DIARRHEA)	12	64	3	関連なし	重度	非重篤	不変	回復
	[redacted]	男性	7[redacted]	白人	急性呼吸不全 (ACUTE ON CHRONIC RESPIRATORY FAILURE)	2	80	-	関連なし	重度	重篤	該当せず	未回復

付表 2.7.6.1-14 重度の有害事象の一覧（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
					特発性肺線維症 (IPF EXACERBATION)	2	80	-	関連なし	重度	重篤	投与中止 (再投与なし)	未回復
	[redacted]	男性	5[redacted]	黒人またはアフリカ系アメリカ人	呼吸困難 (HOSPITALIZED DUE TO SHORTNESS OF BREATH)	3	49	2	関連なし	重度	重篤	投与中止 (再投与なし)	回復
					慢性右室不全 (CHRONIC RV FAILURE)	0	18	7	関連なし	重度	重篤	投与中断 (一時休薬)	回復
					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 (INCREASED NT PRO-BNP)	3	1	24	関連なし	重度	非重篤	不変	回復
	[redacted]	女性	7[redacted]	白人	急性肺性心 (ACUTE ON CHRONIC COR PULMONALE)	-	9	-	関連なし	重度	重篤	該当せず	未回復
	[redacted]	女性	7[redacted]	白人	呼吸困難 (DYSPNEA)	0	77	3	関連なし	重度	重篤	投与中断 (一時休薬)	回復
	[redacted]	女性	5[redacted]	複数選択	急性心不全 (ACUTE ON CHRONIC RIGHT HEART FAILURE PREVIOUSLY REPORTED AS WORSENING SEVERE PULMONARY HYPERTENSION)	8	17	12	関連なし	重度	重篤	投与中止 (再投与なし)	回復
	[redacted]	女性	4[redacted]	黒人またはアフリカ系アメリカ人	呼吸不全 (HYPOXIC RESPIRATORY FAILURE)	7	35	1	関連あるかもしれない	重度	重篤	投与中止 (再投与なし)	死亡
	[redacted]	男性	6[redacted]	白人	特発性肺線維症 (WORSENING OF IPF)	-	8	7	関連なし	重度	重篤	投与中止 (再投与なし)	回復
	[redacted]	男性	4[redacted]	白人	強皮症 (END STAGE SCLERODERMA)	12	35	-	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]	白人	急性心筋梗塞 (NON ST ELEVATED MYOCARDIAL INFARCTION(NSTEMI))	12	54	2	関連なし	重度	重篤	投与中断 (一時休薬)	回復
					誤嚥 (VOMITING RESULTING IN ASPIRATION)	-	62	-	関連なし	重度	重篤	該当せず	死亡
					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

付表 2.7.6.1-14 重度の有害事象の一覧（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
					疾患進行 (PROGRESSION OF DISEASE)	-	58	-	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	呼吸困難 (INCREASED DYSPNEA)	4	8	-	関連あるかもしれない	重度	非重篤	不変	未回復
	[redacted]	女性	5[redacted]	白人	肺炎 (LUNG INFECTION)	12	85	12	関連なし	重度	重篤	投与中断 (一時休薬)	回復
					気胸 (TENSION PNEUMOTHORAX)	12	85	7	関連なし	重度	重篤	投与中断 (一時休薬)	回復
					呼吸窮迫 (RESPIRATORY DISTRESS)	12	85	12	関連なし	重度	重篤	投与中断 (一時休薬)	回復
	[redacted]	男性	7[redacted]	白人	急性呼吸不全 (ACUTE ON CHRONIC HYPOXEMIC RESPIRATORY FAILURE)	12	95	7	関連なし	重度	重篤	不変	回復
					肺炎 (COMMUNITY ACQUIRED PNEUMONIA)	12	66	8	関連なし	重度	重篤	不変	回復
					敗血症 (SEPSIS)	12	66	8	関連なし	重度	重篤	不変	回復
	[redacted]	男性	7[redacted]	黒人またはアフリカ系アメリカ人	心不全 (DECOMPENSATED CONGESTIVE HEART FAILURE)	12	38	11	関連あるかもしれない	重度	重篤	投与中断 (一時休薬)	回復
					心原性ショック (CARDIOGENIC SHOCK)	12	39	2	関連なし	重度	重篤	投与中断 (一時休薬)	回復
					心原性ショック (CARDIOGENIC SHOCK)	12	91	-	関連なし	重度	重篤	投与中止 (再投与なし)	死亡
					肺炎 (HEALTHCARE ASSOCIATED PNEUMONIA)	-	92	-	関連なし	重度	重篤	投与中止 (再投与なし)	死亡
					呼吸不全 (RESPIRATORY FAILURE)	12	91	-	関連なし	重度	重篤	投与中止 (再投与なし)	死亡
	[redacted]	男性	6[redacted]	白人	咳嗽 (COUGH)	5	34	87	おそらく関連あり	重度	非重篤	投与中止 (再投与なし)	回復
	[redacted]	女性	6[redacted]	白人	筋痙縮 (LEG CRAMPS)	10	85	-	関連なし	重度	非重篤	不変	未回復

付表 2.7.6.1-14 重度の有害事象の一覧（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]	男性	7[redacted]	白人	徐脈 (BRADYCARDIA)	-	72	-	関連なし	重度	重篤	不変	未回復
					うっ血性心不全 (CONGESTIVE HEART FAILURE)	12	67	-	関連あるかもしれない	重度	重篤	不変	未回復
					急性腎障害 (ACUTE RENAL FAILURE)	12	67	-	関連なし	重度	重篤	投与中止 (再投与なし)	死亡
	[redacted]	女性	5[redacted]	黒人またはアフリカ系アメリカ人	心停止 (CARDIAC ARREST PRECIPITATED BY HYPOXEMIA WITH HISTORY OF PULMONARY HYPERTENSION)	12	37	1	関連なし	重度	重篤	投与中止 (再投与なし)	死亡
	[redacted]	女性	7[redacted]	黒人またはアフリカ系アメリカ人	呼吸困難 (INCREASE IN SHORTNESS OF BREATH)	3	41	5	関連なし	重度	重篤	投与中断 (一時休薬)	回復
	[redacted]	女性	3[redacted]	黒人またはアフリカ系アメリカ人	間質性肺疾患 (WORSENING OF INTERSTITIAL LUNG DISEASE.)	-	31	1	関連なし	重度	重篤	投与中止 (再投与なし)	死亡
	[redacted]	男性	7[redacted]	白人	肺炎 (BILATERAL PNEUMONIA)	10	60	-	関連なし	重度	重篤	投与中止 (再投与なし)	死亡
					呼吸不全 (DEATH DUE TO RESPIRATORY FAILURE.)	-	85	1	関連なし	重度	重篤	該当せず	死亡
					疾患進行 (DISEASE PROGRESSION)	-	85	1	関連なし	重度	重篤	該当せず	死亡
	[redacted]	女性	5[redacted]	白人	気管支拡張症 (EXACERBATION OF BRONCHIECTASIS)	-	134	8	関連なし	重度	非重篤	不変	回復
					四肢痛 (LOWER LEG PAIN)	10	83	13	関連なし	重度	非重篤	不変	回復

用語辞書：MedDRA/J Ver.26.0

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 LAE104 を改変

付録 2.7.6.1-1 重篤な副作用（死亡に至った副作用を含む）の叙述（安全性解析対象集団）

被験者番号：[redacted]（死亡）

投与群	: MD-711 群
人種	: 白人
性別	: 男性
年齢	: 6[redacted] 歳
間質性肺疾患の臨床分類	: 特発性間質性肺炎（特発性間質性肺炎の臨床分類：分類不能型間質性肺炎）
既往歴	: 冠動脈バイパス、職業性毒性物質曝露
合併症	: 2 型糖尿病、咳嗽、冠動脈ステント挿入、冠動脈疾患、高血圧、高脂血症、心拍数異常、睡眠時無呼吸症候群、肺腫瘤、肥満、慢性副鼻腔炎
投与期間中の併用治療	: FUROSEMIDE、OXYGEN、POTASSIUM CHLORIDE、PREDNISONE

経過、重篤な有害事象に対する治験責任医師／治験依頼者の見解

本被験者は、6[redacted] 歳、体重 11[redacted].4 kg の白人男性であった。重篤な有害事象として死亡が発現した。死亡の原因は不明であった。

ベースラインの 6 分間歩行距離は 235 m であった。重篤な有害事象に関連する既往歴・合併症は、冠動脈疾患、冠動脈ステント挿入、冠動脈バイパス、咳嗽、心拍数異常、高脂血症、高血圧、肥満、職業性毒性物質曝露、肺腫瘤、睡眠時無呼吸症候群および 2 型糖尿病であった。

本被験者は、治験薬投与 109 日目（同日に重篤と判断）に死亡した。死亡時における治験薬の用法・用量は、1 回 9 吸入 1 日 4 回であった。本治験の来院予定日に来院せず、ホテルの部屋で死亡していた。病理解剖は行われなかった。治験責任医師により、死亡と治験薬との因果関係は「関連あるかもしれない」と判断された。また、原疾患も関連する可能性があると報告された。治験依頼者により、死亡と治験薬との因果関係は「関連なし」と判断された。また、発現日付近で治験薬は増量されておらず、換気血流比不均衡の徴候・症状も報告されていないことから、冠動脈疾患の既往に併発した肺高血圧症が関連する可能性が高いと報告された。

関連する非重篤な有害事象として、喀血（治験薬投与 15 日目に発現）、労作性呼吸困難（治験薬投与 16 日目に発現）および末梢性浮腫（治験薬投与 29 日目に発現）が認められた。喀血、労作性呼吸困難および末梢性浮腫と治験薬との因果関係はいずれも「関連あるかもしれない」と判断され、治験薬が減量された。末梢性浮腫に対し、フロセミドが投与された。喀血、労作性呼吸困難および末梢性浮腫の転帰はいずれも未回復であった。

被験者番号：[redacted]（死亡）

投与群	: MD-711 群
人種	: 白人
性別	: 男性
年齢	: 4[redacted] 歳
間質性肺疾患の臨床分類	: 特発性間質性肺炎（特発性間質性肺炎の臨床分類：特発性非特異性間質性肺炎）
既往歴	: --
合併症	: 胃食道逆流性疾患、高血圧、全身性強皮症
投与期間中の併用治療	: AZATHIOPRINE、COLECALCIFEROL、IPRATROPIUM BROMIDE; SALBUTAMOL SULFATE、METOPROLOL 、 OMEPRAZOLE 、 OXYGEN 、 PREDNISONE 、 SALBUTAMOL 、 SPIRONOLACTONE

経過、重篤な有害事象に対する治験責任医師／治験依頼者の見解

本被験者は、4[redacted] 歳、体重 5[redacted].5 kg の白人男性であった。重篤な有害事象として死亡が発現した。死亡の原因は不明であった。

ベースラインの 6 分間歩行距離は 122 m であった。重篤な有害事象に関連する既往歴・合併症は、胃食道逆流症疾患、高血圧および全身性硬化症であった。

本被験者は、治験薬投与 33 日目（同日に重篤と判断）に死亡した。本被験者は、治験薬投与 32 日目の朝に 1 回治験薬を 7 吸入して以降、治験薬を吸入しなかった。病理解剖が行われたものの、結果は得られていない。治験責任医師および治験依頼者により、死亡と治験薬との因果関係は「関連あるかもしれない」と判断された。治験責任医師からは、その他の関連については報告されなかった。治験依頼者からは、肺高血圧症の進行も関連する可能性があると報告された。

関連する非重篤な有害事象として、咳嗽（治験薬投与初日に発現）が認められた。咳嗽と治験薬との因果関係は「関連あるかもしれない」と判断されたものの、治験薬に対する処置は要さなかった。咳嗽の転帰は未回復であった。

被験者番号：[redacted]（脳出血）

投与群	: MD-711 群
人種	: 白人
性別	: 男性
年齢	: 7[redacted] 歳
間質性肺疾患の臨床分類	: 特発性間質性肺炎（特発性間質性肺炎の臨床分類：特発性肺線維症）
既往歴	: --
合併症	: 胃食道逆流性疾患、冠動脈疾患、甲状腺機能低下症、高脂血症、睡眠時無呼吸症候群、大動脈弁置換、低酸素症、肥満、鼻炎、本態性高血圧症
投与期間中の併用治療	: ACETYLSALICYLIC ACID、ATORVASTATIN CALCIUM、AZELASTINE HYDROCHLORIDE、ESCITALOPRAM 、 FLUTICASONE 、 LEVOTHYROXINE SODIUM 、 METOPROLOL SUCCINATE、NIMODIPINE、OMEPRAZOLE、OXYGEN、PARACETAMOL、PIRFENIDONE

経過、重篤な有害事象に対する治験責任医師／治験依頼者の見解

本被験者は、7[redacted] 歳、体重が 10[redacted].9 kg の白人男性であった。重篤な有害事象として脳出血が発現した。

ベースラインの 6 分間歩行距離は 300 m であった。重篤な有害事象に関連する既往歴・合併症は、大動脈弁置換、冠動脈疾患、本態性高血圧症、胃食道逆流性疾患、高脂血症、甲状腺機能低下症、低酸素症、肥満および睡眠時無呼吸症候群であった。

治験薬投与 107 日目（同日に重篤と判断）に重篤な脳出血が発現した。発現時における治験薬の用法・用量は、1 回 12 吸入 1 日 4 回であった。同日、右大脳半球の非外傷性皮質下出血のため入院した。集中治療室で、経頭蓋超音波ドプラ法と神経学的チェックにより、毎日慎重に経過観察された。治験薬投与 107 日目に治験薬が投与中断された。日付は不明であるが、脳神経外科による頚動脈両側の血管造影では動脈瘤は認められず、外科的処置は要さなかった。Nimodipine が 1 日 240 mg で 21 日間投与された。治験薬投与 113 日目に回復し、退院した。治験薬投与 117 日目に、治験薬が 1 回 3 吸入 1 日 4 回で投与再開され、投与再開後に有害事象は認められなかった。治験責任医師により、脳出血と治験薬との因果関係は「関連あるかもしれない」と判断された。また、その他の関連については報告されなかった。治験依頼者により、脳出血と治験薬との因果関係は「関連なし」と判断された。また、高血圧、心血管疾患、肥満、高脂血症、高齢および間質性肺疾患に伴う肺高血圧症が関連する可能性があると報告された。

関連する非重篤な有害事象は認められなかった。

治験薬投与 120 日目に本治験を完了し、RIN-PH-202 試験に移行した。

被験者番号：[redacted]（急性呼吸不全）

投与群	: MD-711 群
人種	: 白人
性別	: 男性
年齢	: 7[redacted] 歳
間質性肺疾患の臨床分類	: 気腫合併肺線維症
既往歴	: ステント留置、心筋梗塞、腎結石症、脳血管発作、白内障手術、扁桃摘出
合併症	: 冠動脈疾患、甲状腺機能低下症、高血圧、脂質異常症、大動脈瘤、糖尿病、動脈瘤、副鼻腔うっ血
投与期間中の併用治療	: ACETYLSALICYLIC ACID、AMLODIPINE、ATORVASTATIN、BISMUTH SUBSALICYLATE、EUCALYPTUS GLOBULUS OIL; MENTHOL、IPRATROPIUM BROMIDE、LEVOTHYROXINE、LISINOPRIL 、 METFORMIN 、 METOPROLOL 、 OLODATEROL HYDROCHLORIDE; TIOTROPIUM BROMIDE MONOHYDRATE 、 OXYGEN 、 PREDNISOLONE ACETATE 、 PROTEIN、SALBUTAMOL

経過、重篤な有害事象に対する治験責任医師／治験依頼者の見解

本被験者は、7[redacted] 歳、体重が 6[redacted].1 kg の白人男性であった。重篤な有害事象として急性呼吸不全が発現した。

ベースラインの 6 分間歩行距離は 122 m であった。重篤な有害事象に関連する既往歴・合併症は、大動脈瘤、脳血管発作、冠動脈疾患、糖尿病、脂質異常症、高血圧、甲状腺機能低下症、心筋梗塞、腎結石症、ステント留置および扁桃摘出であった。

治験薬投与 79 日目（治験薬投与 80 日目に重篤と判断）に重篤な急性呼吸不全が発現した。発現時における治験薬の用法・用量は、1 回 9 吸入 1 日 4 回であった。治験薬投与 75 日目に、粉塵／破片を吸入し、一日中肺に痛みを感じた。治験薬投与 79 日目には、酸素飽和度が終日低値であった。酸素飽和度は、家の中を歩き回った後に 60%台まで低下し、通常はリザーバー式鼻カニューレによる酸素投与で回復していたものの、同日は 86%までしか改善しなかった。治験薬投与 80 日目の酸素飽和度は、身体活動のない状態で主に 80%台であった。酸素飽和度の最低値は 67%であった。酸素飽和度が 70%台に低下すると、息切れを感じた。治療内容は変更しなかった。同日、救急外来に到着したとき、鼻カニューレによる酸素 10 L/min 投与下での酸素飽和度が 65%であったため入院した。臨床検査では、動脈血酸素分圧（以下、PaO_2）が 69 mmHg（基準値：80～100 mmHg）および白血球数が 14.0×10^9/L（基準値：$4.5\sim11\times10^9$/L）であった。非再呼吸式リザーバーマスクによる酸素投与下での酸素飽和度は 92%であった。自宅において酸素飽和度が悪化した 2 日間は酸素飽和度 90%を維持できず、酸素投与量は安静時も 5～6 L/min であったと報告された。注目すべきことに、酸素飽和度については携帯型装置を用いて病院にいる間は良好であった。しかしながら、本被験者が救急外来からの帰宅を希望したのに反し、集中治療室への入院が決定した。翌日の診察では、病院における酸素投与下での酸素飽和度はベースラインと同様であったと報告された。労作時の酸素飽和度も同様であった。同日中（病院での滞在時間は 24～36 時間）に回復して退院し、その後 12 週時の規定来院が行われた。治験薬に対する処置は要さなかった。治験責任医師および治験依頼者により、急性呼吸不全と治験薬との因果関係は「関連あるかもしれない」と判断された。また、治験責任医師により、原疾患も関連する可能性があると報告された。

関連する非重篤な有害事象として、咽喉刺激感および頭痛（治験薬投与初日に発現）、咳嗽（治験薬投与 3 日目に発現）ならびに心拍数増加（治験薬投与 14 日目に発現）が認められた。咽喉刺激感、頭痛および心拍数増加と治験薬との因果関係はいずれも「関連あるかもしれない」、咳嗽と治験薬との因果関係は「おそらく関連あり」と判断された。いずれの事象も治験薬に対する処置は要さなかった。咽喉刺激感および咳嗽に対し、*l*-メントールが投与された。咽喉刺激感は治験薬投与 20 日目、頭痛は治験薬投与初日、心拍数増加は治験薬投与 14 日目に回復した。咳嗽の転帰は未回復であった。

治験薬投与 116 日目に本治験を完了し、RIN-PH-202 試験に移行した。

被験者番号：[redacted]（急性右室不全、低酸素症）

投与群	: MD-711 群
人種	: 白人
性別	: 女性
年齢	: 7[redacted] 歳
間質性肺疾患の臨床分類	: 慢性過敏性肺炎
既往歴	: 胃食道逆流性疾患、骨減少症
合併症	: 咳嗽、季節性アレルギー、筋肉痛、後側弯症、甲状腺機能低下症、高血圧、高脂血症、坐骨神経痛、睡眠時無呼吸症候群、低酸素症、不安、変形性関節症、裂孔ヘルニア
投与期間中の併用治療	: ACETYLSALICYLIC ACID 、 ALENDRONATE SODIUM 、 ATENOLOL 、 ATORVASTATIN CALCIUM 、 BISACODYL 、 BROMPHENIRAMINE MALEATE; PSEUDOEPHEDRINE HYDROCHLORIDE、CELECOXIB、CHLORPHENAMINE MALEATE、DIPHENHYDRAMINE、DOXYCYCLINE、ENOXAPARIN、FISH OIL、FUROSEMIDE、GABAPENTIN、GUAIFENESIN、HEPARIN、LANSOPRAZOLE、LEVOTHYROXINE、LIDOCAINE、MAGNESIUM OXIDE、METHYLPREDNISOLONE 、 OMEPRAZOLE 、 OXYGEN 、 POTASSIUM CHLORIDE 、 PREDNISONE、SERTRALINE、SILDENAFIL、SPIRONOLACTONE、VITAMINS NOS

経過、重篤な有害事象に対する治験責任医師／治験依頼者の見解

本被験者は、7[redacted] 歳、体重が 6[redacted].2 kg の白人女性であった。重篤な有害事象として急性右室不全および低酸素症が発現した。これらの事象に対し、治験薬が投与中止された。

ベースラインの 6 分間歩行距離は 100 m であった。重篤な有害事象に関連する既往歴・合併症は、不安、咳嗽、胃食道逆流性疾患、裂孔ヘルニア、高脂血症、高血圧、甲状腺機能低下症、低酸素症、後側弯症、筋肉痛、変形性関節症、坐骨神経痛および睡眠時無呼吸症候群であった。

治験薬投与開始と同月（発現日不明、治験薬投与 58 日目に重篤と判断）に重篤な急性右室不全および低酸素症が発現した。発現時における治験薬の投与有無は不明であった。治験薬投与 58 日目（発現から約 2 ヵ月後）に、急性右室不全の症状を認めて入院した。酸素 10 L/min 投与下での酸素濃度は 60～80%であり、肺の両側性ラ音および酸素飽和度低下が認められた。また、腹部腫脹およびわずかな下肢浮腫を伴う頚静脈圧上昇が認められた。臨床検査では、NT-proBNP が 6094 pg/mL（基準値：0～125 pg/mL）であった。治験薬投与 62 日目に、利尿後に右心カテーテル検査が行われ、血行動態の悪化が認められた。右房圧は 8、mean PAP は 44、肺毛細血管楔入圧は 8、心拍出量（以下、CO）は 2.8、PVR は 12.9 Wood 単位であった。フロセミド、ヘパリン、ランソプラゾール、ビサコジル、酸化マグネシウムおよびジフェンヒドラミンが投与された。また、急性右室不全および低酸素症に対し、治験薬投与 58 日目に治験薬が投与中止された。急性右室不全および低酸素症の転帰は未回復であった。治験責任医師により、急性右室不全および低酸素症と治験薬との因果関係は「関連あるかもしれない」と判断された。また、肺実質疾患に伴う肺高血圧症も急性右室不全に関連する可能性があると報告された。

関連する非重篤な有害事象として、頭痛（治験薬投与初日に発現）および末梢性浮腫（治験薬投与 40 日目に発現）が認められた。頭痛および末梢性浮腫と治験薬との因果関係は「関連あるかもしれない」と判断されたものの、治験薬に対する処置は要さなかった。頭痛は治験薬投与初日、末梢性浮腫は治験薬投与 62 日目に回復した。

原疾患悪化を理由に、治験薬投与 64 日目に治験中止された。

被験者番号：[redacted]（左室不全、四肢痛）

投与群	: MD-711 群
人種	: 白人
性別	: 男性
年齢	: 5[redacted] 歳
間質性肺疾患の臨床分類	: 気腫合併肺線維症
既往歴	: 外科手術、狭心症、肩回旋筋腱板修復、湿性咳嗽、脊椎手術
合併症	: 下肢静止不能症候群、咳嗽、冠動脈硬化症、冠動脈疾患、気管支炎、逆流性胃炎、憩室炎、呼吸困難、高脂血症、左室不全、食道炎、睡眠時無呼吸症候群、僧帽弁疾患、痛風、低酸素症、肥満、不眠症、本態性高血圧症、末梢性浮腫、慢性閉塞性肺疾患、疼痛
投与期間中の併用治療	: ACETYLSALICYLIC ACID、ATORVASTATIN CALCIUM、CARVEDILOL、CLOPIDOGREL BISULFATE、COLCHICINE、DOCUSATE; SENNA ALEXANDRINA、EICOSAPENTAENOIC ACID ETHYL ESTER 、 EUCALYPTUS GLOBULUS OIL; MENTHOL 、 EZETIMIBE 、 FAMOTIDINE、FLUTICASONE PROPIONATE; SALMETEROL XINAFOATE、FUROSEMIDE、GABAPENTIN、GLYCERYL TRINITRATE、HEPARIN、HYDROCODONE、MAGNESIUM OXIDE、METOLAZONE、METRONIDAZOLE、NAPROXEN SODIUM、ONDANSETRON、OXYGEN 、 PANTOPRAZOLE 、 PANTOPRAZOLE SODIUM SESQUIHYDRATE 、 PARACETAMOL 、 PHENYLEPHRINE HYDROCHLORIDE 、 POTASSIUM CHLORIDE 、 RANOLAZINE 、 SALBUTAMOL 、 SPIRONOLACTONE 、 TIOTROPIUM BROMIDE 、 TORASEMIDE、UMECLIDINIUM BROMIDE、ZOLPIDEM

経過、重篤な有害事象に対する治験責任医師／治験依頼者の見解

本被験者は、5[redacted] 歳、体重が 10[redacted].4 kg の白人男性であった。重篤な有害事象として左室不全（医師記載名：Systolic Heart Failure）および四肢痛が発現した。

ベースラインの 6 分間歩行距離は 121 m であった。重篤な有害事象に関連する既往歴・合併症は、狭心症、冠動脈硬化症、気管支炎、慢性閉塞性肺疾患、冠動脈疾患、咳嗽、憩室炎、呼吸困難、本態性高血圧症、痛風、高脂血症、低酸素症、不眠症、左室不全、僧帽弁疾患、肥満、末梢性浮腫、食道炎、疼痛、下肢静止不能症候群および睡眠時無呼吸症候群であった。

治験薬投与 12 日目（治験薬投与 15 日目に重篤と判断）に重篤な左室不全が発現した。発現時における治験薬の用法・用量は、1 回 3 吸入 1 日 4 回であった。重度の両側下肢痛および約 7 ポンドの体重増加のため来院し、腹部膨満、筋肉痛および息切れなどの急性容量過負荷が認められた。クレアチニン増加に対する経過観察および利尿のため、救急外来へ搬送された。血液尿素窒素は 32、クレアチニンは 2.15 であった。胸部 X 線検査では、軽度の肺うっ血を伴う心拡大が認められた。両側静脈の超音波検査の結果は正常であり、深部静脈血栓症の所見は認められなかった。コルヒチンが継続投与され、モルヒネおよび hydrocodone/paracetamol が必要に応じて投与された。症状は改善し、下肢痙攣の頻度も減少した。治験薬投与 16 日目に回復し、外来での慎重な経過観察を条件に利尿薬を減量され退院した。治験薬に対する処置は要さなかった。治験責任医師および治験依頼者により、左室不全と治験薬との因果関係は「関連なし」と判断された。また、うっ血性心不全が関連する可能性があると報告された。

治験薬投与 72 日目（同日に重篤と判断）に重篤な四肢痛が発現した。発現時における治験薬の用法・用量は、1 日 4 回のうち 1 回目では 4 吸入、残りの 3 回では 3 吸入であった。治験薬投与 73 日目に胸痛および上肢痛を認め、救急医療サービスに連絡し、入院した。トロポニンは、0.062、0.040 および 0.046 であった。循環器内科では、心臓カテーテル検査が計画されたものの、胸痛よりも腹痛が強いと判断された。胆嚢超音波検査ではポリープが認められ、イミノ二酢酸を用いる肝胆道シンチグラフィーでは駆出率が 12%と低かった。一般外科では、待機的胆嚢摘出術は外来処置で実施可能であり、心臓精密検査を進めることができると判断された。心臓カテーテル検査が行われた結果、特筆すべき結果は得られなかった。腹痛のため、一般外科では手術が検討されたものの、clopidogrel bisulfate およびアスピリンが投与されていたため、1 週間待機することとなった。臨床検査の結果は、クレアチニンが 1.84、血液尿素窒素が 30 および糸球体濾過量が 40 であった。退院後、手術までは hydrocodone bitartrate、paracetamol および無刺激食が継続された。治験薬投与 78 日目に回復し、退院した。治験責任医師および治験依頼者により、四肢痛と治験薬との因果関係は「関連あるかもしれない」と判断された。また、その他の関連については報告されなかった。

関連する非重篤な有害事象として、咳嗽（治験薬投与 24 日目に発現）、末梢性浮腫（治験薬投与 27 日目に発現）、末梢静脈疾患（治験薬投与 42 日目に発現）および胃食道逆流性疾患（治験薬投与 72 日目に発現）が認められた。咳嗽、末梢性浮腫、末梢静脈疾患および胃食道逆流性疾患と治験薬との因果関係はいずれも「関連あるかもしれない」と判断された。咳嗽に対し治験薬が減量されたものの、その他の事象はいずれも治験薬に対する処置を要さなかった。咳嗽に対し咽喉トローチ、末梢性浮腫に対しトラセミド、胃食道逆流性疾患に対しオンダンセトロンが投与された。咳嗽は治験薬投与 33 日目、末梢性浮腫は治験薬投与 78 日目、末梢静脈疾患は治験薬投与 56 日目に回復した。胃食道逆流性疾患の転帰は未回復であった。

同意撤回を理由に、治験薬投与 84 日目に治験中止された。治験薬の最終投与日は治験薬投与 72 日目であった。

被験者番号：[redacted]（気胸）

投与群	: MD-711 群
人種	: 白人
性別	: 女性
年齢	: 7[redacted] 歳
間質性肺疾患の臨床分類	: 気腫合併肺線維症
既往歴	: 悪性黒色腫、気管支鏡検査、子宮摘出、乳房手術、脳膿瘍、膿瘍ドレナージ、皮膚新生物切除
合併症	: ビタミン D 欠乏、胃食道逆流性疾患、下痢、咳嗽、関節炎、呼吸困難、甲状腺機能低下症、甲状腺腫瘤、骨減少症、酒さ、心音異常、睡眠時無呼吸症候群、低酸素症、難聴、日光黒子、乳房生検異常、肺腫瘤、白血球減少症、閉経後、末梢性ニューロパチー
投与期間中の併用治療	: ASCORBIC ACID (VITAMIN C), PLAIN 、 CALCIUM CITRATE; COLECALCIFEROL 、 CINNAMOMUM VERUM、COLECALCIFEROL、CURCUMA LONGA RHIZOME、FISH OIL、HYDROQUINONE 、 LINUM USITATISSIMUM OIL 、 LOPERAMIDE HYDROCHLORIDE 、 METRONIDAZOLE 、 OLODATEROL HYDROCHLORIDE; TIOTROPIUM BROMIDE MONOHYDRATE 、 OMEPRAZOLE 、 OXYGEN 、 PIRFENIDONE 、 PROBIOTICS NOS 、 RALOXIFENE HYDROCHLORIDE、SULFAMETHOXAZOLE; TRIMETHOPRIM、THYROID、VITAMIN B12 NOS、VITAMIN E NOS、XANTOFYL、ZINC

経過、重篤な有害事象に対する治験責任医師／治験依頼者の見解

本被験者は、7[redacted] 歳、体重 5[redacted].9 kg の白人女性であった。重篤な有害事象として気胸ならびに非重篤な有害事象として咳嗽および息詰まりが発現した。これらの事象に対し、治験薬が投与中止された。

ベースラインの 6 分間歩行距離は 360 m であった。重篤な有害事象に関連する既往歴・合併症は、関節炎、脳膿瘍、咳嗽、難聴、下痢、呼吸困難、胃食道逆流性疾患、心音異常、甲状腺機能低下症、低酸素症、白血球減少症、悪性黒色腫、末梢性ニューロパチー、骨減少症、肺腫瘤、睡眠時無呼吸症候群および甲状腺腫瘤であった。

治験薬投与 28 日目（治験薬投与 29 日目に重篤と判断）に重篤な気胸が発現した。発現時における治験薬の用法・用量は、1 回 4 吸入 1 日 4 回であった。治験薬投与 28 日目に、胸部絞扼感および胸部圧迫感の徴候・症状を認めた。また、特に治験薬投与時において、咳嗽が増加した。治験薬投与 29 日目に 4 週時の規定来院が行われ、6 分間歩行試験後に胸部絞扼感および胸部圧迫感の増強を訴えた。労作に伴い右胸部絞扼感および胸部圧迫感が増強したとの訴えであったものの、安静により症状は消失したと考えられた。精密検査のため救急救命室に搬送され、同日、気胸のため入院した。右気胸の悪化に対し、胸腔チューブが留置された。胸腔チューブ留置下で胸部 X 線検査が毎日行われた。酸素とともに、疼痛管理のためにオキシコドンが投与された。トロポニンは 0.02 未満（0.015 で陰性）であった。脳性ナトリウム利尿ペプチドは 110 であった。治験薬投与 30 日目の胸部 X 線検査では、右肺尖部に挿入されたピッグテールカテーテル、気胸の消失および間質の粗大な線維化が認められた。右中肺野の辺縁には多くの新たな陰影が認められ、浮腫または浸潤の合併は除外できなかった。治験薬投与 32 日目に、胸腔カテーテルが抜去された。胸部 X 線検査では、右気胸の消失が確認された。酸素は、自宅では日中 2 L/min、夜間 4 L/min で投与されていたが、入院中は、鼻カニューレにより 5 L/min で投与された後、非再呼吸式リザーバーマスクにより投与された。治験薬投与 33 日目に、回復し、退院した。重篤な気胸ならびに後述する非重篤な咳嗽および息詰まりに対し、治験薬が投与中止された。治験薬の最終投与日は治験薬投与 29 日目であった。治験責任医師および治験依頼者により、気胸と治験薬との因果関係は「おそらく関連あり」と判断された。また、合併症、治験手順および原疾患も関連する可能性があると報告された。

治験薬投与 12 日目に非重篤な咳嗽が発現した。治験薬投与 28 日目に非重篤な息詰まりが発現した。発現時における治験薬の用法・用量は、1 回 4 吸入 1 日 4 回であった。咳嗽および息詰まりと治験薬との因果関係は「おそらく関連あり」と判断された。咳嗽は治験薬投与 29 日目、息詰まりは治験薬投与 28 日目に回復した。

関連する非重篤な有害事象は認められなかった。

本被験者は、治験薬が投与中止されたものの治験を継続し、治験薬投与 113 日目に完了した。RIN-PH-202 試験へは移行しなかった。

被験者番号：[redacted]（肺水腫）

投与群	: MD-711 群
人種	: 白人
性別	: 女性
年齢	: 7[redacted] 歳
間質性肺疾患の臨床分類	: 気腫合併肺線維症
既往歴	: うっ血性心不全、タバコ使用者、一過性脳虚血発作、冠動脈バイパス、高カルシウム血症、大動脈バイパス、胆嚢切除、虫垂切除、椎間板手術、白内障手術、扁桃摘出
合併症	: 冠動脈疾患、甲状腺機能低下症、高脂血症、心嚢液貯留、腎萎縮、腎動脈狭窄症、腎嚢胞、糖尿病、肺線維症、貧血、本態性高血圧症、末梢血管障害、末梢性浮腫、慢性呼吸不全、慢性腎臓病、慢性閉塞性肺疾患
投与期間中の併用治療	: ACETYLSALICYLIC ACID、AMLODIPINE、ASCORBIC ACID; CALCIUM PANTOTHENATE; CALCIUM PHOSPHATE; COLECALCIFEROL; COPPER SULFATE; CYANOCOBALAMIN; DL-ALPHA TOCOPHERYL ACETATE; FERROUS FUMARATE; FOLIC ACID; MANGANESE SULFATE; NICOTINAMIDE; POTASSIUM 、 BUMETANIDE 、 DOCUSATE SODIUM 、 FLUTICASONE PROPIONATE; SALMETEROL XINAFOATE 、 INFLUENZA VACCINE 、 IPRATROPIUM BROMIDE; SALBUTAMOL SULFATE 、 LEVOTHYROXINE SODIUM 、 LOSARTAN POTASSIUM 、 LOVASTATIN 、 MAGNESIUM OXIDE 、 METOLAZONE 、 METOPROLOL TARTRATE、METRONIDAZOLE、OXYGEN、PARACETAMOL、POTASSIUM CHLORIDE 、 SALBUTAMOL 、 SIMVASTATIN 、 SPIRONOLACTONE 、 TRAMADOL 、 UBIDECARENONE

経過、重篤な有害事象に対する治験責任医師／治験依頼者の見解

本被験者は、7[redacted] 歳、体重 6[redacted].4 kg の白人女性であった。重篤な有害事象として肺水腫が発現した。

ベースラインの 6 分間歩行距離は 276 m であった。重篤な有害事象に関連する既往歴・合併症は、貧血、大動脈バイパス、うっ血性心不全、慢性腎臓病、慢性閉塞性肺疾患、慢性呼吸不全、冠動脈バイパス、冠動脈疾患、糖尿病、本態性高血圧症、高脂血症、甲状腺機能低下症、末梢性浮腫、心嚢液貯留、末梢血管障害、肺線維症、腎動脈狭窄症、腎萎縮、腎嚢胞、タバコ使用者および一過性脳虚血発作であった。

治験薬投与 11 日目（治験薬投与 13 日目に重篤と判断）に重篤な肺水腫が発現した。発現時における治験薬の用法・用量は、1 回 8 吸入 1 日 4 回であった。治験薬投与 13 日目に、鼻カニューレによる酸素 6 L/min 投与下での酸素飽和度が 90%台前半であり、労作時には 68%まで低下し、救急救命室を受診した。胸部 X 線検査では、無気肺による少量の両側性胸水を伴う肺水腫の所見が認められた。血管造影 CT では、急性肺塞栓症、中等度の右側胸水および無気肺による少量の左側胸水などの肺水腫に続発したと考えられる所見、中等度の両側性小葉中心性肺気腫、境界肥大した縦隔リンパ節（安定しており、反応性またはうっ血性であった可能性がある）、冠動脈疾患ならびに大動脈アテローム硬化症の所見は認められなかった。クレアチニンは 1.2 mg/dL（基準値：0.57～1.11 mg/dL）であった。呼吸器ウイルス検出キットによる検査は陰性であり、肺炎の徴候は認められなかった。Bumetanide、metolazone、アセトアミノフェン、docusate sodium、酸化マグネシウム、塩化カリウムおよびシンバスタチンが投与された。心臓超音波検査では、左室内腔の大きさは正常であり、壁厚も正常であった。収縮能は活発であった。推定駆出率は 70～75%の範囲内であった。左室拡張機能パラメータは、本被験者の年齢に対して正常であった。右室内腔の大きさは正常であり、壁厚も正常であった。収縮能は正常であった。肺動脈収縮期圧（以下、systolic PAP）は正常範囲内であった。肺動脈圧推定値は、最高 25 mmHg であった。少量の心嚢液貯留が認められた。胸部 X 線検査では、軽度の右側胸水、両側肺底部亜区域性無気肺が認められ、軽度の間質性浮腫が再度認められた。クレアチニンは安定し、呼吸困難は改善した。治験薬投与 16 日目に、安定した状態で退院した。治験薬に対する処置は要さなかった。治験責任医師および治験依頼者により、肺水腫と治験薬との因果関係は「関連あるかもしれない」と判断された。治験責任医師からは、原疾患が関連する可能性があると報告された。

関連する非重篤な有害事象として、頭痛（治験薬投与初日に発現）、疲労（治験薬投与 17 日目に発現）、低血圧および失神寸前の状態（治験薬投与 20 日目に発現）、点状出血（治験薬投与 85 日目に発現）ならびに咽喉刺激感（治験薬投与 98 日目に発現）が認められた。頭痛、疲労、低血圧、失神寸前の状態、点状出血および咽喉刺激感と治験薬との因果関係はいずれも「関連あるかもしれない」と判断された。頭痛、低血圧および失神寸前の状態に対し治験薬が減量されたものの、その他の事象はいずれも治験薬に対する処置を要さなかった。頭痛に対し、アセトアミノフェンおよびトラマドールが投与された。疲労は治験薬投与 29 日目、低血圧は治験薬投与 23 日目、失神寸前の状態は治験薬投与 22 日目、咽喉刺激感は治験薬投与 100 日目に回復した。点状出血の転帰は未回復、頭痛の転帰は軽快であった。

治験薬投与 113 日目に本治験を完了し、RIN-PH-202 試験に移行した。

被験者番号：[redacted]（急性心筋梗塞）

投与群	: MD-711 群
人種	: 白人
性別	: 男性
年齢	: 8[redacted] 歳
間質性肺疾患の臨床分類	: 気腫合併肺線維症
既往歴	: --
合併症	: 2 型糖尿病、胃食道逆流性疾患、肝損傷、血小板減少症、呼吸困難、鉄欠乏性貧血、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、肺高血圧症、肺線維症
投与期間中の併用治療	: FERROUS SULFATE 、 GLIMEPIRIDE 、 LINAGLIPTIN 、 LISINOPRIL 、 OXYGEN 、 PANTOPRAZOLE、PIOGLITAZONE、SIMVASTATIN

経過、重篤な有害事象に対する治験責任医師／治験依頼者の見解

本被験者は、8[redacted] 歳、体重 6[redacted].1 kg の白人男性であった。重篤な有害事象として急性心筋梗塞ならびに非重篤な有害事象としてトロポニン増加、失神および咳嗽が発現した。トロポニン増加、失神および咳嗽に対し、治験薬が投与中止された。重篤な急性心筋梗塞の転帰は死亡であった。

ベースラインの 6 分間歩行距離は 242 m であった。前述の有害事象に関連する既往歴・合併症は、呼吸困難、胃食道逆流性疾患、鉄欠乏性貧血、肝損傷、肺線維症、血小板減少症および 2 型糖尿病であった。

治験薬投与 3 日目（治験薬投与 4 日目に重篤と判断）に重篤な急性心筋梗塞が発現した。発現時における治験薬の用法・用量は、1 回 6 吸入 1 日 4 回であった。治験薬投与 3 日目の朝に治験薬を 7 吸入した後、咳嗽、失神およびトロポニン増加が発現し、これらの事象に対して治験薬が投与中止された。また、これらの事象が急性冠動脈イベントを示唆することから、発現翌日に入院した。負荷試験の結果は陰性であり、血管造影 CT では肺塞栓症が否定されたことから、治験薬投与 7 日目に退院した。退院時のバイタルサインは、血圧が 106/53 mmHg、脈拍数が 89 回／分、呼吸数が 18 回／分、SpO_2 が 91%および体温が 98.5°F であった。退院当日に急性心筋梗塞のため死亡した。病理解剖は行われなかった。治験責任医師により、急性心筋梗塞と治験薬との因果関係は「関連あるかもしれない」と判断された。また、その他の関連については報告されなかった。トロポニン増加、失神および咳嗽と治験薬との因果関係はいずれも「関連あるかもしれない」と判断された。咳嗽は治験薬投与 4 日目に回復した。トロポニン増加および失神の転帰は未回復であった。

関連する非重篤な有害事象は認められなかった。

被験者番号：[redacted]（慢性閉塞性肺疾患、肺高血圧症）

投与群	: MD-711 群
人種	: 白人
性別	: 女性
年齢	: 6[redacted] 歳
間質性肺疾患の臨床分類	: 気腫合併肺線維症
既往歴	: --
合併症	: 2 型糖尿病、うつ病、胃食道逆流性疾患、下肢静止不能症候群、過敏症、甲状腺機能低下症、高血圧、高脂血症、骨減少症、低酸素症、糖尿病性ニューロパチー、背部痛、肺腫瘤、不安、不眠症、慢性呼吸不全、慢性閉塞性肺疾患
投与期間中の併用治療	: ACETYLSALICYLIC ACID、ARFORMOTEROL TARTRATE、BUDESONIDE、CELECOXIB、CITALOPRAM、CLARITHROMYCIN、DOXYCYCLINE、ENOXAPARIN、FLUTICASONE、FUROSEMIDE 、 GLIPIZIDE 、 GUAIFENESIN 、 HYDROCODONE BITARTRATE; PARACETAMOL、HYDROXYZINE、ISOSORBIDE MONONITRATE、LEVOFLOXACIN、LEVOTHYROXINE、METFORMIN、METHYLPREDNISOLONE SODIUM SUCCINATE、OXYGEN 、 PANTOPRAZOLE 、 PIRFENIDONE 、 ROSUVASTATIN 、 SALBUTAMOL 、 SIMETICONE、TIZANIDINE、TRAZODONE、UMECLIDINIUM

経過、重篤な有害事象に対する治験責任医師／治験依頼者の見解

本被験者は、6[redacted] 歳、体重が 8[redacted].6 kg の白人女性であった。重篤な有害事象として慢性閉塞性肺疾患（医師記載名：COPD Exacerbation）および肺高血圧症（医師記載名：Worsening Pulmonary Hypertension）が発現した。

ベースラインの 6 分間歩行距離は 232 m であった。重篤な有害事象に関連する既往歴・合併症は、不安、背部痛、慢性閉塞性肺疾患、慢性呼吸不全、うつ病、糖尿病性ニューロパチー、胃食道逆流性疾患、高脂血症、過敏症、高血圧、甲状腺機能低下症、低酸素症、不眠症、骨減少症、肺腫瘤、下肢静止不能症候群および 2 型糖尿病であった。

治験薬投与 90 日目（治験薬投与 105 日目に重篤と判断）に重篤な慢性閉塞性肺疾患が発現した。発現時における治験薬の用法・用量は、1 回 9 吸入 1 日 4 回であった。治験薬投与 97 日目（治験薬投与 105 日目に重篤と判断）に重篤な肺高血圧症が発現した。発現時における治験薬の用法・用量は、1 回 9 吸入 1 日 4 回であった。治験薬投与 90 日目に、肺高血圧症の進行および慢性閉塞性肺疾患増悪の症状を認めた。治験薬投与 104 日目に外来を受診した。鼻カニューレによる酸素 4 L/min 投与下での安静時酸素飽和度は 82%であり、酸素 6 L/min 投与下で 90～91%に上昇した。胸部 X 線検査では、心拡大に変化はなく、肺動脈の拡大および軽度の肺うっ血が認められた。肺底部末梢優位のびまん性陰影に有意な変化は見られず、基礎疾患である肺線維症を反映している可能性が考えられた。低酸素症に対し、治験薬は 1 回 6 吸入 1 日 4 回に減量された。治験薬投与 105 日目に、自宅における酸素 8 L/min 投与下での酸素飽和度は 70～80%であった。息切れが悪化したため、酸素投与量は 10 L/min に増量された。救急救命室の受診を指示され、肺高血圧症の重度の進行および慢性閉塞性肺疾患の軽度増悪のため入院した。胸部 X 線検査を再度実施したところ、心拡大に変化はなく、肺水腫の可能性が高いと考えられた。フロセミドが静脈内投与された。血管造影 CT で肺塞栓症が否定された。心臓超音波検査は治験参加前と同様の所見であった。直近で気道感染に対して投与されていたクラリスロマイシンによる発疹が発現した。治験薬投与 107 日目に、治験責任医師により、息切れに対する酸素増量を要した大きな要因は慢性閉塞性肺疾患増悪であると判断された。症状は改善していた。入院中（入院日と同月、日付は未報告）の胸部 X 線検査では、血管分布増加が認められた。また、慢性閉塞性肺疾患増悪に対し、ドキシサイクリン、ブデソニドおよび arformoterol が投与された。治験薬投与 110 日目の退院日には、歩行可能であり、理学療法を受け、酸素 8 L/min 投与下での酸素飽和度は 90%台で維持された。発疹およびそう痒症は、同日までのステロイド療法により改善した。ドキシサイクリンの投与は数日間継続された。安静時の酸素は 8 L/min で退院した。慢性閉塞性肺疾患は治験薬投与 113 日目に回復した。肺高血圧症の転帰は未回復であった。肺高血圧症および慢性閉塞性肺疾患に対し、治験薬が減量された。治験責任医師および治験依頼者により、慢性閉塞性肺疾患と治験薬との因果関係は「関連なし」と判断され、肺高血圧症と治験薬との因果関係は「関連あるかもしれない」と判断された。また、治験責任医師からは、合併症および原疾患も関連する可能性があると報告された。

関連する非重篤な有害事象として、咽喉刺激感（治験薬投与 2 日目に発現）、咳嗽（治験薬投与 8 日目に発現）および悪心（治験薬投与 9 日目に発現）が認められた。咽喉刺激感、咳嗽および悪心と治験薬との因果関係はいずれも「関連あるかもしれない」と判断されたものの、治験薬に対する処置は要さなかった。悪心に対し、simethicone が投与された。咽喉刺激感は治験薬投与 15 日目、悪心は治験薬投与 16 日目に回復した。咳嗽の転帰は軽快であった。

治験薬投与 113 日目に本治験を完了し、RIN-PH-202 試験に移行した。

被験者番号：[redacted]（心房粗動、特発性肺線維症）

投与群	: MD-711 群
人種	: 白人
性別	: 男性
年齢	: 7[redacted] 歳
間質性肺疾患の臨床分類	: 気腫合併肺線維症
既往歴	: 血管瘤修復、心房細動
合併症	: 下痢、外科的脊椎固定、咳嗽、冠動脈疾患、感覚鈍麻、甲状腺機能低下症、高血圧、脂質異常症、痛風、白内障、腹部膨満、慢性腎臓病、腓骨神経麻痺
投与期間中の併用治療	: ACETYLSALICYLIC ACID、ALLOPURINOL、AMLODIPINE、AMOXICILLIN、APIXABAN、ATORVASTATIN、BISACODYL、CARVEDILOL、CEFEPIME、CLONIDINE、CLOPIDOGREL、COLECALCIFEROL 、 EPINEPHRINE; LIDOCAINE HYDROCHLORIDE 、 FAMOTIDINE 、 FENTANYL、FOLIC ACID、FUROSEMIDE、HEPARIN、HYDRALAZINE、HYDROMORPHONE HYDROCHLORIDE、IOPAMIDOL、IPRATROPIUM BROMIDE; SALBUTAMOL SULFATE、IRBESARTAN 、 LABETALOL 、 LABETALOL HYDROCHLORIDE 、 LEVOFLOXACIN 、 LEVOTHYROXINE、LOPERAMIDE、LOPERAMIDE HYDROCHLORIDE、LORAZEPAM、LOSARTAN 、 MACROGOL 3350 、 METHYLPREDNISOLONE SODIUM SUCCINATE 、 METOCLOPRAMIDE、MORPHINE、NINTEDANIB ESILATE、ONDANSETRON、OXYCODONE HYDROCHLORIDE; PARACETAMOL、 OXYGEN、 PARACETAMOL、 PHENYLEPHRINE、 PRAVASTATIN、PREDNISONE、PROMETHAZINE、PROPOFOL、ROCURONIUM BROMIDE、SALBUTAMOL 、 SODIUM BICARBONATE 、 SUGAMMADEX SODIUM 、 TIOTROPIUM BROMIDE、TRANEXAMIC ACID、UMECLIDINIUM BROMIDE、VANCOMYCIN、VITAMIN B12 NOS、VITAMINS NOS

経過、重篤な有害事象に対する治験責任医師／治験依頼者の見解

本被験者は、7[redacted] 歳、体重 8[redacted].3 kg の白人男性であった。重篤な有害事象として心房粗動および特発性肺線維症（医師記載名：Idiopathic pulmonary Fibrosis (IPF) Exacerbation）が発現した。重篤な特発性肺線維症の転帰は死亡であった。

ベースラインの 6 分間歩行距離は 137 m であった。重篤な有害事象に関連する既往歴・合併症は、腹部膨満、大動脈瘤（血管瘤修復）、心房細動、慢性腎臓病、冠動脈疾患、咳嗽、下痢、脂質異常症、痛風、高血圧、感覚鈍麻、甲状腺機能低下症および腓骨神経麻痺であった。

治験薬投与開始 5 日前（治験薬投与 16 日目に重篤と判断）に重篤な心房粗動が発現した。治験薬投与 16 日目に、重大な既往歴である冠動脈疾患（経皮的冠動脈インターベンション後）、肺高血圧症、心房粗動、腹部大動脈瘤（治療後）、発作性心房細動、末梢血管疾患および慢性腎臓病のため、救急外来を受診し、同日入院した。心房粗動は数週間前に認められ、電気生理学的検査およびアブレーションを受けることを勧められていた。入院時所見は、脈拍数が 118 回／分、収縮期血圧が 180 mmHg、拡張期血圧が 101 mmHg および呼吸数が 35 回／分であった。全身麻酔時に低血圧および ST 上昇が認められた。左心カテーテル検査の結果、重大な閉塞性冠動脈疾患は認められなかった（軽度の左前下行枝および右冠動脈疾患が認められた）。経皮的冠動脈インターベンションの適応とはならなかった。電気生理学的検査では、典型的な心房粗動が認められた。臨床検査では、血液尿素窒素が 36（高値）および血中クレアチニンが 1.64（高値）であった。入院翌日に冠動脈造影が行われ、重大な冠動脈疾患の所見は認められなかった。入院中の治療薬は、peg 400-hypromellose-glycerin、チオトロピウム、アトルバスタチン、ロサルタン、hydrocodone-acetaminophen、オンダンセトロン、プロメタジン、ヒドロモルフォン、oxycodone-acetaminophen、メトクロプラミド、ラベタロール、ヒドララジン、lopamidol、フェニレフリン、ヘパリン、イソプレナリン、スガマデクス、プロポフォール、ロクロニウム、炭酸水素ナトリウムおよびフェンタニルであった。同日に、回復し、安定した容体で退院した。治験薬に対する処置は要さなかった。治験責任医師および治験依頼者により、心房粗動と治験薬との因果関係は「関連なし」と判断された。治験責任医師からは、合併症が関連する可能性があると報告された。

治験薬投与 38 日目（同日に重篤と判断）に重篤な特発性肺線維症が発現した。発現時における治験薬の用法・用量は、1 回 12 吸入 1 日 2 回であった。治験薬投与 38 日目に、息切れおよび発熱の症状で救急外来を受診した。肺炎による発熱の可能性、および肺炎または特発性肺線維症増悪による低酸素症を伴う急性呼吸不全のため入院した。バンコマイシンおよびセフェピムの静脈内投与後、ステロイドが静脈内投与された。自宅では約 60%の酸素を 4 L/min で投与されていた。入院時の体温は 103.2°F、心拍数は 100 台であり、血圧は上昇し、呼吸数は 30 台であった。短距離でさえ歩行できず、移動には歩行器を使用した。1 週間にわたって疲労、頭痛および食欲減退を訴えた。咳嗽および血痰が認められた。入院中、心拍数は 35～40 回/分、酸素飽和度は Optiflow 使用下で 65%であり、60%酸素 35 L/min から 100%酸素 50 L/min に増量された。両側全肺野の呼吸音減弱を伴う浅呼吸が認められた。本被験者は自宅で転倒しており、右乳房領域下に挫傷が認められた。通常、鼻カニューレから 4～5 L/min の酸素が投与されていた。胸部 X 線検査では、限局性のコンソリデーションは認められなかった。臨床検査の結果は、白血球数が 11.8、ヘモグロビンが 15.3、血小板数が 220、ナトリウムが 137、カリウムが 4.5、クロールが 104、二酸化炭素が 22 およびカルシウムが 9.2 であった。胸部 X 線検査の所見は、慢性基礎

疾患である間質性肺疾患と一致し、特発性肺線維症である可能性が考えられた。自宅ではニンテダニブ投与および吸入治療が行われていた。呼吸機能検査では、軽度の拘束性障害および重大な拡散障害に伴う軽度の 1 秒量低下が認められた。Optiflow による酸素を増量すると、酸素飽和度は 93～95%まで上昇した。BiPAP の人工呼吸器で改善した。胸部 X 線検査が再度行われ、治験薬投与 18 日目と同様に、慢性基礎疾患である間質性肺疾患と一致する所見が認められ、特発性肺線維症である可能性が考えられた。急性の心肺機能障害の合併を裏付ける所見は認められなかった。治験薬投与 38 日目に、発熱により 2 回目と 3 回目の治験薬が投与されず、同日再開された。治験責任医師により、低酸素症に伴う急性呼吸不全は特発性肺線維症増悪の症状であると判断された。治験薬投与 39 日目に発熱は報告されなかった。

治験薬投与 40 日目に、酸素は一夜を通して増量された。座位での息切れは認めなかったものの、動作時および特に着座後の息切れを多く認めた。乾性咳嗽を普段よりも少し多く認めた。胸部 X 線検査では間質優位の陰影の増加が両肺で認められ、慢性肺疾患に伴う肺水腫の可能性があると考えられた。治験薬投与 25 日目に行われた胸部 CT と同様に肺気腫および肺線維症の所見が認められ、新たに間質性および実質性のすりガラス様陰影が広範囲で認められた。これには、感染性または炎症性の病因が合併した可能性があり、胸水は認められなかった。腫瘤は視認されなかった。血圧は 169/59 mmHg であった。ステロイドの静脈内投与は増量され、経験的治療としての抗生物質の投与は継続された。

治験薬投与 46 日目に、特発性肺線維症増悪のため死亡した。直接の死因は低酸素血症に伴う慢性呼吸不全の急性増悪であり、その原因は間質性肺疾患であると報告された。治験薬は、治験薬投与 44 日目に既に投与中止されていた。治験責任医師および治験依頼者により、特発性肺線維症と治験薬との因果関係は「関連あるかもしれない」と判断された。治験責任医師からは、合併症および原疾患も関連する可能性があると報告された。

関連する非重篤な有害事象として、発熱（治験薬投与 38 日目に発現）が認められた。発熱と治験薬との因果関係は「関連なし」と判断されたものの、発熱に対して治験薬が投与中断された。発熱は治験薬投与 39 日目に回復した。

被験者番号：[redacted]（喀血、気管支炎、急性呼吸不全）

投与群	: MD-711 群
人種	: 白人
性別	: 女性
年齢	: 8[redacted] 歳
間質性肺疾患の臨床分類	: 特発性間質性肺炎（特発性間質性肺炎の臨床分類：特発性肺線維症）
既往歴	: ステント留置、子宮摘出、末梢性浮腫
合併症	: 2 型糖尿病、ビタミン D 欠乏、ブドウ球菌感染、肝石灰化、肝嚢胞、呼吸困難、高コレステロール血症、脂質異常症、上室性頻脈、心房細動、低カリウム血症、低酸素症、頭痛、洞結節機能不全、脳血管発作、背部痛、肺気腫、白内障、変形性関節症、本態性高血圧症、末梢性ニューロパチー、薬物過敏症
投与期間中の併用治療	: APIXABAN 、 ATENOLOL 、 ATORVASTATIN CALCIUM 、 BENZONATATE 、 BIOTIN 、 BUMETANIDE、CALCIUM MEFOLINATE; PYRIDOXINE HYDROCHLORIDE; VITAMIN B12 NOS、COLECALCIFEROL、FAMOTIDINE、GABAPENTIN、LEVOFLOXACIN、LINAGLIPTIN、METFORMIN HYDROCHLORIDE; SITAGLIPTIN PHOSPHATE MONOHYDRATE、OMEGA-3-ACID ETHYL ESTER、OXYGEN、PARACETAMOL、PAROXETINE HYDROCHLORIDE、POTASSIUM CHLORIDE、PREDNISONE、RANITIDINE HYDROCHLORIDE、SALBUTAMOL、SPIRONOLACTONE 、 UBIDECARENONE 、 VITAMIN B12 NOS 、 WARFARIN SODIUM 、 ZOLPIDEM TARTRATE

経過、重篤な有害事象に対する治験責任医師／治験依頼者の見解

本被験者は、8[redacted] 歳、体重が 8[redacted].6 kg の白人女性であった。重篤な有害事象として喀血、気管支炎および急性呼吸不全が発現した。これらの事象に対し、治験薬が投与中止された。

ベースラインの 6 分間歩行距離は 120 m であった。重篤な有害事象に関連する既往歴・合併症は、心房細動、背部痛、白内障、脳血管発作、薬物過敏症、脂質異常症、呼吸困難、肺気腫、本態性高血圧症、頭痛、肝嚢胞、高コレステロール血症、低カリウム血症、低酸素症、末梢性ニューロパチー、末梢性浮腫、変形性関節症、洞結節機能不全、ステント留置、上室性頻脈、2 型糖尿病およびビタミン D 欠乏であった。重篤な有害事象に関連する併用薬はワルファリンであった。

治験薬投与 16 日目（同日に重篤と判断）に、重篤な喀血、気管支炎および急性呼吸不全が発現した。発現時における治験薬の用法・用量は、1 回 7 吸入 1 日 4 回であった。同日、急性増悪した慢性呼吸不全、気管支炎および喀血のため入院した。入院時の所見は、軽度の下肢非圧痕浮腫であった。臨床検査では、プロトロンビン時間国際標準比が 2.4（基準値：0.9～1.1）、プロトロンビン時間が 26.9 秒（基準値：9.8～12.5 秒）、活性化部分トロンボプラスチン時間が 36.4 秒（基準値：24.3～35.9 秒）、B 型（脳性）ナトリウム利尿ペプチド（以下、BNP）が 445 pg/mL（基準値：100 pg/mL 以下）、総二酸化炭素が 35 mmol/L（基準値：24～29 mmol/L）、ヘマトクリットが 32.0%（基準値：35.0～47.0%）およびヘモグロビンが 10.9 g/dL（基準値：12.0～14.4 g/dL）であった。ジゴキシン、レボフロキサシン、dextrose 5%、benzonatate、イプラトロピウム臭化物、albuterol sulfate、ファモチジン、塩化カリウム、prednisone、スピロノラクトン、ゾルピデムおよびアセトアミノフェンが投与された。治験薬投与 21 日目に退院した。喀血および急性呼吸不全は治験薬投与 21 日目に回復した。気管支炎の転帰は軽快であった。これらの事象に対し、治験薬が投与中止された。治験責任医師により、喀血、気管支炎および急性呼吸不全と治験薬との因果関係はいずれも「関連あるかもしれない」と判断された。また、合併症も関連する可能性があると報告された。

関連する非重篤な有害事象は認められなかった。

有害事象および被験者による同意撤回を理由に、治験薬投与 29 日目に治験中止された。

被験者番号：[redacted]（上気道感染）

投与群	: MD-711 群
人種	: 白人
性別	: 女性
年齢	: 5[redacted] 歳
間質性肺疾患の臨床分類	: 膠原病（結合組織病）に伴う間質性肺疾患
既往歴	: --
合併症	: ビタミン D 欠乏、胸椎骨折、呼吸困難、甲状腺機能低下症、甲状腺腫、骨密度減少、坐骨神経痛、酸素療法、硝子体変性、食道運動障害、身長減少、多発性筋炎、耐糖能障害、白血球増加症、不安、不眠症
投与期間中の併用治療	: ACETYLCYSTEINE 、 ACETYLSALICYLIC ACID 、 ALPRAZOLAM 、 ASCORBIC ACID; CALCIUM; COLECALCIFEROL; COPPER; CYANOCOBALAMIN; FOLIC ACID; IRON; NICOTINAMIDE; PYRIDOXINE HYDROCHLORIDE; RETINOL; RIBOFLAVIN; THIAMINE HYDROCHLORIDE; TOCOPHEROL; ZINC 、 BENZOCAINE; MENTHOL 、 CALCIUM CHLORIDE; POTASSIUM CHLORIDE; SODIUM LACTATE 、 CALCIUM; CALCIUM CARBONATE; COLECALCIFEROL、DIPHENHYDRAMINE、FLUTICASONE、IBUPROFEN、LEVOTHYROXINE SODIUM、LISINOPRIL、MONTELUKAST、MYCOPHENOLATE MOFETIL、OMEGA-3 FATTY ACIDS、OMEPRAZOLE、PARACETAMOL、PREDNISONE、SALBUTAMOL SULFATE、SODIUM CHLORIDE、SULFAMETHOXAZOLE、VACCINIUM MACROCARPON JUICE、VITAMIN B COMPLEX、ZOLPIDEM

経過、重篤な有害事象に対する治験責任医師／治験依頼者の見解

本被験者は、5[redacted] 歳、体重が 8[redacted].2 kg の白人女性であった。重篤な有害事象として上気道感染が発現した。本事象に対し、治験薬が投与中止された。

ベースラインの 6 分間歩行距離は 300 m であった。重篤な有害事象に関連する既往歴・合併症は、不安、身長減少、骨密度減少、呼吸困難、耐糖能障害、甲状腺機能低下症、不眠症、食道運動障害、多発性筋炎、坐骨神経痛、甲状腺腫、ビタミン D 欠乏および硝子体変性であった。

治験薬投与 23 日目（治験薬投与 29 日目に重篤と判断）に重篤な上気道感染が発現した。発現時における治験薬の用法・用量は、1 回 10 吸入 1 日 4 回であった。治験薬の投与開始以降、咽喉痛を認め、投与前にヨーグルトを摂取するように指示されていた。主な症状は、上気道うっ血、咽喉腫脹および疼痛であった。治験薬投与 29 日目に入院した。白血球数は $11.3\times10^3/\mu L$（基準値：$3.9\sim11.2\times10^3/\mu L$）であった。心電図検査では、正常洞調律であり、右脚ブロックおよび左脚前枝ブロックが認められた。胸部 X 線検査ではびまん性間質性陰影が肺実質全体で認められ、間質性肺疾患の所見と一致した。新たなコンソリデーション、胸水、気胸および明らかな異常は認められなかった。A 群レンサ球菌迅速抗原検査の結果は陰性であった。異型肺炎スクリーニング検査では、*Mycoplasma pneumoniae*、*Chlamydia pneumoniae* および *Legionella pneumoniae* は陰性であった。呼吸器ウイルスパネルでは、A 型および B 型インフルエンザ、1 型、2 型および 3 型パラインフルエンザ、メタニューモウイルス、ライノウイルスならびに A 型および B 型 RS ウイルスは陰性であった。造影剤を用いない胸部 CT では、浮腫または間質性肺疾患の急性増悪を疑う肺尖部小葉間中隔肥厚の増大、牽引性気管支拡張症による肺底部優位の網状影、間質性肺疾患の所見と一致する蜂巣肺が認められ、肺動脈本幹部の拡大および心拡大は不変であり、両側性肺結節は安定していた。C 反応性蛋白（以下、CRP）は 2.40 mg/dL（基準値：0.00～0.50 mg/dL）であった。感染の所見は認められなかった。乳酸リンゲル液、イブプロフェン、ジフェンヒドラミンおよび benzocaine-menthol が投与された。間質性肺疾患およびコントロール不良の胃食道逆流性疾患に伴う上気道感染による慢性呼吸不全の急性増悪と診断され、治験薬投与 30 日目に退院した。治験薬は、治験薬投与 31 日目に投与中止された。治験薬投与 37 日目に回復した。治験責任医師および治験依頼者により、上気道感染と治験薬との因果関係は「関連あるかもしれない」と判断された。また、その他の関連については報告されなかった。

関連する非重篤な有害事象として、咳嗽および口腔咽頭痛（治験薬投与 23 日目に発現）が認められた。咳嗽および口腔咽頭痛と治験薬との因果関係は「おそらく関連あり」と判断され、治験薬が減量された。咳嗽および口腔咽頭痛は治験薬投与 37 日目に回復した。

上気道感染を理由に、治験薬投与 92 日目に治験中止された。

被験者番号：[redacted]（特発性肺線維症）

投与群	：プラセボ群
人種	：アジア人
性別	：女性
年齢	：7[redacted] 歳
間質性肺疾患の臨床分類	：特発性間質性肺炎（特発性間質性肺炎の臨床分類：特発性肺線維症）
既往歴	：--
合併症	：咳嗽、冠動脈ステント挿入、冠動脈疾患、季節性アレルギー、高コレステロール血症、四肢痛
投与期間中の併用治療	：ACETYLSALICYLIC ACID、AMOXICILLIN、CEFEPIME、DIFLUNISAL、IBUPROFEN、IPRATROPIUM、LIDOCAINE、OXYGEN、PIRFENIDONE、ROSUVASTATIN、VITAMINS NOS

経過、重篤な有害事象に対する治験責任医師／治験依頼者の見解

本被験者は、7[redacted] 歳、体重 6[redacted].9 kg のアジア人女性であった。重篤な有害事象として特発性肺線維症（医師記載名：Exacerbation Idiopathic Pulmonary Fibrosis）が発現した。本事象に対し、治験薬が投与中止された。

ベースラインの 6 分間歩行距離は 343 m であった。重篤な有害事象に関連する既往歴・合併症は、冠動脈ステント挿入、冠動脈疾患、咳嗽、高コレステロール血症および四肢痛であった。

治験薬投与 29 日目（治験薬投与 40 日目に重篤と判断）に重篤な特発性肺線維症が発現した。発現時における治験薬の用法・用量は、1 回 9 吸入 1 日 4 回であった。治験薬投与 40 日目に特発性肺線維症増悪のため入院した。入院時における酸素 5 L/min 投与下での動脈血ガスは、pH が 7.45（基準値：7.35～7.45）、重炭酸塩が 29.9 mmol/L（基準値：22～29 mmol/L）、動脈血二酸化炭素分圧（以下、$PaCO_2$）が 43 mmHg（基準値：34～46 mmHg）、PaO_2 が 146 mmHg（基準値：80～100 mmHg）およびベースエクセスが 5.2 であった。胸部 X 線検査では、新たな両側肺胞性陰影が認められ、以前よりも悪化していた。治験薬投与 48 日目の臨床検査では、白血球数が $15.3\times10^3/\mu L$（基準値：$3.5\sim11.0\times10^3/\mu L$）および赤血球数が $4.23\times10^6/\mu L$（基準値：$4.47\sim5.91\times10^6/\mu L$）であった。セフェピム、メトロニダゾール、バンコマイシン、ボリコナゾール、メチルプレドニゾロン、ドキシサイクリン、prednisone およびフロセミドが投与された。特発性肺線維症の転帰は未回復であった。特発性肺線維症に対し、治験薬が投与中止された。治験責任医師により、特発性肺線維症と治験薬との因果関係は「関連あるかもしれない」と判断された。また、肺高血圧症も関連する可能性があると報告された。

関連する非重篤な有害事象として、呼吸困難（治験薬投与 2 日目に発現）ならびに悪心および頭痛（治験薬投与 5 日目に発現）が認められた。呼吸困難、悪心および頭痛と治験薬との因果関係はいずれも「関連あるかもしれない」と判断されたものの、治験薬に対する処置は要さなかった。悪心および頭痛は、治験薬投与 14 日目に回復した。呼吸困難の転帰は未回復であった。

特発性肺線維症を理由に、治験薬投与 34 日目に治験中止された。

被験者番号：[redacted]（腹痛）

投与群	：プラセボ群
人種	：白人
性別	：男性
年齢	：6[redacted] 歳
間質性肺疾患の臨床分類	：特発性間質性肺炎（特発性間質性肺炎の臨床分類：特発性肺線維症）
既往歴	：--
合併症	：2 型糖尿病、胃食道逆流性疾患、甲状腺機能低下症、高血圧、高脂血症、変形性関節症
投与期間中の併用治療	：ACETYLSALICYLIC ACID、FLUTICASONE FUROATE; VILANTEROL、FUROSEMIDE、HYDRALAZINE、INSULIN、LEVOTHYROXINE、METFORMIN、OMEPRAZOLE、OXYGEN、PREDNISONE、SIMVASTATIN

経過、重篤な有害事象に対する治験責任医師／治験依頼者の見解

本被験者は、6[redacted] 歳、体重 6[redacted].1 kg の白人男性であった。重篤な有害事象として腹痛が発現した。

ベースラインの 6 分間歩行距離は 195 m であった。重篤な有害事象に関連する既往歴・合併症は、胃食道逆流性疾患、高脂血症、高血圧、甲状腺機能低下症、変形性関節症および 2 型糖尿病であった。

治験薬投与 2 日目（治験薬投与 5 日目に重篤と判断）に重篤な腹痛が発現した。発現時における治験薬の用法・用量は、1 回 3 吸入 1 日 4 回であった。本被験者は、治験薬投与開始 5 日前に血液量増加症のため入院していた。腹痛は、対症療法では改善せず、治験薬投与 5 日目においても持続していた。腹部・骨盤部 CT では、明らかな異常は認められなかった。同日、腹痛と治験薬との因果関係を判断するため、治験薬が投与中断された。腹痛は治験薬投与 6 日目に改善し、治験薬投与 8 日目に回復した。治験薬は、1 回 3 吸入 1 日 4 回で治験薬投与 8 日目に投与再開された。治験薬投与 10 日目において、新たな症状は認めず、忍容性のある状態であった。治験責任医師により、腹痛と治験薬との因果関係は「関連あるかもしれない」と判断された。また、その他の関連については報告されなかった。

関連する非重篤な有害事象は認められなかった。

同意撤回を理由に、治験薬投与 17 日目に治験中止された。

被験者番号：[redacted]（肺炎、血液量増加症）

投与群	：プラセボ群
人種	：黒人またはアフリカ系アメリカ人
性別	：男性
年齢	：5[redacted] 歳
間質性肺疾患の臨床分類	：特発性間質性肺炎（特発性間質性肺炎の臨床分類：分類不能型間質性肺炎）
既往歴	：--
合併症	：気管支拡張症、筋萎縮、高血圧、潰瘍性大腸炎、片頭痛
投与期間中の併用治療	：ACETYLSALICYLIC ACID; CAFFEINE; PARACETAMOL、AMLODIPINE、AMOXICILLIN; CLAVULANIC ACID、AZITHROMYCIN、BUDESONIDE、CEFEPIME、CEFTRIAXONE、COLECALCIFEROL、FLUTICASONE; SALMETEROL、FUROSEMIDE、INDAPAMIDE、LEVOFLOXACIN、MESALAZINE、NUTRIENTS NOS、OXYGEN、PIPERACILLIN SODIUM; TAZOBACTAM SODIUM、POTASSIUM CHLORIDE、THEOPHYLLINE、TORASEMIDE、VANCOMYCIN、VITAMINS NOS

経過、重篤な有害事象に対する治験責任医師／治験依頼者の見解

本被験者は、5[redacted] 歳、体重 5[redacted].4 kg の黒人またはアフリカ系アメリカ人男性であった。重篤な有害事象として肺炎および血液量増加症が発現した。重篤な血液量増加症に対し、治験薬が投与中止された。

ベースラインの 6 分間歩行距離は 369 m であった。重篤な有害事象に関連する既往歴・合併症は、気管支拡張症、潰瘍性大腸炎、高血圧、片頭痛および筋萎縮であった。

治験薬投与 28 日目（治験薬投与 37 日目に重篤と判断）に重篤な肺炎が発現した。発現時における治験薬の用法・用量は、1 回 6 吸入 1 日 4 回であった。治験薬投与 33 日目に肺炎の徴候・症状が現れ始め、治験薬投与 37 日目に肺炎のため入院した。本被験者は、肺高血圧症、気管支拡張症、労作性呼吸困難、胸部絞扼感および下肢浮腫のため、救急外来を受診した。CT においてすりガラス様陰影の拡大が認められ、感染の可能性が考えられた。臨床検査の結果は、平均赤血球ヘモグロビンが 26.4（低値、基準値は提供されていない）、クロールが 91 mmol/L（低値）、二酸化炭素が 40（高値）および血液尿素窒素が 31 mg/dL（高値）であった。オーグメンチン、バンコマイシン、タゾバクタム・ピペラシリン、セフトリアキソン、アジスロマイシン、セフェピム、フロセミドおよびレボフロキサシンが投与された。治験薬投与 41 日目に回復し、退院した。治験薬に対する処置は要さなかった。治験責任医師により、肺炎と治験薬との因果関係は「関連あるかもしれない」と判断された。また、肺高血圧症の進行、間質性肺疾患に伴う前毛細血管性肺高血圧症および合併症である気管支拡張症も関連する可能性があると報告された。

治験薬投与 69 日目（治験薬投与 73 日目に重篤と判断）に重篤な血液量増加症が発現した。発現時における治験薬の用法・用量は、1 回 11 吸入 1 日 2 回および 1 回 12 吸入 1 日 2 回であった。治験薬投与 73 日目に血液量増加症のため入院した。入院時の臨床検査では、静脈血二酸化炭素分圧が 97、静脈血酸素分圧が 27、酸素飽和度が 37.3、赤血球分布幅が 15.1 および平均赤血球ヘモグロビンが 25.3 であった。経胸壁心エコー検査では三尖弁逆流の増加および右室過負荷が認められ、胸部 X 線検査では軽度の肺水腫が認められた。フロセミドが静脈内投与され、トラセミドが経口投与された。治験薬投与 78 日目に回復し、退院した。退院時所見は、体温が 36.7°C、心拍数が 95 回／分、血圧が 112/68 mmHg、呼吸数が 18 回／分、酸素飽和度が 97%、酸素投与量が 3.5 L/min、赤血球数が 6.43、ヘマトクリットが 55.9、クロールが 90、二酸化炭素が 46 超および血液尿素窒素が 42 mg/dL であった。治験薬投与 82 日目に、血液量増加症に対し、治験薬が投与中止された。治験責任医師により、血液量増加症と治験薬との因果関係は「関連あるかもしれない」と判断された。また、合併症および肺高血圧症の進行も関連する可能性があると報告された。

関連する非重篤な有害事象は認められなかった。

血液量増加症に対する治験薬の投与中止後の原疾患悪化を理由に、治験薬投与 85 日目に治験中止された。

被験者番号：[redacted]（呼吸不全）

投与群	：プラセボ群
人種	：白人
性別	：男性
年齢	：7[redacted] 歳
間質性肺疾患の臨床分類	：特発性間質性肺炎（特発性間質性肺炎の臨床分類：特発性非特異性間質性肺炎）
既往歴	：うっ血性心不全、心筋梗塞、肺炎、白内障、白内障手術
合併症	：うつ病、アレルギー性鼻炎、レイノー現象、胃食道逆流性疾患、下痢、冠動脈疾患、肝硬変、呼吸困難、高脂血症、心筋症、心房細動、心房粗動、睡眠時無呼吸症候群、背部痛、不整脈、慢性閉塞性肺疾患
投与期間中の併用治療	：BUDESONIDE、BUMETANIDE、CARVEDILOL、ESCITALOPRAM OXALATE、FAMOTIDINE、FUROSEMIDE、INSULIN LISPRO、IODIXANOL、IPRATROPIUM BROMIDE; SALBUTAMOL SULFATE、LOPERAMIDE HYDROCHLORIDE、METHYLPREDNISOLONE、PARACETAMOL、POTASSIUM CHLORIDE、PREDNISONE、RIVAROXABAN、TRIAMCINOLONE、UBIDECARENONE、UMECLIDINIUM BROMIDE; VILANTEROL TRIFENATATE、VITAMINS NOS

経過、重篤な有害事象に対する治験責任医師／治験依頼者の見解

本被験者は、7[redacted] 歳、体重 10[redacted].4 kg の白人男性であった。重篤な有害事象として呼吸不全が発現した。

ベースラインの 6 分間歩行距離は 288 m であった。重篤な有害事象に関連する既往歴・合併症は、不整脈、心房細動、心房粗動、背部痛、うっ血性心不全、心筋症、慢性閉塞性肺疾患、冠動脈疾患、うつ病、下痢、胃食道逆流性疾患、肝硬変、高脂血症、心筋梗塞、肺炎、レイノー現象、アレルギー性鼻炎および睡眠時無呼吸症候群であった。

治験薬投与 53 日目（同日に重篤と判断）の治験薬吸入前に、重篤な呼吸不全が発現した。治験薬投与 49 日目以降の治験薬の用法・用量は、1 回 9 吸入 1 日 4 回であった。酸素は酸素濃縮器を用いて 10 L/min 投与されていたものの、息切れが持続していた。治験薬投与 53 日目に入院し、治験薬が投与中断された。急性呼吸不全による急性低酸素症と診断され、肺線維症の急性増悪が疑われた。メチルプレドニゾロンが投与された。2 日後に効果が認められ、メチルプレドニゾロンは減量された。酸素は、高流量システムにより 4 L/min で投与された後、鼻カニューレにより 5 L/min で投与された。安静時には良好な状態であったものの、労作時には 5 L/min 投与下での酸素飽和度が 82%まで低下した。しかしながら、臨床的には安定した状態であった。平均赤血球容積は 101.4（基準値および単位は示されなかった）、カリウムは 3.4、グルコースは 165、ナトリウムは 3.4、アルカリホスファターゼは 126 であった。治験責任医師により、息切れの原因は肺高血圧症の進行または心疾患に伴う浮腫の可能性があると判断された。また、呼吸機能検査では変化は認められなかったことから、息切れの原因が間質性肺疾患である可能性は低いと考えられた。治験薬投与 57 日目に回復し、退院した。治験薬投与 64 日目に、治験薬の投与が再開された。治験責任医師および治験依頼者により、呼吸不全と治験薬との因果関係は「関連あるかもしれない」と判断された。治験責任医師からは、原疾患も関連する可能性があると報告された。

関連する非重篤な有害事象として、上気道咳症候群（治験薬投与初日に発現）、横隔膜痛（治験薬投与 2 日目に発現）、疲労（治験薬投与 39 日目に発現）、呼吸困難（治験薬投与 49 日目に発現）ならびに低カリウム血症、大球性貧血およびフィブリン D ダイマー増加（治験薬投与 53 日目［入院日］に発現）が認められた。上気道咳症候群、横隔膜痛、疲労および呼吸困難と治験薬との因果関係はいずれも「関連あるかもしれない」、低カリウム血症、大球性貧血およびフィブリン D ダイマー増加と治験薬との因果関係はいずれも「関連なし」と判断された。呼吸困難、低カリウム血症、大球性貧血およびフィブリン D ダイマー増加に対し治験薬が投与中断されたものの、その他の事象はいずれも治験薬に対する処置は要さなかった。横隔膜痛に対しアセトアミノフェン、呼吸困難に対し methylprednisone および ipratropium bromide/albuterol が投与された。上気道咳症候群は治験薬投与 89 日目、横隔膜痛は治験薬投与 10 日目、低カリウム血症、大球性貧血およびフィブリン D ダイマー増加はいずれも治験薬投与 57 日目に回復した。疲労および呼吸困難の転帰は軽快であった。

治験薬投与 110 日目に本治験を完了し、RIN-PH-202 試験に移行した。

被験者番号：[redacted]（血便排泄、心不全）

投与群	：プラセボ群
人種	：白人
性別	：男性
年齢	：8[redacted] 歳
間質性肺疾患の臨床分類	：気腫合併肺線維症
既往歴	：頚動脈狭窄、前立腺癌、脳血管発作、皮膚炎
合併症	：うっ血性心不全、うつ病、胃食道逆流性疾患、滑液包炎、関節炎、基底細胞癌、憩室炎、血小板減少症、血中アルカリホスファターゼ増加、甲状腺機能低下症、高脂血症、骨変形、痔核、心房細動、睡眠時無呼吸症候群、脊柱管狭窄症、痛風、皮膚病変、貧血、本態性高血圧症、末梢静脈疾患、慢性腎臓病、脾腫
投与期間中の併用治療	：ALLOPURINOL、ATENOLOL、ATORVASTATIN、CALCIUM; VITAMIN D NOS、FUROSEMIDE、GLUCOSAMINE、LEVOTHYROXINE、OXYGEN、PHENYLEPHRINE HYDROCHLORIDE; SHARK-LIVER OIL、POTASSIUM CHLORIDE、SERTRALINE、VITAMINS NOS、WARFARIN

経過、重篤な有害事象に対する治験責任医師／治験依頼者の見解

本被験者は、8[redacted] 歳、体重 10[redacted].3 kg の白人男性であった。重篤な有害事象として血便排泄および心不全（医師記載名：Heart Failure Exacerbation）が発現した。

ベースラインの 6 分間歩行距離は 136 m であった。重篤な有害事象に関連する既往歴・合併症は、貧血、関節炎、心房細動、基底細胞癌、滑液包炎、うっ血性心不全、頚動脈狭窄、脳血管発作、慢性腎臓病、うつ病、皮膚炎、憩室炎、本態性高血圧症、胃食道逆流性疾患、痛風、痔核、高脂血症、甲状腺機能低下症、末梢静脈疾患、前立腺癌、睡眠時無呼吸症候群、脊柱管狭窄症、脾腫および血小板減少症であった。重篤な有害事象に関連する併用薬はワルファリンであった。

治験薬投与 27 日目（治験薬投与 57 日目に重篤と判断）に重篤な血便排泄が発現した。発現時における治験薬の用法・用量は、1 回 9 吸入 1 日 4 回であった。治験薬投与 56 日目（治験薬投与 57 日目に重篤と判断）に重篤な心不全が発現した。発現時における治験薬の用法・用量は、1 回 9 吸入 1 日 4 回であった。治験薬投与 56 日目に、血便排泄の持続、息切れ、急激な体重増加および腹部膨満のため救急外来を受診した。同日、NT-proBNP は 8121 pg/mL（基準値：0～1800 pg/mL）、ヘモグロビンは 10.6 g/dL（基準値：13.3～17.7 g/dL）、プロトロンビン時間国際標準比は 1.43（基準値：0.86～1.14）であり、結腸内視鏡検査では、出血の原因である痔核が認められた。治験薬投与 57 日目に、心不全増悪および血便排泄のため入院した。心不全増悪に対し、フロセミドが投与された。治験薬投与 58 日目に容体が安定し、退院した。血便排泄は治験薬投与 71 日目、心不全は治験薬投与 79 日目に回復した。治験薬に対する処置は要さなかった。治験責任医師により、血便排泄と治験薬との因果関係は「関連あるかもしれない」、心不全と治験薬との因果関係は「関連なし」と判断された。また、合併症が心不全と関連する可能性があると報告された。

関連する非重篤な有害事象として、浮動性めまい（治験薬投与 68 日目に発現）が認められた。浮動性めまいと治験薬との因果関係は「関連あるかもしれない」と判断されたものの、治験薬に対する処置は要さなかった。浮動性めまいは発現当日に回復した。

治験薬投与 120 日目に本治験を完了し、RIN-PH-202 試験に移行した。

被験者番号：[redacted]（肺炎、呼吸困難）

投与群	：プラセボ群
人種	：白人
性別	：男性
年齢	：3[redacted] 歳
間質性肺疾患の臨床分類	：特発性間質性肺炎（特発性間質性肺炎の臨床分類：特発性肺線維症）
既往歴	：--
合併症	：胃食道逆流性疾患
投与期間中の併用治療	：ATOVAQUONE 、 AZATHIOPRINE 、 AZITHROMYCIN 、 CEFEPIME 、 ENOXAPARIN 、 FUROSEMIDE、GLUCAGON、GLUCOSE、LEVOFLOXACIN、MYCOPHENOLATE MOFETIL、 ONDANSETRON、OXYGEN、PANTOPRAZOLE、PREDNISONE、SALBUTAMOL、SODIUM CHLORIDE、VANCOMYCIN

経過、重篤な有害事象に対する治験責任医師／治験依頼者の見解

本被験者は、3[redacted] 歳、体重 6[redacted].6 kg の白人男性であった。重篤な有害事象として肺炎および呼吸困難が発現した。

ベースラインの 6 分間歩行距離は 340 m であった。重篤な有害事象に関連する既往歴・合併症は、胃食道逆流性疾患であった。

治験薬投与 30 日目（同日に重篤と判断）の治験薬投与前に、重篤な肺炎および呼吸困難が発現した（直近における治験薬の用量は 1 回 12 吸入であり、治験薬投与 28 日目は 1 日 4 回、治験薬投与 29 日目は 1 日 3 回投与された）。治験薬投与 28 日目に、呼吸困難および咳嗽を認め、咳嗽および疲労が悪化していた。増悪因子は労作および仰臥位であり、軽快因子は安静および酸素投与であった。本被験者の危険因子には間質性肺疾患が含まれた。息切れの悪化は過去 1 ヵ月間にわたって認められていた。また、市中感染性肺炎のため救急救命室を受診し、抗生物質投与により市中感染性肺炎は改善した。治験薬投与 30 日目に、重度の息切れおよび軽度の肺炎のため入院した。同日の臨床検査では、酸素分圧が 150 mmHg、重炭酸塩が 11 mmol/L、酸素飽和度が 99.2%、全血ナトリウムが 133.8 mmol/L、クロールが 111 mmol/L、グルコースが 60 mg/dL およびカルシウムイオンが 0.83 mmol/L であった。胸部 X 線検査では、心陰影の拡大、間質性浮腫を示唆する不明瞭な血管構造を伴う両肺間質性陰影、無気肺またはコンソリデーションを示唆する両側下肺野の陰影ならびに左胸水および少量の右胸水が認められた。息切れ、湿性咳嗽および発熱は悪化していた。器官別および全身の診察結果は正常であり、治験薬投与 32 日目に退院した。肺炎に対し、アジスロマイシンおよびセフェピムが投与された。呼吸困難は治験薬投与 30 日目、肺炎は治験薬投与 37 日目に回復した。治験薬は、これらの事象に対して投与中断されたものの、治験薬投与 32 日目に投与再開された。治験責任医師および治験依頼者により、肺炎と治験薬との因果関係は「関連なし」、呼吸困難と治験薬との因果関係は「関連あるかもしれない」と判断された。その他の関連については報告されなかった。

関連する非重篤な有害事象として、湿性咳嗽（治験薬投与 9 日目に発現）、咳嗽、無力症、咽喉乾燥、悪寒、発熱および頭痛（治験薬投与 20 日目に発現）ならびに末梢性浮腫（治験薬投与 92 日目に発現）が認められた。湿性咳嗽、咳嗽、無力症、悪寒、発熱および末梢性浮腫と治験薬との因果関係はいずれも「関連あるかもしれない」、咽喉乾燥および頭痛と治験薬との因果関係は「おそらく関連あり」と判断された。咽喉乾燥に対し、nasal saline gel が投与された。悪寒および発熱は治験薬投与 29 日目、頭痛は治験薬投与 47 日目に回復した。湿性咳嗽、咳嗽、無力症、咽喉乾燥および末梢性浮腫の転帰はいずれも未回復であった。

治験薬投与 113 日目に本治験を完了し、RIN-PH-202 試験に移行した。

被験者番号：[redacted]（間質性肺疾患、呼吸不全）

投与群	：プラセボ群
人種	：黒人またはアフリカ系アメリカ人
性別	：女性
年齢	：4[redacted] 歳
間質性肺疾患の臨床分類	：膠原病（結合組織病）に伴う間質性肺疾患
既往歴	：ウイルス性肺炎、急性呼吸不全、錯乱状態、職業性粉塵曝露、正球性貧血、帯状疱疹、敗血症、肺炎、白血球増加症
合併症	：うつ病、レイノー現象、悪心、胃食道逆流性疾患、関節痛、季節性アレルギー、強皮症、胸痛、呼吸困難、高血圧、酸素療法、四肢痛、食欲減退、全身性エリテマトーデス、蛋白尿、鉄欠乏性貧血、疲労、貧血、不安、不眠症、片頭痛、免疫抑制
投与期間中の併用治療	：BREXPIPRAZOLE、CALCIUM、DIPHENHYDRAMINE HYDROCHLORIDE、EPINEPHRINE、FERROUS SULFATE、FUROSEMIDE、GLUCOSE、HYDROXYCHLOROQUINE SULFATE、IBUPROFEN、LORAZEPAM、MONTELUKAST SODIUM、MYCOPHENOLATE MOFETIL、NALOXONE HYDROCHLORIDE 、 NAPROXEN 、 NIFEDIPINE 、 NOREPINEPHRINE BITARTRATE 、 OMEPRAZOLE 、 ONDANSETRON 、 OXYGEN 、 PARACETAMOL 、 PREDNISONE 、 RIZATRIPTAN BENZOATE 、 SODIUM BICARBONATE 、 SULFAMETHOXAZOLE; TRIMETHOPRIM 、 VALACICLOVIR HYDROCHLORIDE 、 VENLAFAXINE HYDROCHLORIDE、ZOLPIDEM TARTRATE

経過、重篤な有害事象に対する治験責任医師／治験依頼者の見解

本被験者は、4[redacted] 歳、体重 5[redacted].6 kg の黒人またはアフリカ系アメリカン女性であった。重篤な有害事象として間質性肺疾患（医師記載名：ILD Exacerbation）および呼吸不全が発現した。重篤な呼吸不全の転帰は死亡であった。

ベースラインの 6 分間歩行距離は 305 m であった。重篤な有害事象に関連する既往歴・合併症は、急性呼吸不全、貧血、不安、関節痛、胸痛、食欲減退、うつ病、呼吸困難、疲労、胃食道逆流性疾患、帯状疱疹、高血圧、免疫抑制、不眠症、白血球増加症、片頭痛、職業性粉塵暴露、四肢痛、肺炎、蛋白尿、レイノー現象、強皮症、敗血症および全身性エリテマトーデスであった。

治験薬投与 16 日目（治験薬投与 35 日目に重篤と判断）に重篤な間質性肺疾患が発現した。発現時における治験薬の用法・用量は、1 回 6 吸入 1 日 4 回であった。治験薬投与 14 日目に、胸部 CT において、右側胸水、胸腔内液および斑状すりガラス様陰影の増加が認められ、間質性浮腫または異型肺炎などの炎症／感染経過が示唆された。Prednisone およびスルファメトキサゾール／トリメトプリムが投与された。この病状に対し、治験薬が投与中断された。治験薬投与 33 日目に再度外来受診し、圧痕浮腫が認められた。

治験薬投与 35 日目（同日に重篤と判断）に重篤な呼吸不全が発現した。発現時における治験薬の用法・用量は、1 回 7 吸入 1 日 4 回であった。在宅時に重度の呼吸困難および意識消失が発現した。自宅で心肺蘇生法が行われ、病院においても継続された。エピネフリン、炭酸水素ナトリウム、dextrose および norepinephrine bitartrate が投与された。同日 22 時 43 分に、心肺停止のため死亡が宣告された。病理解剖は行われなかった。治験責任医師により、呼吸不全および間質性肺疾患と治験薬との因果関係は「関連あるかもしれない」と判断された。また、有効性の欠如、肺高血圧症および合併症も関連する可能性があると報告された。

関連する非重篤な有害事象として、咳嗽および潮紅（治験薬投与 3 日目に発現）、低酸素症（治験薬投与 16 日目に発現）、末梢性浮腫（治験薬投与 25 日目に発現）、錯感覚（治験薬投与 26 日目に発現）、片頭痛（治験薬投与 27 日目に発現）ならびに嘔吐（治験薬投与 28 日目に発現）が認められた。咳嗽、低酸素症、末梢性浮腫、錯感覚、片頭痛および嘔吐と治験薬との因果関係はいずれも「関連あるかもしれない」、潮紅と治験薬との因果関係は「おそらく関連あり」と判断された。いずれの事象も治験薬に対する処置は要さなかった。潮紅は治験薬投与 15 日目、片頭痛は治験薬投与 29 日目に回復した。咳嗽、低酸素症、末梢性浮腫、錯感覚の転帰はいずれも未回復、嘔吐の転帰は軽快であった。

被験者番号：[redacted]（強皮症、呼吸不全、移植片機能不全、処置後感染、心房細動）

投与群	：プラセボ群
人種	：白人
性別	：男性
年齢	：4[redacted] 歳
間質性肺疾患の臨床分類	：膠原病（結合組織病）に伴う間質性肺疾患
既往歴	：--
合併症	：レイノー現象、胃食道逆流性疾患、間質性肺疾患、強皮症、労作性呼吸困難
投与期間中の併用治療	：ACETYLSALICYLIC ACID; CAFFEINE 、 AMLODIPINE 、 MONTELUKAST SODIUM 、 MYCOPHENOLATE MOFETIL、OMEPRAZOLE、SERRAPEPTASE

経過、重篤な有害事象に対する治験責任医師／治験依頼者の見解

本被験者は、4[redacted] 歳、体重 7[redacted].6 kg の白人男性であった。重篤な有害事象として強皮症（医師記載名：End Stage Scleroderma）、呼吸不全、移植片機能不全、処置後感染および心房細動が発現した。重篤な強皮症および呼吸不全に対し、治験薬が投与中止された。

ベースラインの 6 分間歩行距離は 351 m であった。重篤な有害事象に関連する既往歴・合併症は、労作性呼吸困難、胃食道逆流性疾患、間質性肺疾患、レイノー現象および強皮症であった。

治験薬投与 35 日目（治験薬投与 37 日目に重篤と判断）に重篤な強皮症および呼吸不全が発現した。発現時における治験薬の用法・用量は、1 回 12 吸入 1 日 4 回であった。治験薬投与 49 日目（同日に重篤と判断）に重篤な移植片機能不全および処置後感染が発現した。発現時に治験薬は投与されていなかった。治験薬投与 65 日目（同日に重篤と判断）に重篤な心房細動が発現した。発現時に治験薬は投与されていなかった。治験薬投与 35 日目に咳嗽を認め、息切れの悪化に伴い唾液がピンク色からオレンジ色に変化していた。治験薬投与 36 日目に咳嗽、発熱および呼吸窮迫が悪化したため、救急外来を受診した。家族によると、本被験者は前夜激しく咳き込み意識を失った。呼吸不全および強皮症を認めた。診察では、発熱、咳嗽および息切れが認められた。バイタルサインは、体温が 38.5°C、呼吸数が 18 回／分、血圧が 108/69 mmHg および脈拍数が 134 回／分であった。胸部診察では、頻呼吸、呼吸窮迫ならびにわずかな断続性ラ音および呼吸音減弱が全範囲で認められた。口腔・咽頭診察では、粘膜の乾燥が認められた。心血管検査では、頻脈が認められた。胸部 X 線検査では、慢性びまん性実質性肺疾患が再度認められた。両側肺胞で新たな斑状影が認められ、特に右肺正中外側で顕著であり、感染もしくは炎症過程での合併または浮腫性変化である可能性が考えられた。大量の胸水や気胸は認められず、間質肥厚の増大が認められ、縦隔陰影は安定していた。12 誘導心電図では、洞性頻脈が認められ、間隔は正常であり、虚血性変化は認められなかった。$PaCO_2$ は 31.5（低値）、PaO_2 は 64.4（低値）、重炭酸塩は 20.0（低値）、ヘモグロビンは 11.8（低値）、酸素飽和度は 90.1（低値）であった。救急外来の受診当日、肺炎によると考えられる低酸素血症性呼吸不全のため入院した。本被験者は、治験薬投与により改善したと感じるものの、低酸素血症および湿性咳嗽が急激に悪化したため来院したと説明した。フェイスマスクにより酸素が投与されたものの、低酸素血症および呼吸不全が悪化したため、集中治療室に移送された。胸部 X 線検査および CT では、白血球増加症および浸潤影悪化が認められた。感染疑いのため、広域抗生物質の投与が開始された。酸素は鼻カニューレにより 50 L/min の高流量で投与された。造影剤を用いない胸部 CT では、末梢および肺底部優位の網状影および両肺の牽引性気管支拡張症が認められ、慢性間質性肺疾患の所見と一致した。右肺には、新たなすりガラス様陰影およびコンソリデーションが認められ、両肺には、異型肺炎の合併を示唆する新たな小葉間中隔肥厚が認められた。肺門部および縦隔にはリンパ節腫脹が認められた。肺動脈カテーテル留置下での仰臥位用自転車エルゴメーターによる運動負荷では、重度の有酸素運動障害、呼吸予備能の低下ならびに安静時での軽度肺高血圧症、労作時での重度肺高血圧症および最大負荷での明らかな低酸素症が認められた。左室機能は維持されていた。画像検査では、両肺に浸潤が認められた。微生物学的検査の結果は陰性であった。肺血流シンチグラムでは、線維化に一致した非区域性血流欠損が両肺の広範囲で複数認められた。急性肺塞栓症を示唆する明確な区域性楔型血流欠損は認められなかった。血流の定量値（前方および後方撮影の幾何平均）は、左肺が 42.7%（左上肺 24.0%、左下肺 18.7%）、右肺が 57.3%（右上肺 31.3%、右下肺 25.9%）であった。治験薬投与 38 日目に、喀血および息切れが改善した。酸素飽和度も改善し、酸素投与装置は外された。肺移植前評価のために複数の検査が行われ、近位内頚動脈に 70%の狭窄が認められた。培養検査の結果はいずれも陰性であった。治験薬投与 39 日目に、酸素レベルおよび咳嗽が改善した。治験薬投与 40 日目に、フロセミドが投与され、持続的気道陽圧法が吸入気酸素濃度（以下、FiO_2）100%、10/5 で行われた。

治験薬投与 41 日目に、鼻カニューレによる 60%酸素の 35 L/min 投与下で酸素飽和度は維持された。胸部 X 線検査では、右下領域における浸潤が持続していた。抗生物質がセフェピムからタゾバクタム・ピペラシリンに変更された。利尿があり、ヘパリンが投与された。治験薬投与 43 日目に、冠動脈造影および心臓カテーテル検査では、冠動脈は正常であった。経験的治療として抗菌・抗炎症療法が行われた。医師の判断により、治験薬が投与中断された。入院以降、本被験者は症状が改善したと話し、湿性咳嗽は回復したものの、高流量酸素、静脈内輸液および抗生物質投与が継続されていたことから、治験薬は引き続き投与中断した方がよいと判断された。負荷なくベッドに座った状態で、30 秒間で頻呼吸が、心血管検査ではモニターに 100～120 秒間で頻脈が、肺検査では 25～40 秒間で呼吸変動が認められた。また、咳をすると呼吸数が急増し、落ち着くと回復した。治験薬投与 44 日目に、持続的気道陽圧法の FiO_2 は 60%まで下げられ、高流量で継続された。治験薬投与 45 日目に、酸素療法は 50 L/min まで増量され、FiO_2 は 100%であった。胸部 X 線検査では肺水

腫が認められた。治験薬投与 46 日目に、病室での酸素が 35 L/min であったため 50 L/min まで増量された。治験薬投与 47 日目の夜間、酸素は BiPAP の人工呼吸器および鼻カニューレにより高流量投与された。pH 7.3 の高炭酸ガス血症が認められ、炭酸ガス分圧は 48 であった。頻脈が認められたものの、その他の血行動態は安定していた。血清学的検査では、サイトメガロウイルスは D-/R+であり、エプスタイン・バーウイルスは D+/R+であった。右肺尖部の軽微な気胸は安定していた。治験責任医師により、肺炎は急性病原体の培養結果がいずれも陰性で除外され、敗血症も培養結果が陰性で除外された。

治験薬投与 48 日目に、二次性肺高血圧症を伴う強皮症による末期肺疾患であると診断され、心肺バイパス下でのクラムシェル切開による両肺移植手術を受けた。処置終了時に体外式膜型人工肺を装着された。治験薬投与 49 日目に手術は完了した。同日、肺移植感染症および移植後移植片機能不全が発現した。胸部 X 線検査では、浮腫によると考えられる浸潤影が両肺に認められた。PaO_2 は 206.7、FiO_2 は 90/100 であった。治験薬投与 50 日目に、肺コンプライアンスは人工呼吸器で改善し、分泌物も有意に改善し、腸音の減弱が認められた。PaO_2 は 145、FiO_2 は 40/100 であった。カフ付き気管内チューブが交換された。治験薬投与 51 日目に、ノルエピネフリン 0.03、バソプレシン 0.04 投与下での血行動態は良好であり、クレアチニンは改善し、気管支に軽度の分泌物が認められた。PaO_2 は 131、FiO_2 は 40/90 であった。気管支鏡検査では、厚い粘液による閉塞が認められ、抜管された。治験薬投与 58 日目に、低血圧を伴う頻脈が認められ、頻脈に対し、低用量のミドドリンおよび低用量のカルベジロールの投与が開始された。治験薬投与 59 日目に、胸部 X 線検査で右気胸の悪化が認められた。治験薬投与 61 日目に右胸腔チューブが抜去され、サイトメガロウイルス／DNA が陽性であり、バルガンシクロビルが増量された。治験薬投与 65 日目に、高心拍の心房細動が発現した。治験薬投与 66 日目に退院した。退院時投薬は、イトラコナゾール、スルファメトキサゾール・トリメトプリム、バルガンシクロビル、prednisone、タクロリムス、アセトアミノフェン、アピキサバン、酸化マグネシウム、メラトニン、multivitamin、炭酸カルシウム、pantoprazole、polyethylene glycol、センノシド、ソタロールおよびトラマドールであった。

強皮症、呼吸不全、移植片機能不全、処置後感染および心房細動の転帰はいずれも未回復であった。治験責任医師および治験依頼者により、強皮症、移植片機能不全、処置後感染および心房細動と治験薬との因果関係はいずれも「関連なし」、呼吸不全と治験薬との因果関係は「関連あるかもしれない」と判断された。治験責任医師からは、原疾患が呼吸不全と関連する可能性があると報告された。

関連する非重篤な有害事象として、呼吸困難（治験薬投与 35 日目に発現）が認められた。呼吸困難と治験薬との因果関係は「関連あるかもしれない」と判断されたものの、治験薬に対する処置は要さなかった。呼吸困難の転帰は未回復であった。

重篤な強皮症および呼吸不全を理由に、治験薬投与 49 日目に治験中止された（この時点で両肺移植は既に行われていた）。

被験者番号：[redacted]（心不全、心原性ショック、呼吸不全、肺炎）

投与群	：プラセボ群
人種	：黒人またはアフリカ系アメリカ人
性別	：男性
年齢	：7[redacted] 歳
間質性肺疾患の臨床分類	：気腫合併肺線維症
既往歴	：うつ病、化学汚染物質曝露、環境曝露、高血圧、神経圧迫、白内障
合併症	：うっ血性心不全、脂質異常症、腎不全、変形性関節症、末梢血管障害、末梢性ニューロパチー、慢性閉塞性肺疾患、緑内障
投与期間中の併用治療	：ACETYLSALICYLIC ACID 、 ALBUMIN HUMAN 、 APIXABAN 、 ATORVASTATIN 、 AZITHROMYCIN 、 BISACODYL 、 BRIMONIDINE TARTRATE; TIMOLOL MALEATE 、 CALCITRIOL、CHLORHEXIDINE GLUCONATE、CLOPIDOGREL、COLECALCIFEROL、 DOBUTAMINE HYDROCHLORIDE、DOCUSATE SODIUM、FENTANYL、FUROSEMIDE、 HEPARIN SODIUM PORCINE 、 HEPARIN SODIUM; SODIUM CHLORIDE 、 INFLUENZA VACCINE 、 INSULIN LISPRO 、 IPRATROPIUM BROMIDE; SALBUTAMOL SULFATE 、 LATANOPROST 、 LEVOFLOXACIN 、 LEVOTHYROXINE SODIUM 、 LIDOCAINE 、 LOTEPREDNOL ETABONATE 、 MACROGOL 3350 、 MAGNESIUM SULFATE 、 METHYLPREDNISOLONE SODIUM SUCCINATE、METOCLOPRAMIDE HYDROCHLORIDE、 METOPROLOL TARTRATE、MIDAZOLAM、NOREPINEPHRINE BITARTRATE、OXYGEN、 PANTOPRAZOLE SODIUM SESQUIHYDRATE 、 PARACETAMOL 、 PIPERACILLIN 、 PIPERACILLIN SODIUM; TAZOBACTAM SODIUM、POTASSIUM CHLORIDE、POTASSIUM CITRATE、PREDNISONE、SALBUTAMOL、TIOTROPIUM BROMIDE、TORASEMIDE、 VANCOMYCIN HYDROCHLORIDE

経過、重篤な有害事象に対する治験責任医師／治験依頼者の見解

本被験者は、7[redacted] 歳、体重 8[redacted].1 kg の黒人男性であった。重篤な有害事象として心不全、心原性ショック（2 件）、呼吸不全および肺炎が発現した。重篤な心原性ショック（2 件目）、呼吸不全および肺炎の転帰は死亡であった。

ベースラインの 6 分間歩行距離は 183 m であった。重篤な有害事象に関連する既往歴・合併症は、うっ血性心不全、慢性閉塞性肺疾患、うつ病、脂質異常症、環境曝露、化学汚染物質曝露、緑内障、高血圧、神経圧迫、末梢性ニューロパチー、変形性関節症、末梢血管障害および腎不全であった。

治験薬投与 38 日目（治験薬投与 39 日目に重篤と判断）に、重篤な心不全が発現した。発現時における治験薬の用法・用量は、1 回 12 吸入 1 日 4 回であった。治験薬投与 39 日目（同日に重篤と判断）に、重篤な心原性ショック（1 件目）が発現した。発現時における治験薬の用法・用量は、1 回 12 吸入 1 日 2 回であった。本被験者は、呼吸困難の増悪、呼吸窮迫の悪化、低体温、非代償性うっ血性心不全に伴う非代償性低酸素血症、および市中肺炎の疑いで救急救命室に入院した。フロセミドが静脈内投与された。また、右心不全を伴う心原性ショックによる低血圧、左室拡張不全および重度の肺高血圧症を認めた。血圧維持のため、注意深く腎機能を観察しながら昇圧剤の投与が開始された。市中肺炎に対する抗生物質の投与を終了した。理学療法に対する忍容性は良好であった。軽微な湿性咳嗽を認め、低酸素血症の悪化を伴う非代償性うっ血性心不全により、BNP 濃度の上昇も認めた。低血圧も有していた。また、レボフロキサシンを必要とした。発熱、悪寒および胸痛は認めなかった。自宅では、酸素が 4 L/min の高流量投与されており、低酸素血症であった。本被験者からの衰弱の訴えがあった。胸痛は本質的に非胸膜性であった。有意な湿性咳嗽、悪心、嘔吐および失神は認めなかった。ノルエピネフリンが投与された。肺の聴診では断続性ラ音を認め、低音性連続性ラ音は認めなかった。四肢に 1+ の浮腫が認められた。酸素飽和度は 80%台、体温は 100.7（単位不明）であった。器官別の診察の結果、呼吸困難および湿性咳嗽を認めた。白血球数の上昇は認めなかった。臨床検査では、ヘモグロビンが 15 g/dL、ナトリウムが 134 mmol/L（基準値：136～145 mmol/L）、カリウムが 4.0 mmol/L（基準値：3.5～5.1 mmol/L）、血液尿素窒素が 43 mg/dL（基準値：6.0～20.0 mg/dL）、クレアチニンが 2.12 mg/dL（基準値：0.70～1.20 mg/dL）、クロールが 99 mmol/L（基準値：98～107 mmol/L）、乳酸が 2.3、アニオンギャップが 20 mmol/L（基準値：10～20 mmol/L）、BNP が 2880 pg/mL（基準値：0～99.99 pg/mL）およびトロポニンが 0.300 ng/mL 未満（基準値：0.00～0.30 ng/mL）であった。代謝性アシドーシスを認め、トロポニン値の上昇は認めなかった。胸部 X 線検査（2 方向）では、両側の斑状肺胞気腔陰影の変化は認めなかったが、慢性肺疾患によるものであるのか、別の異常陰影であるのかは不明であった。また、肺血管陰影の増加を認めた一方、肉眼では肺浸潤を認めなかった。うっ血性心不全を認め、断続性ラ音が確認された。弱い利尿剤とともに昇圧剤が投与された。肺炎の可能性もあったが、有意な咳嗽および白血球増加症の症状は認められなかった。救急救命室で広域抗生物質の投与が継続された。本被験者は、この 1 年間で複数回入院し、治験薬投与 32 日目に胸部 X 線検査が実施されていたが、その結果は提供されなかった。盲検下で治験薬の投与が再開された。治験薬投与 48 日目に心不全、治験薬投与 40 日目に心原性ショックが回復した。これらの事象に対し、治験薬が投与中断された。治験責任医師により、心不全と治験薬との因果関係は「関連あるかもしれない」、心原性ショックと治験薬との因果関係は「関連なし」と判断された。治験責任医師からは、合併症も関連する可能性があると報告された。

治験薬投与 91 日目（同日に重篤と判断）に重篤な心原性ショック（2 件目）および呼吸不全が発現した。治験薬は、発現時の朝に 12 吸入投与された。治験薬投与 92 日目（同日に重篤と判断）の治験薬が投与されていない間に、重篤な肺炎が発現した（治験薬は入院に伴い投与中断）。本被験者は、治験薬投与 91 日目に、精神状態の変化および重大な呼吸器系の問題を呈して、救急救命室に来院した。医院からの車での移動中に酸素が無くなり、意識消失と脈拍消失の状態となった。自宅に酸素の予備がなく、傾眠傾向となり、精神状態に変化を認め、また、重大な呼吸器系の問題を抱えていた。救急サービスが到着した時点では、精神状態の変化を伴う重度の低酸素血症により、無反応であった。至急酸素を供給する必要があり、救急救命室に移動したものの、呼吸状態が悪化し続けたため、挿管した。挿管および心肺蘇生を含む二次救命措置が行われ、反応が認められた。胸部 X 線検査および臨床検査から、肺炎による呼吸不全、敗血症および心原性ショックに至った可能性が高いと考えられた。人工呼吸器が装着された。フェンタニルおよび Versed（ミダゾラム）により鎮静した。胸痛は認めなかった一方、息切れを認めた。循環器科に相談したところ、クレアチニンが 1.9 mg/dL であり、慢性腎不全が急性増悪していることが判明した。積極的に利尿剤が投与された後、血圧が 83/64 mmHg と低血圧を呈したため、ノルエピネフリンやドブタミンの昇圧剤が投与された。経験的にピペラシリンとタゾバクタムが静脈内投与された。高流量酸素、高い呼気終末陽圧、持続的な人工呼吸補助を必要とした。挿管後、低血圧が発現したため、ドパミンや Lavished を含む複数の昇圧剤の投与を要し、集中治療室に搬送された。慢性低酸素血症性呼吸不全の急性増悪および脳症を認め、集中治療室に入院し、挿管および心電図検査が行われた。病状について家族と繰り返し話し合いが行われたが、本被験者の妻は、断固として長期ケアを含む延命措置を希望した。本被験者の改善は最小限であった。入院時の診断は、健康管理に関連した肺炎、挿管および人工呼吸補助を必要とする慢性呼吸不全の急性増悪、肺水腫を伴う慢性左室収縮期および拡張期機能不全の急性増悪、心原性ショックを伴う重度の慢性肺高血圧症、慢性閉塞性肺疾患／肺気腫の進行、アスベスト曝露が原因の可能性が高い肺線維症を伴う慢性拘束性肺機能障害、慢性腎臓病、心肺蘇生法を必要とする心停止後の状態、挿管、急性脳症などであった。

治験薬投与 95 日目に、低用量ドブタミンが点滴静注された。低用量メトプロロールの静脈内投与により、心室性不整脈が改善した。血行動態は安定しており、十分な尿量で良好に潅流していた。SpO_2 は 95%であり、FiO_2 の必要量は 45%まで減少した。経口で栄養摂取し、比較的安定した状態を維持していた。レボフロキサシンは中止されていたが、ドブタミンが投与されていた。収縮期血圧は概ね 100 mmHg 超を維持していた。人工呼吸器は継続されており、鎮静状態であった。換気回数は 22、FiO_2 は 55%、呼気終末陽圧は 10 であった。タゾバクタム／ピペラシリンが静脈内投与された。白血球数の上昇を認め、喀痰グラム染色では、*Klebsiella*、*Acinetobacter*、*Morganella morganii* を含む複数の微生物が検出され、タゾバクタム／ピペラシリンに対する感性が認められた。頻脈となり、心蘇生が開始された。家族が蘇生処置を行わないことに同意したため、治験薬投与 96 日目に死亡し、治験薬が投与中止された。治験責任医師により、心原性ショック、呼吸不全および肺炎と治験薬との因果関係はいずれも「関連なし」と判断された。治験責任医師からは、合併症および原疾患が関連する可能性があると報告された。

治験薬投与 91 日目には、非重篤な肺水腫も発現していた。肺水腫と治験薬との因果関係は「関連なし」と判断された。肺水腫の転帰は未回復であった。肺水腫に対し、治験薬が投与中止された。

関連する非重篤な有害事象として、肺炎（治験薬投与 39 日目に発現）が認められた。肺炎と治験薬との因果関係は「関連なし」と判断されたものの、肺炎に対し、治験薬が投与中断された。また、タゾバクタム／ピペラシリン、アジスロマイシンおよびバンコマイシンが投与された。肺炎は治験薬投与 48 日目に回復した。

被験者番号：[redacted]（うっ血性心不全、急性腎障害、凝血異常、徐脈）

投与群	：プラセボ群
人種	：白人
性別	：男性
年齢	：7[redacted] 歳
間質性肺疾患の臨床分類	：気腫合併肺線維症
既往歴	：うつ病、腎結石症、虫垂切除、皮膚新生物切除
合併症	：うっ血性心不全、悪寒、冠動脈硬化症、関節炎、関節痛、季節性アレルギー、筋痙縮、結合組織障害、血管デバイス使用者、呼吸困難、高脂血症、心房細動、睡眠時無呼吸症候群、声帯麻痺、前立腺腫大、僧帽弁狭窄症、僧帽弁疾患、低血圧、背部痛、貧血、末梢性浮腫、慢性腎臓病、慢性閉塞性肺疾患
投与期間中の併用治療	：ALLOPURINOL 、 ASCORBIC ACID; BETACAROTENE; BIOTIN; CALCIUM; CHLORINE; CHROMIUM; COPPER; CYANOCOBALAMIN; DL-ALPHA TOCOPHERYL ACETATE; FOLIC ACID; IODINE; MAGNESIUM; MANGANESE; MOLYBDENUM; NICKEL; NICOTINAMIDE; PANTOTHENIC 、 ATORVASTATIN 、 ATROPINE 、 AZITHROMYCIN 、 BECLOMETASONE DIPROPIONATE 、 BENZONATATE 、 BISOPROLOL 、 BUMETANIDE 、 CETIRIZINE HYDROCHLORIDE 、 CHONDROITIN SULFATE SODIUM; GLUCOSAMINE HYDROCHLORIDE、DOPAMINE、FUROSEMIDE、IPRATROPIUM BROMIDE; SALBUTAMOL SULFATE、LORAZEPAM、METOLAZONE、MORPHINE、OLOPATADINE、OMEGA-3 FATTY ACIDS、OXYGEN、PANCREATIN、PARACETAMOL、PIPERACILLIN SODIUM; TAZOBACTAM SODIUM、PLASMA、SALBUTAMOL SULFATE、TAMSULOSIN、TIOTROPIUM BROMIDE、TORASEMIDE、VANCOMYCIN、VITAMIN K NOS、WARFARIN SODIUM

経過、重篤な有害事象に対する治験責任医師／治験依頼者の見解

本被験者は、7[redacted] 歳、体重 8[redacted].0 kg の白人男性であった。重篤な有害事象としてうっ血性心不全、急性腎障害、凝血異常および徐脈が発現した。重篤な急性腎障害の転帰は死亡であった。

ベースラインの 6 分間歩行距離は 198 m であった。重篤な有害事象に関連する既往歴・合併症は、貧血、冠動脈硬化症、関節炎、心房細動、背部痛、うっ血性心不全、慢性腎臓病、慢性閉塞性肺疾患、結合組織障害、うつ病、高脂血症、低血圧、僧帽弁疾患、腎結石症、末梢性浮腫、前立腺腫大、季節性アレルギー、皮膚新生物切除、睡眠時無呼吸症候群および声帯麻痺であった。

治験薬投与 67 日目（同日に重篤と判断）に、重篤なうっ血性心不全および急性腎障害が発現した。発現時における治験薬の用法・用量は、1 回 12 吸入 1 日 4 回であった。同日、右下肢の腫脹増悪、腎機能の悪化、咳嗽の重度の発作を訴え、急性腎不全およびうっ血性心不全のため入院した。治験薬は、同日、1 回 12 吸入を 2 回、6 吸入を 1 回投与された後、急性腎障害に対し投与中止された。入院中の臨床検査では、トロポニンが 0.62 ng/mL、0.54 ng/mL および 0.39 ng/mL（基準値：0.00～0.05 ng/mL）、BNP が 1384 pg/mL、プロトロンビン時間が 46.3 秒（基準値：11.5～14.6 秒）、血液尿素窒素/クレアチニン比が 33.1（基準値：7.3～21.7）、血液尿素窒素が 141 mg/dL（基準値：7～25 mg/dL）、クレアチニンが 4.26 mg/dL（基準値：0.70～1.30 mg/dL）、糸球体濾過量が 14 mL/min/SA ならびに総ビリルビンが 1.5 mg/dL（基準値：0.3～1.0 mg/dL）であった。CT では、結節性肝硬変、軽度の腹水、左肺底部に浸潤を伴う軽度の全身浮腫が認められた。治験薬投与 70 日目（治験薬投与中止後）に重篤な凝血異常、治験薬投与 72 日目（治験薬投与中止後）に重篤な徐脈が発現した。フロセミド、ビタミン K、新鮮凍結血漿、トラセミド、albuterol、イプラトロピウム、ドパミン、アトロピン、モルヒネおよびロラゼパムが投与された。治験薬投与 73 日目にホスピスに入院した。急性腎障害のため、治験薬投与 74 日目に死亡した。病理解剖は行われなかった。治験責任医師により、急性腎障害、徐脈および凝固異常と治験薬との因果関係はいずれも「関連なし」、うっ血性心不全と治験薬との因果関係は「関連あるかもしれない」と判断された。また、合併症も関連する可能性があると報告された。

関連する非重篤な有害事象として、咳嗽（治験薬投与 4 日目に発現）、肺炎（治験薬投与 67 日目に発現）、肺臓炎（治験薬投与 67 日目に発現）、呼吸不全（治験薬投与 70 日目に発現）が認められた。咳嗽、肺炎、肺臓炎および呼吸不全と治験薬との因果関係はいずれも「関連あるかもしれない」と判断された。咳嗽、肺臓炎および呼吸不全については、治験薬に対する処置を要さなかったが、肺炎に対し、治験薬が投与中断された。呼吸不全に対し、酸素が投与された。咳嗽に対し、benzonatate が投与された。肺炎に対し、タゾバクタム／ピペラシリン、アジスロマイシン、バンコマイシンが投与された。咳嗽、肺炎、肺臓炎および呼吸不全の転帰はいずれも未回復であった。

2.7.6.2 国内第 II/III 相試験（試験番号 MD711201）（資料番号 5.3.5.2.2、評価資料）

2.7.6.2.1 試験方法の概略

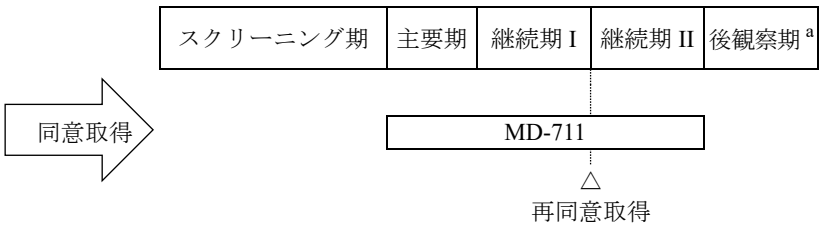
試験方法の概略を表 2.7.6.2-1 に、試験スケジュールを表 2.7.6.2-2 に示した。

表 2.7.6.2-1 試験方法の概略

項目	内容
目的	間質性肺疾患（気腫合併肺線維症［CPFE］を含む）に伴う肺高血圧症患者において MD-711 を 16 週間投与したときの有効性、MD-711 を 52 週間投与したときの安全性、および MD-711 を投与したときの薬物動態を検討した。
実施国・医療機関数	日本・17 医療機関
公表論文	なし
治験期間	2021 年 7 月 27 日（最初の被験者の同意取得日） ～継続中（本承認事項一部変更申請の承認時まで）
開発のフェーズ	第 II/III 相
治験デザイン	多施設共同、非盲検、非対照試験
被験者数（計画時）	治験薬投与例として 20 例 ［設定根拠］ 被験者数は有効性評価および安全性評価の観点から検討し、治験薬投与例として 20 例と設定した。 有効性評価に必要な被験者数の検討にあたり、MD-711 を 16 週間投与された被験者において期待される治療効果として、間質性肺疾患（CPFE を含む）に伴う肺高血圧症と同様に第 3 群肺高血圧症の臨床分類の一つである慢性閉塞性肺疾患に伴う肺高血圧症患者を対象としたレジストリー（ASPIRE）で「WHO 機能分類が改善または PVR が 20%以上改善した被験者」（レスポンダー群）の非レスポンダー群に対する生存率の有意な改善が認められたこと [2]、および間質性肺疾患に伴う肺高血圧症患者を対象としたボセンタンの海外第 IV 相試験（BPHIT 試験）における主要評価項目が「投与開始後 16 週における肺血管抵抗係数（以下、PVRI）がベースラインから 20%以上改善した被験者の割合」であったことを参考に [3]、PVRI の変化率を−20.0%と仮定した。MD-711 を 16 週間投与された被験者において期待される治療効果を確認するための閾値として、間質性肺疾患（CPFE を含む）に伴う肺高血圧症患者では無治療の場合 PVRI が経時的に悪化すると想定されること、本治験は非盲検非対照試験として実施することから、PVRI の変化率を BPHIT 試験におけるプラセボ群の成績である+7%と仮定した [3]。16 週時における PVRI の欠測割合は、RIN-PH-201 試験［資料番号 5.3.5.1.1］の有効性の主要評価を参考に 25%と仮定し、主要な解析における PVRI の変化率の欠測値は閾値である+7%として扱うこととした。標準偏差は、間質性肺疾患（CPFE を含む）に伴う肺高血圧症と肺高血圧症の臨床像が同様である PAH 患者を対象とした、MD-711 と同様に PGI_2 誘導体の吸入剤であるイロプロストの国内第 III 相試験（15503 試験）の 12 週時における PVRI の変化率（平均値 ± 標準偏差）が −22.04 ± 19.99%であることを参考に [4]、20.0%と仮定した。以上の前提で第一種過誤を両側 5%、仮定した 16 週時における PVRI の変化率が+7%未満となる検出力を 90%として必要な症例数を算出した結果、13 例であった。 安全性評価に必要な被験者数は、本邦の間質性肺疾患（CPFE を含む）に伴う肺高血圧症患者は限られることから、実施可能性調査の結果を踏まえ 20 例と算出した。 本治験の被験者数を治験薬投与例として 20 例と設定した場合、本治験と RIN-PH-201 試験の成績の類似性を評価して RIN-PH-201 試験の成績の利用可能性を説明することが可能と判断した。

項目	内容
治験薬、用法・用量	［治験薬］ 被験薬：MD-711 1 アンプルに 0.6 mg/mL トレプロスチニルを 2.9 mL 封入 ［用法・用量］ TD-300/J ネブライザの使用： 治験薬の投与には、TD-300/J ネブライザを使用した。 投与開始時： トレプロスチニルとして 1 回 18 μg（3 吸入）を 1 日 4 回投与する。投与間隔は約 4 時間とした。1 回量として 18 μg（3 吸入）を投与後に被験者の忍容性に問題があると治験責任（分担）医師が判断した場合、1 回量として 6 μg（1 吸入）または 12 μg（2 吸入）に減量した。減量後の用量においても被験者の忍容性に問題があると治験責任（分担）医師が判断した場合、治験薬の投与を中止した。 増量および用量の維持 被験者の忍容性に問題がないと治験責任（分担）医師が判断した場合、最高用量である 1 回 72 μg（12 吸入）1 日 4 回投与まで漸増し、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 6 μg（1 吸入）ずつ行った。 忍容性確認は原則として被験者を来院させた上で行うこととした。ただし、頻回の来院が被験者にとって負荷を与える可能性もあることから、電話またはオンライン診療を用いた忍容性確認が可能と治験責任（分担）医師が判断した場合、電話またはオンライン診療を用いることを許容した。 減量および減量後の増量 治験期間を通じて、忍容性に問題があると治験責任（分担）医師が判断した場合、1 回量を減量した。 減量の理由が解消され、治験責任（分担）医師が増量が適切と判断した場合、減量前の用量を超えない範囲で増量した。ただし、治験責任（分担）医師は被験者を来院させた上で増量の可否を判断した。当該増量後、減量前の用量を超えて再増量する場合、「増量および用量の維持」に従って増量した。
主な組入れ基準	選択基準： （1）ベースラインにおける胸部高分解能コンピュータ断層撮影（以下、HRCT）でびまん性実質性肺疾患を有し、かつ再改訂版肺高血圧症臨床分類 第 3 群のうち、以下の疾患に伴う肺高血圧症に該当すると治験責任（分担）医師が判断した患者 ・間質性肺疾患 ・拘束性と閉塞性の混合障害を伴う他の肺疾患 （気腫合併肺線維症［CPFE］） （2）同意取得日の年齢が 18 歳以上 80 歳以下の男女。ただし、妊娠する可能性のある女性については、ベースラインにおける妊娠検査結果が陰性であり、治験参加期間中において確実な避妊方法を用いて避妊することに同意した患者とする （3）ベースラインにおける右心カテーテル検査により測定した安静時の血行動態の値が以下をすべて満たす患者 ・mean PAP が 25 mmHg 以上 ・PAWP が 15 mmHg 以下 ・PVR が 3 Wood 単位（240 dyn･sec/cm^5）超

項目	内容
	(4) ベースラインにおける 6 分間歩行距離が 100 m 以上の患者 (5) ベースラインにおける右心カテーテル検査により測定した安静時の PVR と、ベースラインの右心カテーテル検査実施日から起算して過去 14 日以上かつ過去 60 日間以内に実施した右心カテーテル検査により測定した安静時の PVR を比較し、変動が±20%未満かつ±3 Wood 単位未満であり肺高血圧症の病態が安定していると治験責任（分担）医師が判断した患者。当該期間に右心カテーテル検査を実施していない場合、ベースラインに心臓超音波検査を実施し測定した三尖弁圧較差（以下、TRPG）と、ベースラインの心臓超音波検査実施日から起算して過去 14 日以上かつ過去 60 日間以内に実施した心臓超音波検査により測定した TRPG を比較し、変動が±20%未満かつ±15 mmHg 未満であり肺高血圧症の病態が安定していると治験責任（分担）医師が判断した患者 (6) ベースラインにおける胸部 X 線検査の所見と、ベースラインの胸部 X 線検査実施日から起算して過去 30 日以上前に実施した胸部 X 線検査の所見を比較し、両側性すりガラス影および浸潤影の程度に著変がなく、間質性肺疾患（CPFE を含む）の病態が改善傾向または悪化傾向にないと治験責任（分担）医師が判断した患者
併用治療	併用禁止薬 - MD-711 以外の治験薬 ● スクリーニング期、主要期、継続期 I・II および後観察期に投与することを禁止 - PGI_2 誘導体製剤、PGI_2 製剤、PGI_2 受容体作動薬 ● ベースラインから起算して過去 60 日以内、主要期および継続期 I・II に投与することを禁止 - クロピドグレル硫酸塩、デフェラシロクス、リファンピシン ● 主要期および継続期 I・II に投与することを禁止 - エンドセリン受容体拮抗薬、ホスホジエステラーゼ 5 阻害薬、可溶性グアニル酸シクラーゼ刺激薬 ● ベースラインから起算して過去 60 日以内および主要期に投与することを禁止 - 免疫抑制剤（静脈内、皮下） ● ベースラインから起算して過去 30 日以内および主要期に投与することを禁止 併用許容薬（ベースラインから起算して過去 30 日以内、主要期） - ピルフェニドン、ニンテダニブエタンスルホン酸塩、免疫抑制剤（経口） ● 新規開始、中止または用法・用量を変更しないこと - 副腎皮質ホルモン製剤（経口、静脈内、関節内、硬膜外） ● プレドニゾロン 1 日 20 mg 相当を超えない量であること 併用許容療法（ベースラインから起算して過去 12 週間以内、主要期） - 呼吸リハビリテーション ● 新規開始しないこと 長期酸素療法（在宅酸素療法） ● ベースラインの用量が 10 L/min を超えていないこと ● 16 週時における「治験薬投与前」の血行動態パラメータ測定 2 時間前から「治験薬投与後 30 分」の血行動態パラメータ測定終了までの期間は、使用条件・用量をベースラインの右心カテーテル検査実施日と同一とすること ● 各評価時期における 6 分間歩行試験実施 10 分前から 6 分間歩行試験終了までの期間は、使用条件・用量をベースラインの 6 分間歩行試験実施日と同一とすること

項目	内容
治験参加期間	スクリーニング期 ：14 日間 主要期 ：16 週間 継続期 I ：36 週間 継続期 II ：本承認事項一部変更申請の承認時まで 後観察期 [a] ：2 週間  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）のみ実施する。
評価基準	［有効性］ 主要エンドポイント： - 16 週時における PVRI のベースラインからの変化率 - 16 週時におけるピーク時 6 分間歩行距離のベースラインからの変化量 副次エンドポイント： - 16 週時における PVRI 以外の血行動態パラメータのベースラインからの変化率 - 16 週時における血行動態パラメータのベースラインからの変化量 - 4 週時、8 週時、12 週時、24 週時、32 週時、40 週時および 52 週時におけるピーク時 6 分間歩行距離のベースラインからの変化量 - 16 週時におけるトラフ時 6 分間歩行距離のベースラインからの変化量 - 8 週時、16 週時および 52 週時における NT-proBNP 濃度のベースラインからの変化量 - 8 週時、16 週時、24 週時、32 週時、40 週時および 52 週時における WHO 機能分類のベースラインからの変化 - 16 週時および 52 週時における QOL（SGRQ）のベースラインからの変化量 - 16 週時および 52 週時における QOL（EQ-5D-5L）のベースラインからの変化量 - 4 週時、8 週時、12 週時、16 週時、24 週時、32 週時、40 週時および 52 週時における DSP のベースラインからの変化量 - 以下に定義する臨床症状悪化までの時間 ● 死亡（原因は問わない） ● 心肺症状悪化のための入院 ● 肺移植 ● 間質性肺疾患（CPFE を含む）または肺高血圧症の悪化に伴い、6 分間歩行距離が 2 回連続 [a] でベースラインから 15%を超えて短縮した場合 a：2 回目の 6 分間歩行試験は 1 回目の翌日以降に実施されたものに限る。 - 間質性肺疾患増悪（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）までの時間 ［安全性］ 副次エンドポイント： - 有害事象 - 一般臨床検査 - 標準 12 誘導心電図

<table>
<tr><th>項目</th><th>内容</th></tr>
<tr><td></td><td>- バイタルサイン（収縮期血圧、拡張期血圧、脈拍数）
- SpO_2
- 酸素投与量
- 呼吸機能検査（FEV_1、FVC、TLC、DL_{CO}、DL_{CO}/肺胞換気量［以下、V_A］）
- 動脈血液ガス分析（動脈血酸素飽和度［以下、SaO_2］、PaO_2、$PaCO_2$）
- 胸部 X 線検査
- 体重
- 心肺症状悪化のための入院

［薬物動態］
副次エンドポイント：
- 16 週時における血漿中トレプロスチニル濃度の時間推移
- 16 週時における薬物動態パラメータ</td></tr>
<tr><td>解析手法</td><td>［有効性］
主要な解析対象集団は FAS とした。

以下の有効性の解析を実施した。
主要エンドポイント：
（1）16 週時における PVRI の変化率に関する主要な解析
16 週時における PVRI の変化率について、平均値および両側 95%信頼区間を算出した。両側 95%信頼区間の上限が閾値+7%を下回った場合、MD-711 の有効性が確認されたと判断した。PVRI の値は、16 週時における治験薬投与後 15 分または 30 分の測定値のうち、最良の値を採用した。なお、中間事象の発現等によりデータが欠測した場合、次の表に従って補完を行った。

16 週時における PVRI の変化率の欠測データの取り扱い
<table><tr><th>主要期のデータ</th><th>欠測に至った理由</th><th>欠測値の補完方法</th></tr><tr><td>なし</td><td>－</td><td>+7%</td></tr><tr><td rowspan="2">あり</td><td>・主要期における中止基準「有害事象が発現し、治験継続が困難と治験責任（分担）医師が判断した場合、または有害事象を理由に被験者が治験の中止を希望した場合」に該当する事象が起き、かつ当該有害事象の転帰が「死亡」の場合
・主要期における中止基準「有害事象が発現し、治験継続が困難と治験責任（分担）医師が判断した場合、または有害事象を理由に被験者が治験の中止を希望した場合」に該当する事象が起き、かつ当該有害事象が間質性肺疾患（CPFE を含む）または肺高血圧症の悪化に伴って発現した事象の場合</td><td>+7%</td></tr><tr><td>上記以外</td><td>LOCF 法</td></tr></table>
（2）16 週時におけるピーク時 6 分間歩行距離の変化量に関する主要な解析
16 週時におけるピーク時 6 分間歩行距離の変化量について、中央値および両側 95%信頼区間を算出した。算出した中央値および両側 95%信頼区間を RIN-PH-201 試験における MD-711 群の中央値［両側 95%信頼区間］である+6.0 m［0.0, 14.0 m］と比較することにより、本治験と RIN-PH-201 試験の成績の類似性を確認した。なお、中間事象の発現等によりデータが欠測した場合、次の表に従って補完を行った。</td></tr>
</table>

<table>
<tr><th>項目</th><th>内容</th></tr>
<tr><td></td><td>
16 週時におけるピーク時 6 分間歩行距離の変化量の欠測データの取り扱い
<table>
<tr><th>欠測に至った理由</th><th>欠測値の補完方法</th></tr>
<tr><td>6 分間歩行試験未実施の理由が死亡、または間質性肺疾患（CPFE を含む）もしくは肺高血圧症の悪化に伴うものである場合</td><td>16 週時におけるピーク時 6 分間歩行距離を「0 m」</td></tr>
<tr><td>上記以外</td><td>LOCF 法 [a]</td></tr>
</table>
a：代入可能なデータがない場合、BOCF 法

［安全性］
解析対象集団は安全性解析対象集団とした。
有害事象の集計は、治験薬投与開始以降に発現した有害事象を対象に、MedDRA/J の基本語（PT）を用いて行った。

［薬物動態］
解析対象集団は薬物動態解析対象集団とした。

以下の薬物動態の解析を実施した。
ベースラインおよび 16 週時における血漿中トレプロスチニル濃度の時点ごとの要約統計量を算出するとともに、16 週時における時間推移のプロットを作成した。
16 週時における薬物動態パラメータの要約統計量を算出した。
</td></tr>
</table>

表 2.7.6.2-2 観察・検査および評価スケジュール

	スクリーニング期		主要期						継続期 I									継続期 II				後観察期
		ベースライン	投与開始時	2週時	4週時	8週時	12週時	16週時または中止時	20週時	24週時	28週時	32週時	36週時	40週時	44週時	48週時	52週時または中止時	52[a]+4×(3n-2)週時	52[a]+4×(3n-1)週時	52[a]+4×3n週時または中止時		後観察終了時または中止時
同意取得	○																○					
選択基準・除外基準		○																				
被験者背景		○																				
体重		○						○	○	○		○		○			○			○		
右心カテーテル検査		○						○[b]									○[c]			○[c]		
心臓超音波検査(任意)		○[d]						○									○			○		
6 分間歩行試験(ピーク時)[e]		○[g]			○	○	○	○[h]		○		○		○			○					
6 分間歩行試験(トラフ時)[f]								○[h]														
WHO 機能分類		○				○		○		○		○		○			○			○		
QOL(SGRQ)		○						○									○					
QOL(EQ-5D-5L)		○						○									○			○		
臨床症状悪化			○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○		
間質性肺疾患増悪			○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○		
NT-proBNP 濃度		○				○		○									○					
一般臨床検査		○		○		○		○	○	○		○		○			○			○		
妊娠検査[i]		○						○		○		○		○			○			○		
座位血圧(収縮期・拡張期)		○	○[j]	○	○	○	○	○	○	○		○		○			○			○		
SpO_2		○[k]	○[j]	○	○[k]	○[k]	○[k]	○[k]	○	○[k]		○[k]		○[k]			○[k]			○		
脈拍数		○[l]	○[j]	○	○[l]	○[l]	○[l]	○[l]	○	○[l]		○[l]		○[l]			○[l]			○		
胸部 HRCT		○																				
胸部 X 線検査		○						○									○			○		
呼吸機能検査		○				○		○		○							○					
動脈血液ガス分析		○						○									○					
標準 12 誘導心電図		○						○									○			○		
薬物動態評価用採血		○						○[m]														
有害事象			○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	
心肺症状悪化のための入院			○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○		
併用治療		○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	
吸入手技指導・確認		○	○	○	○	○	○	○	○	○		○		○			○			○		
治験薬投与			<																	>		
忍容性確認[n]			<																	>		

28 週時、36 週時、44 週時、48 週時、52+4×(3n-2)週時および 52+4×(3n-1)週時は、被験者の安全性に問題がなく、来院が被験者にとって過度の負担になると治験責任（分担）医師が判断した場合、電話またはオンライン診療による確認に変更できる。

a：n=1、2、3、…とし、12 週ごとに繰り返す。

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

c：治験責任(分担)医師が必要と判断した場合のみ実施する。

d：ベースラインの右心カテーテル検査実施日から起算して過去 14 日以上かつ過去 60 日間以内に右心カテーテル検査を実施していない場合必ず実施し、TRPG および治験責任(分担)医師が必要と判断した項目を測定する。

e：治験薬投与後 10～60 分に実施する。

f：直前の治験薬投与から 4 時間以上経過後に実施する。

g：被験者が実施医療機関での実施経験を有さない場合、同意取得後、かつベースラインの 6 分間歩行試験実施日の前日までに少なくとも 1 回練習を実施する。

h：6 分間歩行試験(トラフ時)を実施した翌日以降に 6 分間歩行試験(ピーク時)を実施する。

i：妊娠する可能性のある女性のみ実施する。

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

k：6 分間歩行試験実施前 30 分以内、6 分間歩行試験実施中および 6 分間歩行試験実施後 30 分以内の 3 時点実施する。

l：6 分間歩行試験実施前 30 分以内および 6 分間歩行試験実施後 30 分以内の 2 時点実施する。

m：治験薬投与前(直前の治験薬投与から 4 時間以上経過後)、治験薬投与後 5 分、10 分、15 分、30 分、60 分、120 分および 240 分の合計 8 時点実施する。

n：主要期では原則 1 週間に 1 回以上実施する。

Source：資料番号 5.3.5.2.2 表 9.5-1 を改変

2.7.6.2.2 結果の要約

本 2.7.6.2.2 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示した。

2.7.6.2.2.1 対象被験者

2.7.6.2.2.1.1 被験者の内訳

本治験に症例登録された被験者の内訳を表 2.7.6.2-3 に示した。

登録例は 20 例であり、全例に治験薬が投与された。治験薬投与例のうち、18 例が主要期を完了し、2 例が主要期投与を中止した。主要期完了例 18 例のうち、16 例が継続期 I を完了し、2 例が継続期 I 投与を中止した。なお、継続期 I 完了例の 16 例全例が継続期 II への移行について再同意し、継続期 II 投与を中止した 2 例を除く 14 例が継続期 II を継続中である。

主要期投与中止例は 2 例であり、中止理由はいずれも「有害事象」（呼吸困難および咳嗽［1 例］、肺炎［1 例］）であった。継続期 I 投与中止例は 2 例であり、中止理由はそれぞれ「有害事象」（呼吸困難）および「被験者都合」であった。

表 2.7.6.2-3 治験における被験者構成（登録例）

	全体
	例数
登録例	20
主要期完了例	18
主要期投与中止例	2
(1) 選択・除外基準	0
(2) 有害事象	2
(3) 被験者都合	0
(4) 併用禁止薬	0
(5) 併用許容薬・療法	0
(6) その他	0
継続期 I 完了例	16
継続期 I 投与中止例	2
(1) 選択・除外基準	0
(2) 有害事象	1
(3) 被験者都合	1
(4) 併用禁止薬	0
(5) その他	0

Source：資料番号 5.3.5.2.2 表 10.1-1

2.7.6.2.2.1.2 治験実施計画書からの逸脱

本治験で認められた治験実施計画書からの重要な逸脱の内訳を表 2.7.6.2-4 に示した。

本治験に症例登録された被験者（登録例）において、重要な逸脱は 5 例 8 件認められた。

主要期に認められた重要な逸脱は 3 例 3 件であった。逸脱の区分は（4）「禁止されている併用療法を行った場合」が 1 例 1 件、（5）「主要項目の検査・観察・評価を実施しなかった場合」が 2 例 2 件であり、詳細を以下に示した。

- （4）「禁止されている併用療法を行った場合」（1 例）
  - 16 週時において、「治験薬投与前」の血行動態パラメータ測定 2 時間前から「治験薬投与後 30 分」の血行動態パラメータ測定終了までの期間、長期酸素療法（在宅酸素療法）の使用条件・用量をベースラインの右心カテーテル検査実施日と同一としなかった（1 件）
- （5）「主要項目の検査・観察・評価を実施しなかった場合」（2 例）
  - 16 週時において、ピーク時 6 分間歩行距離、6 分間歩行試験（ピーク時）実施前後 30 分以内の脈拍数および SpO_2 ならびに 6 分間歩行試験（ピーク時）実施中の SpO_2 を欠測した（1 件）
  - 16 週時において、治験薬投与前、治験薬投与後 15 分および 30 分の血行動態パラメータ、ピーク時 6 分間歩行距離、トラフ時 6 分間歩行距離、6 分間歩行試験（ピーク時）実施前 30 分以内の脈拍数および SpO_2、6 分間歩行試験（ピーク時、トラフ時）実施中の SpO_2、6 分間歩行試験（ピーク時、トラフ時）実施後 30 分以内の脈拍数および SpO_2 ならびに FEV_1、FVC、TLC、DL_{CO} および DL_{CO}/V_A の測定値および%予測値を欠測した（1 件）

継続期 I に認められた重要な逸脱は 3 例 5 件であった。逸脱の区分は（4）「禁止されている併用療法を行った場合」が 1 例 2 件、（6）「その他、重要な問題があった場合」が 2 例 3 件であり、詳細を以下に示した。

- （4）「禁止されている併用療法を行った場合」（1 例）
  - 24 週時において、6 分間歩行試験実施 10 分前から 6 分間歩行試験終了までの期間、長期酸素療法（在宅酸素療法）の使用条件・用量をベースラインの 6 分間歩行試験実施日と同一としなかった（1 件）
  - 32 週時において、6 分間歩行試験実施 10 分前から 6 分間歩行試験終了までの期間、長期酸素療法（在宅酸素療法）の使用条件・用量をベースラインの 6 分間歩行試験実施日と同一としなかった（1 件）
- （6）「その他、重要な問題があった場合」（2 例）
  - 他治験の治験薬（本治験の治験薬と同一剤型・含量）を被験者に交付した（1 件）
  - 前述の他治験の治験薬（本治験の治験薬と同一剤型・含量）を投与した（1 件）
  - 重篤な有害事象の発現から 24 時間以内に、治験責任医師が治験依頼者に重篤な有害事象の発現を連絡しなかった（1 件）

その他、症例登録に至らなかった被験者において、重要な逸脱が 1 例 1 件認められ、逸脱の区分は（6）「その他、重要な問題があった場合」（治験責任（分担）医師以外の医師が同意取得を行った）であった。

表 2.7.6.2-4 重要な逸脱の区分別の集計（登録例）

重要な逸脱の区分	重要な逸脱の定義	登録例 全体 (20 例) 例数 [a]	件数 [a]
(1)	GCP 違反または組み入れ基準を満たしていないにもかかわらず、治験に組み入れられた場合	0	0
(2)	治験期間中に中止基準に該当するようになったが、中止されなかった場合	0	0
(3)	用法や用量違反(投与規定違反)があった場合	0	0
(4)	禁止されている併用療法を行った場合	2	3
(5)	主要項目の検査・観察・評価を実施しなかった場合	2	2
(6)	その他、重要な問題があった場合	2	3

a：スクリーニング期、主要期および継続期 I における例数および件数
Source：資料番号 5.3.5.2.2 表 10.2-1 を改変

2.7.6.2.2.1.3 解析したデータセット（解析対象集団）

有効性の解析に用いる解析対象集団は FAS とした。FAS は主要期に治験薬を投与され、有効性評価に関するデータがある被験者と定義した。FAS は登録例の 20 例全例であった。

安全性の解析に用いる解析対象集団（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た。安全性解析対象集団は FAS と同一であった。

薬物動態の解析に用いる解析対象集団（薬物動態解析対象集団）は、治験薬を投与され、主要期に少なくとも 1 時点の血漿中トレプロスチニル濃度データがある被験者と定義した。薬物動態解析対象集団は 18 例であり、主要期における血漿中トレプロスチニル濃度データが存在しなかった主要期投与中止例の 2 例が除外された。

2.7.6.2.2.1.4 人口統計学的および他の基準値の特性

FAS における人口統計学的および他の基準値の特性を表 2.7.6.2-5、表 2.7.6.2-6 および表 2.7.6.2-7 に示した。

FAS における男女の割合は、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。半数の被験者が抗線維化薬（ピルフェニドン、ニンテダニブエタンスルホン酸塩）によ

る治療を受けていた。また、75.0%（15/20 例）の被験者は長期酸素療法（在宅酸素療法）を併用していた。間質性肺疾患および肺高血圧症に対して未治療であった被験者の割合は 5.0%（1/20 例）であった。ベースラインにおける血行動態パラメータの平均値 ± 標準偏差は、PVRI が 9.736 ± 5.013 Wood 単位•m^2、PVR が 5.886 ± 3.143 Wood 単位、mean PAP が 33.3 ± 7.1 mmHg であり、6 分間歩行距離の中央値は 326.50 m 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。

表 2.7.6.2-5 背景因子（人口統計学的変数）の分布（FAS）

項目	分類	全体 (20 例)
性別		
例数(%)	男性	13(65.0)
	女性	7(35.0)
人種		
例数(%)	アジア人	20(100.0)
年齢(歳)(同意取得時)		
例数		20
平均値		65.6
標準偏差		13.0
最小値		41
中央値		71.5
最大値		79
例数(%)	65 歳未満	7(35.0)
	65 歳以上	13(65.0)
体重(kg)(ベースライン)		
例数		20
平均値		62.34
標準偏差		13.49
最小値		33.4
中央値		62.45
最大値		85.0
BMI(kg/m^2)(ベースライン)		
例数		20
平均値		23.04
標準偏差		4.34
最小値		14.9
中央値		23.29
最大値		30.6

BMI：体格指数
Source：資料番号 5.3.5.2.2 表 11.2-1

表 2.7.6.2-6 背景因子（その他の因子）の分布（FAS）

項目	分類	全体 (20 例)
間質性肺疾患の臨床分類		
例数(%)	特発性間質性肺炎	12(60.0)
	慢性過敏性肺炎	1(5.0)
	膠原病(結合組織病)に伴う間質性肺疾患	5(25.0)
	気腫合併肺線維症	2(10.0)
特発性間質性肺炎の臨床分類		
例数(%)	特発性肺線維症	7(35.0)
	呼吸細気管支炎を伴う間質性肺疾患	1(5.0)
	特発性上葉限局(優位)型肺線維症	1(5.0)
	分類不能型間質性肺炎	3(15.0)
肺高血圧症罹病期間(年)		
例数		20
平均値		0.65
標準偏差		1.63
最小値		0.0
中央値		0.16
最大値		7.4
間質性肺疾患または肺高血圧症に対する併用治療の有無		
例数(%)	あり	19(95.0)
	なし	1(5.0)
間質性肺疾患または肺高血圧症に対する併用治療の種類		
例数(%)	ピルフェニドン	4(20.0)
	ニンテダニブエタンスルホン酸塩	6(30.0)
	免疫抑制剤(経口投与)	4(20.0)
	副腎皮質ホルモン製剤	7(35.0)
	長期酸素療法(在宅酸素療法)	15(75.0)
合併症の有無		
例数(%)	あり	19(95.0)
	なし	1(5.0)
DL_{CO}(%予測値)(%)(ベースライン)		
例数		19
平均値		31.44
標準偏差		9.33
最小値		16.3
中央値		30.20
最大値		56.6
例数(%)	40%未満	16(84.2)
	40%以上	3(15.8)

Source：資料番号 5.3.5.2.2 表 11.2-2

表 2.7.6.2-7 背景因子（ベースライン）の分布（FAS）

項目	分類	全体 (20 例)
血行動態パラメータ		
PVRI(Wood 単位･m^2)(ベースライン)		
	例数	20
	平均値	9.736
	標準偏差	5.013
	最小値	5.47
	中央値	8.570
	最大値	29.17
PVR(Wood 単位)(ベースライン)		
	例数	20
	平均値	5.886
	標準偏差	3.143
	最小値	3.21
	中央値	5.175
	最大値	18.15
	例数(%) 4 Wood 単位未満	4(20.0)
	4 Wood 単位以上	16(80.0)
mean PAP(mmHg)(ベースライン)		
	例数	20
	平均値	33.3
	標準偏差	7.1
	最小値	26
	中央値	31.0
	最大値	54
PAWP(mmHg)(ベースライン)		
	例数	20
	平均値	9.1
	標準偏差	3.3
	最小値	3
	中央値	8.5
	最大値	14
CO(L/min)(ベースライン)		
	例数	20
	平均値	4.366
	標準偏差	0.780
	最小値	2.70
	中央値	4.370
	最大値	5.86
CI(L/min/m^2)(ベースライン)		
	例数	20
	平均値	2.643
	標準偏差	0.537
	最小値	1.68
	中央値	2.675
	最大値	3.37

表 2.7.6.2-7 背景因子（ベースライン）の分布（FAS）（続き）

項目	分類		全体 (20 例)
6 分間歩行距離(m)(ベースライン)			
	例数		20
	平均値		313.85
	標準偏差		106.95
	最小値		120.0
	中央値		326.50
	最大値		474.0
	例数(%)	350 m 以下	10(50.0)
		350 m 超	10(50.0)
NT-proBNP 濃度(pg/mL)(ベースライン)			
	例数		20
	平均値		292.97
	標準偏差		405.57
	最小値		31.7
	中央値		128.00
	最大値		1830.0
WHO 機能分類(ベースライン)			
	例数(%)	クラス I	1(5.0)
		クラス II	2(10.0)
		クラス III	17(85.0)

CI：心係数
Source：資料番号 5.3.5.2.2 表 11.2-3

2.7.6.2.2.1.5 治療の遵守状況の測定

FAS における治験薬の投与量および曝露状況の分布をそれぞれ表 2.7.6.2-8 および表 2.7.6.2-9 に示した。

主要期

FAS において、治験薬の 1 回投与量（中央値）は、2 週時が 5.0 吸入（30 μg）、4 週時が 7.0 吸入（42 μg）、8 週時が 10.0 吸入（60 μg）、12 週時および 16 週時が 12.0 吸入（72 μg）であった。7 吸入（42 μg）以上に到達した被験者の割合は、4 週時が 65.0%（13/20 例）、8 週時が 95.0%（19/20 例）、12 週時が 94.7%（18/19 例）、16 週時が 100.0%（18/18 例）であり、10 吸入（60 μg）以上に到達した被験者の割合は、4 週時が 10.0%（2/20 例）、8 週時が 55.0%（11/20 例）、12 週時が 78.9%（15/19 例）および 16 週時が 88.9%（16/18 例）であった。治験薬の最大 1 回投与量が 9 吸入（54 μg）以上であった被験者の割合は 90.0%（18/20 例）であり、9 吸入（54 μg）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。また、最高用量である 12 吸入（72 μg）であった被験者の割合は 75.0%（15/20 例）であり、12 吸入（72 μg）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。

FAS において、治験薬投与の遵守率（中央値）は、治験薬を 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

FAS において、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 例であった。本被験者の治験薬の最大 1 回投与量は、主要期が 7 吸入（42 μg）、継続期 I が 8 吸入（48 μg）であり、8 吸入（48 μg）までの増量に要した日数は 116 日であった。

FAS において、治験薬投与の遵守率（中央値）は、治験薬を 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 2.7.6.2-8 治験薬の投与量の分布（FAS）

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)

表 2.7.6.2-8 治験薬の投与量の分布（FAS）（続き）

項目		分類	全体 (20 例)
治験薬の 1 回投与量(吸入)			
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)
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)

表 2.7.6.2-8 治験薬の投与量の分布（FAS）（続き）

項目		分類	全体 (20 例)
治験薬の 1 回投与量(吸入)			
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(94.9)
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)

表 2.7.6.2-8 治験薬の投与量の分布（FAS）（続き）

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)
治験薬の最終 1 回投与量(吸入)(主要期)			
	例数		20
	平均値		11.0
	標準偏差		2.5
	最小値		2
	中央値		12.0
	最大値		12
	例数(%)	1-3 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)[a]			
	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)
治験薬の最終 1 回投与量(吸入)(主要期～継続期 I)			
	例数		20
	平均値		10.7
	標準偏差		2.6
	最小値		2
	中央値		12.0
	最大値		12
	例数(%)	1-3 吸入	1(5.0)
		4-6 吸入	1(5.0)
		7-9 吸入	2(10.0)
		10-12 吸入	16(80.0)

表 2.7.6.2-8 治験薬の投与量の分布（FAS）（続き）

項目	分類	全体 (20 例)
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)[a]		
	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)[a,b]		
	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)[a,b]		
	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
6 吸入到達までの日数(日)(主要期)[a,b]		
	例数	19
	平均値	21.5
	標準偏差	6.4
	最小値	12
	中央値	21.0
	最大値	35

a：最初の到達日 － 投与開始日 ＋1

b：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 2.7.6.2-9 治験薬の曝露状況の分布（FAS）

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
	例数(%)	8-14 日	1(5.0)
		57-84 日	1(5.0)
		85-112 日	2(10.0)
		113 日以上	16(80.0)
	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

表 2.7.6.2-9 治験薬の曝露状況の分布（FAS）（続き）

評価時期	項目	分類	全体 (20 例)
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
	例数(%)	8-14 日	1(5.0)
		57-84 日	1(5.0)
		253-364 日	10(50.0)
		365 日以上	8(40.0)
	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 表 11.3-2 を改変

2.7.6.2.2.2 有効性

2.7.6.2.2.2.1 主要エンドポイント

2.7.6.2.2.2.1.1 16 週時における PVRI のベースラインからの変化率

16 週時における PVRI のベースラインからの変化率について、主要な解析および感度分析を実施した。

PVRI の最良の値は、16 週時における治験薬投与後 15 分または 30 分の測定値のうち、より低い値を採用した。

16 週時における PVRI の変化率は 4 例が欠測し、いずれも主要期のデータを有さなかった。

2.7.6.2.2.2.1.1.1 主要な解析

（1）16 週時における PVRI の変化率の欠測データを+7%または LOCF 法で補完

主要な解析について、PVRI の値および 16 週時におけるベースラインからの変化率を表 2.7.6.2-10 に示した。変化率の欠測データは、4 例とも+7%による補完を行った。

ベースラインの PVRI（平均値 ± 標準偏差）は 9.736 ± 5.013 Wood 単位•m^2 であった。16 週時における PVRI のベースラインからの変化率の最良値（平均値 ± 標準偏差［両側 95%信頼区間］）は−40.14 ± 27.69%［−53.10, −27.18%］であった。両側 95%信頼区間の上限は、事前に規定した閾値+7%を下回り、MD-711 の有効性が確認されたと判断した。また、両側 95%信頼区間の上限は 0%も下回り、統計学的に有意な低下が認められた。16 週時における PVRI 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、治験薬投与前、投与後 15 分および 30 分でそれぞれ−5.46 ± 25.24%[−17.27, 6.36%]、−37.42 ± 26.82%[−49.97, −24.87%]および−35.51 ± 24.37%［−46.92, −24.11%］であり、変化率の平均値の両側 95%信頼区間の上限は、最良値のみならず、16 週時の治験薬投与前、投与後 15 分および投与後 30 分のいずれの時点においても+7%を下回った。

表 2.7.6.2-10 PVRI の値および 16 週時におけるベースラインからの変化率（FAS）

PVRI	評価時期		例数	平均値	標準偏差	最小値	25%点	中央値	75%点	最大値	平均値の両側95%信頼区間	
											下限	上限
測定値 (Wood 単位•m^2)	ベースライン	-	20	9.736	5.013	5.47	7.560	8.570	10.345	29.17	7.389	12.082
	16 週時 [a]	治験薬投与前	20	9.275	5.911	3.03	5.902	8.175	10.665	31.95	6.509	12.042
		投与後 15 分	20	5.954	3.309	0.35	3.995	5.325	6.740	14.81	4.405	7.503
		投与後 30 分	20	5.988	2.882	3.31	3.855	4.965	6.745	13.26	4.640	7.337
		投与後最良値	20	5.647	3.151	0.35	3.620	4.850	6.120	13.26	4.172	7.122
変化率 (%)	16 週時 [a]	治験薬投与前	20	-5.46	25.24	-62.2	-21.18	-6.99	7.00	45.6	-17.27	6.36
		投与後 15 分	20	-37.42	26.82	-95.1	-53.22	-42.70	-28.62	7.0	-49.97	-24.87
		投与後 30 分	20	-35.51	24.37	-59.8	-54.44	-43.31	-21.53	7.0	-46.92	-24.11
		投与後最良値	20	-40.14	27.69	-95.1	-57.40	-46.77	-30.54	7.0	-53.10	-27.18

a：以下の通り欠測値の補完を行う。
以下の条件に当てはまる場合、治験薬投与前、投与後 15 分、投与後 30 分ごとにベースラインからの変化率が 7%の悪化となるよう補完する。
- 主要期のデータがない場合
- 欠測理由が主要期における中止基準「有害事象が発現し、治験継続が困難と治験責任(分担)医師が判断した場合、または有害事象を理由に被験者が治験の中止を希望した場合」に該当する事象が起き、かつ当該有害事象の転帰が「死亡」の場合
- 欠測理由が主要期における中止基準「有害事象が発現し、治験継続が困難と治験責任(分担)医師が判断した場合、または有害事象を理由に被験者が治験の中止を希望した場合」に該当する事象が起き、かつ当該有害事象が間質性肺疾患(CPFE を含む)または肺高血圧症の悪化に伴って発現した事象の場合

その他の場合は治験薬投与前、投与後 15 分、投与後 30 分ごとに LOCF で補完する。

Source：資料番号 5.3.5.2.2 表 11.4-1 を改変

2.7.6.2.2.2.1.1.2 感度分析

（1）16 週時における PVRI の変化率の欠測データを+0%または LOCF 法で補完

感度分析 1（16 週時における PVRI の変化率の欠測データを+0%または LOCF 法で補完）について、PVRI の値および 16 週時におけるベースラインからの変化率を表 2.7.6.2-11 に示した。変化率の欠測データは、4 例とも+0%による補完を行った。

16 週時における PVRI のベースラインからの変化率の最良値（平均値 ± 標準偏差［両側 95%信頼区間］）は−41.54 ± 25.22%［−53.34, −29.74%］であった。両側 95%信頼区間の上限は、事前に規定した閾値+7%を下回り、主要な解析と同様の結果が確認された。

表 2.7.6.2-11 PVRI の値および 16 週時におけるベースラインからの変化率（FAS）

PVRI	評価時期		例数	平均値	標準偏差	最小値	25%点	中央値	75%点	最大値	平均値の両側95%信頼区間	
											下限	上限
測定値	ベースライン	-	20	9.736	5.013	5.47	7.560	8.570	10.345	29.17	7.389	12.082
(Wood 単位•m^2)	16 週時 [a]	治験薬投与前	20	9.165	5.914	3.03	5.835	8.175	10.665	31.95	6.396	11.933
		投与後 15 分	20	5.843	3.196	0.35	3.995	5.185	6.740	14.81	4.347	7.339
		投与後 30 分	20	5.878	2.752	3.31	3.855	4.965	6.745	13.26	4.589	7.166
		投与後最良値	20	5.536	3.020	0.35	3.620	4.850	6.120	13.26	4.123	6.949
変化率	16 週時 [a]	治験薬投与前	20	-6.86	24.67	-62.2	-21.18	-6.99	0.00	45.6	-18.40	4.69
(%)		投与後 15 分	20	-38.82	24.42	-95.1	-53.22	-42.70	-28.62	0.0	-50.25	-27.39
		投与後 30 分	20	-36.91	21.84	-59.8	-54.44	-43.31	-21.53	0.0	-47.13	-26.69
		投与後最良値	20	-41.54	25.22	-95.1	-57.40	-46.77	-30.54	0.0	-53.34	-29.74

a：主要な解析(表 2.7.6.2-10)において、「ベースラインからの変化率が 7%の悪化となるよう補完」される場合に、ベースラインからの変化率が 0%となるよう補完を行う。その他の場合は表 2.7.6.2-10 と同じ方法で欠測値の補完を行う。

Source：資料番号 5.3.5.2.2 表 11.4-2 を改変

（2）16 週時における PVRI の変化率の欠測データを最悪値または LOCF 法で補完

感度分析 2（16 週時における PVRI の変化率の欠測データを最悪値または LOCF 法で補完）について、PVRI の値および 16 週時におけるベースラインからの変化率を表 2.7.6.2-12 に示した。変化率の欠測データは、4 例とも最悪値による補完を行った。

16 週時における PVRI のベースラインからの変化率の最良値（平均値 ± 標準偏差［両側 95%信頼区間］）は−46.53 ± 17.45%［−54.70, −38.37%］であった。両側 95%信頼区間の上限は、事前に規定した閾値+7%を下回り、主要な解析と同様の結果が確認された。

表 2.7.6.2-12 PVRI の値および 16 週時におけるベースラインからの変化率（FAS）

PVRI	評価時期		例数	平均値	標準偏差	最小値	25%点	中央値	75%点	最大値	平均値の両側95%信頼区間	
											下限	上限
測定値	ベースライン	-	20	9.736	5.013	5.47	7.560	8.570	10.345	29.17	7.389	12.082
(Wood 単位•m^2)	16 週時 [a]	治験薬投与前	20	9.888	6.069	3.03	6.680	8.175	11.115	31.95	7.047	12.728
		投与後 15 分	20	5.447	2.922	0.35	3.937	4.850	6.740	14.81	4.080	6.815
		投与後 30 分	20	5.587	2.494	3.31	3.855	4.760	6.745	13.26	4.420	6.754
		投与後最良値	20	5.140	2.681	0.35	3.620	4.680	6.120	13.26	3.885	6.395
変化率	16 週時 [a]	治験薬投与前	20	2.27	33.03	-62.2	-21.18	-6.99	44.53	45.6	-13.19	17.73
(%)		投与後 15 分	20	-43.82	17.13	-95.1	-53.22	-42.70	-28.62	-25.0	-51.83	-35.80
		投与後 30 分	20	-40.58	15.77	-59.8	-54.44	-43.31	-21.53	-18.3	-47.96	-33.20
		投与後最良値	20	-46.53	17.45	-95.1	-57.40	-46.77	-30.54	-25.0	-54.70	-38.37

a：主要な解析(表 2.7.6.2-10)において、「ベースラインからの変化率が 7%の悪化となるよう補完」される場合に、ベースライン値 ×{当該時点の非欠測例における(測定値 / ベースライン値)の最悪値}で補完を行う。その他の場合は表 2.7.6.2-10 と同じ方法で欠測値の補完を行う。

Source：資料番号 5.3.5.2.2 表 11.4-3 を改変

2.7.6.2.2.2.1.1.3 その他の解析

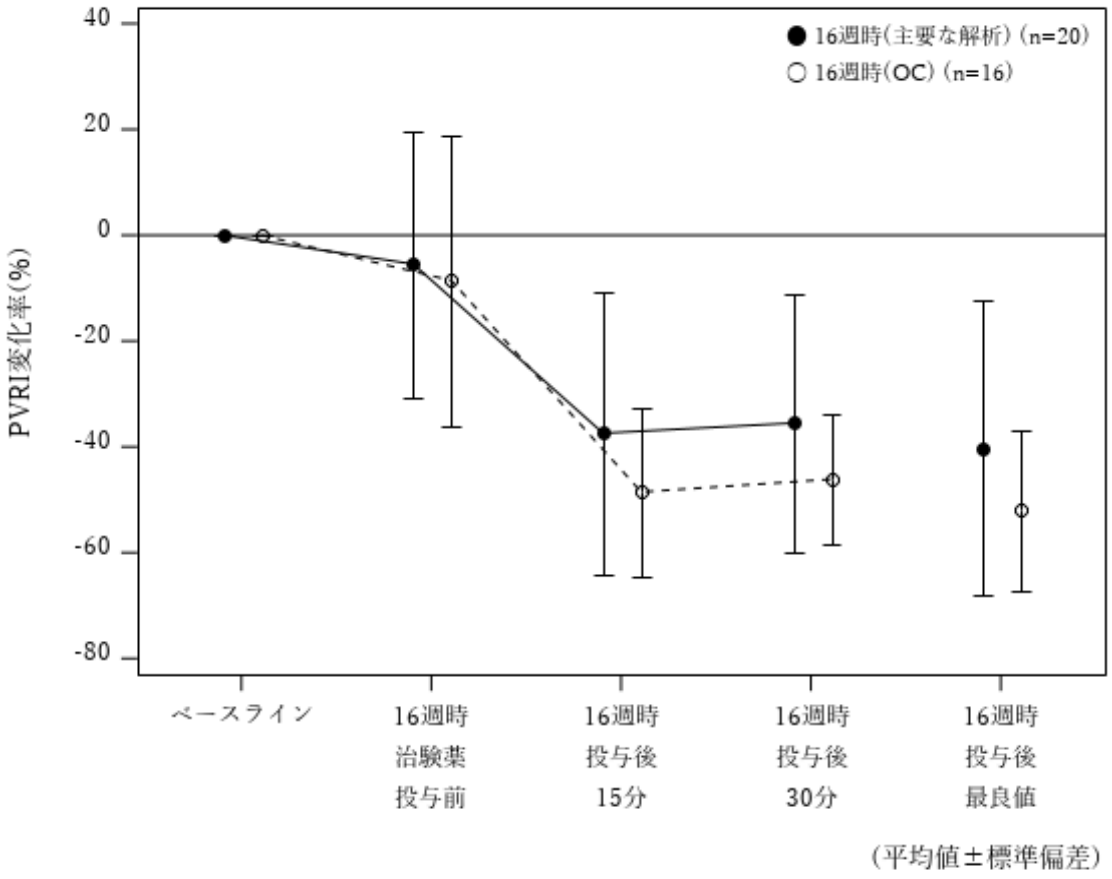
欠測データを補完しない解析について、PVRI の値および 16 週時におけるベースラインからの変化率を表 2.7.6.2-13 に示した。また、主要な解析および欠測データを補完しない解析について、16 週時における PVRI のベースラインからの変化率の経時的な変化を図 2.7.6.2-1 に示した。

表 2.7.6.2-13 PVRI の値および 16 週時におけるベースラインからの変化率（欠測補完：補完なし）（FAS）

PVRI	評価時期		例数	平均値	標準偏差	最小値	25%点	中央値	75%点	最大値	平均値の両側95%信頼区間	
											下限	上限
測定値	ベースライン	-	20	9.736	5.013	5.47	7.560	8.570	10.345	29.17	7.389	12.082
(Wood 単位•m^2)	16 週時	治験薬投与前	16	9.474	6.485	3.03	6.275	8.175	10.665	31.95	6.019	12.930
		投与後 15 分	16	5.323	3.123	0.35	3.735	4.850	6.365	14.81	3.658	6.987
		投与後 30 分	16	5.366	2.542	3.31	3.610	4.760	6.130	13.26	4.011	6.720
		投与後最良値	16	4.939	2.813	0.35	3.470	4.680	5.925	13.26	3.440	6.438
変化率	16 週時	治験薬投与前	16	-8.57	27.48	-62.2	-25.06	-14.73	3.70	45.6	-23.21	6.08
(%)		投与後 15 分	16	-48.53	15.91	-95.1	-56.88	-46.39	-39.02	-25.0	-57.01	-40.05
		投与後 30 分	16	-46.14	12.25	-59.8	-55.59	-48.36	-40.70	-18.3	-52.67	-39.61
		投与後最良値	16	-51.92	15.18	-95.1	-58.53	-53.32	-42.70	-25.0	-60.01	-43.83

Source：資料番号 5.3.5.2.2 表 11.4-4 を改変

図 2.7.6.2-1　16 週時における PVRI のベースラインからの変化率の経時的な変化（FAS）



Source：資料番号 5.3.5.2.2 図 11.4-1

2.7.6.2.2.2.1.2　16 週時におけるピーク時 6 分間歩行距離のベースラインからの変化量

16 週時におけるピーク時 6 分間歩行距離のベースラインからの変化量について、主要な解析および感度分析を実施した。

16 週時におけるピーク時 6 分間歩行距離の変化量は 4 例が欠測し、うち 1 例は、主要期のデータを有さなかった。また、いずれの欠測に至った理由も「6 分間歩行試験未実施の理由が死亡、または間質性肺疾患（CPFE を含む）もしくは肺高血圧症の悪化に伴うものである場合」に該当しなかった。

2.7.6.2.2.2.1.2.1　主要な解析

（1）16 週時におけるピーク時 6 分間歩行距離の欠測データを 0 m または LOCF 法で補完

主要な解析について、ピーク時 6 分間歩行距離の測定値および 16 週時におけるベースラインからの変化量を表 2.7.6.2-14 に示した。ピーク時 6 分間歩行距離の欠測データは、4 例とも LOCF 法（主要期のデータを有さなかった 1 例は BOCF 法）による補完を行った。

ベースラインの 6 分間歩行距離（中央値）は 326.50 m であった。16 週時におけるピーク時 6 分間歩行距離のベースラインからの変化量（中央値［両側 95%信頼区間］）は 13.00 m［−15.0,

49.0 m］であった。本治験の中央値［両側 95%信頼区間］を RIN-PH-201 試験の主要な解析における MD-711 群の中央値［両側 95%信頼区間］（6.0 m［0.0, 14.0 m］）（資料番号 5.3.5.3.1 TEF081 参照）と比較した結果、各治験における中央値の両側 95%信頼区間は互いの中央値を含み、本治験と RIN-PH-201 試験の成績の類似性が確認されたと判断した。また、本治験における変化量の中央値は 0 を上回り、改善方向を示した。

表 2.7.6.2-14　ピーク時 6 分間歩行距離の測定値および
16 週時におけるベースラインからの変化量（FAS）

ピーク時 6 分間歩行距離 (m)	評価時期	例数	平均値	標準偏差	最小値	25%点	中央値	75%点	最大値	中央値の両側 95%信頼区間	
										下限	上限
測定値	ベースライン	20	313.85	106.95	120.0	237.50	326.50	402.50	474.0	260.00	395.00
	16 週時 [a]	20	332.61	117.71	100.0	285.00	356.50	421.50	523.0	290.00	413.00
変化量	16 週時 [a]	20	18.77	58.58	-85.0	-16.50	13.00	49.50	137.8	-15.00	49.00

a：以下の通り欠測値の補完を行う。
- 6 分間歩行試験未実施の理由が死亡、または間質性肺疾患(CPFE を含む)もしくは肺高血圧症の悪化に伴うものである場合、測定値を 0 m(最悪値)で補完を行う。
- その他の場合は LOCF または BOCF で補完を行う。

Source：資料番号 5.3.5.2.2 表 11.4-5 を改変

2.7.6.2.2.2.1.2.2　感度分析

（1）16 週時におけるピーク時 6 分間歩行距離の欠測データを LOCF 法で補完

感度分析 1（16 週時におけるピーク時 6 分間歩行距離の欠測データを LOCF 法［主要期のデータを有さない場合、BOCF 法］で補完）について、主要な解析（2.7.6.2.2.2.1.2.1 項参照）と同一の結果が得られた。

（2）16 週時におけるピーク時 6 分間歩行距離の欠測データの補完なし

感度分析 2（16 週時におけるピーク時 6 分間歩行距離の欠測データの補完なし）について、ピーク時 6 分間歩行距離の測定値および 16 週時におけるベースラインからの変化量を表 2.7.6.2-15 に示した。

16 週時におけるピーク時 6 分間歩行距離のベースラインからの変化量（中央値［両側 95%信頼区間］）は 20.00 m［−10.00, 79.00 m］であり、主要な解析と同様に改善方向を示した。

表 2.7.6.2-15　ピーク時 6 分間歩行距離の測定値および
16 週時におけるベースラインからの変化量（欠測補完：補完なし）（FAS）

ピーク時 6 分間歩行距離 (m)	評価時期	例数	平均値	標準偏差	最小値	25%点	中央値	75%点	最大値	中央値の両側 95%信頼区間	
										下限	上限
測定値	ベースライン	20	313.85	106.95	120.0	237.50	326.50	402.50	474.0	260.00	395.00
	16 週時	16	349.51	116.95	100.0	285.00	386.50	432.50	523.0	290.00	435.00
変化量	16 週時	16	24.39	61.91	-85.0	-14.00	20.00	64.00	137.8	-10.00	79.00

Source：資料番号 5.3.5.2.2 表 11.4-6 を改変

2.7.6.2.2.2.2 副次エンドポイント

2.7.6.2.2.2.2.1 16 週時における血行動態パラメータのベースラインからの変化率および変化量

PVRI、PVR、mean PAP、肺動脈拡張期圧（以下、diastolic PAP）、systolic PAP、体血管抵抗（以下、SVR）、体血管抵抗係数（以下、SVRI）、PAWP および平均右心房圧（以下、mean RAP）の最良の値は、16 週時における治験薬投与後 15 分または 30 分の測定値のうち、より低い値を採用した。CO、CI および混合静脈血酸素飽和度（以下、SvO_2）の最良の値は、16 週時における治験薬投与後 15 分または 30 分の測定値のうち、より高い値を採用した。

2.7.6.2.2.2.2.1.1 16 週時における PVRI のベースラインからの変化量

PVRI の値および 16 週時におけるベースラインからの変化量を表 2.7.6.2-16 に示した。

ベースラインの PVRI（平均値 ± 標準偏差）は 9.736 ± 5.013 Wood 単位•m^2 であった。16 週時における PVRI のベースラインからの変化量の最良値（平均値 ± 標準偏差［両側 95%信頼区間］）は−4.089 ± 3.655 Wood 単位•m^2［−5.799, −2.378 Wood 単位•m^2］であり、ベースラインからの低下が認められた。

表 2.7.6.2-16 PVRI の値および 16 週時におけるベースラインからの変化量（FAS）

評価項目	変数	評価時期		例数	平均値	標準偏差	最小値	25%点	中央値	75%点	最大値	平均値の両側95%信頼区間	
												下限	上限
PVRI (Wood 単位•m^2)	測定値	ベースライン	-	20	9.736	5.013	5.47	7.560	8.570	10.345	29.17	7.389	12.082
		16 週時 [a]	治験薬投与前	20	9.275	5.911	3.03	5.902	8.175	10.665	31.95	6.509	12.042
			投与後 15 分	20	5.954	3.309	0.35	3.995	5.325	6.740	14.81	4.405	7.503
			投与後 30 分	20	5.988	2.882	3.31	3.855	4.965	6.745	13.26	4.640	7.337
			投与後最良値	20	5.647	3.151	0.35	3.620	4.850	6.120	13.26	4.172	7.122
	変化量	16 週時 [a]	治験薬投与前	20	-0.460	2.224	-4.99	-2.080	-0.545	0.726	3.71	-1.501	0.581
			投与後 15 分	20	-3.782	3.366	-14.36	-4.880	-3.615	-2.595	0.80	-5.357	-2.206
			投与後 30 分	20	-3.747	3.642	-15.91	-5.145	-3.750	-1.830	0.80	-5.452	-2.042
			投与後最良値	20	-4.089	3.655	-15.91	-5.345	-3.940	-2.640	0.80	-5.799	-2.378

a：表 2.7.6.2-10 と同じ方法で欠測値の補完を行う。
Source：資料番号 5.3.5.2.2 表 11.4-7 を改変

2.7.6.2.2.2.2.1.2 16 週時における PVR のベースラインからの変化率および変化量

PVR の値ならびに 16 週時におけるベースラインからの変化率および変化量を表 2.7.6.2-17 に示した。また、16 週時における PVR のベースラインからの変化率の経時的な変化を図 2.7.6.2-2 に示した。

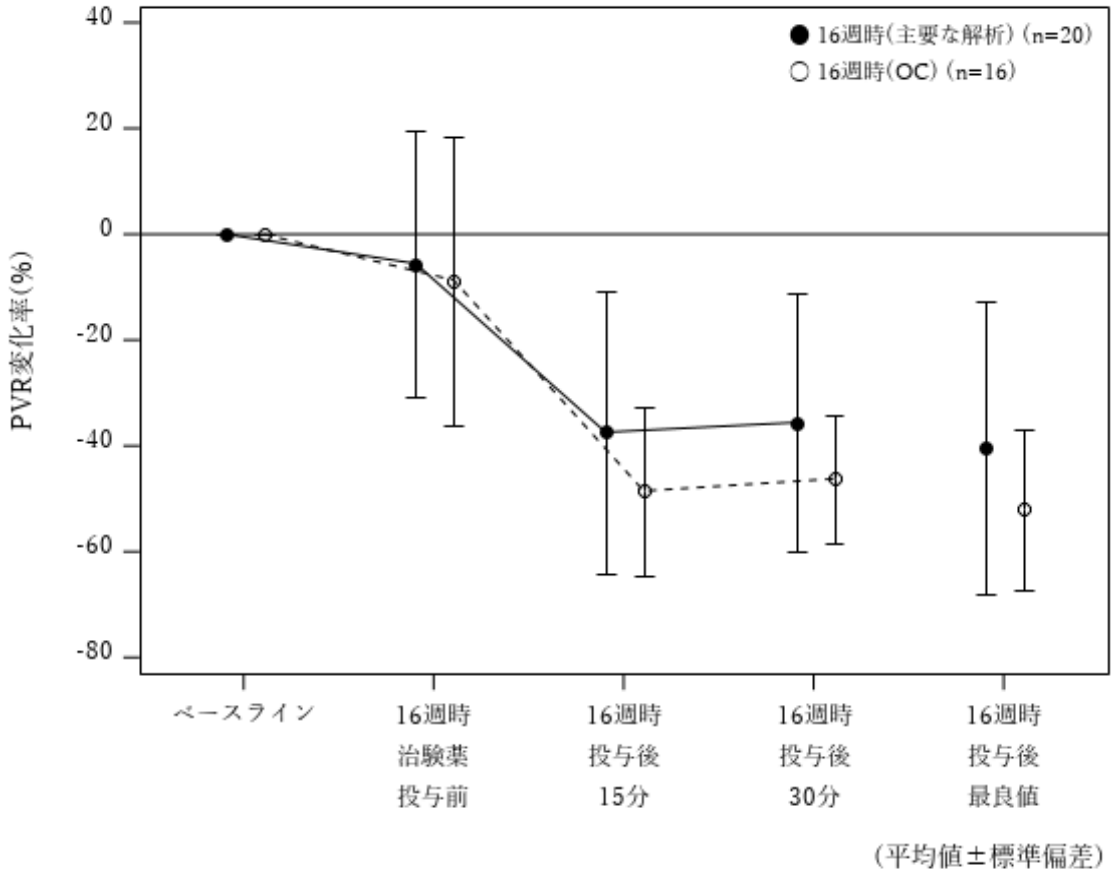
ベースラインの PVR（平均値 ± 標準偏差）は 5.886 ± 3.143 Wood 単位であった。16 週時における PVR のベースラインからの変化率の最良値（平均値 ± 標準偏差［両側 95%信頼区間］）は−40.17 ± 27.69%［−53.13, −27.21%］、変化量の最良値（平均値 ± 標準偏差［両側 95%信頼区間］）は−2.408 ± 2.262 Wood 単位［−3.466, −1.349 Wood 単位］であり、ベースラインからの低下が認められた。

表 2.7.6.2-17　PVR の値ならびに 16 週時におけるベースラインからの変化率および変化量（FAS）

評価項目	変数	評価時期		例数	平均値	標準偏差	最小値	25%点	中央値	75%点	最大値	平均値の両側95%信頼区間	
												下限	上限
PVR (Wood 単位)	測定値	ベースライン	-	20	5.886	3.143	3.21	4.225	5.175	6.195	18.15	4.414	7.357
		16 週時 [a]	治験薬投与前	20	5.597	3.627	1.67	3.710	4.935	6.065	19.57	3.900	7.294
			投与後 15 分	20	3.658	2.190	0.20	2.395	3.205	4.164	9.03	2.633	4.682
			投与後 30 分	20	3.686	1.977	1.77	2.320	2.975	4.394	8.38	2.761	4.611
			投与後最良値	20	3.478	2.109	0.20	2.165	2.935	4.094	8.38	2.491	4.465
	変化率 (%)	16 週時 [a]	治験薬投与前	20	-5.55	25.07	-61.6	-22.47	-6.75	7.00	45.5	-17.28	6.18
			投与後 15 分	20	-37.42	26.87	-95.1	-54.52	-42.40	-28.21	7.0	-50.00	-24.85
			投与後 30 分	20	-35.59	24.37	-60.0	-54.94	-42.43	-21.78	7.0	-46.99	-24.18
			投与後最良値	20	-40.17	27.69	-95.1	-56.99	-47.24	-30.78	7.0	-53.13	-27.21
	変化量	16 週時 [a]	治験薬投与前	20	-0.288	1.265	-2.68	-1.410	-0.285	0.495	2.08	-0.880	0.303
			投与後 15 分	20	-2.228	2.086	-9.12	-2.935	-2.210	-1.425	0.55	-3.204	-1.252
			投与後 30 分	20	-2.199	2.253	-10.07	-2.940	-2.200	-1.150	0.55	-3.254	-1.145
			投与後最良値	20	-2.408	2.262	-10.07	-3.110	-2.425	-1.615	0.55	-3.466	-1.349

a：表 2.7.6.2-10 と同じ方法で欠測値の補完を行う。
Source：資料番号 5.3.5.2.2 表 11.4-8 を改変

図 2.7.6.2-2　16 週時における PVR のベースラインからの変化率の経時的な変化（FAS）



Source：資料番号 5.3.5.2.2 図 11.4-2

2.7.6.2.2.2.2.1.3 16 週時における肺動脈圧のベースラインからの変化量および変化率

肺動脈圧（mean PAP、diastolic PAP、systolic PAP）の値ならびに 16 週時におけるベースラインからの変化量および変化率を表 2.7.6.2-18 に示した。また、16 週時における mean PAP のベースラインからの変化量の経時的な変化を図 2.7.6.2-3 に示した。

ベースラインの mean PAP（平均値 ± 標準偏差）は 33.3 ± 7.1 mmHg であった。16 週時における mean PAP のベースラインからの変化量の最良値（平均値 ± 標準偏差［両側 95%信頼区間］）は−7.6 ± 7.2 mmHg［−11.0, −4.2 mmHg］、変化率の最良値（平均値 ± 標準偏差［両側 95%信頼区間］）は−21.64 ± 18.95%［−30.51, −12.78%］であり、ベースラインからの低下が認められた。

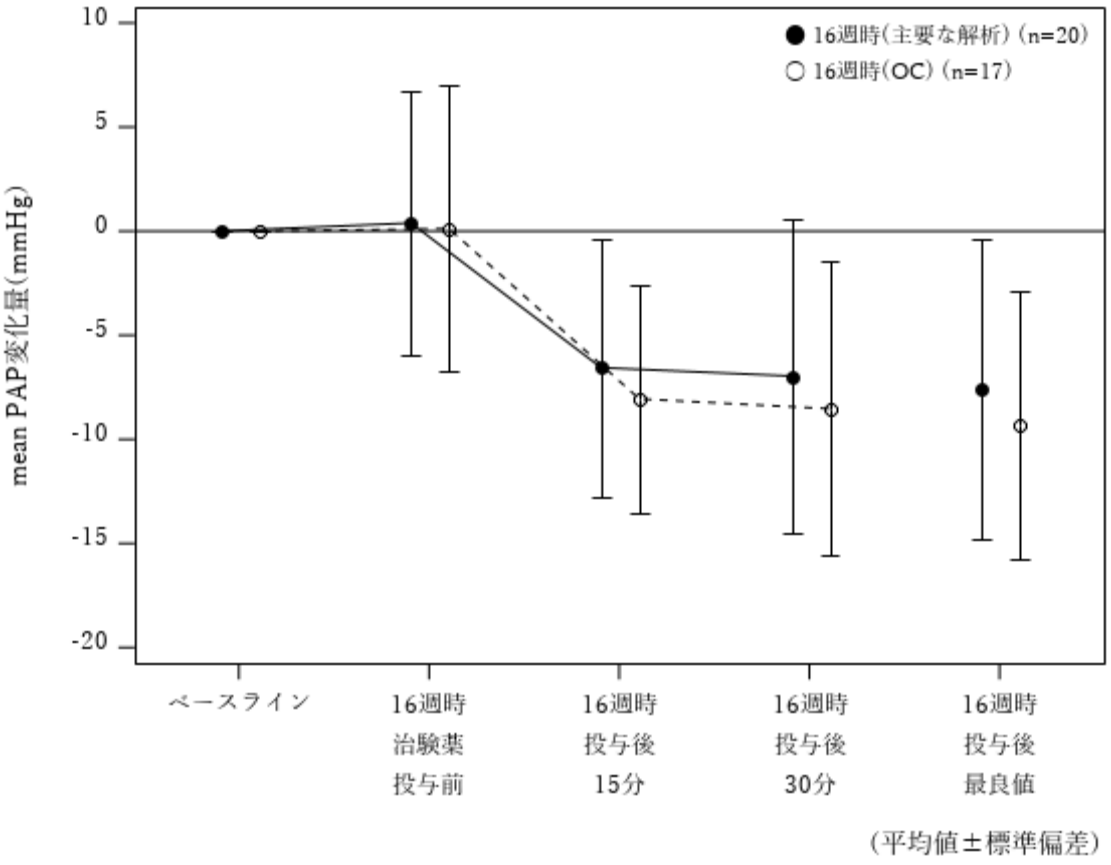
表 2.7.6.2-18 肺動脈圧の値ならびに 16 週時におけるベースラインからの変化量および変化率（FAS）

評価項目	変数	評価時期		例数	平均値	標準偏差	最小値	25%点	中央値	75%点	最大値	平均値の両側95%信頼区間	
												下限	上限
mean PAP (mmHg)	測定値	ベースライン	-	20	33.3	7.1	26	27.5	31.0	38.5	54	30.0	36.6
		16 週時 [a]	治験薬投与前	20	33.7	9.9	18	28.4	32.1	37.5	62	29.1	38.3
			投与後 15 分	20	26.7	6.7	14	22.5	26.0	29.5	45	23.6	29.9
			投与後 30 分	20	26.3	7.2	14	21.0	25.5	28.9	44	23.0	29.7
			投与後最良値	20	25.7	6.7	14	21.0	24.5	28.9	44	22.6	28.8
	変化量	16 週時 [a]	治験薬投与前	20	0.4	6.3	-9	-5.5	1.4	5.5	11	-2.6	3.4
			投与後 15 分	20	-6.6	6.2	-19	-11.0	-7.5	-1.1	4	-9.5	-3.7
			投与後 30 分	20	-7.0	7.5	-23	-12.0	-7.5	1.0	3	-10.5	-3.4
			投与後最良値	20	-7.6	7.2	-23	-12.0	-8.0	-1.5	3	-11.0	-4.2
	変化率 (%)	16 週時 [a]	治験薬投与前	20	1.18	20.06	-30.8	-14.85	3.89	13.66	39.3	-8.21	10.57
			投与後 15 分	20	-18.85	17.17	-46.2	-29.79	-25.81	-2.75	9.8	-26.89	-10.82
			投与後 30 分	20	-19.72	19.90	-50.0	-34.52	-25.87	3.04	7.3	-29.03	-10.40
			投与後最良値	20	-21.64	18.95	-50.0	-34.52	-25.87	-4.46	7.3	-30.51	-12.78
diastolic PAP (mmHg)	測定値	ベースライン	-	20	21.9	5.7	16	18.0	19.5	24.0	40	19.2	24.5
		16 週時 [a]	治験薬投与前	20	22.0	8.5	9	17.0	22.0	25.5	46	18.0	26.0
			投与後 15 分	20	17.5	6.1	8	13.5	17.6	20.2	32	14.6	20.3
			投与後 30 分	20	17.3	6.3	7	13.0	16.6	20.2	32	14.4	20.2
			投与後最良値	20	16.4	6.1	7	12.0	16.0	20.0	32	13.5	19.3
	変化量	16 週時 [a]	治験薬投与前	20	0.2	4.8	-8	-4.0	1.2	3.0	9	-2.1	2.4
			投与後 15 分	20	-4.4	4.8	-11	-9.0	-5.0	0.6	3	-6.6	-2.2
			投与後 30 分	20	-4.5	5.3	-15	-9.0	-4.5	1.2	3	-7.0	-2.1
			投与後最良値	20	-5.4	5.2	-15	-9.5	-6.0	-0.4	3	-7.9	-3.0
	変化率 (%)	16 週時 [a]	治験薬投与前	20	-0.40	23.96	-47.1	-15.26	7.00	14.64	50.0	-11.61	10.82
			投与後 15 分	20	-19.79	21.63	-52.9	-34.31	-24.03	3.50	16.7	-29.91	-9.66
			投与後 30 分	20	-20.55	22.69	-58.8	-39.90	-21.98	7.00	11.1	-31.17	-9.93
			投与後最良値	20	-24.66	22.52	-58.8	-41.04	-30.56	-2.06	11.1	-35.20	-14.12
systolic PAP (mmHg)	測定値	ベースライン	-	20	52.8	13.6	30	44.0	50.0	61.0	88	46.5	59.1
		16 週時 [a]	治験薬投与前	20	52.8	16.2	32	40.4	51.6	62.0	98	45.2	60.3
			投与後 15 分	20	41.5	10.4	24	33.5	40.5	48.5	67	36.6	46.4
			投与後 30 分	20	40.8	10.5	22	33.1	41.0	47.0	65	35.9	45.7
			投与後最良値	20	39.9	10.3	22	32.6	40.0	47.0	65	35.1	44.7
	変化量	16 週時 [a]	治験薬投与前	20	0.0	11.0	-27	-8.0	2.4	6.5	18	-5.2	5.1
			投与後 15 分	20	-11.3	10.2	-32	-15.5	-11.0	-5.0	3	-16.1	-6.5
			投与後 30 分	20	-12.0	11.7	-37	-18.5	-12.0	-3.0	3	-17.5	-6.5
			投与後最良値	20	-12.9	11.3	-37	-18.5	-12.0	-6.0	3	-18.2	-7.6
	変化率 (%)	16 週時 [a]	治験薬投与前	20	0.82	20.63	-44.3	-13.85	6.89	9.78	41.9	-8.84	10.48
			投与後 15 分	20	-19.73	16.32	-52.5	-29.68	-23.10	-8.78	7.0	-27.37	-12.10
			投与後 30 分	20	-20.75	18.72	-55.7	-35.55	-22.70	-5.60	7.0	-29.51	-11.99
			投与後最良値	20	-22.60	17.88	-55.7	-35.55	-23.10	-11.00	7.0	-30.97	-14.23

a：表 2.7.6.2-10 と同じ方法で欠測値の補完を行う。

Source：資料番号 5.3.5.2.2 表 11.4-9 を改変

図 2.7.6.2-3　16 週時における mean PAP のベースラインからの変化量の経時的な変化（FAS）



Source：資料番号 5.3.5.2.2 図 11.4-3

2.7.6.2.2.2.1.4　16 週時における CO および CI のベースラインからの変化量および変化率

CO および CI の値ならびに 16 週時におけるベースラインからの変化量および変化率を表 2.7.6.2-19 に示した。また、16 週時における CO および CI のベースラインからの変化量の経時的な変化をそれぞれ図 2.7.6.2-4 および図 2.7.6.2-5 に示した。

ベースラインの CO（平均値 ± 標準偏差）は 4.366 ± 0.780 L/min、CI（平均値 ± 標準偏差）は 2.643 ± 0.537 L/min/m^2 であった。16 週時における CO および CI のベースラインからの変化量の最良値（平均値 ± 標準偏差［両側 95%信頼区間］）はそれぞれ 0.564 ± 0.767 L/min［0.205, 0.923 L/min］および 0.319 ± 0.456 L/min/m^2［0.106, 0.532 L/min/m^2］、変化率の最良値（平均値 ± 標準偏差［両側 95%信頼区間］）はそれぞれ 13.40 ± 17.15%［5.37, 21.43%］および 13.24 ± 17.05%［5.26, 21.22%］であり、ベースラインからの増加が認められた。

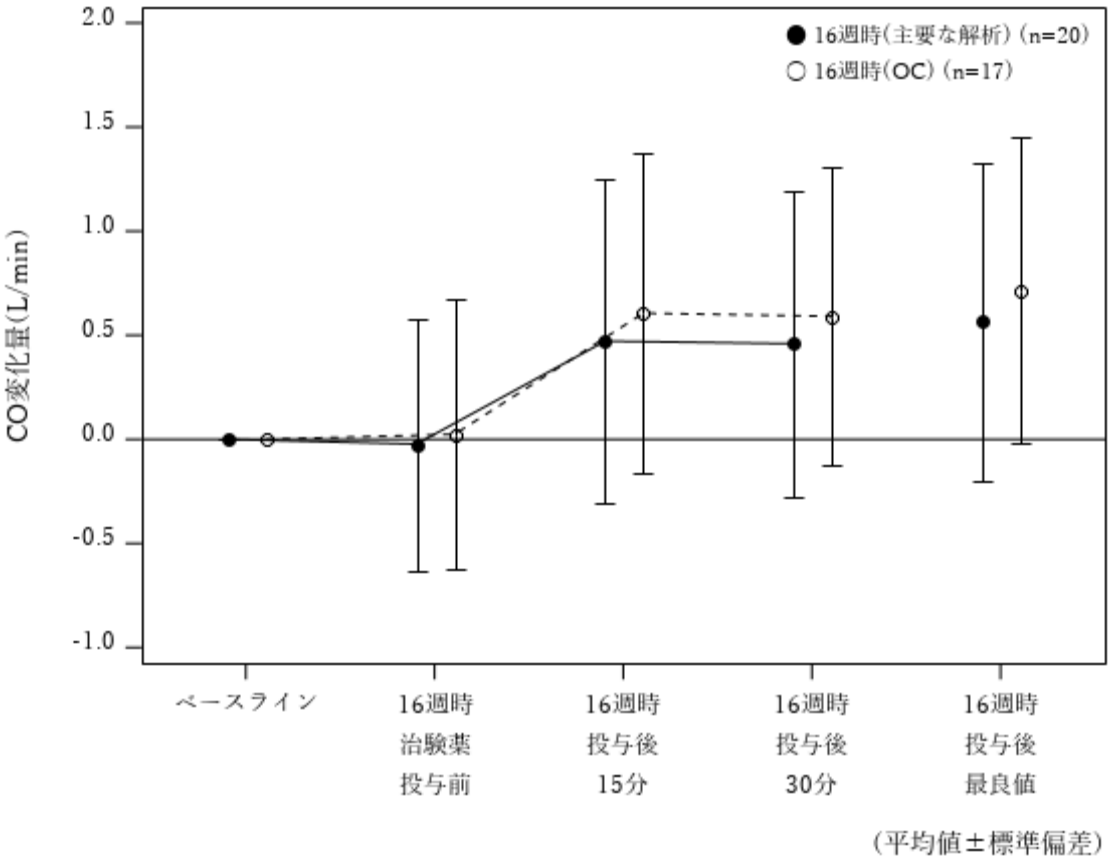
表 2.7.6.2-19 CO および CI の値ならびに 16 週時におけるベースラインからの変化量および変化率（FAS）

評価項目	変数	評価時期		例数	平均値	標準偏差	最小値	25%点	中央値	75%点	最大値	平均値の両側95%信頼区間	
												下限	上限
CO (L/min)	測定値	ベースライン	-	20	4.366	0.780	2.70	3.835	4.370	4.880	5.86	4.001	4.731
		16 週時 [a]	治験薬投与前	20	4.343	0.888	2.76	3.875	4.156	5.060	6.35	3.928	4.759
			投与後 15 分	20	4.838	1.033	3.10	4.127	4.670	5.500	6.66	4.354	5.321
			投与後 30 分	20	4.825	1.018	2.97	4.117	4.865	5.550	6.66	4.349	5.302
			投与後最良値	20	4.930	1.045	3.10	4.127	4.990	5.615	6.66	4.441	5.419
	変化量	16 週時 [a]	治験薬投与前	20	-0.023	0.606	-1.22	-0.319	-0.170	0.320	1.43	-0.306	0.261
			投与後 15 分	20	0.472	0.777	-0.86	-0.165	0.425	0.875	2.07	0.108	0.835
			投与後 30 分	20	0.459	0.733	-0.52	-0.273	0.415	0.920	2.03	0.116	0.802
			投与後最良値	20	0.564	0.767	-0.52	-0.165	0.595	1.140	2.07	0.205	0.923
	変化率 (%)	16 週時 [a]	治験薬投与前	20	-0.16	12.92	-20.8	-7.00	-3.70	7.54	29.1	-6.21	5.88
			投与後 15 分	20	11.34	17.16	-14.7	-3.18	11.38	22.36	49.5	3.31	19.38
			投与後 30 分	20	10.94	16.15	-10.3	-6.65	10.51	20.21	43.8	3.38	18.50
			投与後最良値	20	13.40	17.15	-8.9	-3.18	14.53	26.13	49.5	5.37	21.43
CI ($L/min/m^2$)	測定値	ベースライン	-	20	2.643	0.537	1.68	2.110	2.675	3.100	3.37	2.392	2.894
		16 週時 [a]	治験薬投与前	20	2.616	0.533	1.69	2.185	2.659	3.105	3.49	2.367	2.866
			投与後 15 分	20	2.909	0.617	1.89	2.415	2.860	3.355	4.32	2.620	3.198
			投与後 30 分	20	2.902	0.617	1.81	2.401	2.900	3.375	4.32	2.613	3.191
			投与後最良値	20	2.962	0.621	1.89	2.420	2.955	3.415	4.32	2.671	3.252
	変化量	16 週時 [a]	治験薬投与前	20	-0.027	0.347	-0.72	-0.216	-0.130	0.175	0.77	-0.189	0.136
			投与後 15 分	20	0.266	0.459	-0.52	-0.050	0.250	0.460	1.31	0.051	0.481
			投与後 30 分	20	0.259	0.439	-0.33	-0.169	0.190	0.525	1.31	0.053	0.465
			投与後最良値	20	0.319	0.456	-0.33	-0.050	0.290	0.605	1.31	0.106	0.532
	変化率 (%)	16 週時 [a]	治験薬投与前	20	-0.26	12.67	-21.5	-7.11	-3.89	7.86	28.3	-6.19	5.67
			投与後 15 分	20	11.21	16.94	-15.5	-1.59	8.71	21.82	48.6	3.28	19.13
			投与後 30 分	20	10.79	16.07	-9.9	-5.87	9.64	20.41	43.5	3.27	18.31
			投与後最良値	20	13.24	17.05	-9.9	-1.59	12.94	26.17	48.6	5.26	21.22

a：表 2.7.6.2-10 と同じ方法で欠測値の補完を行う。

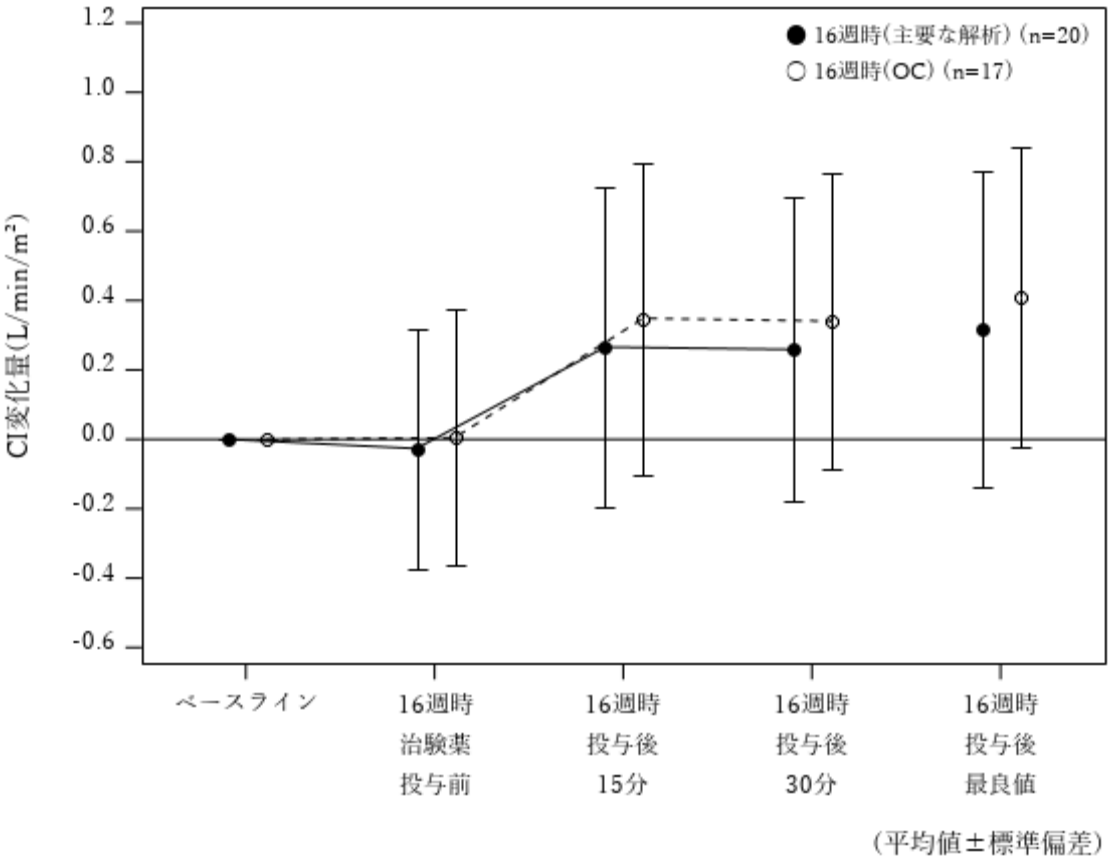
Source：資料番号 5.3.5.2.2 表 11.4-10 を改変

図 2.7.6.2-4　16 週時における CO のベースラインからの変化量の経時的な変化（FAS）



Source：資料番号 5.3.5.2.2 図 11.4-4

図 2.7.6.2-5　16 週時における CI のベースラインからの変化量の経時的な変化（FAS）



Source：資料番号 5.3.5.2.2 図 11.4-5

2.7.6.2.2.2.1.5　16 週時におけるその他の血行動態パラメータのベースラインからの変化量および変化率

SVR、SVRI、mean RAP、PAWP および SvO_2 の値ならびに 16 週時におけるベースラインからの変化量および変化率を表 2.7.6.2-20 に示した。

SVR および SVRI について、ベースラインの SVR（平均値 ± 標準偏差）は 23.130 ± 6.771 Wood 単位、SVRI（平均値 ± 標準偏差）は 38.346 ± 10.794 Wood 単位•m^2 であった。16 週時における SVR および SVRI のベースラインからの変化量の最良値（平均値 ± 標準偏差［両側 95%信頼区間］）はそれぞれ −3.430 ± 4.005 Wood 単位［−5.304, −1.556 Wood 単位］および −5.950 ± 6.530 Wood 単位•m^2［−9.006, −2.894 Wood 単位•m^2］、変化率の最良値（平均値 ± 標準偏差［両側 95%信頼区間］）はそれぞれ−14.56 ± 14.21%［−21.21, −7.91%］および−14.48 ± 13.99%［−21.03, −7.93%］であり、ベースラインからの低下が認められた。

mean RAP について、ベースラインの mean RAP（平均値 ± 標準偏差）は 4.4 ± 3.4 mmHg であった。16 週時における mean RAP のベースラインからの変化量の最良値（平均値 ± 標準偏差［両側 95%信頼区間］）は−1.7 ± 2.6 mmHg［−2.9, −0.5 mmHg］、変化率の最良値（平均値 ± 標

準偏差［両側 95%信頼区間］）は−36.36 ± 45.27%［−59.64, −13.09%］であり、ベースラインからの低下が認められた。

PAWP について、ベースラインの PAWP（平均値 ± 標準偏差）は 9.1 ± 3.3 mmHg であった。16 週時における PAWP のベースラインからの変化量の最良値（平均値 ± 標準偏差［両側 95%信頼区間］）は 0.4 ± 3.2 mmHg［−1.1, 1.9 mmHg］、変化率の最良値（平均値 ± 標準偏差［両側 95%信頼区間］）は 8.04 ± 42.94%［−12.06, 28.14%］でいずれも平均値の両側 95%信頼区間が 0 を跨ぎ、統計学的に有意な変化は認められなかった。

SvO_2 について、ベースラインの SvO_2（平均値 ± 標準偏差）は 68.41 ± 6.24%であった。16 週時における SvO_2 のベースラインからの変化量の最良値（平均値 ± 標準偏差［両側 95%信頼区間］）は−0.40 ± 4.38%［−2.45, 1.65%］、変化率の最良値（平均値 ± 標準偏差［両側 95%信頼区間］）は−0.39 ± 6.54%［−3.45, 2.67%］でいずれも平均値の両側 95%信頼区間が 0 を跨ぎ、統計学的に有意な変化は認められなかった。

表 2.7.6.2-20 その他の血行動態パラメータの値ならびに 16 週時におけるベースラインからの変化量および変化率（FAS）

評価項目	変数	評価時期		例数	平均値	標準偏差	最小値	25%点	中央値	75%点	最大値	平均値の両側95%信頼区間	
												下限	上限
SVR (Wood 単位)	測定値	ベースライン	-	20	23.130	6.771	15.64	19.120	21.095	26.525	45.43	19.961	26.298
		16 週時 [a]	治験薬投与前	20	23.459	7.053	14.91	17.675	23.300	27.780	43.60	20.158	26.760
			投与後 15 分	20	20.145	6.199	12.91	16.150	18.550	22.640	33.29	17.243	23.046
			投与後 30 分	20	20.380	6.226	12.46	15.525	19.595	24.065	33.29	17.466	23.293
			投与後最良値	20	19.700	6.297	12.46	14.810	17.660	22.640	33.29	16.753	22.647
	変化量	16 週時 [a]	治験薬投与前	20	0.330	3.030	-4.27	-1.790	0.245	2.414	6.88	-1.089	1.748
			投与後 15 分	20	-2.985	3.819	-12.63	-5.360	-3.000	0.395	2.18	-4.772	-1.198
			投与後 30 分	20	-2.750	4.023	-14.12	-5.675	-2.340	0.595	2.18	-4.633	-0.867
			投与後最良値	20	-3.430	4.005	-14.12	-6.325	-3.485	-0.500	2.18	-5.304	-1.556
	変化率 (%)	16 週時 [a]	治験薬投与前	20	1.85	14.46	-21.7	-7.56	1.28	13.36	32.4	-4.92	8.62
			投与後 15 分	20	-12.41	13.97	-36.0	-23.23	-13.19	2.24	7.0	-18.95	-5.87
			投与後 30 分	20	-11.45	14.32	-36.1	-21.66	-12.02	2.92	7.1	-18.16	-4.75
			投与後最良値	20	-14.56	14.21	-36.1	-25.19	-16.59	-3.43	7.0	-21.21	-7.91
SVRI (Wood 単位•m^2)	測定値	ベースライン	-	20	38.346	10.794	25.81	31.500	37.290	40.715	73.02	33.294	43.398
		16 週時 [a]	治験薬投与前	20	38.863	11.107	24.12	30.345	39.760	44.750	71.20	33.665	44.062
			投与後 15 分	20	33.182	8.611	19.91	26.940	33.755	38.575	53.79	29.152	37.212
			投与後 30 分	20	33.525	8.493	19.21	27.315	34.215	39.235	51.38	29.550	37.500
			投与後最良値	20	32.396	8.615	19.21	26.130	31.210	38.575	51.38	28.365	36.428
	変化量	16 週時 [a]	治験薬投与前	20	0.517	4.994	-7.31	-2.705	0.400	3.745	11.45	-1.820	2.854
			投与後 15 分	20	-5.164	6.191	-19.23	-9.390	-4.700	0.200	3.16	-8.061	-2.267
			投与後 30 分	20	-4.821	6.514	-21.64	-10.400	-2.915	0.485	3.16	-7.869	-1.772
			投与後最良値	20	-5.950	6.530	-21.64	-11.620	-5.310	-0.985	3.16	-9.006	-2.894
	変化率 (%)	16 週時 [a]	治験薬投与前	20	1.84	13.77	-21.2	-5.98	1.27	13.84	30.6	-4.61	8.28
			投与後 15 分	20	-12.36	13.73	-35.6	-23.38	-13.23	0.75	7.0	-18.78	-5.93
			投与後 30 分	20	-11.39	14.00	-36.0	-22.17	-11.19	1.45	7.0	-17.94	-4.84
			投与後最良値	20	-14.48	13.99	-36.0	-25.63	-16.22	-3.60	7.0	-21.03	-7.93

表 2.7.6.2-20 その他の血行動態パラメータの値ならびに 16 週時におけるベースラインからの変化量および変化率（FAS）（続き）

評価項目	変数	評価時期		例数	平均値	標準偏差	最小値	25%点	中央値	75%点	最大値	平均値の両側95%信頼区間	
												下限	上限
mean RAP (mmHg)	測定値	ベースライン	-	20	4.4	3.4	0	1.5	4.0	7.0	12	2.8	6.0
		16 週時 [a]	治験薬投与前	20	4.6	3.3	0	1.5	4.5	7.0	11	3.0	6.1
			投与後 15 分	20	3.3	2.9	0	1.1	2.5	5.0	11	1.9	4.6
			投与後 30 分	20	3.4	3.5	-1	1.0	2.0	5.5	12	1.7	5.0
			投与後最良値	20	2.7	2.5	-1	0.5	2.0	5.0	7	1.5	3.9
	変化量	16 週時 [a]	治験薬投与前	20	0.2	2.3	-3	-1.5	0.0	1.0	5	-0.9	1.2
			投与後 15 分	20	-1.1	2.3	-5	-3.0	-0.5	0.1	3	-2.2	0.0
			投与後 30 分	20	-1.0	2.9	-7	-2.0	-0.5	0.1	5	-2.4	0.3
			投与後最良値	20	-1.7	2.6	-7	-4.0	-1.0	0.0	2	-2.9	-0.5
	変化率 (%)	16 週時 [a]	治験薬投与前	17	5.79	63.40	-100.0	-25.00	0.00	12.50	200.0	-26.80	38.39
			投与後 15 分	17	-24.11	38.45	-100.0	-50.00	-33.33	7.00	40.0	-43.88	-4.34
			投与後 30 分	17	-25.73	53.30	-116.7	-62.50	-25.00	7.00	100.0	-53.13	1.68
			投与後最良値	17	-36.36	45.27	-116.7	-62.50	-33.33	0.00	40.0	-59.64	-13.09
PAWP (mmHg)	測定値	ベースライン	-	20	9.1	3.3	3	7.0	8.5	12.0	14	7.5	10.6
		16 週時 [a]	治験薬投与前	20	10.6	3.6	3	8.0	10.9	14.0	16	8.9	12.3
			投与後 15 分	20	10.2	4.5	3	7.0	8.3	13.0	22	8.1	12.3
			投与後 30 分	20	9.7	4.0	3	7.0	9.0	12.5	18	7.9	11.6
			投与後最良値	20	9.4	4.0	3	7.0	8.3	12.5	18	7.5	11.3
	変化量	16 週時 [a]	治験薬投与前	20	1.5	1.9	-2	0.4	1.0	2.5	6	0.6	2.4
			投与後 15 分	20	1.2	3.9	-4	-1.0	0.6	2.0	15	-0.7	3.0
			投与後 30 分	20	0.7	3.3	-4	-1.0	0.4	2.0	11	-0.9	2.2
			投与後最良値	20	0.4	3.2	-4	-1.0	0.1	1.0	11	-1.1	1.9
	変化率 (%)	16 週時 [a]	治験薬投与前	20	19.90	26.87	-20.0	7.00	11.69	33.93	85.7	7.33	32.48
			投与後 15 分	20	19.22	55.97	-36.4	-11.81	7.00	19.05	214.3	-6.97	45.42
			投与後 30 分	20	12.03	43.46	-36.4	-11.81	7.00	22.62	157.1	-8.31	32.37
			投与後最良値	20	8.04	42.94	-36.4	-13.39	3.50	11.31	157.1	-12.06	28.14
SvO_2 (%)	測定値	ベースライン	-	20	68.41	6.24	52.3	63.85	70.05	72.20	79.0	65.49	71.32
		16 週時 [a]	治験薬投与前	20	68.12	7.84	50.9	63.25	68.33	74.50	80.4	64.45	71.78
			投与後 15 分	20	67.69	6.57	57.0	62.75	67.05	72.40	81.3	64.62	70.77
			投与後 30 分	20	66.85	5.85	57.2	63.15	66.58	71.20	78.1	64.12	69.59
			投与後最良値	20	68.00	6.51	57.2	63.15	67.05	73.40	81.3	64.96	71.05
	変化量	16 週時 [a]	治験薬投与前	20	-0.29	4.73	-10.1	-5.00	0.30	3.10	6.6	-2.50	1.93
			投与後 15 分	20	-0.71	4.42	-6.3	-5.02	-1.40	3.85	6.1	-2.78	1.36
			投与後 30 分	20	-1.55	3.67	-5.6	-4.95	-2.70	1.80	4.9	-3.27	0.17
			投与後最良値	20	-0.40	4.38	-5.6	-4.95	-0.95	3.90	6.1	-2.45	1.65
	変化率 (%)	16 週時 [a]	治験薬投与前	20	-0.43	6.87	-15.0	-7.00	0.43	4.78	10.4	-3.64	2.79
			投与後 15 分	20	-0.85	6.60	-9.3	-7.00	-2.17	6.01	9.4	-3.94	2.24
			投与後 30 分	20	-2.06	5.60	-8.3	-7.00	-3.84	2.69	9.4	-4.68	0.56
			投与後最良値	20	-0.39	6.54	-8.3	-7.00	-1.53	6.01	9.4	-3.45	2.67

a：表 2.7.6.2-10 と同じ方法で欠測値の補完を行う。

Source：資料番号 5.3.5.2.2 表 11.4-11 を改変

2.7.6.2.2.2.2.2 4 週時、8 週時、12 週時、24 週時、32 週時、40 週時および 52 週時におけるピーク時 6 分間歩行距離のベースラインからの変化量

ピーク時 6 分間歩行距離の測定値および各評価時期におけるベースラインからの変化量を表 2.7.6.2-21 に示した。また、ピーク時 6 分間歩行距離のベースラインからの変化量の箱ひげ図を図 2.7.6.2-6 に示した。

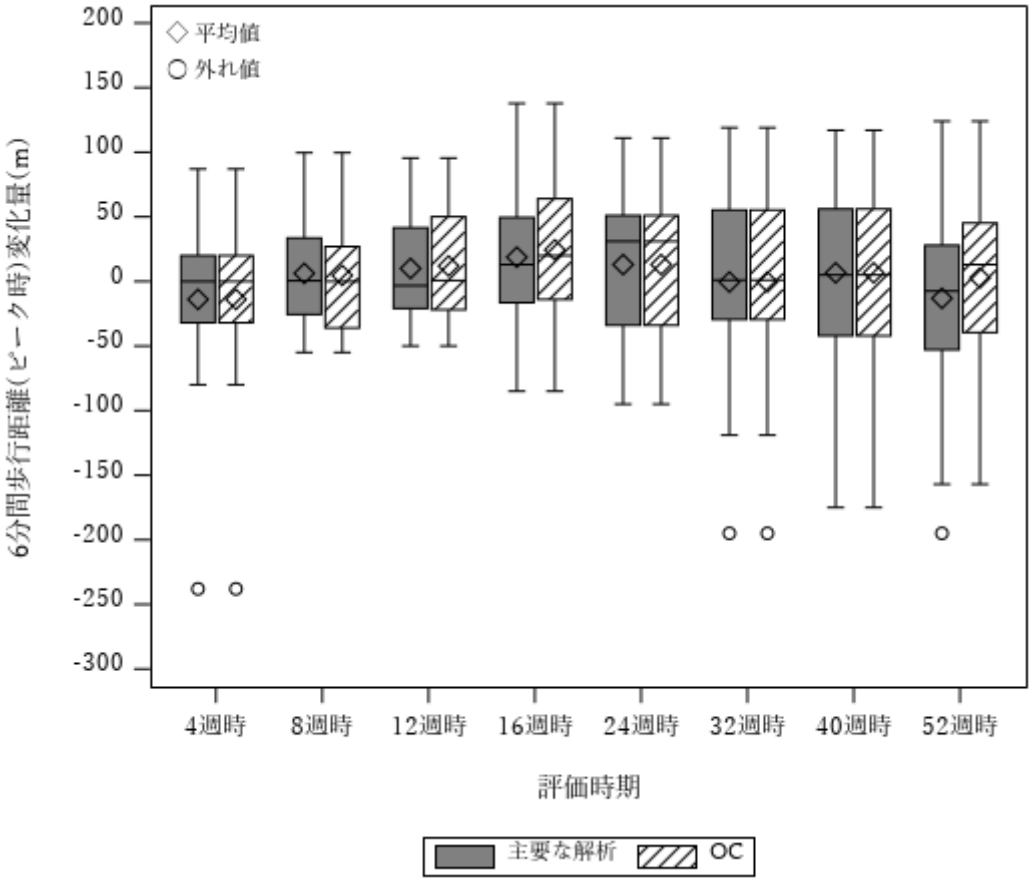
ベースラインの 6 分間歩行距離（中央値）は 326.50 m であった。主要期において、4 週時、8 週時および 12 週時におけるピーク時 6 分間歩行距離のベースラインからの変化量（中央値［両側 95%信頼区間］）はそれぞれ 0.00 m［−30.00, 20.00 m］、0.50 m［−15.00, 27.00 m］および −3.25 m［−20.00, 33.00 m］であった。8 週時では、変化量の中央値は 0 を上回り、改善方向を示した。継続期 I において、24 週時、32 週時、40 週時および 52 週時におけるピーク時 6 分間歩行距離のベースラインからの変化量（中央値［両側 95%信頼区間］）はそれぞれ 31.00 m［−34.00, 51.00 m］、1.00 m［−28.00, 58.50 m］、5.00 m［−42.00, 56.00 m］および−7.50 m［−50.00, 25.00 m］であった。24 週時、32 週時および 40 週時では、変化量の中央値は 0 を上回り、改善方向を維持した。52 週時では、欠測データを LOCF 法または BOCF 法で補完した場合の変化量の中央値は 0 を下回ったものの、欠測データを補完しない場合の変化量の中央値は 13.00 m で 0 を上回り、改善方向を維持した。

表 2.7.6.2-21 ピーク時 6 分間歩行距離の測定値および各評価時期におけるベースラインからの変化量（FAS）

ピーク時 6 分間歩行距離 (m)	評価時期	例数	平均値	標準偏差	最小値	25%点	中央値	75%点	最大値	中央値の両側 95%信頼区間	
										下限	上限
測定値	ベースライン	20	313.85	106.95	120.0	237.50	326.50	402.50	474.0	260.00	395.00
	4 週時	19	300.63	124.52	90.0	207.00	330.00	395.00	534.0	224.00	395.00
	8 週時 [a]	20	320.05	107.28	105.0	260.50	346.00	382.00	475.0	265.00	374.00
	12 週時 [a]	20	323.85	113.73	105.0	283.50	350.00	387.00	525.0	289.00	386.00
	24 週時	17	334.31	117.86	110.0	264.00	365.00	394.00	525.0	264.00	394.00
	32 週時	16	327.45	103.27	136.0	273.60	331.00	379.00	515.0	277.20	395.00
	40 週時	15	339.73	113.28	102.0	284.00	346.00	400.00	520.0	284.00	400.00
	52 週時	16	331.84	102.10	127.0	286.50	337.50	387.00	505.0	288.00	400.00
	52 週時 (LOCF[b])	20	300.73	116.39	105.0	202.75	307.50	362.00	505.0	214.50	350.00
変化量	4 週時	19	-13.94	69.77	-238.0	-32.00	0.00	20.00	87.0	-30.00	20.00
	8 週時 [a]	20	6.21	43.22	-55.0	-25.50	0.50	33.50	99.6	-15.00	27.00
	12 週時 [a]	20	10.00	41.94	-50.0	-21.00	-3.25	41.50	95.5	-20.00	33.00
	24 週時	17	13.02	59.30	-95.0	-34.00	31.00	51.00	111.0	-34.00	51.00
	32 週時	16	-0.48	78.33	-195.0	-29.50	1.00	55.25	119.0	-28.00	58.50
	40 週時	15	6.63	74.93	-175.0	-42.00	5.00	56.00	117.0	-42.00	56.00
	52 週時	16	2.66	68.47	-157.0	-39.50	13.00	45.25	124.0	-29.00	59.50
	52 週時 (LOCF[b])	20	-13.12	77.55	-195.0	-52.95	-7.50	28.00	124.0	-50.00	25.00

a：表 2.7.6.2-14 と同じ方法で欠測値の補完を行う。
b：LOCF または BOCF で補完を行う。
Source：資料番号 5.3.5.2.2 14.2.2.2.1.1 および 14.2.2.2.1.3 より作成

図 2.7.6.2-6　ピーク時 6 分間歩行距離の変化量の箱ひげ図（FAS）



Source：資料番号 5.3.5.2.2 図 11.4-6

2.7.6.2.2.2.3　16 週時におけるトラフ時 6 分間歩行距離のベースラインからの変化量

トラフ時 6 分間歩行距離の測定値および 16 週時におけるベースラインからの変化量を表 2.7.6.2-22 に示した。

ベースラインの 6 分間歩行距離（中央値）は 326.50 m であった。16 週時におけるトラフ時 6 分間歩行距離のベースラインからの変化量（中央値［両側 95%信頼区間］）は 0.00 m［−25.00, 28.50 m］であった。

表 2.7.6.2-22　トラフ時 6 分間歩行距離の測定値および 16 週時におけるベースラインからの変化量（FAS）

トラフ時 6 分間歩行距離 (m)	評価時期	例数	平均値	標準偏差	最小値	25%点	中央値	75%点	最大値	中央値の両側 95%信頼区間	
										下限	上限
測定値	ベースライン	20	313.85	106.95	120.0	237.50	326.50	402.50	474.0	260.00	395.00
	16 週時 [a]	20	311.46	124.59	101.0	208.00	368.00	404.50	513.0	226.00	395.00
変化量	16 週時 [a]	20	-2.39	68.93	-185.0	-31.25	0.00	32.75	113.2	-25.00	28.50

a：表 2.7.6.2-14 と同じ方法で欠測値の補完を行う。
Source：資料番号 5.3.5.2.2 表 11.4-13 を改変

2.7.6.2.2.2.2.4 8 週時、16 週時および 52 週時における NT-proBNP 濃度のベースラインからの変化量

NT-proBNP 濃度の測定値および各評価時期におけるベースラインからの変化量を表 2.7.6.2-23 に示した。

ベースラインの NT-proBNP 濃度（平均値 ± 標準偏差）は 292.97 ± 405.57 pg/mL であった。主要期において、8 週時および 16 週時における NT-proBNP 濃度のベースラインからの変化量（平均値 ± 標準偏差［両側 95%信頼区間］）はそれぞれ−114.58 ± 340.84 pg/mL［−274.09, 44.94 pg/mL］および−36.91 ± 218.41 pg/mL［−139.12, 65.31 pg/mL］であり、いずれの評価時期においても、変化量の平均値は 0 を下回り、改善方向を示した。継続期 I において、52 週時における NT-proBNP 濃度のベースラインからの変化量（平均値 ± 標準偏差［両側 95%信頼区間］）は−30.80 ± 466.07 pg/mL［−248.93, 187.33 pg/mL］で 0 を下回り、改善方向を維持した。

表 2.7.6.2-23 NT-proBNP 濃度の測定値および
各評価時期におけるベースラインからの変化量（FAS）

NT-proBNP 濃度 (pg/mL)	評価時期	例数	平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値	平均値の両側95%信頼区間	
								下限	上限
測定値	ベースライン	20	292.97	405.57	31.7	128.00	1830.0	103.15	482.78
	8 週時	20	178.39	139.57	51.4	107.00	523.0	113.07	243.71
	16 週時	19	264.12	319.42	56.7	169.00	1410.0	110.16	418.07
	52 週時	16	203.52	251.16	39.1	106.50	983.0	69.68	337.35
	16 週時 (LOCF)	20	256.06	312.98	56.7	155.50	1410.0	109.58	402.54
	52 週時 (LOCF)	20	262.17	300.11	39.1	117.50	983.0	121.71	402.62
変化量	8 週時	20	-114.58	340.84	-1307.0	-25.55	400.3	-274.09	44.94
	16 週時	19	-39.13	224.16	-569.0	-25.10	317.3	-147.17	68.91
	52 週時	16	-119.15	450.52	-1597.0	-30.95	419.0	-359.22	120.92
	16 週時 (LOCF)	20	-36.91	218.41	-569.0	-9.85	317.3	-139.12	65.31
	52 週時 (LOCF)	20	-30.80	466.07	-1597.0	-12.55	677.0	-248.93	187.33

Source：資料番号 5.3.5.2.2 表 11.4-14 を改変

2.7.6.2.2.2.2.5 8 週時、16 週時、24 週時、32 週時、40 週時および 52 週時における WHO 機能分類のベースラインからの変化

WHO 機能分類の各評価時期におけるベースラインからの変化を表 2.7.6.2-24 に示した。

ベースラインの WHO 機能分類は、クラス I が 1 例、クラス II が 2 例、クラス III が 17 例であった。主要期において、WHO 機能分類のベースラインからの改善が認められた被験者は、8 週時および 16 週時でそれぞれ 2 例および 3 例であり、いずれもクラス III からクラス II への改善であった。WHO 機能分類のベースラインからの悪化が認められた被験者は、16 週時で 1 例認められ、クラス III からクラス IV への悪化であった。なお、本悪化は、2.7.6.2.2.3.4.2 項に後述する重篤な有害事象（肺炎）に伴うものであり、後観察期終了時（規定外評価）ではクラス III に回復した。その他の評価時期において、WHO 機能分類がベースラインから悪化した被験者は認められなかった。継続期 I において、WHO 機能分類のベースラインからの改善が認められた被験者は、24 週時、32 週時、40 週時および 52 週時でそれぞれ 4 例、3 例、3 例および 2 例であり、いずれもクラス III からクラス II への改善であった。WHO 機能分類のベースラインからの悪化が認められた被験者は、40 週時および 52 週時でそれぞれ 1 例および 2 例認められ、いずれもクラス III からクラス IV への悪化であった。なお、52 週時で WHO 機能分類のベースラインからの悪化が認められた 2 例は、それぞれ 16 週時および 40 週時で WHO 機能分類のベースラインからの悪化が認められた被験者であり、52 週時のデータが欠測したことから、それぞれ 16 週時および継続期 I 中止時（40 週時評価の 2 日後）のデータによる補完を行った。その他の評価時期において、WHO 機能分類がベースラインから悪化した被験者は認められなかった。

表 2.7.6.2-24 WHO 機能分類の各評価時期におけるベースラインからの変化（FAS）

評価時期	WHO 機能分類				
	投与後	ベースライン			
		クラス I	クラス II	クラス III	クラス IV
ベースライン	クラス I	1	0	0	0
	クラス II	0	2	0	0
	クラス III	0	0	17	0
	クラス IV	0	0	0	0
8 週時	クラス I	1	0	0	0
	クラス II	0	2	2	0
	クラス III	0	0	15	0
	クラス IV	0	0	0	0
16 週時	クラス I	1	0	0	0
	クラス II	0	1	3	0
	クラス III	0	0	13	0
	クラス IV	0	0	1	0
24 週時	クラス I	1	0	0	0
	クラス II	0	1	4	0
	クラス III	0	0	12	0
	クラス IV	0	0	0	0
32 週時	クラス I	1	0	0	0
	クラス II	0	1	3	0
	クラス III	0	0	13	0
	クラス IV	0	0	0	0
40 週時	クラス I	1	0	0	0
	クラス II	0	1	3	0
	クラス III	0	0	12	0
	クラス IV	0	0	1	0
52 週時	クラス I	1	0	0	0
	クラス II	0	1	2	0
	クラス III	0	0	12	0
	クラス IV	0	0	0	0
16 週時 (LOCF)	クラス I	1	0	0	0
	クラス II	0	2	3	0
	クラス III	0	0	13	0
	クラス IV	0	0	1	0
52 週時 (LOCF)	クラス I	1	0	0	0
	クラス II	0	2	2	0
	クラス III	0	0	13	0
	クラス IV	0	0	2	0

Source：資料番号 5.3.5.2.2 表 11.4-15 を改変

2.7.6.2.2.2.6 16 週時および 52 週時における SGRQ のベースラインからの変化量

SGRQ の総スコアならびに 16 週時および 52 週時におけるベースラインからの変化量を表 2.7.6.2-25 に示した。

ベースラインの SGRQ の総スコア（平均値 ± 標準偏差）は 57.81 ± 18.57 であった。16 週時および 52 週時における総スコアのベースラインからの変化量（平均値 ± 標準偏差［両側 95% 信頼区間］）はそれぞれ 1.49 ± 10.58［−3.46, 6.43］および 1.90 ± 11.44［−3.45, 7.25］であった。また、16 週時および 52 週時における総スコアのベースラインからの変化量について、臨床的に有意な最小の変化とされている「4」[5]以上の改善（低下）が認められた被験者の割合はそれぞれ 35.0%（7/20 例）および 30.0%（6/20 例）であった。

表 2.7.6.2-25 SGRQ の総スコアならびに 16 週時および 52 週時における ベースラインからの変化量（FAS）

SGRQ	変数	評価時期	例数	平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値	平均値の両側95%信頼区間	
									下限	上限
総スコア	スコア	ベースライン	20	57.81	18.57	18.8	62.06	85.0	49.12	66.50
		16 週時	20	59.30	16.49	24.8	61.41	88.4	51.58	67.01
		52 週時	16	55.77	18.48	27.8	56.68	91.6	45.93	65.62
		16 週時 (LOCF)	20	59.30	16.49	24.8	61.41	88.4	51.58	67.01
		52 週時 (LOCF)	20	59.71	18.42	27.8	65.54	91.6	51.09	68.33
	変化量	16 週時	20	1.49	10.58	-14.0	-1.97	24.1	-3.46	6.43
		52 週時	16	0.59	11.99	-19.3	0.10	32.2	-5.80	6.98
		16 週時 (LOCF)	20	1.49	10.58	-14.0	-1.97	24.1	-3.46	6.43
		52 週時 (LOCF)	20	1.90	11.44	-19.3	2.13	32.2	-3.45	7.25

Source：資料番号 5.3.5.2.2 表 11.4-16 を改変

2.7.6.2.2.2.7 16 週時および 52 週時における EQ-5D-5L のベースラインからの変化量

EQ-5D-5L の質問票スコアならびに 16 週時および 52 週時におけるベースラインからの変化量を表 2.7.6.2-26 に、Visual analogue scale（VAS）スコアならびに 16 週時および 52 週時におけるベースラインからの変化量を表 2.7.6.2-27 に示した。

ベースラインの EQ-5D-5L の質問票スコア（平均値 ± 標準偏差）は 0.6410 ± 0.2060 であった。16 週時および 52 週時における質問票スコアのベースラインからの変化量（平均値 ± 標準偏差［両側 95%信頼区間］）はそれぞれ−0.0552 ± 0.1474［−0.1242, 0.0138］および−0.0444 ± 0.1110［−0.1036, 0.0147］であった。また、ベースラインの EQ-5D-5L の VAS スコア（平均値 ± 標準偏差）は 60.5 ± 23.3 であった。16 週時および 52 週時における VAS スコアのベースラインからの変化量（平均値 ± 標準偏差［両側 95%信頼区間］）はそれぞれ 0.4 ± 19.9［−8.9, 9.7］および 1.9 ± 20.9［−9.3, 13.0］であった。

表 2.7.6.2-26 EQ-5D-5L の質問票スコアならびに 16 週時および 52 週時における ベースラインからの変化量（FAS）

EQ-5D-5L 質問票スコア	評価時期	例数	平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値	平均値の両側95%信頼区間	
								下限	上限
QOL 値[a]	ベースライン	20	0.6410	0.2060	0.285	0.6660	1.000	0.5446	0.7374
	16 週時	20	0.5858	0.2233	0.185	0.6049	1.000	0.4813	0.6903
	52 週時	16	0.6270	0.2109	0.224	0.6155	1.000	0.5146	0.7394
変化量	16 週時	20	-0.0552	0.1474	-0.308	-0.0544	0.270	-0.1242	0.0138
	52 週時	16	-0.0444	0.1110	-0.241	-0.0594	0.190	-0.1036	0.0147

a：測定値を換算表にて QOL 値に変換して導出

Source：資料番号 5.3.5.2.2 表 11.4-17 を改変

表 2.7.6.2-27 EQ-5D-5L の VAS スコアならびに 16 週時および 52 週時における ベースラインからの変化量（FAS）

EQ-5D-5L VAS スコア	評価時期	例数	平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値	平均値の両側95%信頼区間	
								下限	上限
測定値	ベースライン	20	60.5	23.3	20	65.0	95	49.6	71.4
	16 週時	20	60.9	21.9	20	64.0	95	50.6	71.2
	52 週時	16	65.6	20.5	25	65.0	95	54.7	76.5
変化量	16 週時	20	0.4	19.9	-35	0.0	40	-8.9	9.7
	52 週時	16	1.9	20.9	-45	0.0	45	-9.3	13.0

Source：資料番号 5.3.5.2.2 表 11.4-18 を改変

2.7.6.2.2.2.8 4 週時、8 週時、12 週時、16 週時、24 週時、32 週時、40 週時および 52 週時における DSP のベースラインからの変化量

DSP の算出値および各評価時期におけるベースラインからの変化量を表 2.7.6.2-28 に示した。

ベースラインの DSP（平均値 ± 標準偏差）は 237.7 ± 75.3 m%であった。主要期において、4 週時、8 週時、12 週時および 16 週時における 6 分間歩行試験（ピーク時）実施時の DSP のベースラインからの変化量（平均値 ± 標準偏差［両側 95%信頼区間］）はそれぞれ−32.3 ± 50.5 m%［−56.7, −8.0 m%］、−18.0 ± 40.6 m%［−38.2, 2.2 m%］、−14.3 ± 43.9 m%［−36.1, 7.6 m%］および −14.3 ± 50.9 m%［−38.8, 10.3 m%］であった。16 週時における 6 分間歩行試験（トラフ時）実施時の DSP のベースラインからの変化量（平均値 ± 標準偏差［両側 95%信頼区間］）は −18.6 ± 50.7 m%［−43.7, 6.6 m%］であった。変化量の平均値は、4 週時では、ベースラインからの悪化が認められ、その他の評価時期でも 0 を下回り、悪化方向を示した。継続期 I において、24 週時、32 週時、40 週時および 52 週時における 6 分間歩行試験（ピーク時）実施時の DSP のベースラインからの変化量（平均値 ± 標準偏差［両側 95%信頼区間］）はそれぞれ −15.5 ± 43.6 m%［−37.9, 6.9 m%］、−20.8 ± 59.8 m%［−52.7, 11.1 m%］、−16.1 ± 60.3 m%［−49.5, 17.3 m%］および−26.1 ± 61.6 m%［−55.8, 3.7 m%］でいずれの評価時期も 0 を下回り、悪化方向を示した。

表 2.7.6.2-28 DSP の算出値および各評価時期におけるベースラインからの変化量（FAS）

DSP (m%)	評価時期 [a]		例数	平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値	平均値の両側95%信頼区間	
									下限	上限
算出値 [b]	ベースライン	-	20	237.7	75.3	94	259.5	342	202.5	272.9
	4 週時	ピーク時	19	203.1	75.9	72	228.0	289	166.5	239.6
	8 週時	ピーク時	18	222.1	66.1	74	233.0	308	189.2	254.9
	12 週時	ピーク時	18	228.9	65.8	111	229.0	352	196.2	261.6
	16 週時	トラフ時	17	223.2	74.9	83	239.0	320	184.6	261.7
		ピーク時	16	230.3	67.4	81	244.5	327	194.3	266.2
	24 週時	ピーク時	17	224.6	70.2	85	242.0	348	188.5	260.7
	32 週時	ピーク時	16	224.9	58.5	102	240.5	321	193.7	256.0
	40 週時	ピーク時	15	234.1	70.5	66	243.0	341	195.1	273.2
	52 週時	ピーク時	16	229.6	60.3	97	234.5	323	197.5	261.8
	16 週時	トラフ時	18	223.9	72.8	83	237.5	320	187.7	260.1
	(LOCF)	ピーク時	19	221.1	71.2	74	236.0	327	186.8	255.4
	52 週時	ピーク時	19	209.3	73.9	74	222.0	323	173.7	244.9
	(LOCF)									
変化量	4 週時	ピーク時	19	-32.3	50.5	-187	-30.0	60	-56.7	-8.0
	8 週時	ピーク時	18	-18.0	40.6	-80	-22.5	59	-38.2	2.2
	12 週時	ピーク時	18	-14.3	43.9	-82	-16.0	73	-36.1	7.6
	16 週時	トラフ時	17	-16.9	51.7	-119	-22.0	78	-43.5	9.7
		ピーク時	16	-11.7	52.2	-107	-23.0	110	-39.5	16.1
	24 週時	ピーク時	17	-15.5	43.6	-77	-28.0	102	-37.9	6.9
	32 週時	ピーク時	16	-20.8	59.8	-161	-20.0	97	-52.7	11.1
	40 週時	ピーク時	15	-16.1	60.3	-142	-30.0	125	-49.5	17.3
	52 週時	ピーク時	16	-16.1	56.3	-151	-29.5	113	-46.1	13.9
	16 週時	トラフ時	18	-18.6	50.7	-119	-27.5	78	-43.7	6.6
	(LOCF)	ピーク時	19	-14.3	50.9	-107	-22.0	110	-38.8	10.3
	52 週時	ピーク時	19	-26.1	61.6	-161	-31.0	113	-55.8	3.7
	(LOCF)									

a：ピーク時：6 分間歩行試験(ピーク時)実施時
　トラフ時：6 分間歩行試験(トラフ時)実施時
b：6 分間歩行距離(m) × 6 分間歩行試験実施中の最低 SpO_2(%)
Source：資料番号 5.3.5.2.2 表 11.4-19 を改変

2.7.6.2.2.2.9 臨床症状悪化までの時間

臨床症状悪化の集計結果を表 2.7.6.2-29 に、全イベント累積発現率の Kaplan-Meier プロットを図 2.7.6.2-7 に示した。

臨床症状悪化は 8 例に認められた。臨床症状悪化は、主要期では 6 例に認められ、認められたイベントは「心肺症状悪化のための入院」が 5 例、「間質性肺疾患（CPFE を含む）または肺高血圧症の悪化に伴い、6 分間歩行距離が 2 回連続でベースラインから 15%を超えて短縮した場合」が 1 例であった。継続期 I では 5 例に認められ、認められたイベントは「心肺症状悪化のための入院」が 4 例、「間質性肺疾患（CPFE を含む）または肺高血圧症の悪化に伴い、6 分間歩行距離が 2 回連続でベースラインから 15%を超えて短縮した場合」が 1 例であった。

表 2.7.6.2-29 臨床症状悪化の集計（FAS）

イベントの種類	評価時期	例数	臨床症状悪化の例数	臨床症状悪化率 (%)	両側 95% 信頼区間	
					下限	上限
全イベント	全体[a]	20	8	(40.0)	(19.1)	(63.9)
	主要期	20	6	(30.0)	(11.9)	(54.3)
	継続期 I	18	5	(27.8)	(9.7)	(53.5)
死亡	全体[a]	20	0	(0.0)	(0.0)	(16.8)
	主要期	20	0	(0.0)	(0.0)	(16.8)
	継続期 I	18	0	(0.0)	(0.0)	(18.5)
心肺症状悪化のための入院	全体[a]	20	7	(35.0)	(15.4)	(59.2)
	主要期	20	5	(25.0)	(8.7)	(49.1)
	継続期 I	18	4	(22.2)	(6.4)	(47.6)
肺移植	全体[a]	20	0	(0.0)	(0.0)	(16.8)
	主要期	20	0	(0.0)	(0.0)	(16.8)
	継続期 I	18	0	(0.0)	(0.0)	(18.5)
6 分間歩行距離が 2 回連続で 15%を超えて短縮した場合[b]	全体[a]	20	2	(10.0)	(1.2)	(31.7)
	主要期	20	1	(5.0)	(0.1)	(24.9)
	継続期 I	18	1	(5.6)	(0.1)	(27.3)

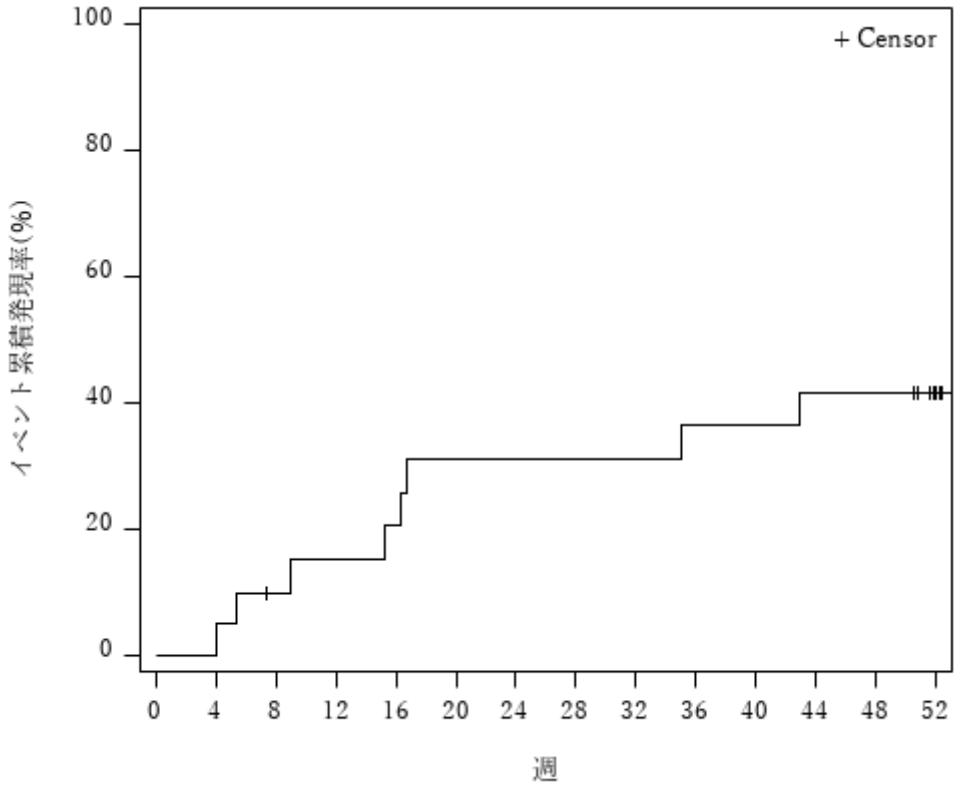
a：投与開始時から継続期 I 終了時までの期間

b：間質性肺疾患(CPFE を含む)または肺高血圧症の悪化に伴い、6 分間歩行距離が 2 回連続*でベースラインから 15%を超えて短縮した場合

*2 回目の 6 分間歩行試験は 1 回目の翌日以降に実施されたものに限る。

Source：資料番号 5.3.5.2.2 表 11.4-20

図 2.7.6.2-7 臨床症状悪化の全イベント累積発現率の Kaplan-Meier プロット（FAS）



臨床症状悪化までの時間(週) = (臨床症状悪化の発現日* − 投与開始日 + 1) / 7
*イベントが複数回発現した場合は、初発の発現日までとする。イベントが発現していない場合は、評価時期内で観察されている最後の来院日までの期間で打ち切りとみなす。
Source：資料番号 5.3.5.2.2 図 11.4-7

2.7.6.2.2.2.10 間質性肺疾患増悪までの時間

間質性肺疾患増悪は認められなかった。

2.7.6.2.3 安全性

2.7.6.2.3.1 治験薬の曝露量

安全性解析対象集団は FAS と同一であったため、安全性解析対象集団における治験薬の投与量および曝露状況の分布は 2.7.6.2.1.5 項の内容と同一であった。

安全性解析対象集団において、主要期および継続期 I の治験薬の投与期間は、平均値 ± 標準偏差が 325.3 ± 101.1 日、中央値が 364.0 日、最大値が 378 日であった（表 2.7.6.2-9 参照）。

2.7.6.2.2.3.2 有害事象の簡潔な要約

有害事象の簡潔な要約を表 2.7.6.2-30 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。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。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。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。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。

表 2.7.6.2-30 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)
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)
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)
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

2.7.6.2.2.3.3 比較的よくみられる有害事象

有害事象の集計結果を表 2.7.6.2-31 に、副作用の集計結果を表 2.7.6.2-32 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］）、不眠症、急性心筋梗塞、右室不全、呼吸困難、鼻出血、便秘、消化不良、背部痛、四肢痛、浮腫、末梢性浮腫、ワクチン接種部位疼痛、血圧低下、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］）、倦怠感、血圧低下（各 10.0%［2/20 例］）であった。

表 2.7.6.2-31 有害事象の集計（安全性解析対象集団）

SOC(器官別大分類) PT(基本語)	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)
感染症および寄生虫症	5	(25.0)	5	(27.8)	8	(40.0)
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)
気管支炎	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)
外耳炎	0	(0.0)	1	(5.6)	1	(5.0)
慢性中耳炎	0	(0.0)	1	(5.6)	1	(5.0)
血液およびリンパ系障害	0	(0.0)	2	(11.1)	2	(10.0)
貧血	0	(0.0)	1	(5.6)	1	(5.0)
鉄欠乏性貧血	0	(0.0)	1	(5.6)	1	(5.0)
代謝および栄養障害	2	(10.0)	2	(11.1)	4	(20.0)
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)
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)
精神障害	0	(0.0)	2	(11.1)	2	(10.0)
不眠症	0	(0.0)	2	(11.1)	2	(10.0)
神経系障害	2	(10.0)	2	(11.1)	4	(20.0)
アルツハイマー型認知症	0	(0.0)	1	(5.6)	1	(5.0)
味覚不全	1	(5.0)	0	(0.0)	1	(5.0)
頭痛	0	(0.0)	1	(5.6)	1	(5.0)
失神	1	(5.0)	0	(0.0)	1	(5.0)
眼障害	1	(5.0)	1	(5.6)	2	(10.0)
白内障	0	(0.0)	1	(5.6)	1	(5.0)
高眼圧症	1	(5.0)	0	(0.0)	1	(5.0)
心臓障害	1	(5.0)	2	(11.1)	3	(15.0)
急性心筋梗塞	1	(5.0)	1	(5.6)	2	(10.0)
右室不全	0	(0.0)	2	(11.1)	2	(10.0)
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)
血管障害	1	(5.0)	1	(5.6)	1	(5.0)
潮紅	1	(5.0)	0	(0.0)	1	(5.0)
低血圧	0	(0.0)	1	(5.6)	1	(5.0)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	11	(55.0)	4	(22.2)	12	(60.0)
咳嗽	10	(50.0)	0	(0.0)	10	(50.0)
呼吸困難	1	(5.0)	1	(5.6)	2	(10.0)
鼻出血	0	(0.0)	2	(11.1)	2	(10.0)
鼻漏	0	(0.0)	1	(5.6)	1	(5.0)
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)
胃腸障害	4	(20.0)	6	(33.3)	8	(40.0)
下痢	2	(10.0)	4	(22.2)	5	(25.0)
便秘	1	(5.0)	1	(5.6)	2	(10.0)
消化不良	1	(5.0)	1	(5.6)	2	(10.0)
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)
口内炎	1	(5.0)	0	(0.0)	1	(5.0)
歯痛	1	(5.0)	0	(0.0)	1	(5.0)
嘔吐	0	(0.0)	1	(5.6)	1	(5.0)

表 2.7.6.2-31 有害事象の集計（安全性解析対象集団）（続き）

SOC(器官別大分類) PT(基本語)	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 (%)
便通不規則	1	(5.0)	0	(0.0)	1	(5.0)
肝胆道系障害	0	(0.0)	1	(5.6)	1	(5.0)
肝機能異常	0	(0.0)	1	(5.6)	1	(5.0)
皮膚および皮下組織障害	3	(15.0)	3	(16.7)	5	(25.0)
皮膚炎	1	(5.0)	1	(5.6)	1	(5.0)
接触皮膚炎	0	(0.0)	1	(5.6)	1	(5.0)
紅斑	0	(0.0)	1	(5.6)	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)
筋骨格系および結合組織障害	6	(30.0)	2	(11.1)	8	(40.0)
背部痛	1	(5.0)	1	(5.6)	2	(10.0)
四肢痛	1	(5.0)	1	(5.6)	2	(10.0)
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)
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)
倦怠感	2	(10.0)	1	(5.6)	3	(15.0)
浮腫	2	(10.0)	0	(0.0)	2	(10.0)
末梢性浮腫	2	(10.0)	1	(5.6)	2	(10.0)
ワクチン接種部位疼痛	2	(10.0)	0	(0.0)	2	(10.0)
胸痛	0	(0.0)	1	(5.6)	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)
臨床検査	3	(15.0)	3	(16.7)	6	(30.0)
血圧低下	2	(10.0)	0	(0.0)	2	(10.0)
体重減少	0	(0.0)	2	(11.1)	2	(10.0)
血中乳酸脱水素酵素増加	1	(5.0)	0	(0.0)	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)
便潜血陽性	0	(0.0)	1	(5.6)	1	(5.0)
尿潜血	1	(5.0)	0	(0.0)	1	(5.0)
傷害、中毒および処置合併症	4	(20.0)	3	(16.7)	6	(30.0)
転倒	1	(5.0)	0	(0.0)	1	(5.0)
免疫反応	1	(5.0)	0	(0.0)	1	(5.0)
脊椎圧迫骨折	1	(5.0)	0	(0.0)	1	(5.0)
挫傷	0	(0.0)	1	(5.6)	1	(5.0)
歯牙破折	0	(0.0)	1	(5.6)	1	(5.0)
皮膚擦過傷	1	(5.0)	0	(0.0)	1	(5.0)
ワクチン接種後発熱	0	(0.0)	1	(5.6)	1	(5.0)

用語辞書：MedDRA/J Ver.26.0

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

表 2.7.6.2-32 副作用の集計（安全性解析対象集団）

SOC(器官別大分類) PT(基本語)	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)
感染症および寄生虫症	1	(5.0)	0	(0.0)	1	(5.0)
肺炎	1	(5.0)	0	(0.0)	1	(5.0)
神経系障害	1	(5.0)	0	(0.0)	1	(5.0)
味覚不全	1	(5.0)	0	(0.0)	1	(5.0)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	11	(55.0)	1	(5.6)	11	(55.0)
咳嗽	10	(50.0)	0	(0.0)	10	(50.0)
呼吸困難	0	(0.0)	1	(5.6)	1	(5.0)
咽喉刺激感	1	(5.0)	0	(0.0)	1	(5.0)
筋骨格系および結合組織障害	3	(15.0)	0	(0.0)	3	(15.0)
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)
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)
倦怠感	2	(10.0)	0	(0.0)	2	(10.0)
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)
臨床検査	2	(10.0)	0	(0.0)	2	(10.0)
血圧低下	2	(10.0)	0	(0.0)	2	(10.0)

用語辞書：MedDRA/J Ver.26.0

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

2.7.6.2.2.3.4 死亡、重篤な有害事象

2.7.6.2.2.3.4.1 死亡

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。

以下に、死亡に至った有害事象の詳細を記載した。

1）高炭酸ガス血症（医師記載名：CO_2 ナルコーシス）：被験者番号 [redacted] の叙述

被験者番号		[redacted]
性別		男性
年齢		[redacted] 歳
有害事象（PT［基本語］） （下線が死亡に至った有害事象）		細菌性肺炎、貧血、気胸 [a]、体重減少 [a]、発熱 [a]、便秘 [a]、皮膚剥脱 [a]、高炭酸ガス血症 [a]
間質性肺疾患の臨床分類		膠原病（結合組織病）に伴う間質性肺疾患
合併症（PT［基本語］）		抗好中球細胞質抗体陽性、高血圧、高炭酸ガス血症
死亡に至った有害事象発現時の併用治療		ピルフェニドン、アザチオプリン、ランソプラゾール、スルファメトキサゾール・トリメトプリム、アレンドロン酸ナトリウム水和物、アンブロキソール塩酸塩、プレドニゾロン、センノシド、白色ワセリン、アズレン、酸素、胸腔ドレナージ
経過	治験薬投与 1 日目	治験薬を 1 回 3 吸入 1 日 4 回で投与開始。
	治験薬投与 8 日目	治験薬の 1 回量を 4 吸入に増量。
	治験薬投与 13 日目	治験薬の 1 回量を 5 吸入に増量。
	治験薬投与 20 日目	治験薬の 1 回量を 6 吸入に増量。
	治験薬投与 27 日目	治験薬の 1 回量を 7 吸入に増量。
	治験薬投与 116 日目	治験薬の 1 回量を 8 吸入に増量。
	治験薬投与 352 日目	52 週時の観察・検査および評価を実施。 継続期 I を完了し、継続期 II に移行。 膠原病（結合組織病）に伴う間質性肺疾患に伴う呼吸苦症状で治験薬投与（吸入）に労力を要しており負担を軽減したい、治験薬投与に要する時間を短縮したいとの被験者希望により治験薬の 1 回量を 7 吸入に減量。
	治験薬投与 391 日目	56 週時の観察・検査および評価を実施。 気胸治療のため、入院（2.7.6.2.2.3.4.2 項 8）参照）。 治験薬を投与中断。 SpO_2 は、安静時に酸素 6 L/min（鼻カニューレ）投与下で 89～92%であった。
	治験薬投与 404 日目	意識レベルが Japan Coma Scale（JCS）1（意識清明とは言えない）であったものの、CO_2 ナルコーシスの発現とは判断せず。 SpO_2 は、安静時に酸素 7 L/min（鼻カニューレ）投与下で 90～94%であった。
	治験薬投与 414 日目	やや傾眠傾向を認めるものの、応答可能。動脈血液ガス分析で $PaCO_2$ が 63.7 mmHg と高値であったが、二酸化炭素（CO_2）貯留の程度は入院前に認められた範囲内であった。

経過（続き）	治験薬投与 414 日目（続き）	SpO_2 は、安静時に酸素 4 L/min（鼻カニューレ）投与下で 90%前後、食事時に酸素 5 L/min（鼻カニューレ）+15 L/min（リザーバー付きマスク）投与下で 86～90%であった。
	治験薬投与 423 日目	日中に傾眠、夜間にやや不穏を認めた。 動脈血液ガス分析で $PaCO_2$ が 71.5 mmHg と高値であったが、CO_2 貯留の程度は入院前に認められた範囲内であった。
	治験薬投与 425 日目	SpO_2 が安静時に酸素 4 L/min（鼻カニューレ）投与下で 70%台に低下。酸素を 15 L/min（リザーバー付きマスク）に増量して排痰促すと、酸素 4 L/min（鼻カニューレ）投与下で 90%前後に回復。
	治験薬投与 434 日目（死亡に至った有害事象発現 1 日目）	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、CO_2 ナルコーシスが発現したと判断。 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。 SpO_2 は、安静時に酸素 4～5 L/min（鼻カニューレ）投与下で 92～94%であった。 動脈血液ガス分析で $PaCO_2$ が 79.2 mmHg であり、酸素の用量を 4～5 L/min（鼻カニューレ）から 3～4 L/min（鼻カニューレ）に変更。 CO_2 の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せず。
	治験薬投与 442 日目（死亡に至った有害事象発現 9 日目）	夜、意識レベルおよび自発呼吸の低下を認めた。 SpO_2 は、安静時に酸素 3 L/min 投与下で概ね 92～94%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（死亡に至った有害事象発現 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。 被験者の意向で蘇生処置は行わなかった。 また、剖検も行われなかった。
治験責任医師の見解		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を有しており、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状態であった。 また、本事象は、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、$PaCO_2$ は治験薬投与開始 15 日前が 61.1 mmHg、治験薬投与開始 14 日前が 66.8 mmHg、治験薬投与開始から継続期 I の期間が 55.9～78.1 mmHg で、CO_2 貯留の程度が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を踏まえ、治験薬との因果関係は否定できると判断する。
治験依頼者（医学専門家）の見解		本被験者のベースラインにおける FEV_1/FVC は 96.4%であり 70%を超えていたものの、FEV_1（%予測値）は 66.9%、FVC（%予測値）は 54.9%といずれも低値であり、治験参加時点で閉塞性換気障害も進行していたと考えられることから、閉塞性換気障害の悪化に伴う CO_2 ナルコーシスによる死亡として矛盾せず、治験依頼者も本事象（本死亡）と治験薬の因果関係を「関連なし」と判断する。

a：継続期 II で発現した事象

2.7.6.2.2.3.4.2 重篤な有害事象

重篤な有害事象の一覧を表 2.7.6.2-33 に、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。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。重篤な副作用について、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、継続期 II において、重篤な有害事象が 2 例（COVID-19［1 例］、気胸および高炭酸ガス血症［1 例］）認められた。また、後観察期において、重篤な有害事象が 1 例（細菌性肺炎）認められた。継続期 II および後観察期に認められた重篤な有害事象は、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 2.7.6.2-33 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(吸入)	発現までの日数[a](日)	持続期間[b](日)	治験薬との因果関係	重症度	重篤度	治験薬に対する処置	転帰
[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

用語辞書：MedDRA/J Ver.26.0
a：有害事象発現日 − 投与開始日 ＋1
b：有害事象回復日または転帰確認日 − 有害事象発現日 ＋1
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

以下に、重篤な有害事象の詳細を記載した。高炭酸ガス血症は、死亡に至った有害事象として 2.7.6.2.2.3.4.1 項に詳述した。

1）急性心筋梗塞（医師記載名：急性心筋梗塞）：被験者番号 [redacted] の叙述

被験者番号		[redacted]
性別		男性
年齢		7[redacted] 歳
有害事象（PT［基本語］） （下線が重篤な有害事象）		急性心筋梗塞、血圧低下、異常感、高眼圧症、顎痛、ワクチン接種後発熱[a]、嘔吐[a]、末梢動脈瘤[a]
間質性肺疾患の臨床分類		特発性間質性肺炎（特発性間質性肺炎の臨床分類：呼吸細気管支炎を伴う間質性肺疾患）
合併症（PT［基本語］）		心不全、高血圧、不眠症、脂質異常症、白内障、高尿酸血症、高眼圧症
重篤な有害事象発現時の併用治療		エサキセレノン、アゾセミド、酸素
経過	治験薬投与 1 日目	治験薬を 1 回 3 吸入 1 日 4 回で投与開始。
	治験薬投与 5 日目	治験薬の 1 回量を 4 吸入に増量。
	治験薬投与 8 日目	治験薬の 1 回量を 5 吸入に増量。
	治験薬投与 12 日目	治験薬の 1 回量を 6 吸入に増量。
	治験薬投与 27 日目	治験薬の 1 回量を 7 吸入に増量。
	治験薬投与 41 日目	治験薬の 1 回量を 8 吸入に増量。
	治験薬投与 55 日目	治験薬の 1 回量を 9 吸入に増量。
	治験薬投与 69 日目	治験薬の 1 回量を 10 吸入に増量。
	治験薬投与 111 日目	16 週時の観察・検査および評価のため入院。 呼吸困難感のやや増悪傾向および右心不全傾向を認めた。
	治験薬投与 114 日目	アゾセミドを投与開始。
	治験薬投与 117 日目 （重篤な有害事象発現 1 日目）	8 時 30 分から、6 分間歩行試験（トラフ時）を酸素 4 L/min 投与下で開始。 4 分 16 秒経過時点で呼吸困難症状が発現。SpO_2 73%であり、血圧低下を認めたため、6 分間歩行試験を中止。6 分間歩行試験中止時の血圧は収縮期血圧 65 mmHg および拡張期血圧 42 mmHg であった。酸素を 6～10 L/min に増量し、SpO_2 98%、収縮期血圧 120 mmHg および拡張期血圧 70 mmHg への回復を確認。 また、心電図モニターで ST 変化を認めたため、冠動脈造影を実施。冠動脈狭窄を認め、アトルバスタチンカルシウム水和物およびアスピリンを投与開始。
	治験薬投与 118 日目 （重篤な有害事象発現 2 日目）	急性心筋梗塞と診断。 入院による治療が必要な事象として、重篤と判断。 治療は、抗血小板薬 2 剤併用療法（以下、DAPT）に対する忍容性を確認後、病変部（AHA 冠動脈セグメント分類#7［左前下行枝第 1 中隔枝～第 2 対角枝］、狭窄度 75%）に対する経皮的冠動脈インターベンション（以下、PCI）を予定。
	治験薬投与 127 日目 （重篤な有害事象発現 11 日目）	退院。
	治験薬投与 136 日目 （重篤な有害事象発現 20 日目）	DAPT（プラスグレル塩酸塩、アスピリン）を投与開始。
	治験薬投与 142 日目 （重篤な有害事象発現 26 日目）	DAPT に対する忍容性に問題がないことを確認。
	治験薬投与 180 日目 （重篤な有害事象発現 64 日目）	PCI 実施ならびに 24 週時の観察・検査および評価のため入院。

経過（続き）	治験薬投与 181 日目（重篤な有害事象発現 65 日目）	PCI 実施し、病変部に薬剤溶出性ステントを留置。血管拡張を確認（狭窄度 75%から 0%）。
	治験薬投与 184 日目（重篤な有害事象発現 68 日目）	術後経過良好であり、胸部症状もないことを確認。 本事象は回復と判断し、退院。
治験責任医師の見解		本事象は、高齢（7[redacted] 歳）や喫煙（喫煙歴：2[redacted]～6[redacted] 歳［20 本／日］、6[redacted]～7[redacted] 歳［5 本／日］）、脂質異常症および高血圧の合併症などの危険因子を有する被験者が 6 分間歩行試験実施中に発現したものであり、治験薬の薬理作用からも、治験薬との因果関係は否定できると判断する。
治験依頼者（医学専門家）の見解		本被験者は、高齢（7[redacted] 歳）、喫煙（喫煙歴 52 年）ならびに合併症として薬物治療を必要とする脂質異常症および高血圧と、冠動脈疾患の危険因子を複数有していたこと、本事象発現直前に実施された治験薬投与継続下における右心カテーテル検査で肺高血圧症の悪化は認められていないこと、治験薬の投与継続下で回復したことを踏まえ、治験依頼者も本事象と治験薬の因果関係は「関連なし」と判断する。

a：継続期 II で発現した事象

2）白内障（医師記載名：白内障の悪化）：被験者番号 [redacted] の叙述

被験者番号		[redacted]
性別		男性
年齢		6[redacted] 歳
有害事象（PT［基本語］） （下線が重篤な有害事象）		白内障、胸痛、咳嗽、呼吸困難、鼻出血、失神、ワクチン接種後発熱
間質性肺疾患の臨床分類		特発性間質性肺炎（特発性間質性肺炎の臨床分類：特発性肺線維症）
合併症（PT［基本語］）		睡眠時無呼吸症候群、下痢、椎間板突出、発疹、右室不全、白内障
重篤な有害事象発現時の併用治療		フロセミド、プレガバリン、クロタミトン、ロキソプロフェンナトリウム水和物、レバミピド、L-カルボシステイン、コデインリン酸塩水和物、タンニン酸アルブミン、ヘパリン類似物質、レボフロキサシン水和物、酸素
経過	治験薬投与 1 日目	治験薬を 1 回 3 吸入 1 日 4 回で投与開始。
	治験薬投与 7 日目	治験薬の 1 回量を 4 吸入に増量。
	治験薬投与 10 日目	治験薬の 1 回量を 5 吸入に増量。
	治験薬投与 13 日目	治験薬の 1 回量を 6 吸入に増量。
	治験薬投与 17 日目	治験薬の 1 回量を 7 吸入に増量。
	治験薬投与 21 日目	治験薬の 1 回量を 8 吸入に増量。
	治験薬投与 24 日目	治験薬の 1 回量を 9 吸入に増量。
	治験薬投与 27 日目	治験薬の 1 回量を 10 吸入に増量。
	治験薬投与 31 日目	治験薬の 1 回量を 11 吸入に増量。
	治験薬投与 35 日目	治験薬の 1 回量を 12 吸入に増量。
	治験薬投与 195 日目	眼鏡を作製しようとした際に白内障の悪化を指摘されたことを確認
	治験薬投与 212 日目 （重篤な有害事象発現 1 日目）	左眼に対する白内障手術を日帰りで実施。 有害事象として白内障の悪化が発現し、「死亡に至った事象」「死亡につながるおそれのある事象」「治療のために病院または診療所への入院または入院期間の延長が必要とされる事象」「障害に至った事象」「後世代における先天性の疾病または異常」に準じて重篤である事象として、重篤と判断。
	治験薬投与 217 日目 （重篤な有害事象発現 6 日目）	右眼に対する白内障手術を日帰りで実施。 本事象は回復と判断。
治験責任医師の見解		本事象は、治験参加前から合併症として認められていた白内障が加齢とともに進行したことによって偶発的に治験薬投与開始後に手術適応となった事象であり、治験薬の薬理作用からも、治験薬との因果関係は否定できると判断する。
治験依頼者（医学専門家）の見解		白内障の有病率は加齢に伴い増加することが明らかにされている。本被験者は 6[redacted] 歳（本事象発現時）で治験参加前から合併症として白内障を有していたこと、治験責任医師が本事象について、治験参加前から有していた白内障が加齢とともに進行したことによって偶発的に治験薬投与開始後に手術適応となったものであり、治験薬との因果関係を「関連なし」と判断していることを踏まえ、治験依頼者も本事象と治験薬の因果関係は「関連なし」と判断する。

3）肺炎（医師記載名：肺炎の疑い）：被験者番号 [redacted] の叙述

被験者番号		[redacted]
性別		女性
年齢		5[redacted] 歳
有害事象（PT［基本語］） （下線が重篤な有害事象）		下痢（2 件）[a]、側腹部痛（2 件）、口腔カンジダ症、肺炎、咽喉刺激感、肉離れ [b]
間質性肺疾患の臨床分類		特発性間質性肺炎（特発性間質性肺炎の臨床分類：特発性上葉限局（優位）型肺線維症）
合併症（PT［基本語］）		シェーグレン症候群、非定型マイコバクテリア感染、全身性強皮症、原発性胆汁性胆管炎、骨粗鬆症、胃食道逆流性疾患、ドライアイ、アレルギー性鼻炎、糖尿病、脂質異常症
重篤な有害事象発現時の併用治療		タクロリムス水和物、スルファメトキサゾール・トリメトプリム、リナグリプチン、ボノプラザンフマル酸塩、沈降炭酸カルシウム・コレカルシフェロール・炭酸マグネシウム、コデインリン酸塩水和物、アンブロキソール塩酸塩、ウルソデオキシコール酸、ジクアホソルナトリウム、モメタゾンフランカルボン酸エステル水和物、ジフルプレドナート、ヘパリン類似物質、白色ワセリン、プレドニゾロン、酸素
経過	治験薬投与 1 日目	治験薬を 1 回 3 吸入 1 日 4 回で投与開始。
	治験薬投与 8 日目	治験薬の 1 回量を 4 吸入に増量。
	治験薬投与 27 日目	治験薬の 1 回量を 5 吸入に増量。
	治験薬投与 34 日目	治験薬の 1 回量を 6 吸入に増量。
	治験薬投与 48 日目	治験薬の 1 回量を 7 吸入に増量。
	治験薬投与 77 日目	治験薬の 1 回量を 8 吸入に増量。
	治験薬投与 83 日目	治験薬の 1 回量を 9 吸入に増量。
	治験薬投与 292 日目 （重篤な有害事象発現 1 日目）	発熱。
	治験薬投与 300 日目 （重篤な有害事象発現 9 日目）	規定外来院。 CT では間質性肺疾患の明らかな増悪を認めず、院内臨床検査でシアル化糖鎖抗原（以下、KL-6）の増加も認めなかった（治験薬投与 209 日目：248 U/mL、治験薬投与 300 日目：242 U/mL［基準値：464 U/mL 以下］）。 一方、タクロリムス水和物（用量：6 mg/日）およびプレドニゾロン（用量：12.5 mg/日）投与下で、院内臨床検査における CRP が 12.23 mg/dL（基準値：0.3 mg/dL 以下）に増加し、酸素の必要量も増加していたことから、入院。SpO_2 は、安静時に酸素 3 L/min 投与下で 90～95%であった。 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）検査は陰性であり、肺炎を疑い、アンピシリンナトリウム・スルバクタムナトリウムを投与開始。 入院による治療が必要な事象として、重篤と判断。
	治験薬投与 301 日目 （重篤な有害事象発現 10 日目）	新型コロナウイルス（SARS-CoV-2）PCR 検査は陰性であった。 バイタルサインは、体温 37.4℃、脈拍数 109 回／分、収縮期血圧 106 mmHg、拡張期血圧 54 mmHg、呼吸数 20 回／分、SpO_2 94%（酸素：2 L/min［鼻カニューレ］）であった。 呼吸状態の増悪は認めなかった。

経過 （続き）	治験薬投与 302 日目 （重篤な有害事象発現 11 日目）	バイタルサインは、体温 36.6℃、脈拍数 107 回／分、収縮期血圧 102 mmHg、拡張期血圧 62 mmHg、呼吸数 18 回／分であった。酸素の用量は、安静時 1.5 L/min、労作時 2～3 L/min とした。 院内臨床検査で CRP は 5.98 mg/dL であり、炎症反応は低下傾向であった。白血球数は 6,800/μL（基準値：3,300～8,600/μL）であった。また、治験薬投与 300 日目に採血した肺サーファクタント蛋白 D（以下、SP-D）および肺サーファクタント蛋白 A（以下、SP-A）がそれぞれ 56.1 ng/mL（基準値：110 ng/mL 以下）および 81.0 ng/mL（基準値：43.7 ng/mL 以下）であり、著明な増加を認めなかったことから、細菌性肺炎としての経過と矛盾しないと判断。 その他の検査結果について、胸部 X 線検査で陰影は横ばいならびに動脈血液ガス分析で pH は 7.361、PaO_2 は 148.4 mmHg および $PaCO_2$ は 59.7 mmHg であった。
	治験薬投与 306 日目 （重篤な有害事象発現 15 日目）	体温は 36.1℃であった。酸素の用量は、安静時、労作時ともに 1.5 L/min とした。SpO_2 は、安静時に 97%前後であり、労作時も 92%以上であった。 院内臨床検査で CRP は 0.33 mg/dL であり、炎症反応はさらに低下傾向を認めた。一方、白血球数は 10,100/μL と軽度増加を認めたものの、アンピシリンナトリウム・スルバクタムナトリウムの投与開始から 1 週間経過しており、翌日以降に退院可能と判断。 アンピシリンナトリウム・スルバクタムナトリウムを投与終了。
	治験薬投与 307 日目 （重篤な有害事象発現 16 日目）	44 週時の観察・検査および評価を実施後、退院。 炎症反応は低下を認め、自宅療養可能な状態ではあるものの、本事象発現前と比較すると息切れ等の自覚症状が残存したことから、本事象は軽快と判断。
	治験薬投与 342 日目 （重篤な有害事象発現 51 日目）	48 週時の観察・検査および評価を実施。 自覚症状を認めないこと、酸素の用量は、安静時 1.0～1.5 L/min、労作時 1.5～2.5 L/min で安定していること、胸部 X 線の所見および院内臨床検査の結果に問題がなかったことから、本事象発現前の状態に復したと判断し、転帰を回復に変更。
治験責任医師の見解		本事象は、CT で間質性肺疾患の増悪を認めなかったこと、院内臨床検査で SP-D および SP-A の著明な増加ならびに KL-6 の増加を認めなかったこと、血液培養において原因菌は検出できず、確定診断には至らなかったものの、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）が奏功したことから、間質性肺疾患に肺炎を併発したことが疑われ、有害事象名は「肺炎の疑い」と判断した。また、本事象は、偶発的に発現したものであり、治験薬との因果関係は否定できると判断する。
治験依頼者（医学専門家）の見解		血液培養において原因菌を特定できなかったものの、入院時の検査で間質性肺疾患の悪化が否定されていること、抗菌薬が奏功し、治験薬の投与継続下で回復したこと、治験薬の薬理作用（血管拡張作用、血小板凝集抑制作用）から免疫抑制作用は想定されないことを踏まえ、治験依頼者も本事象と治験薬の因果関係を「関連なし」と判断する。

a：うち 1 件は継続期 II で発現した事象
b：継続期 II で発現した事象

4）右室不全（医師記載名：右心不全）：被験者番号 [redacted] の叙述

被験者番号		[redacted]
性別		男性
年齢		7[redacted] 歳
有害事象（PT［基本語］） （下線が重篤な有害事象）		うっ血性心不全、好酸球数増加、紅斑、免疫反応、<u>右室不全</u>、挫傷、ワクチン接種部位疼痛、咳嗽、鼻出血[a]、COVID-19[a]、悪液質[a]
間質性肺疾患の臨床分類		特発性間質性肺炎（特発性間質性肺炎の臨床分類：特発性肺線維症）
合併症（PT［基本語］）		2 型糖尿病、脂質異常症、高血圧、湿疹、腰部脊柱管狭窄症、大腸ポリープ、関節痛、心電図 QT 延長、慢性腎臓病
重篤な有害事象発現時の併用治療		ウメクリジニウム臭化物・ビランテロールトリフェニル酢酸塩、コデインリン酸塩水和物、インスリン　デグルデク（遺伝子組換え）・インスリン　アスパルト（遺伝子組換え）、シタグリプチンリン酸塩水和物、ピオグリタゾン塩酸塩、アムロジピンベシル酸塩、フェノフィブラート、インドメタシン、ジフルプレドナート、ヘパリン類似物質、ピルフェニドン、酸素
経過	治験薬投与 1 日目	治験薬を 1 回 3 吸入 1 日 4 回で投与開始。
	治験薬投与 6 日目	治験薬の 1 回量を 4 吸入に増量。
	治験薬投与 9 日目	治験薬の 1 回量を 5 吸入に増量。
	治験薬投与 13 日目	治験薬の 1 回量を 6 吸入に増量。
	治験薬投与 16 日目	治験薬の 1 回量を 7 吸入に増量。
	治験薬投与 20 日目	治験薬の 1 回量を 8 吸入に増量。
	治験薬投与 23 日目	治験薬の 1 回量を 9 吸入に増量。
	治験薬投与 27 日目	治験薬の 1 回量を 10 吸入に増量。
	治験薬投与 31 日目	治験薬の 1 回量を 11 吸入に増量。
	治験薬投与 34 日目	治験薬の 1 回量を 12 吸入に増量。
	治験薬投与 174 日目	ピルフェニドンを投与開始。
	治験薬投与 227 日目 （重篤な有害事象発現 1 日目）	32 週時の観察・検査および評価を実施。ピーク時 6 分間歩行距離が 277.2 m であり、24 週時と比較して 68.1 m 短縮。また、24 週時および 28 週時と比較して、SpO_2 の上昇も緩徐であった。 院内臨床検査で BNP が 361.9 pg/mL（治験薬投与 199 日目：90.9 pg/mL［基準値：20.0～200.0 pg/mL］）であり増加および下腿浮腫を認めたことから、右心不全と診断。胸部 X 線検査で心胸郭比（以下、CTR）54%（治験薬投与 199 日目：51.8%）であり、心拡大の傾向を認めた。 呼吸状態の悪化はピルフェニドンの影響も否定できないことから、ピルフェニドンを投与中断。 酸素の用量は、安静時 2.5 L/min、労作時 3.5 L/min（いずれもリザーバ式酸素供給カニューレ［販売名：オキシマイザーコンサービングカニューレ］）とした。
	治験薬投与 240 日目 （重篤な有害事象発現 14 日目）	被験者から、呼吸状態の悪化および SpO_2 の上昇緩徐が持続している旨の連絡があった。
	治験薬投与 245 日目 （重篤な有害事象発現 19 日目）	規定外来院（入院）。 右心不全および酸素化悪化の持続を認めた。院内臨床検査で BNP は 373.5 pg/mL であった。胸部 X 線検査で CTR 57%であり、心拡大の傾向を認めた。

経過（続き）	治験薬投与 245 日目（重篤な有害事象発現 19 日目）（続き）	投与中断していたにもかかわらず、酸素化悪化の持続を認めたことから、本事象への関与は否定できると判断し、ピルフェニドンを投与再開。 酸素の用量は、安静時、労作時ともに 7 L/min（リザーバ式酸素供給カニューレ）とした。 入院による治療が必要な事象として、重篤と判断。
	治験薬投与 246 日目（重篤な有害事象発現 20 日目）	フロセミドを投与開始。 酸素の用量は、安静時 7 L/min（リザーバ式酸素供給カニューレ）、労作時 7 L/min（リザーバー付きマスク［販売名：インターサージカル酸素投与キット、品番：1181015　エコライト］）とした。
	治験薬投与 247 日目（重篤な有害事象発現 21 日目）	院内臨床検査で BNP は 112.1 pg/mL であった。
	治験薬投与 251 日目（重篤な有害事象発現 25 日目）	胸部 X 線検査で CTR 52%、院内臨床検査で BNP は 28.7 pg/mL であり、いずれも改善を認めた。 安静、酸素増量および利尿薬による治療が奏功したと判断。 フロセミドを投与終了。
	治験薬投与 252 日目（重篤な有害事象発現 26 日目）	右心カテーテル検査実施。検査時における酸素の用量は、7 L/min（リザーバ式酸素供給カニューレ）とした。治験薬投与後約 90 分後において、mean PAP 25 mmHg、CO 3.60 L/min、PAWP 11 mmHg および PVR 3.89 Wood 単位であり、血行動態は安定。 酸素の用量は、安静時 7 L/min（リザーバ式酸素供給カニューレ）、労作時 6 L/min（リザーバー付きマスク）とした。
	治験薬投与 254 日目（重篤な有害事象発現 28 日目）	院内臨床検査で BNP は 27.3 pg/mL であった。
	治験薬投与 256 日目（重篤な有害事象発現 30 日目）	酸素の用量は、安静時 5 L/min（リザーバ式酸素供給カニューレ）、労作時 6 L/min（リザーバー付きマスク）とした。 酸素の用量の調整が完了したため、退院。 治験薬投与 254 日目の院内臨床検査で BNP が 27.3 pg/mL であり、本事象発現前と同程度に改善したことから、本事象は回復と判断。
治験責任医師の見解		本事象は、肺高血圧症の自然経過として矛盾せず、治験薬投与開始以降、BNP、6 分間歩行距離および血行動態が改善していたことを踏まえると、治験薬との因果関係は否定できると判断する。
治験依頼者（医学専門家）の見解		胸部 X 線検査で CTR が治験薬投与 199 日目に 51.8%、治験薬投与 227 日目（本事象発現日）に 54%、治験薬投与 245 日目に 57%と徐々に心拡大傾向であったこと、標準 12 誘導心電図および CT では所見の変化を認めなかったこと、治験責任医師が本事象について、肺高血圧症の自然経過として矛盾せず、治験薬投与開始以降、BNP、6 分間歩行距離および血行動態が改善していたことを踏まえ、治験薬との因果関係を「関連なし」と判断していること、治験薬の投与継続下で回復したことを踏まえ、治験依頼者も本事象と治験薬の因果関係を「関連なし」と判断する。

a：継続期 II で発現した事象

5）うっ血性心不全（医師記載名：両心不全）：被験者番号 [redacted] の叙述

被験者番号		[redacted]
性別		男性
年齢		7[redacted] 歳
有害事象（PT［基本語］） （下線が重篤な有害事象）		うっ血性心不全、好酸球数増加、紅斑、免疫反応、右室不全、挫傷、ワクチン接種部位疼痛、咳嗽、鼻出血[a]、COVID-19[a]、悪液質[a]
間質性肺疾患の臨床分類		特発性間質性肺炎（特発性間質性肺炎の臨床分類：特発性肺線維症）
合併症（PT［基本語］）		2 型糖尿病、脂質異常症、高血圧、湿疹、腰部脊柱管狭窄症、大腸ポリープ、関節痛、心電図 QT 延長、慢性腎臓病
重篤な有害事象発現時の併用治療		ウメクリジニウム臭化物・ビランテロールトリフェニル酢酸塩、インスリン　デグルデク（遺伝子組換え）・インスリンアスパルト（遺伝子組換え）、シタグリプチンリン酸塩水和物、ピオグリタゾン塩酸塩、アムロジピンベシル酸塩、フェノフィブラート、ヘパリン類似物質、ピルフェニドン、フロセミド、フェキソフェナジン塩酸塩、ベタメタゾン酪酸エステルプロピオン酸エステル、酸素
経過	治験薬投与 1 日目	治験薬を 1 回 3 吸入 1 日 4 回で投与開始。
	治験薬投与 6 日目	治験薬の 1 回量を 4 吸入に増量。
	治験薬投与 9 日目	治験薬の 1 回量を 5 吸入に増量。
	治験薬投与 13 日目	治験薬の 1 回量を 6 吸入に増量。
	治験薬投与 16 日目	治験薬の 1 回量を 7 吸入に増量。
	治験薬投与 20 日目	治験薬の 1 回量を 8 吸入に増量。
	治験薬投与 23 日目	治験薬の 1 回量を 9 吸入に増量。
	治験薬投与 27 日目	治験薬の 1 回量を 10 吸入に増量。
	治験薬投与 31 日目	治験薬の 1 回量を 11 吸入に増量。
	治験薬投与 34 日目	治験薬の 1 回量を 12 吸入に増量。
	治験薬投与 227 日目	右室不全（2.7.6.2.2.3.4.2 項 4）参照）が発現。
	治験薬投与 256 日目	右室不全が回復。 活動量の増加による再発予防のため、フロセミドを投与開始（用量：20 mg/日）。
	治験薬投与 268 日目	フロセミドを減量（用量：10 mg/日）。
	治験薬投与 377 日目 （重篤な有害事象発現 1 日目）	52 週時の観察・検査および評価のため入院。 院内臨床検査で BNP は 340.9 pg/mL（基準値：20.0～200.0 pg/mL）であった。胸部 X 線検査で心拡大の増悪は認めなかった。
	治験薬投与 378 日目 （重篤な有害事象発現 2 日目）	右心カテーテル検査実施。 PAWP が治験薬投与前、投与後 15 分および 30 分でそれぞれ 27 mmHg、16 mmHg および 14 mmHg であり、上昇を認めた。治験薬投与に伴って PAWP の改善傾向を認めたことから、左心不全のみではなく右心不全も合併していると考えられ、有害事象名は「両心不全」と判断。 自覚症状を有さず、酸素化の明らかな悪化も認めなかったことから、重篤な事象とは判断せず。 52 週時の観察・検査および評価を完了し、継続期 II に移行。
	治験薬投与 379 日目 （重篤な有害事象発現 3 日目）	退院。 フロセミドを増量（用量：20 mg/日）。

経過 （続き）	治験薬投与 394 日目 （重篤な有害事象発現 18 日目）	胸部 X 線検査で CTR 51.5%、院内臨床検査で BNP は 261.3 pg/mL であった。
	治験薬投与 422 日目 （重篤な有害事象発現 46 日目）	60 週時の観察・検査および評価を実施。 SpO_2 は、労作時に酸素 6 L/min（リザーバー付きマスク［販売名：インターサージカル酸素投与キット、品番：1181015 エコライト］）投与下で 90%以上に回復せず。 労作時呼吸困難の増悪および院内臨床検査で BNP の増加（490.3 pg/mL）を認めた。 胸部 X 線検査で CTR 52.1%であった。 CT では間質性肺疾患の悪化を認めず、院内臨床検査で KL-6 も 982 U/mL（治験薬投与開始 2 日前：1,466 U/mL、治験薬投与 245 日目：1,059 U/mL、治験薬投与 377 日目：1,040 U/mL［基準値：499 U/mL 以下］）であり増加を認めなかったことから、本事象（両心不全）の増悪および本事象による呼吸状態の悪化と判断された。 被験者の意向を踏まえ、1 週間後に外来で経過観察の方針とした。 水分制限（1,000 mL/日）および可能な限りの安静を指示し、酸素の用量は、安静時 6 L/min（リザーバ式酸素供給カニューレ［販売名：オキシマイザーコンサービングカニューレ］）、労作時 8 /L/min（リザーバー付きマスク）とした。
	治験薬投与 429 日目 （重篤な有害事象発現 53 日目）	規定外来院。 労作時呼吸困難の改善は認めず、新たに疲労感を認めた。 院内臨床検査で BNP は 484.5 pg/mL、KL-6 は 976 U/mL であった。
	治験薬投与 433 日目 （重篤な有害事象発現 57 日目）	本事象治療のため入院。 酸素の用量は、治験薬投与 422 日目から治験薬投与 433 日目まで、安静時 6～7 L/min（リザーバ式酸素供給カニューレ）、労作時 7～12 /L/min（リザーバー付きマスク）で調整していた。 胸部 X 線検査で CTR 54.2%、院内臨床検査で BNP は 539.7 pg/mL であった。 安静および塩分・水分制限を開始。 入院による治療が必要な事象として、重篤と判断。
	治験薬投与 435 日目 （重篤な有害事象発現 59 日目）	胸部 X 線検査で CTR 52.3%、院内臨床検査で BNP は 367.8 pg/mL であった。
	治験薬投与 437 日目 （重篤な有害事象発現 61 日目）	院内臨床検査で BNP は 304.2 pg/mL であった。
	治験薬投与 440 日目 （重篤な有害事象発現 64 日目）	院内臨床検査で BNP は 186.5 pg/mL であった。
	治験薬投与 443 日目 （重篤な有害事象発現 67 日目）	胸部 X 線検査で CTR 49.3%、院内臨床検査で BNP は 170.9 pg/mL であった。
	治験薬投与 444 日目 （重篤な有害事象発現 68 日目）	立位動作時の SpO_2 が、酸素 6 L/min（リザーバ式酸素供給カニューレ）投与下で大きく低下しないことを確認。
	治験薬投与 447 日目 （重篤な有害事象発現 71 日目）	院内臨床検査で BNP は 145.3 pg/mL であり、改善を認めた。 胸部 X 線検査で CTR 49.6%であった。 本事象は軽快と判断し、退院。

経過 （続き）	治験薬投与 458 日目 （重篤な有害事象発現 82 日目）	64 週時の観察・検査および評価を実施。
	治験薬投与 480 日目 （重篤な有害事象発現 104 日目）	咳嗽に伴って SpO_2 が 80%まで低下。 治験薬投与による咳嗽を懸念し、自己判断で治験薬を投与中断。 夕方から呼吸困難の自覚症状を認めた。 酸素の用量は、治験薬投与 434 日目から治験薬投与 480 日目まで、安静時 6～7 L/min（リザーバ式酸素供給カニューレ）、労作時 9～10 /L/min（リザーバー付きマスク）で調整していたが、安静時 10 L/min（リザーバ式酸素供給カニューレ）に増量された。
	治験薬投与 481 日目 （重篤な有害事象発現 105 日目）	呼吸困難症状の増悪を認め、救急搬送。 新型コロナウイルス（SARS-CoV-2）PCR 検査陽性であり、COVID-19（2.7.6.2.2.3.4.2 項 6）参照）の発症を認めた（発現日：治験薬投与 480 日目）。呼吸困難症状も COVID-19 によるものと判断。 SpO_2 は、自宅で安静時に酸素 10 L/min（リザーバー付きマスク）投与下で 92～93%と酸素化の悪化を認め、救急搬送後は、安静時に酸素 10 L/min（リザーバー付きマスク）投与下で 95%以上を維持したものの、立位動作で容易に 70%台に低下した。また、胸部 X 線検査で CTR 64.8%（臥位のため参考値）であり心拡大を認めたこと、院内臨床検査で BNP は 1,068.2 pg/mL と増加を認めたことから、治験薬の投与中断および COVID-19 発症を契機とした本事象（両心不全）の増悪と判断し、本事象および COVID-19 治療のため、入院。 脱水症状も認め、安静および酸素投与により慎重に経過観察の方針とした。 酸素の用量は、治験薬投与 481 日目から治験薬投与 482 日目まで、安静時 8～10 L/min、労作時 9～10 L/min（いずれもリザーバー付きマスク）で調整した。 CT では間質性肺疾患の悪化を認めず、院内臨床検査で KL-6 は 1,162 U/mL であった。
	治験薬投与 482 日目 （重篤な有害事象発現 106 日目）	院内臨床検査で BNP は 1,392.9 pg/mL であった。 治験薬を投与再開。
	治験薬投与 483 日目 （重篤な有害事象発現 107 日目）	酸素の用量は、安静時 7～8 L/min、労作時 9～10 L/min（いずれもリザーバー付きマスク）で調整した。
	治験薬投与 484 日目 （重篤な有害事象発現 108 日目）	胸部 X 線検査で CTR 54.2%（臥位のため参考値）、院内臨床検査で BNP は 412.1 pg/mL であった。 酸素の用量は、安静時 7～8 L/min、労作時 7～10 L/min（いずれもリザーバー付きマスク）で調整した。
	治験薬投与 485 日目 （重篤な有害事象発現 109 日目）	酸素の用量は、治験薬投与 485 日目から治験薬投与 503 日目まで、安静時 6～8 L/min、労作時 7～10 L/min（いずれもリザーバー付きマスク）で調整した。
	治験薬投与 489 日目 （重篤な有害事象発現 113 日目）	院内臨床検査で BNP は 299.0 pg/mL であり、本事象の改善傾向を認めた。 胸部 X 線検査で CTR 54.6%であった。 SpO_2 は、立位動作で 87%に低下した。

経過 （続き）	治験薬投与 490 日目 （重篤な有害事象発現 114 日目）	68 週時の観察・検査および評価を実施。
	治験薬投与 493 日目 （重篤な有害事象発現 117 日目）	胸部 X 線検査（座位）で CTR 51.3%であった。
	治験薬投与 496 日目 （重篤な有害事象発現 120 日目）	SpO_2 は、酸素 10 L/min（リザーバー付きマスク）投与下で 20 m 歩行直後に 78%であり、90%までの回復に要した時間は 1 分間であった。
	治験薬投与 497 日目 （重篤な有害事象発現 121 日目）	院内臨床検査で BNP は 226.3 pg/mL であった。
	治験薬投与 503 日目 （重篤な有害事象発現 127 日目）	72 週時の観察・検査および評価を実施。
	治験薬投与 504 日目 （重篤な有害事象発現 128 日目）	胸部 X 線検査で CTR 52.1%、院内臨床検査で BNP は 213.4 pg/mL であった。 酸素の用量は、治験薬投与 504 日目から治験薬投与 505 日目まで、安静時 6～8 L/min（リザーバー付きマスク）、労作時 7～10 L/min（リザーバー付きマスク）+1～6 L/min（鼻カニューレ）で調整した。
	治験薬投与 505 日目 （重篤な有害事象発現 129 日目）	BNP が 200 pg/mL 台前半で落ち着いたこと、酸素の用量の調整が完了したこと、自宅設備および訪問診療・訪問看護の調整が完了したことから、退院。 酸素の用量は、治験薬投与 505 日目から治験薬投与 521 日目まで、安静時 5～7 L/min（リザーバー付きマスク）、労作時 7～10 L/min（リザーバー付きマスク）+1～6 L/min（鼻カニューレ）で調整した。 院内臨床検査で KL-6 は 1,133 U/mL であった。
	治験薬投与 514 日目 （重篤な有害事象発現 138 日目）	不安による呼吸困難の増悪予防のため、ロラゼパムを投与開始。
	治験薬投与 521 日目 （重篤な有害事象発現 145 日目）	酸素の用量は、治験薬投与 521 日目から治験薬投与 531 日目まで、安静時 10 L/min（リザーバー付きマスク）+4～8 L/min（鼻カニューレ）、労作時 10 L/min（リザーバー付きマスク）+4～10 L/min（鼻カニューレ）で調整した。
	治験薬投与 527 日目 （重篤な有害事象発現 151 日目）	被験者から連絡。 肺高血圧症に対する治療強化の希望および退院後は調子が良好であることを聴取。 治験薬投与 534 日目に入院・精査の上、シルデナフィルクエン酸塩導入検討の予定とした。
	治験薬投与 531 日目 （重篤な有害事象発現 155 日目）	訪問看護師から治験分担医師に、同日の訪問看護時に酸素化が悪化していたことを報告。 治験分担医師が同居家族から、本被験者が座位を保てずベッドの上で過ごしていること、排泄（1 日 1 回）のみで SpO_2 が 80%以下に低下する状況であることを確認。 現在の病態では移動困難であり、治療強化不可と判断し、予定していた入院は中止。 フロセミドを増量（用量：40 mg/日）。

経過 （続き）	治験薬投与 532 日目 （重篤な有害事象発現 156 日目）	酸素の用量は、治験薬投与 532 日目から治験薬投与 534 日目まで、安静時 10 L/min（リザーバー付きマスク）+1～6 L/min（鼻カニューレ）、労作時 10 L/min（リザーバー付きマスク）+4～10 L/min（鼻カニューレ）で調整した。
	治験薬投与 533 日目 （重篤な有害事象発現 157 日目）	訪問看護時の臨床検査で NT-proBNP 濃度が 1,135 pg/mL（基準値：125 pg/mL 以下）および KL-6 が 1,704 U/mL（基準値：500 U/mL 以下）であった。
	治験薬投与 534 日目 （重篤な有害事象発現 158 日目）	フロセミドの増量で酸素状態が改善したことを聴取。 酸素の用量は、治験薬投与 534 日目から治験薬投与 535 日目まで、安静時 8～10 L/min（リザーバー付きマスク）+1～6 L/min（鼻カニューレ）、労作時 10 L/min（リザーバー付きマスク）+4～10 L/min（鼻カニューレ）で調整した。
	治験薬投与 535 日目 （重篤な有害事象発現 159 日目）	酸素の用量は、治験薬投与 535 日目から治験薬投与 553 日目まで、安静時 8～10 L/min（リザーバー付きマスク）+1～6 L/min（鼻カニューレ）、労作時 8～10 L/min（リザーバー付きマスク）+4～10 L/min（鼻カニューレ）で調整した。
	治験薬投与 538 日目 （重篤な有害事象発現 162 日目）	同居家族から、労作時呼吸困難が改善したことを聴取。
	治験薬投与 546 日目 （重篤な有害事象発現 170 日目）	本事象を理由に、治験中止。 来院困難であり、長期継続期 II 中止時の観察・検査および評価を実施できず、電話で健在確認実施の上、後観察期に移行。 MD-711 の市販製剤（トレプロスト吸入液 1.74mg）を投与開始。用法・用量は、治験薬に引き続き、1 回 12 吸入 1 日 4 回投与とした。
	治験薬投与 553 日目 （重篤な有害事象発現 177 日目）	酸素の用量は、治験薬投与 553 日目以降、安静時 8～10 L/min（リザーバー付きマスク）+4～8 L/min（鼻カニューレ）、労作時 9～10 L/min（リザーバー付きマスク）+8～10 L/min（鼻カニューレ）で調整した（治験薬投与 561 日目［後観察期中止時］以降の用量の詳細な経過は不明）。
	治験薬投与 554 日目 （重篤な有害事象発現 178 日目）	1 日 1～2 回、呼吸困難時にモルヒネ塩酸塩水和物（用量：5 mg/回）を投与開始。
	治験薬投与 556 日目 （重篤な有害事象発現 180 日目）	安静時の呼吸状態は落ち着いているものの、SpO_2 が会話等で 88%に低下。
	治験薬投与 560 日目 （重篤な有害事象発現 184 日目）	SpO_2 が 90%まで上昇しづらくなったとの訴えあり。
	治験薬投与 561 日目 （重篤な有害事象発現 185 日目）	本事象により呼吸状態が悪く来院困難であり、治験継続が困難と判断したことを理由に、後観察期中止。 電話で健在確認実施の上、治験終了。 本事象は追跡調査の方針とした。
	治験薬投与 563 日目 （重篤な有害事象発現 187 日目）	SpO_2 は、訪問看護師の訪問時に 86%であった。 ロラゼパム投与のみでは呼吸苦が持続。 モルヒネ塩酸塩水和物および MD-711 の市販製剤（トレプロスト吸入液 1.74mg）の投与により SpO_2 が 92～93%および脈拍数が 110 回／分から 90 回台後半／分に改善することを確認。 モルヒネ塩酸塩水和物を増量（用量：10 mg/回）および効果を認めない場合 30 分後に追加投与（回数制限なし）とした。

経過（続き）	治験薬投与 563 日目（重篤な有害事象発現 187 日目）（続き）	酸素の用量は、安静時 10 L/min（リザーバー付きマスク）+10 L/min（鼻カニューレ）、労作時 10 L/min（リザーバー付きマスク）+16 L/min（鼻カニューレ）であった。
	治験薬投与 565 日目（重篤な有害事象発現 189 日目）	明け方に呼吸苦あり、モルヒネ塩酸塩水和物（用量：10 mg/回）を 3 回投与するも改善せず、ブロマゼパムを直腸内投与。モルヒネ塩酸塩水和物を増量（用量：20 mg/回）およびフェンタニルクエン酸塩（用量：0.5 mg）を投与開始。
	治験薬投与 566 日目（重篤な有害事象発現 190 日目）	MD-711 の市販製剤（トレプロスト吸入液 1.74mg）の用法・用量を 1 回 12 吸入 1 日最大 5 回投与に変更。
	治験薬投与 569 日目（重篤な有害事象発現 193 日目）	SpO_2 は、訪問看護師の訪問時に 80%であり、深呼吸により 86%に上昇。 呼吸苦の自覚症状は認めなかった。 便処置後のバイタルサインは、収縮期血圧が 70 mmHg、脈拍数が 110 回／分および SpO_2 が 76%であり、SpO_2 の 86%までの回復に要した時間は約 15 分間であった。 酸素の用量は、安静時 10 L/min（リザーバー付きマスク）+10～13 L/min（鼻カニューレ）、労作時 10 L/min（リザーバー付きマスク）+16 L/min（鼻カニューレ）であった。
	治験薬投与 570 日目（重篤な有害事象発現 194 日目）	自宅で死亡確認。 剖検は行われなかった。
治験責任医師の見解		本被験者は治験薬投与開始前から PAWP が高値（ベースライン：13 mmHg）であり、軽度左心負荷を有していたと考えられる。本事象は、この軽度左心負荷に肺高血圧症の自然経過による右心不全を合併して発現したものと考えられ、治験薬投与 378 日目（重篤な有害事象発現 2 日目）の右心カテーテル検査で治験薬投与後の血行動態が改善したこと、治験薬投与により自覚症状が改善していたことを踏まえると、治験薬との因果関係は否定できると判断する。 治験薬投与 481 日目（重篤な有害事象発現 105 日目）の再入院時における本事象の増悪についても、自己判断による治験薬の投与中断および COVID-19 発症を契機としたものであり、治験薬の投与再開により自他覚症状が改善したことを踏まえると、治験薬との因果関係は否定できると判断する。 また、死亡直前まで MD-711 の市販製剤（トレプロスト吸入液 1.74mg）の投与により症状改善が認められていたことから、本被験者の死亡と治験薬および MD-711 の市販製剤（トレプロスト吸入液 1.74mg）の因果関係も否定できると判断する。 死因については、肺高血圧症の自然経過による悪化および本事象の増悪に伴う呼吸状態の悪化で来院困難な病態に陥ったことから、肺高血圧症および本事象が該当すると考える。 特発性肺線維症については、訪問診療担当医は死因を特発性肺線維症と判断しているものの、治験薬投与 506 日目以降に治験責任（分担）医師が診察・画像検査を実施できておらず、死亡に至るまでの数日間で特発性肺線維症が悪化した可能性は否定できないものの、死亡への寄与は限定的と考える。

治験依頼者（医学専門家）の見解	治験薬の投与により自他覚症状が改善していたことを踏まえ、治験依頼者も本事象と治験薬の因果関係は「関連なし」と判断する。同様に、酸素の用量が治験参加時の安静時 2 L/min（リザーバ式酸素供給カニューレ）、労作時 3.5～5 L/min（リザーバ式酸素供給カニューレ）から死亡時の安静時 10 L/min（リザーバー付きマスク）+10～13 L/min（鼻カニューレ）、労作時 10 L/min（リザーバー付きマスク）+16 L/min（鼻カニューレ）と増加していたものの、治験薬投与 563 日目に MD-711 の市販製剤（トレプロスト吸入液 1.74mg）の投与により SpO_2 が改善していたことを踏まえると、治験薬および MD-711 の市販製剤（トレプロスト吸入液 1.74mg）は酸素化の悪化に影響していないと判断する。 本被験者は、治験参加時点で mean PAP が 36 mmHg および PVR が 5.82 Wood 単位の重度の肺高血圧症であり、肺高血圧症の進行および本事象（軽度左心不全と肺高血圧症の進行に伴う右心不全）により死亡に至ったと判断する。肺高血圧症の進行は自然経過として想定される範囲内であること、死亡直前まで MD-711 の市販製剤（トレプロスト吸入液 1.74mg）の投与により症状改善が認められていたこと、治験中止時点で来院困難なほど病態が悪化していたことから、治験依頼者も本死亡と治験薬の因果関係は「関連なし」と判断する。

a：継続期 II で発現した事象

6）COVID-19（医師記載名：COVID-19）：被験者番号 [redacted] の叙述

被験者番号		[redacted]
性別		男性
年齢		7[redacted] 歳
有害事象（PT［基本語］） （下線が重篤な有害事象）		うっ血性心不全、好酸球数増加、紅斑、免疫反応、右室不全、挫傷、ワクチン接種部位疼痛、咳嗽、鼻出血[a]、COVID-19[a]、悪液質[a]
間質性肺疾患の臨床分類		特発性間質性肺炎（特発性間質性肺炎の臨床分類：特発性肺線維症）
合併症（PT［基本語］）		2 型糖尿病、脂質異常症、高血圧、湿疹、腰部脊柱管狭窄症、大腸ポリープ、関節痛、心電図 QT 延長、慢性腎臓病
重篤な有害事象発現時の併用治療		ウメクリジニウム臭化物・ビランテロールトリフェニル酢酸塩、インスリン　デグルデク（遺伝子組換え）・インスリンアスパルト（遺伝子組換え）、シタグリプチンリン酸塩水和物、ピオグリタゾン塩酸塩、フェノフィブラート、ヘパリン類似物質、ピルフェニドン、フロセミド、ベタメタゾン酪酸エステルプロピオン酸エステル、酸素
経過	治験薬投与 1 日目	治験薬を 1 回 3 吸入 1 日 4 回で投与開始。
	治験薬投与 6 日目	治験薬の 1 回量を 4 吸入に増量。
	治験薬投与 9 日目	治験薬の 1 回量を 5 吸入に増量。
	治験薬投与 13 日目	治験薬の 1 回量を 6 吸入に増量。
	治験薬投与 16 日目	治験薬の 1 回量を 7 吸入に増量。
	治験薬投与 20 日目	治験薬の 1 回量を 8 吸入に増量。
	治験薬投与 23 日目	治験薬の 1 回量を 9 吸入に増量。
	治験薬投与 27 日目	治験薬の 1 回量を 10 吸入に増量。
	治験薬投与 31 日目	治験薬の 1 回量を 11 吸入に増量。
	治験薬投与 34 日目	治験薬の 1 回量を 12 吸入に増量。
	治験薬投与 479 日目	同居家族が COVID-19 陽性。
	治験薬投与 480 日目 （重篤な有害事象発現 1 日目）	咳嗽に伴って SpO_2 が 80%まで低下。 治験薬投与による咳嗽を懸念し、自己判断で治験薬を投与中断。 夕方から呼吸困難の自覚症状を認めた。
	治験薬投与 481 日目 （重篤な有害事象発現 2 日目）	呼吸困難症状の増悪を認め、救急搬送。 新型コロナウイルス（SARS-CoV-2）PCR 検査陽性であり、COVID-19 の発症を認めた（発現日：治験薬投与 480 日目）。呼吸困難症状も本事象によるものと判断。 SpO_2 は、安静時に酸素 10 L/min（リザーバー付きマスク［販売名：インターサージカル酸素投与キット、品番：1181015 エコライト］）投与下で 95%以上を維持したものの、立位動作で容易に 70%台に低下した。体温は 36.9°C、院内臨床検査で CRP は 1.3 mg/dL（基準値：0.1 mg/dL 以下）であり、CT では COVID-19 肺炎象を認めなかった。 うっ血性心不全（2.7.6.2.2.3.4.2 項 5）参照）の増悪も認め、本事象およびうっ血性心不全治療のため、入院。 レムデシビルを投与開始。 本事象に伴う酸素化悪化による食欲不振で経口摂取困難な状態であり、乳酸リンゲル液投与による補液を行った。 入院による治療が必要な事象として、重篤と判断。

経過（続き）	治験薬投与 482 日目（重篤な有害事象発現 3 日目）	体温は最高 37.9°C、院内臨床検査で CRP は 2.2 mg/dL であった。
	治験薬投与 483 日目（重篤な有害事象発現 4 日目）	レムデシビルを投与終了。 体温は 36°C 台で経過。
	治験薬投与 484 日目（重篤な有害事象発現 5 日目）	院内臨床検査で CRP は 3.3 mg/dL であった。
	治験薬投与 489 日目（重篤な有害事象発現 10 日目）	院内臨床検査で CRP は 0.3 mg/dL であった。
	治験薬投与 490 日目（重篤な有害事象発現 11 日目）	68 週時の観察・検査および評価を実施。 新型コロナウイルス（SARS-CoV-2）PCR 検査陽性。Cycle Threshold（Ct 値）は 22.6 であり、隔離継続。
	治験薬投与 496 日目（重篤な有害事象発現 17 日目）	体温は 36.6°C であった。 新型コロナウイルス（SARS-CoV-2）PCR 検査陽性。Ct 値は 41.1 であり、隔離解除。 隔離解除をもって、本事象は回復と判断。
治験責任医師の見解		本事象は、家族内感染によるものであり、治験薬との因果関係は否定できると判断する。
治験依頼者（医学専門家）の見解		本事象の感染経路が明確であること、治験薬の薬理作用（血管拡張作用、血小板凝集抑制作用）から免疫抑制作用は想定されないことを踏まえ、治験依頼者も本事象と治験薬の因果関係は「関連なし」と判断する。

a：継続期 II で発現した事象

7）細菌性肺炎（医師記載名：細菌性肺炎）：被験者番号 [redacted] の叙述

被験者番号		[redacted]
性別		男性
年齢		7[redacted] 歳
有害事象（PT［基本語］） （下線が重篤な有害事象）		細菌性肺炎、貧血、気胸[a]、体重減少[a]、発熱[a]、便秘[a]、皮膚剥脱[a]、高炭酸ガス血症[a]
間質性肺疾患の臨床分類		膠原病（結合組織病）に伴う間質性肺疾患
合併症（PT［基本語］）		抗好中球細胞質抗体陽性、高血圧、高炭酸ガス血症
重篤な有害事象発現時の併用治療		ピルフェニドン、アザチオプリン、ランソプラゾール、スルファメトキサゾール・トリメトプリム、バルサルタン、L-カルボシステイン、アレンドロン酸ナトリウム水和物、イトラコナゾール、アンブロキソール塩酸塩、プレドニゾロン、酸素
経過	治験薬投与 1 日目	治験薬を 1 回 3 吸入 1 日 4 回で投与開始。
	治験薬投与 8 日目	治験薬の 1 回量を 4 吸入に増量。
	治験薬投与 13 日目	治験薬の 1 回量を 5 吸入に増量。
	治験薬投与 20 日目	治験薬の 1 回量を 6 吸入に増量。
	治験薬投与 27 日目	4 週時の観察・検査および評価を実施。 院内臨床検査、胸部 X 線検査では、大きな変化を認めなかった。 治験薬の 1 回量を 7 吸入に増量。 22 時頃から酸素化の悪化傾向を認めたことを聴取。 酸素の用量は、睡眠時 5 L/min（通常 2 L/min）であった。
	治験薬投与 28 日目 （重篤な有害事象発現 1 日目）	2 時に起床し、呼吸困難症状の著明な増悪を認め（SpO_2 67～68%［酸素：7 L/min］）、改善しないため救急搬送。 吸入困難のため、治験薬を投与中断。 体温は 38.6℃と発熱を認め、細菌性肺炎として、タゾバクタムナトリウム・ピペラシリンナトリウムを投与開始。 CT では、右肺中葉に大葉性の肺炎像および隣接する嚢胞内に液体貯留を認めた。 午前中に解熱。SpO_2 は、酸素を FiO_2 75%、用量 40 L/min の投与下で、90%以上維持。 入院による治療が必要な事象として、重篤と判断。
	治験薬投与 29 日目 （重篤な有害事象発現 2 日目）	胸部 X 線検査で肺炎像の改善傾向を認めた。 院内臨床検査で CRP は 14.3 mg/dL（基準値 : 0.3 mg/dL 以下）であった。 また、酸素は FiO_2 60%、用量 40 L/min であり、必要 FiO_2 も改善傾向であった。 SpO_2 は、安静時に 99%であった。
	治験薬投与 31 日目 （重篤な有害事象発現 4 日目）	胸部 X 線検査で肺炎像のさらなる改善傾向を認めた。 院内臨床検査で CRP は 7.2 mg/dL（基準値：0.3 mg/dL 以下）であり、治験薬投与 29 日目と比較して半減した。 SpO_2 は、安静時に酸素を FiO_2 50%、用量 40 L/min の投与下で、95%であり、酸素化の回復傾向を認めた。 喀痰検査で大腸菌を同定し、本事象の原因菌と考えられた。 タゾバクタムナトリウム・ピペラシリンナトリウムを投与終了。

経過 （続き）	治験薬投与 32 日目 （重篤な有害事象発現 5 日目）	セフメタゾールナトリウムを投与開始。
	治験薬投与 34 日目 （重篤な有害事象発現 7 日目）	SpO_2 は、安静時に酸素を FiO_2 40%、用量 40 L/min の投与下で、96%であった。 高流量酸素療法を終了し、呼吸リハビリテーションを開始。
	治験薬投与 37 日目 （重篤な有害事象発現 10 日目）	治験薬の 1 回量を 7 吸入で投与再開。 SpO_2 は、安静時に酸素 4 L/min 投与下で 96%であった。
	治験薬投与 41 日目 （重篤な有害事象発現 14 日目）	セフメタゾールナトリウムを投与終了。
	治験薬投与 42 日目 （重篤な有害事象発現 15 日目）	胸部 X 線検査および院内臨床検査で問題を認めなかった。 SpO_2 は、安静時に酸素 4 L/min 投与下で 94%であった。
	治験薬投与 43 日目 （重篤な有害事象発現 16 日目）	体調に変化なく、退院。 本事象は回復と判断。
治験責任医師の見解		本事象は、偶発的に発現したものであり、治験薬の薬理作用からも、治験薬との因果関係は否定できると判断する。
治験依頼者（医学専門家）の見解		本事象発現前後で白血球数および CRP の上昇（発現前日：白血球数 4,730/μL、CRP0.67 mg/dL、発現当日：白血球数 7,310/μL、CRP1.26 mg/dL）ならびに発現当日の CT で右肺中葉に大葉性の肺炎像および隣接する嚢胞内に液体貯留を認めたこと、喀痰検査で大腸菌が同定され、治験責任医師が本事象の原因菌と判断していること、治験薬の薬理作用（血管拡張作用、血小板凝集抑制作用）から免疫抑制作用は想定されないことを踏まえ、治験依頼者も本事象と治験薬の因果関係は「関連なし」と判断する。

a：継続期 II で発現した事象

8）気胸（医師記載名：続発性右肺気胸）：被験者番号 [redacted] の叙述

被験者番号		[redacted]
性別		男性
年齢		7[redacted] 歳
有害事象（PT［基本語］） （下線が重篤な有害事象）		細菌性肺炎、貧血、気胸[a]、体重減少[a]、発熱[a]、便秘[a]、皮膚剥脱[a]、高炭酸ガス血症[a]
間質性肺疾患の臨床分類		膠原病（結合組織病）に伴う間質性肺疾患
合併症（PT［基本語］）		抗好中球細胞質抗体陽性、高血圧、高炭酸ガス血症
重篤な有害事象発現時の併用治療		ピルフェニドン、アザチオプリン、ランソプラゾール、スルファメトキサゾール・トリメトプリム、アレンドロン酸ナトリウム水和物、アンブロキソール塩酸塩、プレドニゾロン、酸素
経過	治験薬投与 1 日目	治験薬を 1 回 3 吸入 1 日 4 回で投与開始。
	治験薬投与 8 日目	治験薬の 1 回量を 4 吸入に増量。
	治験薬投与 13 日目	治験薬の 1 回量を 5 吸入に増量。
	治験薬投与 20 日目	治験薬の 1 回量を 6 吸入に増量。
	治験薬投与 27 日目	治験薬の 1 回量を 7 吸入に増量。
	治験薬投与 116 日目	治験薬の 1 回量を 8 吸入に増量。
	治験薬投与 352 日目	52 週時の観察・検査および評価を実施。 継続期 I を完了し、継続期 II に移行。 膠原病（結合組織病）に伴う間質性肺疾患に伴う呼吸苦症状で治験薬投与（吸入）に労力を要しており負担を軽減したい、治験薬投与に要する時間を短縮したいとの被験者希望により治験薬の 1 回量を 7 吸入に減量。 胸部 X 線検査では、気胸を認めなかった。
	治験薬投与 391 日目 （重篤な有害事象発現 1 日目）	56 週時の観察・検査および評価を実施。 胸部 X 線検査および胸部 HRCT で右肺全体に気胸を認め、入院。 治験薬を投与中断。 入院による治療が必要な事象として、重篤と判断。
	治験薬投与 392 日目 （重篤な有害事象発現 2 日目）	胸部 X 線検査で虚脱のわずかな進行を認めた。
	治験薬投与 393 日目 （重篤な有害事象発現 3 日目）	胸部 X 線検査では、虚脱状態の変化を認めなかった。
	治験薬投与 394 日目 （重篤な有害事象発現 4 日目）	胸部 X 線検査で虚脱のさらなる進行を認めた。
	治験薬投与 395 日目 （重篤な有害事象発現 5 日目）	胸部 X 線検査で虚脱のさらなる進行を認め、胸腔ドレーン挿入。
	治験薬投与 398 日目 （重篤な有害事象発現 8 日目）	胸部 X 線検査で虚脱のさらなる進行を認め、胸腔ドレーンを−10 cmH_2O で陰圧管理開始。
	治験薬投与 399 日目 （重篤な有害事象発現 9 日目）	胸部 X 線検査でわずかな膨張を認めた。
	治験薬投与 402 日目 （重篤な有害事象発現 12 日目）	胸部 X 線検査で虚脱のさらなる進行を認め、胸腔ドレナージ開始後も改善が認められないことから、自己血胸膜癒着術実施。
	治験薬投与 406 日目 （重篤な有害事象発現 16 日目）	陰圧管理開始後の治療効果が不十分と判断し、陰圧量を−20 cmH_2O に強化。

経過 （続き）	治験薬投与 407 日目 （重篤な有害事象発現 17 日目）	胸部 X 線検査で虚脱のさらなる進行を認めた。
	治験薬投与 409 日目 （重篤な有害事象発現 19 日目）	胸部 X 線検査では、虚脱状態の変化を認めなかった。
	治験薬投与 414 日目 （重篤な有害事象発現 24 日目）	改善が認められないため、気管支充填術実施。
	治験薬投与 415 日目 （重篤な有害事象発現 25 日目）	胸部 X 線検査でわずかな膨張を認めた。 体温 37.6°C であり、発熱（本事象とは別事象）が発現。 自覚症状は乏しく、肺炎を疑う所見も認めなかった。また、ドレーン穿刺部周囲や胸水の状態からは、感染を疑う所見を認めなかった。
	治験薬投与 417 日目 （重篤な有害事象発現 27 日目）	発熱持続（体温 : 37.6～37.9°C）のため、アンピシリンナトリウム・スルバクタムナトリウムを投与開始。
	治験薬投与 418 日目 （重篤な有害事象発現 28 日目）	解熱し、発熱が回復と判断。 アンピシリンナトリウム・スルバクタムナトリウムは、感染予防のため投与継続。
	治験薬投与 419 日目 （重篤な有害事象発現 29 日目）	エアリーク持続するため、気管支充填術実施。
	治験薬投与 422 日目 （重篤な有害事象発現 32 日目）	完全拡張が困難な状態ではあるものの、下葉が膨張し、エアリークが消失すれば、胸腔ドレーンは抜去可能と判断。 陰圧量の減少を目標とし、陰圧量を−10 cmH_2O に変更。 アンピシリンナトリウム・スルバクタムナトリウムからセフタジジム水和物に変更。
	治験薬投与 427 日目 （重篤な有害事象発現 37 日目）	胸部 X 線検査で右下葉の膨張傾向を認めた。右上葉の虚脱状態の変化は認めなかった。 陰圧量を−5 cmH_2O に変更。
	治験薬投与 428 日目 （重篤な有害事象発現 38 日目）	エアリークのわずかな減少傾向を認めた。 胸部 HRCT で肺炎像がないことを確認の上、セフタジジム水和物を投与終了。
	治験薬投与 434 日目 （重篤な有害事象発現 44 日目）	高炭酸ガス血症（2.7.6.2.2.3.4.1 項参照）が発現。
	治験薬投与 435 日目 （重篤な有害事象発現 45 日目）	エアリークが減少傾向のため、治療強化目的で自己血胸膜癒着術実施。
	治験薬投与 443 日目 （重篤な有害事象発現 53 日目）	高炭酸ガス血症により死亡。 本事象は未回復と判断。
治験責任医師の見解		本事象は、膠原病（結合組織病）に伴う間質性肺疾患を原因とした続発性気胸であり、治験薬を 1 ヵ月以上投与中断しても改善が認められなかったことから、治験薬との因果関係は否定できると判断する。
治験依頼者（医学専門家）の見解		間質性肺炎では、副腎皮質ホルモン製剤の投与や嚢胞性病変の合併、肺の収縮・容積減少等の背景から、気胸をしばしば合併することが報告されていること [6]、本事象の発現時点で治験薬が約 1 年継続投与されていたことを踏まえ、治験依頼者も本事象と治験薬の因果関係は「関連なし」と判断する。

a：継続期 II で発現した事象

9）細菌性肺炎（医師記載名：細菌性肺炎）：被験者番号 [redacted] の叙述

被験者番号		[redacted]
性別		男性
年齢		7[redacted] 歳
有害事象（PT［基本語］） （下線が重篤な有害事象）		急性心筋梗塞、心房細動、背部痛、便秘（2 件）、咳嗽、味覚不全、鼻出血、注射部位疼痛、末梢性浮腫（2 件）、白血球数増加、細菌性肺炎（2 件）[a]、右室不全、気管支炎、上腹部痛、不眠症、低カリウム血症、肝機能異常、体重減少、便潜血陽性
間質性肺疾患の臨床分類		気腫合併肺線維症
合併症（PT［基本語］）		鼻の炎症、高血圧、右脚ブロック、眼精疲労、変形性脊椎症
重篤な有害事象発現時の併用治療		アンブロキソール塩酸塩、チオトロピウム臭化物水和物・オロダテロール塩酸塩、ジメチルイソプロピルアズレン、精製ヒアルロン酸ナトリウム、フルオロメトロン、ガチフロキサシン水和物、酸素
経過	治験薬投与 1 日目	治験薬を 1 回 3 吸入 1 日 4 回で投与開始。
	治験薬投与 10 日目	治験薬の 1 回量を 4 吸入に増量。
	治験薬投与 18 日目	治験薬の 1 回量を 5 吸入に増量。
	治験薬投与 25 日目	治験薬の 1 回量を 6 吸入に増量。
	治験薬投与 32 日目	治験薬の 1 回量を 7 吸入に増量。
	治験薬投与 37 日目 （重篤な有害事象発現 1 日目）	電話による忍容性確認実施。 夕方頃から、倦怠感、体温 37℃台後半の発熱、呼吸苦が発現。
	治験薬投与 38 日目 （重篤な有害事象発現 2 日目）	治験薬の 1 回量を 8 吸入に増量。 呼吸苦増悪のため、規定外来院。 院内臨床検査で白血球数が 11.72×10^3/μL（基準値：3.3～8.6×10^3/μL）および CRP が 6.384 mg/dL（基準値：0.14 mg/dL 以下）と高値、CT で左上葉浸潤影を認め、細菌性肺炎と判断し、入院。 タゾバクタムナトリウム・ピペラシリンナトリウムを投与開始。 SpO_2 低下も認め、酸素を増量。 入院による治療が必要な事象として、重篤と判断。
	治験薬投与 39 日目 （重篤な有害事象発現 3 日目）	プロカテロール塩酸塩水和物を投与開始。
	治験薬投与 42 日目 （重篤な有害事象発現 6 日目）	院内臨床検査で CRP は 6.909 mg/dL と改善せず、タゾバクタムナトリウム・ピペラシリンナトリウムおよびプロカテロール塩酸塩水和物からメロペネム水和物に変更。
	治験薬投与 49 日目 （重篤な有害事象発現 13 日目）	喀痰検査で *Stenotrophomonas maltophilia* を検出。
	治験薬投与 52 日目 （重篤な有害事象発現 16 日目）	胸部 X 線検査で左上肺野の陰影軽度増悪傾向を認めた。 また、院内臨床検査で CRP が 11.134 mg/dL と増加を認め、レボフロキサシン水和物を投与開始。
	治験薬投与 62 日目 （重篤な有害事象発現 26 日目）	胸部 X 線検査で左上肺野の陰影改善傾向を認めた。
	治験薬投与 63 日目 （重篤な有害事象発現 27 日目）	メロペネム水和物を投与終了。
	治験薬投与 65 日目 （重篤な有害事象発現 29 日目）	レボフロキサシン水和物を投与終了。

経過 （続き）	治験薬投与 69 日目 （重篤な有害事象発現 33 日目）	胸部 X 線検査で左上肺野の陰影改善傾向を認めた。 院内臨床検査で CRP は 0.661 mg/dL であった。
	治験薬投与 76 日目 （重篤な有害事象発現 40 日目）	胸部 X 線検査で左上肺野の陰影改善傾向を認めた。
	治験薬投与 78 日目 （重篤な有害事象発現 42 日目）	酸素の用量は、入院前の用量まで漸減完了。 院内臨床検査で CRP は 0.284 mg/dL であった。
	治験薬投与 79 日目 （重篤な有害事象発現 43 日目）	退院。 酸素の用量が入院前の用量まで漸減完了していること、ならびに画像所見および院内臨床検査の推移から、本事象は回復と判断。
治験責任医師の見解		本事象は、偶発的に感染したことによるものであり、治験薬との因果関係は否定できると判断する。
治験依頼者（医学専門家）の見解		喀痰検査で *Stenotrophomonas maltophilia* が検出されたこと、抗菌薬の投与により回復したこと、治験薬の薬理作用（血管拡張作用、血小板凝集抑制作用）から免疫抑制作用は想定されないことを踏まえ、治験依頼者も本事象と治験薬の因果関係を「関連なし」と判断する。

a：うち 1 件は後観察期で発現した事象

10）急性心筋梗塞（医師記載名：急性心筋梗塞）：被験者番号 [redacted] の叙述

被験者番号		[redacted]
性別		男性
年齢		7[redacted] 歳
有害事象（PT［基本語］） （下線が重篤な有害事象）		急性心筋梗塞、心房細動、背部痛、便秘（2 件）、咳嗽、味覚不全、鼻出血、注射部位疼痛、末梢性浮腫（2 件）、白血球数増加、細菌性肺炎（2 件）[a]、右室不全、気管支炎、上腹部痛、不眠症、低カリウム血症、肝機能異常、体重減少、便潜血陽性
間質性肺疾患の臨床分類		気腫合併肺線維症
合併症（PT［基本語］）		鼻の炎症、高血圧、右脚ブロック、眼精疲労、変形性脊椎症
重篤な有害事象発現時の併用治療		アンブロキソール塩酸塩、チオトロピウム臭化物水和物・オロダテロール塩酸塩、ジメチルイソプロピルアズレン、精製ヒアルロン酸ナトリウム、フルオロメトロン、ガチフロキサシン水和物、酸素
経過	治験薬投与 1 日目	治験薬を 1 回 3 吸入 1 日 4 回で投与開始。
	治験薬投与 10 日目	治験薬の 1 回量を 4 吸入に増量。
	治験薬投与 18 日目	治験薬の 1 回量を 5 吸入に増量。
	治験薬投与 25 日目	治験薬の 1 回量を 6 吸入に増量。
	治験薬投与 32 日目	治験薬の 1 回量を 7 吸入に増量。
	治験薬投与 38 日目	治験薬の 1 回量を 8 吸入に増量。
	治験薬投与 81 日目	治験薬の 1 回量を 9 吸入に増量。
	治験薬投与 88 日目	治験薬の 1 回量を 10 吸入に増量。
	治験薬投与 94 日目	治験薬の 1 回量を 11 吸入に増量。
	治験薬投与 102 日目	治験薬の 1 回量を 12 吸入に増量。
	治験薬投与 186 日目 （重篤な有害事象発現 1 日目）	左胸痛を認めた。
	治験薬投与 200 日目 （重篤な有害事象発現 15 日目）	左胸痛の増悪を認め、救急搬送。 院内臨床検査で BNP が 349.0 pg/mL（治験参加前：47.6 pg/mL［基準値：18.4 pg/mL 以下］）であり高値ならびに標準 12 誘導心電図で右脚ブロックおよび陰性 T 波を認めた。 心臓超音波検査で下壁の壁運動異常を認め、院内臨床検査で心筋トロポニン I が 1.490 ng/mL（基準値：0.028 ng/mL 以下）であり増加していたことから、急性心筋梗塞と診断し、冠動脈造影を実施。右冠動脈に高度狭窄病変を認め、PCI、経皮的バルーン血管形成術および薬剤溶解ステント留置を実施。また、PAWP 高値も認めた。 治験薬を投与中断。 入院による治療が必要な事象として、重篤と判断。
	治験薬投与 201 日目 （重篤な有害事象発現 16 日目）	治験薬を 1 回 12 吸入で投与再開。 DAPT（プラスグレル塩酸塩、アスピリン・ボノプラザンフマル酸塩）を投与開始。 また、心不全症状の改善目的で、ダパグリフロジンプロピレングリコール水和物を投与開始。
	治験薬投与 202 日目 （重篤な有害事象発現 17 日目）	院内臨床検査で低比重リポ蛋白コレステロールが 70 mg/dL 超であり、心血管イベント予防目的で、エゼチミブおよびピタバスタチンカルシウムを投与開始。

経過 （続き）	治験薬投与 208 日目 （重篤な有害事象発現 23 日目）	心房細動（本事象とは別事象）が発現し、ベラパミル塩酸塩を投与およびエドキサバントシル酸塩水和物を投与開始。 心房細動の症状消失を確認。
	治験薬投与 209 日目 （重篤な有害事象発現 24 日目）	心房細動に対し、ビソプロロールフマル酸塩を投与開始。 ダパグリフロジンプロピレングリコール水和物を投与終了。
	治験薬投与 210 日目 （重篤な有害事象発現 25 日目）	退院。 アスピリン・ボノプラザンフマル酸塩を投与終了。 アスピリンを投与開始。 本事象は軽快と判断。
	治験薬投与 234 日目 （重篤な有害事象発現 49 日目）	プラスグレル塩酸塩、エドキサバントシル酸塩水和物およびアスピリンを投与終了。
	治験薬投与 235 日目 （重篤な有害事象発現 50 日目）	リバーロキサバンを投与開始。
	治験薬投与 267 日目 （重篤な有害事象発現 82 日目）	右室不全（2.7.6.2.2.3.4.2 項 11）参照）治療のため、入院。 治験薬を投与中断。
	治験薬投与 277 日目 （重篤な有害事象発現 92 日目）	便秘（本事象とは別事象）が発現。
	治験薬投与 293 日目 （重篤な有害事象発現 108 日目）	治験薬を 1 回 6 吸入で投与再開。 上腹部痛（本事象とは別事象）が発現。
	治験薬投与 294 日目 （重篤な有害事象発現 109 日目）	被験者希望により、上腹部痛に対し、治験薬を投与中断。 なお、上腹部痛は便秘によるものであり、治験薬との因果関係は「関連なし」と判断された。
	治験薬投与 295 日目 （重篤な有害事象発現 110 日目）	被験者都合により、治験薬投与 293 日目を最終投与日として治験中止。
	治験薬投与 302 日目 （重篤な有害事象発現 117 日目）	心臓超音波検査で左室駆出率は 60～65%であった。また、壁運動の低下部位を確認し、これ以上の心機能の回復は見込めないと判断。
	治験薬投与 315 日目 （重篤な有害事象発現 130 日目）	後観察期終了時の観察・検査および評価を実施。 臨床症状に変化なく、転帰を回復したが後遺症ありに変更。 療養先に転院のため、追跡調査は実施しない方針とした。
治験責任医師の見解		本事象は、被験者の年齢、合併症として高血圧症を有していることおよび喫煙歴からも発現し得る偶発的な事象であり、治験薬との因果関係は否定できると判断する。
治験依頼者（医学専門家）の見解		治験責任医師が本事象について、被験者の年齢、合併症として高血圧症を有していることおよび喫煙歴からも発現し得る偶発的な事象であり、治験薬との因果関係を「関連なし」と判断していることを踏まえ、本事象と治験薬の因果関係を「関連なし」と判断する。

a：うち 1 件は後観察期で発現した事象

11）右室不全（医師記載名：右心不全）：被験者番号 [redacted] の叙述

被験者番号		[redacted]
性別		男性
年齢		7[redacted] 歳
有害事象（PT［基本語］） （下線が重篤な有害事象）		急性心筋梗塞、心房細動、背部痛、便秘（2 件）、咳嗽、味覚不全、鼻出血、注射部位疼痛、末梢性浮腫（2 件）、白血球数増加、細菌性肺炎（2 件）[a]、右室不全、気管支炎、上腹部痛、不眠症、低カリウム血症、肝機能異常、体重減少、便潜血陽性
間質性肺疾患の臨床分類		気腫合併肺線維症
合併症（PT［基本語］）		鼻の炎症、高血圧、右脚ブロック、眼精疲労、変形性脊椎症
重篤な有害事象発現時の併用治療		アンブロキソール塩酸塩、チオトロピウム臭化物水和物・オロダテロール塩酸塩、ジメチルイソプロピルアズレン、精製ヒアルロン酸ナトリウム、フルオロメトロン、ガチフロキサシン水和物、エゼチミブ、ピタバスタチンカルシウム水和物、ボノプラザンフマル酸塩、リバーロキサバン、ビソプロロールフマル酸塩、酸素
経過	治験薬投与 1 日目	治験薬を 1 回 3 吸入 1 日 4 回で投与開始。
	治験薬投与 10 日目	治験薬の 1 回量を 4 吸入に増量。
	治験薬投与 18 日目	治験薬の 1 回量を 5 吸入に増量。
	治験薬投与 25 日目	治験薬の 1 回量を 6 吸入に増量。
	治験薬投与 32 日目	治験薬の 1 回量を 7 吸入に増量。
	治験薬投与 38 日目	治験薬の 1 回量を 8 吸入に増量。
	治験薬投与 81 日目	治験薬の 1 回量を 9 吸入に増量。
	治験薬投与 88 日目	治験薬の 1 回量を 10 吸入に増量。
	治験薬投与 94 日目	治験薬の 1 回量を 11 吸入に増量。
	治験薬投与 102 日目	治験薬の 1 回量を 12 吸入に増量。
	治験薬投与 266 日目 （重篤な有害事象発現 1 日目）	夕方から呼吸困難症状を認めた。
	治験薬投与 267 日目 （重篤な有害事象発現 2 日目）	SpO_2 が 78%であり、救急外来受診。 両側下腿浮腫著明、院内臨床検査で BNP が 774.0 pg/mL（基準値：18.4 pg/mL 以下）と高値であり、心不全と判断し、入院。 治験薬を投与中断。 アゾセミドを投与開始。 酸素の用量は、安静時 4～8 L/min（リザーバー付きマスク）としたが、同日、高流量酸素療法（FiO_2 45%、用量 50 L/min）に変更。労作時も FiO_2 45%、用量 50 L/min とした。 SpO_2 は、安静時に酸素を FiO_2 45%、用量 50 L/min 投与下で 95%前後であった。 入院による治療が必要な事象として、重篤と判断。
	治験薬投与 269 日目 （重篤な有害事象発現 4 日目）	両側下腿浮腫の改善を認めた。 SpO_2 は、安静時に酸素を FiO_2 45%、用量 50 L/min 投与下で 97%であった。 心臓超音波検査で EF は 60%前後で左室機能には問題を認めず、有害事象名を「右心不全」に変更。IVC は 17 mm であった。

経過（続き）	治験薬投与 270 日目（重篤な有害事象発現 5 日目）	院内臨床検査で BNP は 332.1 pg/mL であった。
	治験薬投与 273 日目（重篤な有害事象発現 8 日目）	院内臨床検査で BNP は 540.6 pg/mL であった。
	治験薬投与 277 日目（重篤な有害事象発現 12 日目）	便秘（本事象とは別事象）が発現。 院内臨床検査で BNP は 345.0 pg/mL であった。
	治験薬投与 280 日目（重篤な有害事象発現 15 日目）	院内臨床検査で BNP は 296.5 pg/mL であった。
	治験薬投与 282 日目（重篤な有害事象発現 17 日目）	院内臨床検査で BNP は 353.1 pg/mL であった。
	治験薬投与 286 日目（重篤な有害事象発現 21 日目）	院内臨床検査で BNP は 146.2 pg/mL であった。
	治験薬投与 290 日目（重篤な有害事象発現 25 日目）	院内臨床検査で BNP は 112.1 pg/mL であった。
	治験薬投与 293 日目（重篤な有害事象発現 28 日目）	治験薬を 1 回 6 吸入で投与再開。 SpO_2 は、安静時に酸素を FiO_2 37%、用量 50 L/min 投与下で 95%であった。 上腹部痛（本事象とは別事象）が発現。
	治験薬投与 294 日目（重篤な有害事象発現 29 日目）	被験者希望により、上腹部痛に対し、治験薬を投与中断。 なお、上腹部痛は便秘によるものであり、治験薬との因果関係は「関連なし」と判断された。
	治験薬投与 295 日目（重篤な有害事象発現 30 日目）	被験者都合により、治験薬投与 294 日目を最終投与日として治験中止。
	治験薬投与 296 日目（重篤な有害事象発現 31 日目）	高流量酸素療法を終了。 酸素の用量は、安静時 2～3 L/min、軽労作時 3 L/min、労作時 7 L/min（いずれもリザーバ式酸素供給カニューレ［販売名：オキシマイザーペンダント］）とした。 SpO_2 は、安静時 94%であった。 院内臨床検査で BNP は 120.6 pg/mL であった。
	治験薬投与 302 日目（重篤な有害事象発現 37 日目）	心臓超音波検査で IVC は 10 mm であり、拡張を認めなかった。 本事象は回復と判断。 日常生活動作訓練および療養先調整のため、入院は継続。
治験責任医師の見解		本事象は、治験薬の投与開始から長期間経過後に発現していること、治験薬投与開始以降、BNP および血行動態が改善していたことを踏まえると、先に発現した急性心筋梗塞（2.7.6.2.2.3.4.2 項 10）参照）による心機能悪化であり、治験薬との因果関係は否定できると判断する。
治験依頼者（医学専門家）の見解		右室不全は肺高血圧症の進行に伴って発現することが知られていること、本事象の発現時点で治験薬が約 9 ヵ月継続投与されていたこと、治験薬投与開始以降、BNP および血行動態が改善していたこと、治験薬の投与再開後に回復したことを踏まえ、治験依頼者も本事象と治験薬の因果関係を「関連なし」と判断する。

a：うち 1 件は後観察期で発現した事象

12）気管支炎（医師記載名：急性気管支炎）：被験者番号[redacted]の叙述

被験者番号		[redacted]
性別		男性
年齢		7[redacted] 歳
有害事象（PT［基本語］） （下線が重篤な有害事象）		急性心筋梗塞、心房細動、背部痛、便秘（2 件）、咳嗽、味覚不全、鼻出血、注射部位疼痛、末梢性浮腫（2 件）、白血球数増加、細菌性肺炎（2 件）[a]、右室不全、気管支炎、上腹部痛、不眠症、低カリウム血症、肝機能異常、体重減少、便潜血陽性
間質性肺疾患の臨床分類		気腫合併肺線維症
合併症（PT［基本語］）		鼻の炎症、高血圧、右脚ブロック、眼精疲労、変形性脊椎症
重篤な有害事象発現時の併用治療		アンブロキソール塩酸塩、ジメチルイソプロピルアズレン、精製ヒアルロン酸ナトリウム、フルオロメトロン、ガチフロキサシン水和物、エゼチミブ、ピタバスタチンカルシウム水和物、ボノプラザンフマル酸塩、リバーロキサバン、ビソプロロールフマル酸塩、アゾセミド、ロキソプロフェンナトリウム水和物、アズレン、酸素
経過	治験薬投与 1 日目	治験薬を 1 回 3 吸入 1 日 4 回で投与開始。
	治験薬投与 10 日目	治験薬の 1 回量を 4 吸入に増量。
	治験薬投与 18 日目	治験薬の 1 回量を 5 吸入に増量。
	治験薬投与 25 日目	治験薬の 1 回量を 6 吸入に増量。
	治験薬投与 32 日目	治験薬の 1 回量を 7 吸入に増量。
	治験薬投与 38 日目	治験薬の 1 回量を 8 吸入に増量。
	治験薬投与 81 日目	治験薬の 1 回量を 9 吸入に増量。
	治験薬投与 88 日目	治験薬の 1 回量を 10 吸入に増量。
	治験薬投与 94 日目	治験薬の 1 回量を 11 吸入に増量。
	治験薬投与 102 日目	治験薬の 1 回量を 12 吸入に増量。
	治験薬投与 267 日目	右室不全（2.7.6.2.2.3.4.2 項 11）参照）治療のため、入院。 治験薬を投与中断。
	治験薬投与 272 日目 （重篤な有害事象発現 1 日目）	体温 38.6°C であり、発熱を認めた。
	治験薬投与 273 日目 （重篤な有害事象発現 2 日目）	胸部不快感および呼吸苦症状が緩徐に現れ、院内臨床検査で CRP が 16.499 mg/dL（基準値：0.14 mg/dL 以下）と高値であった。 治験分担医師が、胸部 X 線検査で左下肺野に透過性低下所見あり、細菌性肺炎と判断。 アンピシリンナトリウム・スルバクタムナトリウムを投与開始。 入院による治療が必要な事象として、重篤と判断。 なお、有害事象名は、後日、治験責任医師が胸部 X 線検査および胸部 HRCT の経過から、当該所見が以前から認められていること、新たな異常所見は認められていないことを確認の上、気管支系症状（胸部不快感、呼吸苦症状）が認められていたことをもって「急性気管支炎」に変更した。
	治験薬投与 274 日目 （重篤な有害事象発現 3 日目）	院内臨床検査で CRP は 23.991 mg/dL であり、依然として高値であった。
	治験薬投与 275 日目 （重篤な有害事象発現 4 日目）	院内臨床検査で CRP は 19.880 mg/dL であり、依然として高値であった。

経過（続き）	治験薬投与 277 日目（重篤な有害事象発現 6 日目）	院内臨床検査で CRP は 8.042 mg/dL であり、改善傾向を認めた。
	治験薬投与 280 日目（重篤な有害事象発現 9 日目）	院内臨床検査で CRP は 1.359 mg/dL であり、改善傾向を認めた。
	治験薬投与 282 日目（重篤な有害事象発現 11 日目）	院内臨床検査で CRP は 0.580 mg/dL であり、改善傾向を認めた。 アンピシリンナトリウム・スルバクタムナトリウムを投与終了。
	治験薬投与 286 日目（重篤な有害事象発現 15 日目）	院内臨床検査で CRP は 0.174 mg/dL であり、再増加を認めなかった。 本事象は回復と判断。
治験責任医師の見解		本事象は、治験薬の投与中断期間に発現していることから、入院中の感染によるものであり、治験薬との因果関係は否定できると判断する。
治験依頼者（医学専門家）の見解		抗菌薬の投与により回復したこと、治験薬の薬理作用（血管拡張作用、血小板凝集抑制作用）から免疫抑制作用は想定されないことを踏まえ、治験依頼者も本事象と治験薬の因果関係を「関連なし」と判断する。

a：うち 1 件は後観察期で発現した事象

13）細菌性肺炎（医師記載名：細菌性肺炎）：被験者番号 [redacted] の叙述

被験者番号		[redacted]
性別		男性
年齢		7[redacted] 歳
有害事象（PT［基本語］） （下線が重篤な有害事象）		急性心筋梗塞、心房細動、背部痛、便秘（2 件）、咳嗽、味覚不全、鼻出血、注射部位疼痛、末梢性浮腫（2 件）、白血球数増加、細菌性肺炎（2 件）[a]、右室不全、気管支炎、上腹部痛、不眠症、低カリウム血症、肝機能異常、体重減少、便潜血陽性
間質性肺疾患の臨床分類		気腫合併肺線維症
合併症（PT［基本語］）		鼻の炎症、高血圧、右脚ブロック、眼精疲労、変形性脊椎症
重篤な有害事象発現時の併用治療		アンブロキソール塩酸塩、ジメチルイソプロピルアズレン、精製ヒアルロン酸ナトリウム、フルオロメトロン、ガチフロキサシン水和物、エゼチミブ、ピタバスタチンカルシウム水和物、ボノプラザンフマル酸塩、リバーロキサバン、ビソプロロールフマル酸塩、アゾセミド、アズレン、酸化マグネシウム、エスゾピクロン、酸素
経過	治験薬投与 1 日目	治験薬を 1 回 3 吸入 1 日 4 回で投与開始。
	治験薬投与 10 日目	治験薬の 1 回量を 4 吸入に増量。
	治験薬投与 18 日目	治験薬の 1 回量を 5 吸入に増量。
	治験薬投与 25 日目	治験薬の 1 回量を 6 吸入に増量。
	治験薬投与 32 日目	治験薬の 1 回量を 7 吸入に増量。
	治験薬投与 38 日目	治験薬の 1 回量を 8 吸入に増量。
	治験薬投与 81 日目	治験薬の 1 回量を 9 吸入に増量。
	治験薬投与 88 日目	治験薬の 1 回量を 10 吸入に増量。
	治験薬投与 94 日目	治験薬の 1 回量を 11 吸入に増量。
	治験薬投与 102 日目	治験薬の 1 回量を 12 吸入に増量。
	治験薬投与 267 日目	右室不全（2.7.6.2.2.3.4.2 項 11）参照）治療のため、入院。 治験薬を投与中断。
	治験薬投与 277 日目	便秘（本事象とは別事象）が発現。
	治験薬投与 293 日目	治験薬を 1 回 6 吸入で投与再開。 SpO_2 は、安静時に酸素を FiO_2 37%、用量 50 L/min 投与下で 95%であった。 上腹部痛（本事象とは別事象）が発現。
	治験薬投与 294 日目	被験者希望により、上腹部痛に対し、治験薬を投与中断。 なお、上腹部痛は便秘によるものであり、治験薬との因果関係は「関連なし」と判断された。
	治験薬投与 295 日目	被験者都合により、治験薬投与 293 日目を最終投与日として治験中止。
	治験薬最終投与後 18 日目 （重篤な有害事象発現 1 日目）	喀痰および発熱（体温：最高 37.9°C）を認めた。
	治験薬最終投与後 19 日目 （重篤な有害事象発現 2 日目）	院内臨床検査で CRP が 7.087 mg/dL（基準値：0.14 mg/dL 以下）と高値であった。胸部 X 線検査で右下肺野に軽度浸潤影を認めた。 アンピシリンナトリウム・スルバクタムナトリウムを投与開始。 入院による治療が必要な事象として、重篤と判断。

経過 （続き）	治験薬最終投与後 23 日目 （重篤な有害事象発現 6 日目）	院内臨床検査で CRP は 0.674 mg/dL であり、改善を認めた。 胸部 X 線検査で右下肺野の浸潤影の改善を認めた。 アンピシリンナトリウム･スルバクタムナトリウムを投与終了。
	治験薬最終投与後 26 日目 （重篤な有害事象発現 9 日目）	療養先に転院。 本事象は回復と判断。
治験責任医師の見解		本事象は、治験薬最終投与後 18 日目に発現していること、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）が奏功したこと、治験薬の薬理作用（血管拡張作用、血小板凝集抑制作用）から免疫抑制作用は想定されないことを踏まえ、入院中の感染によるものであり、治験薬との因果関係は否定できると判断する。
治験依頼者（医学専門家）の見解		抗菌薬の投与により回復したこと、治験薬の薬理作用（血管拡張作用、血小板凝集抑制作用）から免疫抑制作用は想定されないことを踏まえ、治験依頼者も本事象と治験薬の因果関係を「関連なし」と判断する。

a：うち 1 件は後観察期で発現した事象

14）肺炎（医師記載名：肺炎）：被験者番号 [redacted] の叙述

被験者番号		[redacted]
性別		男性
年齢		7[redacted] 歳
有害事象（PT［基本語］） （下線が重篤な有害事象）		脊椎圧迫骨折、便秘、下痢、潮紅、不眠症、上咽頭炎（2 件）、肺炎、低血圧、食欲減退、体重減少、腹部不快感、接触皮膚炎
間質性肺疾患の臨床分類		特発性間質性肺炎（特発性間質性肺炎の臨床分類：特発性肺線維症）
合併症（PT［基本語］）		高血圧、高脂血症、高尿酸血症、アレルギー性鼻炎、胃食道逆流性疾患、胸部不快感、腎硬化症
重篤な有害事象発現時の併用治療		アムロジピンベシル酸塩・アトルバスタチンカルシウム水和物、アロプリノール、フェキソフェナジン塩酸塩、エソメプラゾールマグネシウム水和物、デキストロメトルファン臭化水素酸塩水和物、L-カルボシステイン
経過	治験薬投与 1 日目	治験薬を 1 回 3 吸入 1 日 4 回で投与開始。
	治験薬投与 16 日目	治験薬の 1 回量を 4 吸入に増量。
	治験薬投与 23 日目	治験薬の 1 回量を 5 吸入に増量。
	治験薬投与 30 日目	治験薬の 1 回量を 6 吸入に増量。
	治験薬投与 36 日目	治験薬の 1 回量を 7 吸入に増量。
	治験薬投与 44 日目	治験薬の 1 回量を 8 吸入に増量。
	治験薬投与 51 日目	治験薬の 1 回量を 9 吸入に増量。
	治験薬投与 58 日目	治験薬の 1 回量を 10 吸入に増量。
	治験薬投与 65 日目	治験薬の 1 回量を 11 吸入に増量。
	治験薬投与 72 日目	治験薬の 1 回量を 12 吸入に増量。
	治験薬投与 103 日目 （重篤な有害事象発現 1 日目）	体温 37.7℃の発熱。 麦門冬湯およびブロムヘキシン塩酸塩・デキストロメトルファン臭化水素酸塩水和物・*dl*-メチルエフェドリン塩酸塩・アセトアミノフェン・マレイン酸カルビノキサミン・無水カフェイン・ビスイブチアミン・リボフラビンを投与開始。
	治験薬投与 104 日目 （重篤な有害事象発現 2 日目）	規定外来院。 院内臨床検査で白血球数が 23.87×10^3/μL（基準値：3.3～8.6×10^3/μL）および CRP が 5.597 mg/dL（基準値：0.14 mg/dL 以下）と増加。 麦門冬湯およびブロムヘキシン塩酸塩・デキストロメトルファン臭化水素酸塩水和物・*dl*-メチルエフェドリン塩酸塩・アセトアミノフェン・マレイン酸カルビノキサミン・無水カフェイン・ビスイブチアミン・リボフラビンを投与終了。 アモキシシリン水和物・クラブラン酸カリウムを投与開始。
	治験薬投与 106 日目 （重篤な有害事象発現 4 日目）	少量の喀痰を認めた。
	治験薬投与 107 日目 （重篤な有害事象発現 5 日目）	規定外来院。 労作時呼吸苦を認めた。SpO_2 は、88%であった。 胸部 X 線検査で左肺の陰影増悪、CT で両肺下肺および肺低区のすりガラス陰影増悪を認めた。動脈血液ガス分析で、PaO_2 が 49.3 mmHg（室内気）（ベースライン：63.2 mmHg）であり、低下を認めた。 感染による肺炎と判断し、入院。

経過 （続き）	治験薬投与 107 日目 （重篤な有害事象発現 5 日目） （続き）	酸素およびアンピシリンナトリウム・スルバクタムナトリウムを投与開始。 入院による治療が必要な事象として、重篤と判断。
	治験薬投与 112 日目 （重篤な有害事象発現 10 日目）	胸部 X 線検査で両側肺野に網状影を認めた一方、左下肺野の浸潤影は明確ではなかった。 院内臨床検査で白血球数が $10.01\times10^3/\mu L$ および CRP が 0.440 mg/dL と低下し、炎症所見の改善を認めた。
	治験薬投与 114 日目 （重篤な有害事象発現 12 日目）	動脈血液ガス分析で、PaO_2 は 47.7 mmHg（室内気）であり、改善を認めなかった。
	治験薬投与 116 日目 （重篤な有害事象発現 14 日目）	胸部 X 線検査で両側肺野の網状影の変化を認めなかった。 院内臨床検査で白血球数が $8.52\times10^3/\mu L$ および CRP が 0.115 mg/dL と低下を認めた。 アンピシリンナトリウム・スルバクタムナトリウムを投与終了。
	治験薬投与 119 日目 （重篤な有害事象発現 17 日目）	動脈血液ガス分析で、PaO_2 は 40.5 mmHg（室内気）であり、改善を認めなかった。
	治験薬投与 125 日目 （重篤な有害事象発現 23 日目）	外来で経過観察可能と判断し、退院。 本事象は軽快と判断。
	治験薬投与 176 日目 （重篤な有害事象発現 74 日目）	24 週時の観察・検査および評価を実施。 胸部 X 線検査から、転帰を回復に変更。
治験責任医師の見解		本事象は、治験薬投与継続下で、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）により白血球数および CRP の改善を認めたことから、偶発的に感染したことによるものであり、治験薬との因果関係は否定できると判断する。
治験依頼者（医学専門家）の見解		抗菌薬投与後に、治験薬投与継続下で白血球数および CRP の低下ならびに胸部 X 線検査で所見の改善が認められたこと、治験薬の薬理作用（血管拡張作用、血小板凝集抑制作用）から免疫抑制作用は想定されないことを踏まえ、治験依頼者も感染症による肺炎であると判断し、本事象と治験薬の因果関係を「関連なし」と判断する。

15）肺炎（医師記載名：薬剤性肺炎の疑い）：被験者番号 [redacted] の叙述

被験者番号		[redacted]
性別		女性
年齢		7[redacted] 歳
有害事象（PT［基本語］） （下線が重篤な有害事象）		血中乳酸脱水素酵素増加、高コレステロール血症、末梢性浮腫、肺炎、歯痛、仙骨痛、便通不規則、尿潜血
間質性肺疾患の臨床分類		膠原病（結合組織病）に伴う間質性肺疾患
合併症（PT［基本語］）		全身性強皮症、高血圧、貧血、低カリウム血症、尿中蛋白陽性、胆石症、腎結石症、胃炎、白内障
重篤な有害事象発現時の併用治療		ニンテダニブエタンスルホン酸塩、ロサルタンカリウム、アムロジピンベシル酸塩、テプレノン、トコフェロールニコチン酸エステル、フルスルチアミン塩酸塩・ピリドキサールリン酸エステル水和物・ヒドロキソコバラミン酢酸塩・リボフラビン、ベンフォチアミン・ピリドキシン塩酸塩・シアノコバラミン、L-アスパラギン酸カリウム、経腸成分栄養剤、ピレノキシン、ブロムフェナクナトリウム水和物、酸素
経過	治験薬投与 1 日目	治験薬を 1 回 3 吸入 1 日 4 回で投与開始。
	治験薬投与 13 日目	治験薬の 1 回量を 4 吸入に増量。
	治験薬投与 18 日目	治験薬の 1 回量を 5 吸入に増量。
	治験薬投与 24 日目	治験薬の 1 回量を 6 吸入に増量。
	治験薬投与 32 日目	治験薬の 1 回量を 7 吸入に増量。
	治験薬投与 36 日目	治験薬の 1 回量を 8 吸入に増量。
	治験薬投与 45 日目	治験薬の 1 回量を 9 吸入に増量。
	治験薬投与 53 日目	治験薬の 1 回量を 10 吸入に増量。
	治験薬投与 59 日目	治験薬の 1 回量を 11 吸入に増量。
	治験薬投与 62 日目 （重篤な有害事象発現 1 日目）	体調不良を認めた。
	治験薬投与 63 日目 （重篤な有害事象発現 2 日目）	電話による忍容性確認実施。 治験薬投与 62 日目から不調の訴えあり、規定外来院。 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）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、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 で器質化肺炎パターンの両肺すりガラス影を認めた。 両側肺炎と判断し、入院。 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。 入院による治療が必要な事象として、重篤と判断。
	治験薬投与 64 日目 （重篤な有害事象発現 3 日目）	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。

経過 （続き）	治験薬投与 66 日目 （重篤な有害事象発現 5 日目）	治験薬による薬剤性肺炎を疑い、治験薬を投与中断。 また、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。
	治験薬投与 79 日目 （重篤な有害事象発現 18 日目）	CT で両肺すりガラス影の消退傾向を認めた。
	治験薬投与 84 日目 （重篤な有害事象発現 23 日目）	胸部 X 線検査で肺浸潤影の消退傾向を認めた。
	治験薬投与 85 日目 （重篤な有害事象発現 24 日目）	薬剤によるリンパ球幼若化試験は陰性であった。
	治験薬投与 93 日目 （重篤な有害事象発現 32 日目）	CT で両肺すりガラス影のほぼ消失を認めた。
	治験薬投与 97 日目 （重篤な有害事象発現 36 日目）	本事象の経過を踏まえ、有害事象名を「薬剤性肺炎」に変更。 治験薬投与 66 日目を最終投与日とし、治験中止。
	治験薬投与 104 日目 （重篤な有害事象発現 43 日目）	外来で経過観察可能と判断し、退院。 本事象は軽快と判断。
	治験薬投与 122 日目 （重篤な有害事象発現 61 日目）	後観察期終了時の観察・検査および評価を実施。 胸部 X 線検査から、転帰を回復に変更。 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を再確認。 本事象は確定診断に至っていないことから、有害事象名を「薬剤性肺炎の疑い」に変更。
治験責任医師の見解		本事象の鑑別診断として、真菌感染症、新型コロナウイルス肺炎、定型肺炎、非定型肺炎、間質性肺疾患の急性増悪および肺胞出血が挙げられた。β-D-グルカンが陰性であったことから、真菌感染症は否定できると判断した。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から、新型コロナウイルス肺炎も否定できると判断した。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を踏まえ、定型肺炎および非定型肺炎も否定できると判断した。治験薬投与の中断のみで陰影改善を認めたことから、間質性肺疾患の急性増悪も否定できると判断した。治験薬投与の中断のみで CT で陰影改善を認めたこと、血痰を認めなかったことから、肺胞出血も否定できると判断した。薬剤性肺障害に関する情報提供サイトにおいて、治験薬の有効成分であるトレプロスチニルに関する報告はないものの、他の肺疾患が否定されたこと、治験薬の投与中断のみで著明な改善を認めたことから、治験薬による薬剤性肺炎が強く疑われ、治験薬との因果関係は「関連あり」と判断する。

治験依頼者（医学専門家）の見解	薬剤性肺炎の確定診断には薬剤負荷試験が必要であるものの、倫理的な問題を考慮し、薬剤負荷試験は実施されていない。また、喀痰検査や血液培養検査も実施されておらず、薬剤によるリンパ球幼若化試験は陰性であった。 しかしながら、治験責任医師は、本事象の有害事象名について、抗菌薬投与で改善を認めなかったこと、細菌検査および真菌検査の結果ならびに白血球数および CRP の推移から感染症を、CT の推移から間質性肺疾患の急性増悪および肺胞出血を否定し、薬剤性肺炎の疑いと判断している。治験依頼者も、薬剤によるリンパ球幼若化試験が陰性であっても薬剤性肺炎を否定できる根拠とはならないと考える。 また、治験薬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、治験依頼者も本事象と治験薬の因果関係は否定できないと判断する。

2.7.6.2.2.3.5 その他の重要な有害事象

2.7.6.2.2.3.5.1 投与中止に至った有害事象

投与中止に至った有害事象の一覧を表 2.7.6.2-34 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。呼吸困難と咳嗽は同一被験者に認められた。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、その他の事象は軽度、非重篤で、転帰はいずれも回復であった。肺炎については 2.7.6.2.2.3.4.2 項 15）に詳述した。

表 2.7.6.2-34 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(吸入)	発現までの日数[a](日)	持続期間[b](日)	治験薬との因果関係	重症度	重篤度	治験薬に対する処置	転帰
[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

用語辞書：MedDRA/J Ver.26.0
a：有害事象発現日 − 投与開始日 ＋1
b：有害事象回復日または転帰確認日 − 有害事象発現日 ＋1
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

以下に、投与中止に至った有害事象発現例の経過を記載した。

1）被験者番号 [redacted] の経過：呼吸困難（医師記載名：咳嗽による呼吸困難感）

被験者番号		[redacted]
性別		男性
年齢		6[redacted] 歳
有害事象（PT［基本語］） （下線が投与中止に至った有害事象）		白内障、胸痛、咳嗽、呼吸困難、鼻出血、失神、ワクチン接種後発熱
間質性肺疾患の臨床分類		特発性間質性肺炎（特発性間質性肺炎の臨床分類：特発性肺線維症）
合併症（PT［基本語］）		睡眠時無呼吸症候群、下痢、椎間板突出、発疹、右室不全、白内障
経過	治験薬投与 1 日目	治験薬を 1 回 3 吸入 1 日 4 回で投与開始。
	治験薬投与 7 日目	治験薬の 1 回量を 4 吸入に増量。
	治験薬投与 10 日目	治験薬の 1 回量を 5 吸入に増量。
	治験薬投与 13 日目	2 週時の観察・検査および評価を実施。 治験薬の 1 回量を 6 吸入に増量。
	治験薬投与 17 日目	治験薬の 1 回量を 7 吸入に増量。
	治験薬投与 21 日目	治験薬の 1 回量を 8 吸入に増量。
	治験薬投与 24 日目	治験薬の 1 回量を 9 吸入に増量。
	治験薬投与 27 日目	4 週時の観察・検査および評価を実施。 治験薬の 1 回量を 10 吸入に増量。
	治験薬投与 31 日目	治験薬の 1 回量を 11 吸入に増量。
	治験薬投与 35 日目	治験薬の 1 回量を 12 吸入に増量。
	治験薬投与 62 日目	8 週時の観察・検査および評価を実施。
	治験薬投与 90 日目	12 週時の観察・検査および評価を実施。
	治験薬投与 115 日目	16 週時の観察・検査および評価を完了。
	治験薬投与 139 日目	20 週時の観察・検査および評価を実施。
	治験薬投与 160 日目	24 週時の観察・検査および評価を実施。
	治験薬投与 195 日目	28 週時の観察・検査および評価を実施。
	治験薬投与 223 日目	32 週時の観察・検査および評価を実施。
	治験薬投与 251 日目	36 週時の観察・検査および評価を実施。 呼吸困難が発現。
	治験薬投与 286 日目	同日を最終投与日とし、治験中止。 中止時の観察・検査および評価を実施。 呼吸困難は回復と判断。
	治験薬投与 300 日目	後観察期終了時の観察・検査および評価を実施。

2）被験者番号 [redacted] の経過：咳嗽（医師記載名：咳嗽）、呼吸困難（医師記載名：呼吸困難）

被験者番号		[redacted]
性別		女性
年齢		7[redacted] 歳
有害事象（PT［基本語］） （下線が投与中止に至った有害事象）		咳嗽、呼吸困難
間質性肺疾患の臨床分類		膠原病（結合組織病）に伴う間質性肺疾患
合併症（PT［基本語］）		膠原病、高血圧、肝炎ウイルスキャリアー
経過	治験薬投与 1 日目	治験薬を 1 回 3 吸入 1 日 4 回で投与開始。
	治験薬投与 6 日目	治験薬の 1 回量を 4 吸入に増量。
	治験薬投与 7 日目	呼吸困難が発現。
	治験薬投与 10 日目	2 週時の観察・検査および評価を実施。 治験薬の 1 回量を 2 吸入に減量。
	治験薬投与 13 日目	咳嗽が発現。 治験薬を投与中断。
	治験薬投与 24 日目	4 週時の観察・検査および評価を実施。
	治験薬投与 35 日目	治験薬投与 13 日目を最終投与日とし、治験中止。
	治験薬投与 52 日目	中止時の観察・検査および評価を実施。
	治験薬投与 80 日目	後観察期終了時の観察・検査および評価を実施。 咳嗽は回復、呼吸困難は未回復と判断。

3）被験者番号 [redacted] の経過：うっ血性心不全（医師記載名：両心不全）

被験者番号		[redacted]
性別		男性
年齢		7[redacted] 歳
有害事象（PT［基本語］） （下線が投与中止に至った有害事象）		うっ血性心不全、好酸球数増加、紅斑、免疫反応、右室不全、挫傷、ワクチン接種部位疼痛、咳嗽、鼻出血[a]、COVID-19[a]、悪液質[a]
間質性肺疾患の臨床分類		特発性間質性肺炎（特発性間質性肺炎の臨床分類：特発性肺線維症）
合併症（PT［基本語］）		2 型糖尿病、脂質異常症、高血圧、湿疹、腰部脊柱管狭窄症、大腸ポリープ、関節痛、心電図 QT 延長、慢性腎臓病
経過	治験薬投与 1 日目	治験薬を 1 回 3 吸入 1 日 4 回で投与開始。
	治験薬投与 6 日目	治験薬の 1 回量を 4 吸入に増量。
	治験薬投与 9 日目	治験薬の 1 回量を 5 吸入に増量。
	治験薬投与 13 日目	治験薬の 1 回量を 6 吸入に増量。
	治験薬投与 16 日目	2 週時の観察・検査および評価を実施。 治験薬の 1 回量を 7 吸入に増量。
	治験薬投与 20 日目	治験薬の 1 回量を 8 吸入に増量。
	治験薬投与 23 日目	治験薬の 1 回量を 9 吸入に増量。
	治験薬投与 27 日目	治験薬の 1 回量を 10 吸入に増量。
	治験薬投与 31 日目	4 週時の観察・検査および評価を実施。 治験薬の 1 回量を 11 吸入に増量。
	治験薬投与 34 日目	治験薬の 1 回量を 12 吸入に増量。
	治験薬投与 59 日目	8 週時の観察・検査および評価を実施。
	治験薬投与 87 日目	12 週時の観察・検査および評価を実施。
	治験薬投与 113 日目	16 週時の観察・検査および評価を完了。
	治験薬投与 143 日目	20 週時の観察・検査および評価を実施。
	治験薬投与 171 日目	24 週時の観察・検査および評価を実施。
	治験薬投与 199 日目	28 週時の観察・検査および評価を実施。
	治験薬投与 227 日目	32 週時の観察・検査および評価を実施。
	治験薬投与 254 日目	36 週時の観察・検査および評価を実施。
	治験薬投与 293 日目	40 週時の観察・検査および評価を実施。
	治験薬投与 317 日目	44 週時の観察・検査および評価を実施。
	治験薬投与 338 日目	48 週時の観察・検査および評価を実施。
	治験薬投与 377 日目	うっ血性心不全が発現。 うっ血性心不全の詳細は 2.7.6.2.2.3.4.2 項 5）参照。
	治験薬投与 378 日目	52 週時の観察・検査および評価を完了し、継続期 II に移行。
	治験薬投与 422 日目	60 週時の観察・検査および評価を実施。
	治験薬投与 458 日目	64 週時の観察・検査および評価を実施。
	治験薬投与 490 日目	68 週時の観察・検査および評価を実施。
	治験薬投与 503 日目	72 週時の観察・検査および評価を実施。
	治験薬投与 546 日目	治験薬投与 546 日目を最終投与日とし、治験中止。 来院困難であり、長期継続期 II 中止時の観察・検査および評価を実施できず、電話で健在確認実施の上、後観察期に移行。

経過 （続き）	治験薬投与 561 日目	本事象により呼吸状態が悪く来院困難であり、治験継続が困難と判断したことを理由に、後観察期中止。 電話で健在確認実施の上、治験終了。 うっ血性心不全は追跡調査の方針とした。
	治験薬投与 570 日目	自宅で死亡確認。

a：継続期 II で発現した事象

4）被験者番号 [redacted] の経過：肺炎（医師記載名：薬剤性肺炎の疑い）

被験者番号		[redacted]
性別		女性
年齢		7[redacted] 歳
有害事象（PT［基本語］） （下線が投与中止に至った有害事象）		血中乳酸脱水素酵素増加、高コレステロール血症、末梢性浮腫、肺炎、歯痛、仙骨痛、便通不規則、尿潜血
間質性肺疾患の臨床分類		膠原病（結合組織病）に伴う間質性肺疾患
合併症（PT［基本語］）		全身性強皮症、高血圧、貧血、低カリウム血症、尿中蛋白陽性、胆石症、腎結石症、胃炎、白内障
経過	治験薬投与 1 日目	治験薬を 1 回 3 吸入 1 日 4 回で投与開始。
	治験薬投与 13 日目	治験薬の 1 回量を 4 吸入に増量。
	治験薬投与 17 日目	2 週時の観察・検査および評価を実施。
	治験薬投与 18 日目	治験薬の 1 回量を 5 吸入に増量。
	治験薬投与 24 日目	治験薬の 1 回量を 6 吸入に増量。
	治験薬投与 31 日目	4 週時の観察・検査および評価を実施。
	治験薬投与 32 日目	治験薬の 1 回量を 7 吸入に増量。
	治験薬投与 36 日目	治験薬の 1 回量を 8 吸入に増量。
	治験薬投与 45 日目	治験薬の 1 回量を 9 吸入に増量。
	治験薬投与 52 日目	8 週時の観察・検査および評価を実施。
	治験薬投与 53 日目	治験薬の 1 回量を 10 吸入に増量。
	治験薬投与 59 日目	治験薬の 1 回量を 11 吸入に増量。
	治験薬投与 62 日目	肺炎が発現。 肺炎の詳細は 2.7.6.2.2.3.4.2 項 15）参照。
	治験薬投与 66 日目	治験薬を投与中断。
	治験薬投与 90 日目	12 週時の観察・検査および評価を実施。
	治験薬投与 97 日目	治験薬投与 66 日目を最終投与日とし、治験中止。
	治験薬投与 98 日目	中止時の観察・検査および評価を実施。
	治験薬投与 122 日目	後観察期終了時の観察・検査および評価を実施。 肺炎は回復と判断。

2.7.6.2.2.3.5.2 重度の有害事象

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。細菌性肺炎およびうっ血性心不全の治験薬との因果関係は「関連なし」と判断された。細菌性肺炎およびうっ血性心不全は重篤な有害事象であり、2.7.6.2.2.3.4.2 項に詳述した。

2.7.6.2.2.3.5.3 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を参考に、以下の注目すべき有害事象を特定し、分析した。

- 失神
- 出血性事象
- 低血圧事象
- 血小板減少性事象

2.7.6.2.2.3.5.3.1 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 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。

局所性事象の有害事象の集計結果を表 2.7.6.2-35 に、副作用の集計結果を表 2.7.6.2-36 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）であり、咳嗽（50.0% ［10/20 例］）、呼吸困難、鼻出血（各 10.0% ［2/20 例］）、鼻漏、口内炎、咽喉刺激感、口腔咽頭痛（各 5.0% ［1/20 例］）が認められた。局所性事象の副作用の発現率は 55.0%（11/20 例）であり、咳嗽（50.0% ［10/20 例］）、呼吸困難、咽喉刺激感（各 5.0% ［1/20 例］）が認められた。

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%（2/20 例）であり、呼吸困難（2 例）、咳嗽（1 例）が認められた（2.7.6.2.2.3.5.1 項参照）。呼吸困難と咳嗽は同一被験者に認められた。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。投与中止に至った局所性事象の副作用はいずれも軽度、非重篤で、転帰は回復であった。

表 2.7.6.2-35 局所性事象の有害事象の集計結果（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)

用語辞書：MedDRA/J Ver.26.0

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

表 2.7.6.2-36 局所性事象の副作用の集計結果（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)

用語辞書：MedDRA/J Ver.26.0

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

2.7.6.2.2.3.5.3.2 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。

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］）、不眠症、急性心筋梗塞、右室不全、便秘、消化不良、背部痛、四肢痛、浮腫、末梢性浮腫、ワクチン接種部位疼痛、血圧低下、体重減少（各 10.0%［2/20 例］）であった。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。

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（2.7.6.2.2.3.4.2 項参照）。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。重篤な全身性事象の副作用について、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。

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）（いずれも前述の重篤な全身性事象の有害事象と同一）が認められた（2.7.6.2.2.3.4.2 項参照）。

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）（いずれも前述の重篤な全身性事象の有害事象と同一）が認められた（2.7.6.2.2.3.5.1 項参照）。

2.7.6.2.2.3.5.3.3 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。

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。認められた失神は、治験薬投与 113 日目（16 週時の 6 分間歩行試験［トラフ時］実施中）に発現し、中等度、非重篤で、治験薬との因果関係は「関連なし」と判断された。治験薬に対する処置は要さず、酸素 6～10 L/min が投与され、発現当日に回復した。

2.7.6.2.2.3.5.3.4 出血性事象

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

全体（主要期、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。いずれも軽度、非重篤で、治験薬との因果関係を「関連なし」と判断され、治験薬に対する処置を要さなかった。転帰は、鼻出血、便潜血陽性（各 1 例）が未回復、その他の事象が回復であった。便潜血陽性は、臨床検査値に関連する有害事象として 2.7.6.2.2.3.6.3 項に後述した。

2.7.6.2.2.3.5.3.5 低血圧事象

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

全体（主要期、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。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、治験薬に対する処置もその他の処置も要さず、発現当日に回復した。血圧低下発現例における治験薬投与 1 日目（発現当日）の座位血圧の推移を表 2.7.6.2-37 に示した。

表 2.7.6.2-37 血圧低下発現例における治験薬投与 1 日目の座位血圧の推移
（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

2.7.6.2.2.3.5.3.6 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。

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。

2.7.6.2.2.3.6 臨床検査値

2.7.6.2.2.3.6.1 要約統計量

各臨床検査値（定量値）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、乳酸脱水素酵素（以下、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）。

2.7.6.2.2.3.6.2 臨床検査値異常

各被験者の臨床検査値について、投与後の最大値が基準値上限を超えたまたは最小値が基準値下限を下回った項目を検討した。ベースラインが基準値下限を下回っていた各被験者の臨床検査値のうち、投与後の最大値が基準値上限を超えた項目は認められなかった。同様に、ベースラインが基準値上限を超えていた各被験者の臨床検査値のうち、投与後の最小値が基準値下限を下回った項目も認められなかった。ベースラインが基準値範囲内であった各被験者の臨床検査値のうち、投与後の最大値が基準値上限を超えたまたは最小値が基準値下限を下回った項目は複数の被験者で散見され、このうち、LDH の投与後最大値が 277 U/L（基準値: 124～222 U/L）および潜血の投与後最大値が+++（基準値：-）であった被験者は、有害事象（それぞれ血中乳酸脱水素酵素増加、尿潜血）が発現したと判断された（2.7.6.2.2.3.6.3 項参照）。

2.7.6.2.2.3.6.3 臨床検査値に関連する有害事象

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

臨床検査値に関連する有害事象として、尿潜血、好酸球数増加、白血球数増加、血中乳酸脱水素酵素増加、便潜血陽性（各 1 例）が認められた。臨床検査値に関連する有害事象は、いずれも軽度、非重篤で、治験薬との因果関係を「関連なし」と判断され、治験薬に対する処置もその他の処置も要さなかった。尿潜血は出血性事象として 2.7.6.2.2.3.5.3.4 項に詳述した。好酸球数増加（医師記載名：好酸球増多）は、治験薬投与 251 日目（好酸球数［院内臨床検査］：7.9%［基準値：設定なし］）に発現し、転帰は回復であった（好酸球数［院内臨床検査］：2.9%）。白血球数増加（医師記載名：白血球上昇）は、治験薬投与 143 日目（白血球数：11,200/μL［基準値：3,300～9,000/μL］）に発現し、軽度、非重篤で、治験薬との因果関係を「関連なし」と判断された。治験薬に対する処置もその他の処置も要さず、転帰は回復であった（白血球数：8,800/μL）。血中乳酸脱水素酵素増加（医師記載名：LDH 上昇）は、治験薬投与 52 日目（LDH：277 U/L［基準値：124～222 U/L］）に発現し、軽度、非重篤で、治験薬との因果関係を「関連なし」と判断された。治験薬に対する処置もその他の処置も要さず、転帰は回復であった（LDH［院内臨床検査］：222 U/L）。便潜血陽性は、被験者の便に血が混じっているとの訴えに基づき治験薬最終投与後 4 日目に発現したと判断された。軽度、非重篤で、治験薬との因果関係を「関連なし」と判断された。転帰は未回復であった。なお、便潜血検査は実施されなかった。

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

2.7.6.2.2.3.7.1 バイタルサイン

各評価時期の安静時（6 分間歩行試験実施前）における収縮期血圧、拡張期血圧および脈拍数のベースラインからの変化量（平均値）はそれぞれ−11.8～−2.0 mmHg、−10.5～−2.4 mmHg および−3.7～10.3 回／分で推移し、特筆すべき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として、MedDRA の SOC（器官別大分類）で「臨床検査」、「心臓障害」、「血管障害」または「一般・全身障害および投与部位の状態」に該当する有害事象のうち、バイタルサインに関連する有害事象について検討した。

バイタルサインに関連する有害事象として、血圧低下（2 例）、低血圧（1 例）が認められた。血圧低下は、低血圧事象として 2.7.6.2.2.3.5.3.5 項に詳述した。低血圧は、軽度、非重篤で、治験薬との因果関係を「関連なし」と判断された。治験薬に対する処置は要さず、転帰は回復であった。

2.7.6.2.2.3.7.2 標準 12 誘導心電図

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。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。

MedDRA の SOC（器官別大分類）「心臓障害」または「臨床検査」に該当する有害事象のうち、標準 12 誘導心電図に関連する有害事象について検討した。

標準 12 誘導心電図に関連する有害事象として、急性心筋梗塞、右室不全（各 2 例）、うっ血性心不全、心房細動（各 1 例）が認められた。右室不全とうっ血性心不全、急性心筋梗塞、心房細動と右室不全はそれぞれ同一被験者に認められた。標準 12 誘導心電図に関連する有害事象のうち、急性心筋梗塞、右室不全（各 2 例）、うっ血性心不全（1 例）は重篤な有害事象として、心房細動は重篤な急性心筋梗塞に関連する事象として、2.7.6.2.2.3.4.2 項に詳述した。

2.7.6.2.2.3.7.3 SpO_2

各評価時期における安静時の SpO_2 のベースラインからの変化量（平均値）は−1.7～0.1%で推移し、特筆すべき変動は認められなかった。

2.7.6.2.2.3.7.4 酸素投与量

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）は 1.20～2.06 L/min で推移し、特筆すべき変動は認められなかった。

2.7.6.2.2.3.7.5 呼吸機能検査

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。

各評価時期における FEV_1、TLC、DL_{CO} および DL_{CO}/V_A の測定値のベースラインからの変化量（平均値）はそれぞれ 0.008～0.052 L、0.017～0.073 L、−0.540～−0.391 mL/min/mmHg および−0.288～−0.234 mL/min/mmHg/L で推移し、特筆すべき変動は認められなかった。

2.7.6.2.2.3.7.6 動脈血液ガス分析

各評価時期における SaO_2、PaO_2 および $PaCO_2$ のベースラインからの変化量（平均値）はそれぞれ−2.95～1.70%、0.92～1.93 mmHg および 1.02～1.94 mmHg であり、特筆すべき変動は認められなかった。

2.7.6.2.2.3.7.7 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）（2.7.6.2.2.3.4.2 項 15）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。

2.7.6.2.2.3.7.8 体重

各評価時期における体重のベースラインからの変化量（平均値）は−1.87～0.17 kg で推移し、特筆すべき変動は認められなかった。

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

体重に関連する有害事象として、体重減少（2 例）が認められた。体重減少は、いずれも中等度、非重篤で、治験薬との因果関係を「関連なし」と判断された。治験薬に対する処置は要さず、転帰は未回復であった。体重減少発現例における体重の推移を表 2.7.6.2-38 に示した。

表 2.7.6.2-38 体重減少発現例における体重の推移（安全性解析対象集団）

被験者番号	性別	年齢(歳)	評価時期	体重(kg)
[redacted]	男性	[redacted]	治験薬投与開始前日	[redacted].3
			治験薬投与 111 日目	[redacted].9
			治験薬投与 143 日目	[redacted].5
			治験薬投与 178 日目	[redacted].2
			治験薬投与 234 日目(体重減少発現日)	[redacted].6
			治験薬投与 295 日目	[redacted].4
			治験薬投与 296 日目	[redacted].3
[redacted]	男性	[redacted]	治験薬投与開始前日	[redacted].5
			治験薬投与 120 日目	[redacted].1
			治験薬投与 135 日目	[redacted].7
			治験薬投与 176 日目	[redacted].6
			治験薬投与 233 日目(体重減少発現日)	[redacted].8
			治験薬投与 282 日目	[redacted].2
			治験薬投与 363 日目	[redacted].6

Source：資料番号 5.3.5.2.2 表 12.5-1

2.7.6.2.2.3.7.9 心肺症状悪化のための入院

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）。

2.7.6.2.2.3.7.10 不具合

不具合は 17 件認められた。不具合との因果関係が否定できない有害事象は認められなかった。

2.7.6.2.2.4 薬物動態

薬物動態解析対象集団から得られたベースラインおよび 16 週時または中止時における血漿中トレプロスチニル濃度を解析に用いた。なお、血漿中トレプロスチニル濃度が定量下限未満（BLQ）であった場合は、要約・集計および薬物動態パラメータの算出では 0 として取り扱った。薬物動態解析対象集団において、16 週時における治験薬の 1 回あたりの投与量は、12 吸入（72 μg）が 15 例ならびに 10 吸入（60 μg）、9 吸入（54 μg）および 7 吸入（42 μg）が各 1 例であり、解析は本投与量別に行った。

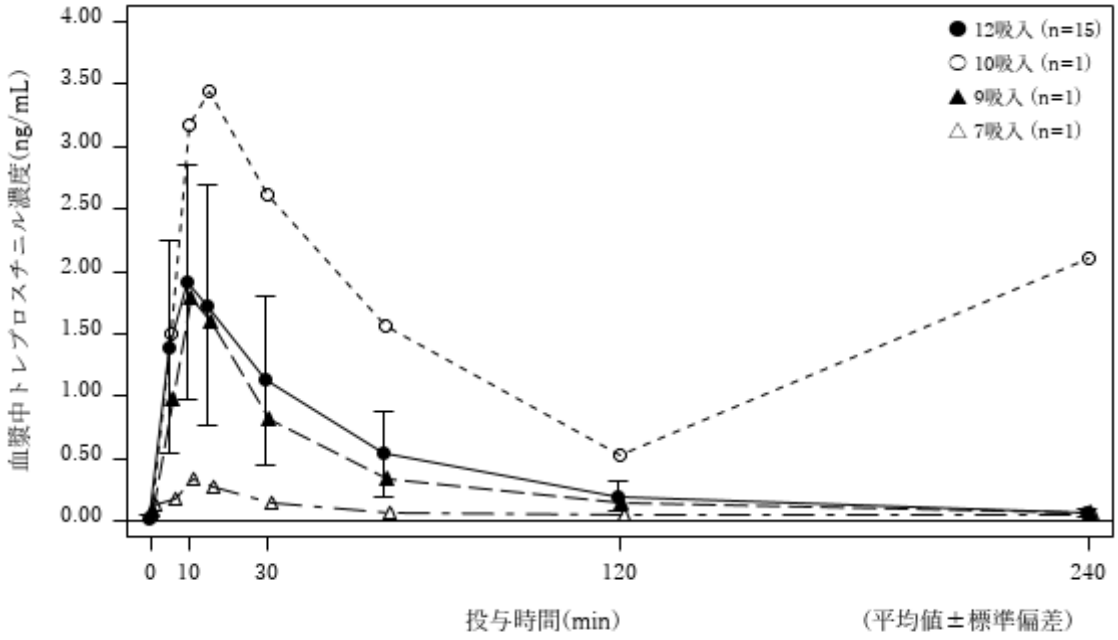
2.7.6.2.2.4.1 血漿中トレプロスチニル濃度の推移

薬物動態解析対象集団における血漿中トレプロスチニル濃度（平均値）の推移を図 2.7.6.2-8 に示した。また、薬物動態解析対象集団のうち、16 週時における治験薬の 1 回あたりの投与量が 12 吸入（72 μg）であった被験者における各評価時点の要約統計量を表 2.7.6.2-39 に示した。

16 週時における治験薬の 1 回あたりの投与量が 12 吸入（72 μg）であった 15 例において、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）の血漿中トレプロスチニル濃度（平均値 ± 標準偏差）は 0.02390 ± 0.02170 ng/mL であった。16 週時の治験薬投与後は、投与後 10 分に最高値（1.90900 ± 0.93776 ng/mL）に達し、投与後 240 分にほぼ消失した。

16 週時における治験薬の 1 回あたりの投与量が 10 吸入（60 μg）、9 吸入（54 μg）および 7 吸入（42 μg）については、例数が各 1 例と少なかったため、用量反応関係を評価することは困難であった。これらの投与量における各被験者の結果について、16 週時の治験薬投与後における血漿中トレプロスチニル濃度は、10 吸入（60 μg）、9 吸入（54 μg）および 7 吸入（42 μg）でそれぞれ投与後 15 分、投与後 10 分および投与後 10 分に最高値（3.4500 ng/mL、1.7900 ng/mL、0.3300 ng/mL）に達した。10 吸入（60 μg）の被験者において、投与後 240 分に血漿中トレプロスチニル濃度の上昇が認められた。原因として、投与後 240 分の薬物動態評価用採血前に治験薬投与が行われた可能性が考えられたが、詳細は不明であった。9 吸入（54 μg）および 7 吸入（42 μg）の被験者では、血漿中トレプロスチニル濃度は投与後 240 分にほぼ消失した。

図 2.7.6.2-8 血漿中トレプロスチニル濃度の平均値の推移（薬物動態解析対象集団）



Source：資料番号 5.3.5.2.2 図 12-7-1

表 2.7.6.2-39 血漿中トレプロスチニル濃度の要約統計量（薬物動態解析対象集団）

投与量(吸入)	評価時期	血漿中トレプロスチニル濃度(ng/mL)					
		例数	平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値
-	ベースライン	18	0.00000	0.00000	0.0000	0.00000	0.0000
12	16 週投与前	15	0.02390	0.02170	0.0000	0.01830	0.0690
	投与後 5 分	15	1.39573	0.84963	0.3310	1.33000	3.1100
	投与後 10 分	15	1.90900	0.93776	0.3510	2.13000	3.1900
	投与後 15 分	15	1.73053	0.96002	0.2930	1.60000	3.3800
	投与後 30 分	15	1.12620	0.67752	0.2080	1.05000	2.1700
	投与後 60 分	15	0.53800	0.34609	0.1100	0.47600	1.1700
	投与後 120 分	15	0.19896	0.12400	0.0390	0.19500	0.4550
	投与後 240 分	15	0.06383	0.02791	0.0167	0.05950	0.1100

Source：資料番号 5.3.5.2.2 表 12-7-2

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

薬物動態解析対象集団のうち、16 週時における治験薬の 1 回あたりの投与量が 12 吸入（72 μg）であった被験者における血漿中トレプロスチニル濃度の薬物動態パラメータ（C_{max}、C_{last}、T_{max}、$T_{1/2}$、T_{last}、AUC_{last}、AUC_{inf}、AUC_{Extrap}、λ_z、MRT、CL/F、V_z/F）の要約統計量を表 2.7.6.2-40 に示した。

16 週時における治験薬の 1 回あたりの投与量が 12 吸入（72 μg）であった 15 例において、各薬物動態パラメータの平均値 ± 標準偏差は、C_{max} が 1.95653 ± 0.97303 ng/mL、C_{last} が 0.06383 ± 0.02791 ng/mL、T_{max} が 0.1778 ± 0.0544 h、$T_{1/2}$ が 0.9523 ± 0.1645 h、T_{last} が 3.9633 ± 0.0730 h、AUC_{last} が 1.70530 ± 0.93260 h•ng/mL、AUC_{inf} が 1.79127 ± 0.95409 h•ng/mL、AUC_{Extrap} が 5.691 ± 3.544%、λ_z が 0.74466 ± 0.10512/h、MRT が 1.1555 ± 0.2693 h、CL/F が 56.86860 ± 39.45977 L/h および V_z/F が 82.59742 ± 66.21775 L であった。

表 2.7.6.2-40 血漿中トレプロスチニル濃度の薬物動態パラメータの要約統計量（薬物動態解析対象集団）

投与量 (吸入)	評価項目	例数	平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値
12	C_{max} (ng/mL)	15	1.95653	0.97303	0.3830	2.13000	3.3800
	C_{last} (ng/mL)	15	0.06383	0.02791	0.0167	0.05950	0.1100
	T_{max} (h)	15	0.1778	0.0544	0.067	0.1667	0.267
	$T_{1/2}$ (h)	15	0.9523	0.1645	0.803	0.9117	1.354
	T_{last} (h)	15	3.9633	0.0730	3.883	3.9500	4.083
	AUC_{last} (h•ng/mL)	15	1.70530	0.93260	0.4297	1.53551	3.1440
	AUC_{inf} (h•ng/mL)	15	1.79127	0.95409	0.4521	1.61190	3.2787
	AUC_{Extrap} (%)	15	5.691	3.544	2.12	4.739	17.39
	λ_z (/h)	15	0.74466	0.10512	0.5119	0.76024	0.8632
	MRT (h)	15	1.1555	0.2693	0.827	1.0985	2.008
	CL/F (L/h)	15	56.86860	39.45977	21.9596	44.66780	159.2736
	V_z/F (L)	15	82.59742	66.21775	26.7018	67.97028	223.3865

Source：資料番号 5.3.5.2.2 表 12-7-3

2.7.6.2.3 結論

有効性については、主要エンドポイントである 16 週時における PVRI のベースラインからの変化率および 16 週時におけるピーク時 6 分間歩行距離のベースラインからの変化量について、主要な解析での 16 週時における PVRI のベースラインからの変化率（最良値）の平均値 ± 標準偏差［両側 95%信頼区間］は−40.14 ± 27.69%［−53.10, −27.18%］であった。変化率（最良値）の平均値の両側 95%信頼区間の上限は、事前に規定した閾値+7%を下回り、MD-711 の有効性が確認されたと判断した。また、両側 95%信頼区間の上限は 0%も下回り、統計学的に有意な低下が認められた。変化率の平均値の両側 95%信頼区間の上限は、最良値のみならず、16 週時の治験薬投与前、投与後 15 分および投与後 30 分のいずれの時点においても+7%を下回った。主要な解析での 16 週時におけるピーク時 6 分間歩行距離のベースラインからの変化量の中央値［両側 95%信頼区間］は 13.00 m［−15.0, 49.0 m］であった。本治験の中央値［両側 95%信頼区間］を RIN-PH-201 試験の主要な解析における MD-711 群の中央値［両側 95%信頼区間］（6.0 m［0.0, 14.0 m］）と比較した結果、各治験における中央値の両側 95%信頼区間は互いの中央値を含み、本治験と RIN-PH-201 試験の成績の類似性が確認されたと判断した。また、本治験における変化量の中央値は 0 を上回り、改善方向を示した。副次エンドポイントである 16 週時における PVR のベースラインからの変化率（最良値）および mean PAP のベースラインからの変化量（最良値）についても、ベースラインからの低下が認められた。ピーク時 6 分間歩行距離のベースラインからの変化量の中央値（欠測データ：補完なし）は、52 週時までの継続期 I の各評価時期において 0 を上回り、改善方向を維持した。

安全性については、発現率が 10%（2 例）以上の副作用は、咳嗽、血圧低下および倦怠感であった。重篤な副作用は 1 例（肺炎）に認められ、中等度で、投与中止に至ったものの、転帰は回復であった。投与中止に至った副作用は 3 例（前述の重篤な肺炎、呼吸困難、咳嗽）に認められたものの、呼吸困難および咳嗽は、軽度、非重篤で、転帰は回復であった。

2.7.6.2.4 付録

付表 2.7.6.2-1 重篤な有害事象発現例における全有害事象一覧（安全性解析対象集団）

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(吸入)	発現までの日数[a](日)	持続期間[b](日)	治験薬との因果関係	重症度	重篤度	治験薬に対する処置	転帰
[redacted]	男性	7	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
			血圧低下 (血圧低下)	3	1	1	関連あり	軽度	非重篤	不変	回復
			異常感 (浮遊感)	3	1	762	関連あり	軽度	非重篤	不変	未回復
			高眼圧症 (右高眼圧症の悪化)	10	82	17	関連なし	中等度	非重篤	不変	回復
			顎痛 (あごの痛み)	9	62	701	関連あり	軽度	非重篤	不変	未回復
[redacted]	男性	6	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
			胸痛 (胸痛)	12	188	113	関連なし	軽度	非重篤	不変	未回復
			咳嗽 (咳嗽)	3	2	285	関連あり	軽度	非重篤	不変	回復
			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
			鼻出血 (鼻出血)	12	137	164	関連なし	軽度	非重篤	不変	未回復
			失神 (失神)	12	113	1	関連なし	中等度	非重篤	不変	回復
			ワクチン接種後発熱 (ワクチン接種による発熱)	12	154	1	関連なし	軽度	非重篤	不変	回復
[redacted]	女性	5	下痢 (下痢)	9	304	4	関連なし	軽度	非重篤	不変	回復
			側腹部痛 (疼痛(脇腹))	7	49	33	関連あり	軽度	非重篤	不変	回復
			側腹部痛 (疼痛(脇腹))	9	98	357	関連あり	軽度	非重篤	不変	回復
			口腔カンジダ症 (口腔カンジダ症)	9	209	428	関連なし	軽度	非重篤	不変	未回復
			肺炎 (肺炎の疑い)	9	292	51	関連なし	中等度	重篤	不変	回復
			咽喉刺激感 (咽頭刺激感)	3	1	636	関連あり	軽度	非重篤	不変	未回復

付表 2.7.6.2-1 重篤な有害事象発現例における全有害事象一覧（安全性解析対象集団）

（続き）

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(吸入)	発現までの日数[a](日)	持続期間[b](日)	治験薬との因果関係	重症度	重篤度	治験薬に対する処置	転帰
[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
			咳嗽 (咳嗽)	6	13	549	関連あり	軽度	非重篤	不変	未回復
			好酸球数増加 (好酸球増多)	12	251	40	関連なし	軽度	非重篤	不変	回復
			紅斑 (好酸球増多に伴う紅斑)	12	253	38	関連なし	軽度	非重篤	不変	回復
			免疫反応 (ワクチン接種に関連した倦怠感)	9	25	4	関連なし	軽度	非重篤	不変	回復
			右室不全 (右心不全)	12	227	30	関連なし	中等度	重篤	不変	回復
			挫傷 (顔面打撲)	12	128	30	関連なし	軽度	非重篤	不変	回復
			ワクチン接種部位疼痛 (ワクチン接種部位疼痛)	9	25	4	関連なし	軽度	非重篤	不変	回復
[redacted]	男性	7	貧血 (貧血)	8	352	92	関連なし	軽度	非重篤	不変	未回復
			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	上腹部痛 (心窩部痛)	6	293	23	関連なし	中等度	非重篤	投与中断 (一時休薬)	軽快
			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
			心房細動 (心房細動)	12	208	27	関連なし	中等度	非重篤	不変	回復
			背部痛 (背中筋痛)	8	39	105	関連なし	中等度	非重篤	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
			便秘 (便秘)	12	202	9	関連なし	中等度	非重篤	不変	回復
			便秘 (便秘)	0	277	39	関連なし	中等度	非重篤	不変	未回復
			咳嗽 (咳嗽)	3	2	293	関連あり	軽度	非重篤	不変	回復
			味覚不全 (投薬時の苦味)	5	18	277	関連あり	軽度	非重篤	不変	回復
			鼻出血 (鼻出血)	12	186	1	関連なし	軽度	非重篤	不変	回復
			肝機能異常 (肝機能障害)	0	294	19	関連なし	中等度	非重篤	該当せず (治験薬投与終了後)	回復
			低カリウム血症 (低カリウム血症)	0	273	40	関連なし	中等度	非重篤	不変	回復
			注射部位疼痛 (注射部位疼痛)	12	106	4	関連なし	軽度	非重篤	不変	回復
			不眠症 (不眠症)	0	267	49	関連なし	中等度	非重篤	不変	未回復

付表 2.7.6.2-1 重篤な有害事象発現例における全有害事象一覧（安全性解析対象集団）

（続き）

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(吸入)	発現までの日数[a](日)	持続期間[b](日)	治験薬との因果関係	重症度	重篤度	治験薬に対する処置	転帰
			末梢性浮腫 (四肢浮腫(下肢))	12	112	67	関連なし	軽度	非重篤	不変	回復
			末梢性浮腫 (下腿浮腫)	12	228	46	関連なし	軽度	非重篤	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
			体重減少 (体重減少)	12	234	82	関連なし	中等度	非重篤	不変	未回復
			白血球数増加 (白血球上昇)	12	143	36	関連なし	軽度	非重篤	不変	回復
			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
			細菌性肺炎 (細菌性肺炎)	0	311	9	関連なし	中等度	重篤	該当せず (治験薬投与終了後)	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]	男性	7	腹部不快感 (胃部不快感)	12	275	92	関連なし	中等度	非重篤	不変	未回復
			便秘 (便秘)	12	116	251	関連なし	軽度	非重篤	不変	未回復
			接触皮膚炎 (湿布薬使用のためのかぶれ)	12	272	11	関連なし	軽度	非重篤	不変	回復
			下痢 (下痢)	12	117	3	関連なし	軽度	非重篤	不変	回復
			潮紅 (潮紅)	7	40	3	関連なし	軽度	非重篤	不変	回復
			低血圧 (低血圧)	12	201	82	関連なし	軽度	非重篤	不変	回復
			不眠症 (不眠症)	12	169	198	関連なし	中等度	非重篤	不変	未回復
			上咽頭炎 (感冒)	10	64	4	関連なし	軽度	非重篤	不変	回復
			上咽頭炎 (感冒)	12	361	6	関連なし	軽度	非重篤	不変	未回復
			肺炎 (肺炎)	12	103	74	関連なし	中等度	重篤	不変	回復
			脊椎圧迫骨折 (胸椎圧迫骨折)	12	117	250	関連なし	軽度	非重篤	不変	未回復
			体重減少 (体重減少)	12	233	134	関連なし	中等度	非重篤	不変	未回復
			食欲減退 (食欲不振)	12	126	115	関連なし	中等度	非重篤	不変	回復

付表 2.7.6.2-1 重篤な有害事象発現例における全有害事象一覧（安全性解析対象集団）

（続き）

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(吸入)	発現までの日数[a](日)	持続期間[b](日)	治験薬との因果関係	重症度	重篤度	治験薬に対する処置	転帰
[redacted]	女性	7	血中乳酸脱水素酵素増加 (LDH 上昇)	9	52	13	関連なし	軽度	非重篤	不変	回復
			高コレステロール血症 (高コレステロール血症)	4	17	82	関連なし	軽度	非重篤	不変	回復
			末梢性浮腫 (下腿浮腫)	5	20	33	関連なし	軽度	非重篤	不変	回復
			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
			歯痛 (歯痛)	3	10	6	関連なし	軽度	非重篤	不変	回復
			仙骨痛 (仙骨部痛)	0	96	27	関連なし	中等度	非重篤	該当せず (治験薬投与終了後)	回復
			便通不規則 (便通不規則)	0	72	51	関連なし	中等度	非重篤	該当せず (治験薬投与終了後)	回復
			尿潜血 (尿潜血)	9	52	71	関連なし	軽度	非重篤	不変	回復

用語辞書：MedDRA/J Ver.26.0

a：有害事象発現日 − 投与開始日 ＋1

b：有害事象回復日または転帰確認日 − 有害事象発現日 ＋1

Source：資料番号 5.3.5.2.2 14.3.2.2.1 および資料番号 5.3.7.2.3 16.2.7.2 より作成

2.7.6.3 海外第 II/III 相試験（試験番号 RIN-PH-202）（資料番号 5.3.5.2.4、評価資料）

2.7.6.3.1 試験方法の概略

試験方法の概略を表 2.7.6.3-1 に、試験スケジュールを表 2.7.6.3-2 に示した。

表 2.7.6.3-1 試験方法の概略

項目	内容
目的	RIN-PH-201 試験（資料番号 5.3.5.1.1）に参加した被験者に対して MD-711 を継続して提供することを主要な目的とし、間質性肺疾患に伴う肺高血圧症患者における MD-711 長期投与時の有効性および安全性を検討した。
実施国・医療機関数	米国（プエルトリコを含む）・119 医療機関
公表論文	Waxman A, Restrepo-Jaramillo R, Thenappan T, Engel P, Bajwa A, Ravichandran A, et al. Long-term inhaled treprostinil for pulmonary hypertension due to interstitial lung disease: INCREASE open-label extension study. Eur Respir J. 2023 Jun 29;61(6):2202414.
治験期間	2016 年 9 月 15 日（最初の被験者の組入れ日）～2021 年 8 月 1 日（最後の被験者の完了日）
開発のフェーズ	第 II/III 相
治験デザイン	多施設共同、非盲検、非対照試験
被験者数（計画時）	約 266 例
治験薬、用法・用量	［治験薬］ MD-711（1 アンプルに 0.6 mg/mL トレプロスチニルを 2.9 mL 封入） ［用法・用量］ MD-711 を TD-100 ネブライザに充填し、1 日 4 回、覚醒時間内に吸入投与した。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（18 μg）とした。被験者の忍容性に問題があると治験責任（分担）医師が判断した場合、1 回量を 1 吸入（6 μg）または 2 吸入（12 μg）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（90 μg）まで漸増した。増量は 1 回量として 1 吸入（6 μg）ずつ行った。増量時期は、被験者の忍容性や機能改善の程度を考慮し、治験責任（分担）医師が被験者ごとに決定した。なお、用量変更時は、事前に実施医療機関と被験者間で電話またはメールで連絡を取った。
主な組入れ基準	選択基準： （1）RIN-PH-201 試験を完了したもしくは臨床症状悪化を理由に治験薬を投与中止したものの必要なすべての来院を完了した被験者、または治験依頼者が治験全体の中止を決定した時点で RIN-PH-201 試験に参加中の被験者 （2）ベースラインにおける尿妊娠検査結果が陰性で、妊娠中または授乳中ではなく、以下のいずれかに従うことに同意した女性（妊娠する可能性のある場合） 1）性交を控える（本人の希望および普段の生活習慣に沿う場合） 2）治験参加期間中および治験薬投与中止後 30 日以上において、医学上許容される 2 種類の確実な避妊方法を用いて避妊する （3）治験参加期間中および治験薬投与中止後 48 時間以上において、コンドームを用いて避妊することに同意した男性（妊娠する可能性のあるパートナーを有する場合） 除外基準： （1）副作用を理由に RIN-PH-201 試験を中止した被験者 （2）本治験に参加すると安全性上の問題が発生するリスクがある疾患または症状を RIN-PH-201 試験参加期間中に発症したと判断された被験者

項目	内容
併用治療	併用禁止薬 - PGI_2 系薬剤（静脈内、皮下） ● 29 日間以上投与することを禁止
治験参加期間	投与期間として 108 週間
評価基準	［有効性］ - 4 週時および 12 週時ならびに 108 週時までの 12 週ごとにおけるピーク時 6 分間歩行距離のベースラインからの変化量 - 48 週時および 108 週時における NT-proBNP 濃度のベースラインからの変化量 - 48 週時および 108 週時における QOL（SGRQ）のベースラインからの変化量 - 4 週時および 12 週時ならびに 108 週時までの 12 週ごとにおける DSP のベースラインからの変化量 ［安全性］ - 有害事象 - バイタルサイン（収縮期血圧、拡張期血圧、心拍数、呼吸数、体温、体重） - 一般臨床検査（血液学的検査、血液生化学的検査） - 心肺症状悪化のための入院 - 間質性肺疾患増悪（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） - 呼吸機能検査（FEV_1、FVC、TLC、DL_{CO}） - SpO_2 - 酸素投与量
解析手法	［有効性］ 各エンドポイントについて、RIN-PH-201 試験での投与群別に集計した。 ［安全性］ 各エンドポイントについて、RIN-PH-201 試験での投与群別に集計した。 有害事象の集計は、本治験における治験薬投与開始以降に発現した有害事象を対象に、MedDRA（Ver.24.0）の基本語（PT）を用いて行い、本 2.7.6 項では、MedDRA/J（Ver.26.0）を用いて読み替えた。

表 2.7.6.3-2 試験スケジュール

	ベースライン[a]	投与期			
		4 週時	12 週時	以降、12 週ごと	108 週時 または終了時
同意取得	○				
選択基準・除外基準	○				
SGRQ	○			○[b]	○
理学的検査	○				○
バイタルサイン[c]	○	○	○	○	○
一般臨床検査	○	○	○	○	○
NT-proBNP 濃度[d]	○			○[b]	○
バイオマーカー評価用採血(任意)[e]	○			○[b]	○
妊娠検査[f]	○	○	○	○	○
6 分間歩行試験(ピーク時)[g]	○	○	○	○	○
SpO_2・心拍数[h]	○	○	○	○	○
酸素投与量の記録	○	○	○	○	○
呼吸機能検査[i]	○		○	○[b]	○
治験薬投与指示／投与／日誌記録	○	○	○	○	○
電話・メール連絡[j]		○	○	○	
有害事象[k]	○	○	○	○	○
併用治療	○	○	○	○	○
心肺症状悪化のための入院	○	○	○	○	○
間質性肺疾患増悪	○	○	○	○	○

a：ベースラインの観察・検査および評価は、RIN-PH-201 試験の 16 週時または中止時として実施した結果または本治験の治験薬投与開始までに実施した結果を採用した。

b：48 週時のみ実施した。

c：座位で 5 分間安静後に実施し、安静中は他の観察・検査および評価を実施しなかった。また、可能な限り 6 分間歩行試験前に実施し、6 分間歩行試験前に実施できなかった場合、6 分間歩行試験からの状態回復後に実施した。

d：6 分間歩行試験前に採血した。

e：同意した被験者のみ実施した。

f：妊娠する可能性のある女性のみ実施した。

g：治験薬投与後 10～60 分に実施した。6 分間歩行試験実施前は 10 分以上座位で安静とした。6 分間歩行試験実施時の酸素投与量はベースラインにおける 6 分間歩行試験実施時と統一した。

h：6 分間歩行試験実施前、実施中および実施直後に実施した。症例報告書には、6 分間歩行試験実施前および実施直後における SpO_2 および心拍数ならびに 6 分間歩行試験実施中における SpO_2 の最低値を記入した。

i：6 分間歩行試験からの状態回復後に実施した。

j：12 週時までは週 1 回以上、12 週時以降は月 1 回以上実施した。ただし、規定来院の週は対面での実施に変更可能とした。臨床上重要な有害事象が発現した場合やその他緊急事態が発生した場合の経過観察は、電話または対面での実施のみ許容した。

k：RIN-PH-201 試験参加期間中に発現し、本治験に移行時点で未回復の有害事象も収集した。また、回復しないまたは治験責任医師が臨床上重要と判断した有害事象は、最終来院後 30 日以上追跡調査を実施した。

Source：資料番号 5.3.5.2.4 Table 9-2 より作成

2.7.6.3.2 結果の要約

2.7.6.3.2.1 対象被験者

2.7.6.3.2.1.1 被験者の内訳

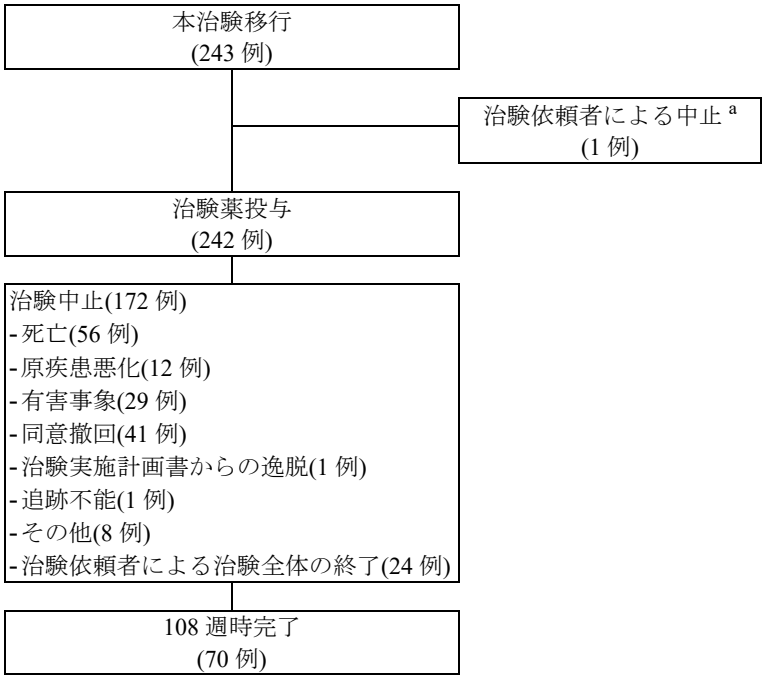
本治験に組み入れられた被験者の内訳を図 2.7.6.3-1 および表 2.7.6.3-3 に示した。

RIN-PH-201 試験からの本治験移行被験者数は 243 例（RIN-PH-201 試験で MD-711 群：120 例、RIN-PH-201 試験でプラセボ群：121 例、以下同順）であり、うち 242 例（119 例、121 例）に治験薬が投与された。なお、RIN-PH-201 試験の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 例は本治験を開始することとした。ただし、RIN-PH-201 試験の解析対象集団からは除外したことから、これら 2 例の結果は、本治験で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。

108 週時完了被験者数は 70 例（37 例、32 例）であった。

治験中止被験者数は 173 例（83 例、89 例）であった。主な治験中止理由は、死亡が 56 例（28 例、28 例）、同意撤回が 41 例（18 例、22 例）、有害事象が 29 例（13 例、16 例）および原疾患悪化が 12 例（4 例、8 例）であった。24 例（15 例、9 例）は、治験依頼者による治験全体の終了のため治験を中止した。なお、治験依頼者による治験全体の終了時点で、すべての被験者において 60 週時の評価が完了していた。

図 2.7.6.3-1 被験者の内訳（本治験移行例）



a：有害事象を理由に RIN-PH-201 試験を中止した 1 例が誤って組み入れられたため、治験薬投与前に中止した。

Source：資料番号 5.3.5.1.1 9.8 および資料番号 5.3.5.2.4 Figure 10-1 より作成

表 2.7.6.3-3 被験者の内訳（本治験移行例）

	RIN-PH-201 試験の投与群		全体
	MD-711 群	プラセボ群	
	例数(%)	例数(%)	例数(%)
本治験移行	120	121	243
治験薬投与	119(99.2)	121(100.0)	242(99.6)
108 週時完了	37(30.8)	32(26.4)	70(28.8)
治験中止	83(69.2)	89(73.6)	173(71.2)
死亡	28(23.3)	28(23.1)	56(23.0)
原疾患悪化	4(3.3)	8(6.6)	12(4.9)
有害事象	13(10.8)	16(13.2)	29(11.9)
同意撤回	18(15.0)	22(18.2)	41(16.9)
治験実施計画書からの逸脱	0	1(0.8)	1(0.4)
追跡不能	1(0.8)	0	1(0.4)
治験依頼者による治験全体の終了	15(12.5)	9(7.4)	24(9.9)
その他 [a]	4(3.3)	5(4.1)	9(3.7)

a：有害事象を理由に RIN-PH-201 試験を中止した 1 例が誤って組み入れられたため、治験薬投与前に中止した。

Source：資料番号 5.3.5.2.4 Table 10-1 より作成

2.7.6.3.2.1.2 治験実施計画書からの逸脱

治験実施計画書からの重要な逸脱は 21 例（RIN-PH-201 試験で MD-711 群：11 例、RIN-PH-201 試験でプラセボ群：9 例、以下同順）に認められた。主な逸脱の区分は、同意取得手順に関する逸脱が 12 例（5 例、7 例）および重篤な有害事象の報告期限に関する逸脱が 8 例（6 例、2 例）であった。

2.7.6.3.2.1.3 解析したデータセット（解析対象集団）

解析対象集団は安全性解析対象集団とし、治験薬を投与された 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。

2.7.6.3.2.1.4 人口統計学的および他の基準値の特性

人口統計学的および他の基準値の特性を表 2.7.6.3-4 および表 2.7.6.3-5 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。民族は、90%以上が非ヒスパニック系かつ非ラテンアメリカ人であった。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。肺高血圧症罹病期間の平均値 ± 標準偏差は、0.91 ± 1.33 年（0.89 ± 1.14 年、0.92 ± 1.49 年）であった。

ベースラインにおける 6 分間歩行距離の中央値は、270.0 m（274.0 m、268.0 m）であり、NT-proBNP 濃度の平均値 ± 標準偏差は、2231.93 ± 6942.98 pg/mL（1312.87 ± 2242.78 pg/mL、3115.19 ± 9461.40 pg/mL）であった。ベースラインにおける血行動態パラメータの平均値 ± 標準偏差は、PVR が 5.967 ± 2.675 Wood 単位（6.178 ± 2.824 Wood 単位、5.754 ± 2.533 Wood 単位）、mean PAP が 36.4 ± 8.6 mmHg（37.4 ± 9.1 mmHg、35.3 ± 8.0 mmHg）であった。

表 2.7.6.3-4 背景因子（人口統計学的変数およびその他の因子）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)
性別				
例数(%)	男性	56(47.1)	69(57.0)	126(52.1)
	女性	63(52.9)	52(43.0)	116(47.9)
年齢(歳)(本治験の投与開始時)				
例数		119	121	242
平均値		65.8	68.1	67.0
標準偏差		13.0	11.2	12.1
最小値		27	36	27
中央値		70.0	71.0	70.0
最大値		90	86	90
例数(%)	65 歳未満	46(38.7)	33(27.3)	79(32.6)
	65 歳以上 80 歳未満	63(52.9)	75(62.0)	140(57.9)
	80 歳以上	10(8.4)	13(10.7)	23(9.5)
民族				
例数(%)	ヒスパニック系またはラテンアメリカ人	7(5.9)	10(8.3)	17(7.0)
	非ヒスパニック系かつ非ラテンアメリカ人	112(94.1)	110(90.9)	224(92.6)
	欠測	0	1(0.8)	1(0.4)
人種				
例数(%)	白人	78(65.5)	98(81.0)	178(73.6)
	黒人またはアフリカ系アメリカ人	33(27.7)	20(16.5)	53(21.9)
	アメリカンインディアンまたはアラスカ先住民	2(1.7)	1(0.8)	3(1.2)
	アジア人	6(5.0)	2(1.7)	8(3.3)
間質性肺疾患の臨床分類				
例数(%)	特発性間質性肺炎	47(39.5)	61(50.4)	108(44.6)
	慢性過敏性肺炎	7(5.9)	6(5.0)	13(5.4)
	職業性肺疾患(環境性肺疾患)	3(2.5)	1(0.8)	5(2.1)
	気腫合併肺線維症	29(24.4)	29(24.0)	59(24.4)
	膠原病(結合組織病)に伴う間質性肺疾患	33(27.7)	24(19.8)	57(23.6)
肺高血圧症罹病期間(年)				
例数		119	121	242
平均値		0.89	0.92	0.91
標準偏差		1.14	1.49	1.33
最小値		0.3	0.3	0.3
中央値		0.50	0.54	0.51
最大値		8.7	13.3	13.3

Source：資料番号 5.3.5.2.4 Table 11-1 より作成

表 2.7.6.3-5 背景因子（ベースライン）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)
6 分間歩行距離(m)(ベースライン)				
例数		114	113	229
平均値		281.8	266.3	274.2
標準偏差		99.6	113.2	106.3
最小値		91	24	24
中央値		274.0	268.0	270.0
最大値		518	549	549
例数(%)	350 m 以下	87(73.1)	91(75.2)	180(74.4)
	350 m 超	27(22.7)	22(18.2)	49(20.2)
	欠測	5(4.2)	8(6.6)	13(5.4)
NT-proBNP 濃度(pg/mL)(ベースライン)				
例数		117	121	240
平均値		1312.87	3115.19	2231.93
標準偏差		2242.78	9461.40	6942.98
最小値		10.2	22.4	10.2
中央値		429.70	511.90	465.70
最大値		11534	92852	92852
PVR(Wood 単位)(ベースライン [a])				
例数		119	121	242
平均値		6.178	5.754	5.967
標準偏差		2.824	2.533	2.675
最小値		3.19	3.06	3.06
中央値		5.400	4.990	5.100
最大値		18.05	17.62	18.05
mean PAP(mmHg)(ベースライン [a])				
例数		119	121	242
平均値		37.4	35.3	36.4
標準偏差		9.1	8.0	8.6
最小値		25	25	25
中央値		35.0	34.0	34.5
最大値		74	61	74
PAWP(mmHg)(ベースライン [a])				
例数		119	121	242
平均値		10.1	9.6	9.9
標準偏差		3.6	3.4	3.5
最小値		2	1	1
中央値		10.0	10.0	10.0
最大値		20	15	20

a：RIN-PH-201 試験のベースライン

Source：資料番号 5.3.5.2.4 Table 11-2 より作成

2.7.6.3.2.1.5 治療の遵守状況の測定

治験薬の投与量および曝露状況の分布をそれぞれ表 2.7.6.3-6 および表 2.7.6.3-7 に示した。

治験薬の 1 回投与量（中央値）は、4 週時が 9.0 吸入（RIN-PH-201 試験で MD-711 群：9.0 吸入、RIN-PH-201 試験でプラセボ群：9.0 吸入、以下同順）、12 週時が 12.0 吸入（12.0 吸入、12.0 吸入）であり、以降 108 週時までの評価時期において 11.0～12.0 吸入で推移した。治験薬の最大 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。

治験薬の投与期間（中央値）は 62.1 週（77.3 週、47.0 週）であり、治験薬を 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、100.00%（100.00%、100.00%）であった。

表 2.7.6.3-6 治験薬の投与量の分布（安全性解析対象集団）

項目	分類	RIN-PH-201 試験の投与群 MD-711 群 (119 例)	RIN-PH-201 試験の投与群 プラセボ群 (121 例)	全体 (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)

表 2.7.6.3-6 治験薬の投与量の分布（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	プラセボ群	
			(119 例)	(121 例)	(242 例)
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)
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)

表 2.7.6.3-6 治験薬の投与量の分布（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)
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)
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)

表 2.7.6.3-6 治験薬の投与量の分布（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)
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)
治験薬の最終 1 回投与量(吸入)				
例数		119	121	242
平均値		10.1	8.8	9.5
標準偏差		3.7	4.5	4.2
最小値		1	1	1
中央値		12.0	9.0	9.5
最大値		15	15	15
例数(%)	0-3 吸入	10(8.4)	20(16.5)	30(12.4)
	4-6 吸入	13(10.9)	25(20.7)	38(15.7)
	7-9 吸入	27(22.7)	25(20.7)	53(21.9)
	10-12 吸入	46(38.7)	24(19.8)	71(29.3)
	13-15 吸入	23(19.3)	27(22.3)	50(20.7)
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)

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 および Table 14.1.11 より作成

表 2.7.6.3-7 治験薬の曝露状況の分布（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
治験薬の投与日数(日)[b]			
例数	119	121	242
平均値	484.1	375.7	429.4
標準偏差	278.8	304.0	296.5
最小値	1	6	1
中央値	527.0	329.0	420.0
最大値	995	1060	1060
治験薬投与の遵守率(%)[c]			
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)[d]			
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：(本治験における治験薬の最終投与日 − 本治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

c：1 日投与量が 0 吸入より大きい日数の総和 / (本治験における最終投与日−本治験における投与開始日 + 1) × 100

d：RIN-PH-201 試験で MD-711 群：(本治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：(本治験における最終投与日 – 本治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

：(本治験における最終投与日 − 本治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

2.7.6.3.2.2 有効性

2.7.6.3.2.2.1 4 週時、12 週時、24 週時、36 週時、48 週時、60 週時、72 週時、84 週時、96 週時および 108 週時におけるピーク時 6 分間歩行距離の変化量

ピーク時 6 分間歩行距離の測定値および各評価時期におけるベースラインからの変化量を表 2.7.6.3-8 に、RIN-PH-201 試験のベースラインからの変化量を表 2.7.6.3-9 に示した。

ベースラインにおける 6 分間歩行距離（中央値）は、RIN-PH-201 試験で MD-711 群だった集団で 274.0 m、RIN-PH-201 試験でプラセボ群だった集団で 268.0 m であった。

4 週時、12 週時、24 週時、36 週時、48 週時、60 週時、72 週時、84 週時、96 週時および 108 週時におけるピーク時 6 分間歩行距離の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 6.5 m、0.5 m、−6.0 m、−2.0 m、−18.0 m、−17.5 m、−39.0 m、−32.0 m、−39.5 m および−36.0 m、RIN-PH-201 試験でプラセボ群だった集団でそれぞれ−9.0 m、−7.0 m、−15.0 m、−13.0 m、−10.0 m、−13.0 m、−6.0 m、−10.0 m、−25.0 m および−27.0 m であった。

4 週時、12 週時、24 週時、36 週時、48 週時、60 週時、72 週時、84 週時、96 週時および 108 週時における RIN-PH-201 試験の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 26.5 m、17.0 m、10.0 m、10.0 m、−1.0 m、0.0 m、−25.0 m、−10.0 m、−27.0 m および−22.0 m、RIN-PH-201 試験でプラセボ群だった集団で−6.0 m、1.0 m、2.0 m、−11.0 m、−4.5 m、−17.5 m、8.5 m、−11.0 m、−17.0 m および−10.0 m であった。

RIN-PH-201 試験で MD-711 群だった集団では、ピーク時 6 分間歩行距離の RIN-PH-201 試験のベースラインからの変化量は、36 週時（RIN-PH-201 試験を含む評価時期：52 週時）までの各評価時期において 0 を上回り、改善方向を維持した。

表 2.7.6.3-8 ピーク時 6 分間歩行距離の測定値および各評価時期における
ベースラインからの変化量（m）（安全性解析対象集団）

変数	評価時期	集団		例数	平均値	標準偏差	最小値	25%点	中央値	75%点	最大値
測定値	ベースライン	RIN-PH-201	MD-711 群	114	281.8	99.6	91	198.0	274.0	343.0	518
		試験の投与群	プラセボ群	113	266.3	113.2	24	183.0	268.0	331.0	549
		全体		229	274.2	106.3	24	198.0	270.0	335.0	549
	4 週時	RIN-PH-201	MD-711 群	110	286.1	107.5	60	222.0	282.5	360.0	517
		試験の投与群	プラセボ群	102	264.5	109.3	61	177.0	273.0	337.0	514
		全体		213	275.9	108.5	60	198.0	279.0	343.0	517
	12 週時	RIN-PH-201	MD-711 群	100	284.7	98.9	69	206.0	276.5	347.0	528
		試験の投与群	プラセボ群	89	273.0	105.2	34	199.0	272.0	330.0	512
		全体		190	279.6	101.7	34	205.0	274.5	343.0	528
	24 週時	RIN-PH-201	MD-711 群	77	277.9	120.6	30	203.0	270.0	352.0	579
		試験の投与群	プラセボ群	62	280.8	106.2	73	207.0	272.5	360.0	524
		全体		139	279.2	114.0	30	203.0	270.0	354.0	579
	36 週時	RIN-PH-201	MD-711 群	68	286.2	119.2	12	212.5	285.0	357.0	589
		試験の投与群	プラセボ群	55	270.3	109.5	43	192.0	277.0	341.0	486
		全体		124	279.9	114.6	12	204.0	278.0	352.5	589
	48 週時	RIN-PH-201	MD-711 群	67	274.5	119.0	33	200.0	274.0	340.0	515
		試験の投与群	プラセボ群	42	294.5	97.5	60	250.0	301.5	349.0	509
		全体		110	282.2	110.7	33	219.0	290.0	344.0	515
	60 週時	RIN-PH-201	MD-711 群	59	277.2	121.2	55	183.0	284.0	339.0	549
		試験の投与群	プラセボ群	44	282.3	111.4	69	201.5	292.5	368.5	485
		全体		104	280.5	116.5	55	194.5	290.0	358.0	549
	72 週時	RIN-PH-201	MD-711 群	51	279.0	127.9	37	180.0	273.0	363.0	552
		試験の投与群	プラセボ群	36	306.9	91.3	122	261.5	300.5	369.5	501
		全体		88	291.8	144.4	37	208.5	289.0	369.5	552
	84 週時	RIN-PH-201	MD-711 群	38	296.3	135.5	17	192.0	312.0	412.0	543
		試験の投与群	プラセボ群	25	285.3	119.7	49	246.0	292.0	364.0	480
		全体		64	292.8	127.8	17	207.0	312.0	388.0	543
	96 週時	RIN-PH-201	MD-711 群	31	265.2	117.6	40	183.0	270.0	323.0	465
		試験の投与群	プラセボ群	25	265.5	102.4	63	198.0	248.0	335.0	468
		全体		57	266.5	109.4	40	198.0	270.0	335.0	468
	108 週時	RIN-PH-201	MD-711 群	31	280.2	118.7	60	204.0	274.0	396.0	530
		試験の投与群	プラセボ群	28	270.4	120.6	28	204.0	287.5	367.5	472
		全体		60	276.5	117.9	28	207.0	280.5	367.5	530
変化量	4 週時	RIN-PH-201	MD-711 群	106	0.9	39.2	−168	−12.0	6.5	23.0	95
		試験の投与群	プラセボ群	97	−10.1	48.3	−149	−40.0	−9.0	12.0	140
		全体		204	−4.5	44.0	−168	−23.0	0.0	21.0	140
	12 週時	RIN-PH-201	MD-711 群	96	−3.7	40.9	−162	−28.0	0.5	21.0	98
		試験の投与群	プラセボ群	86	−11.9	49.4	−132	−38.0	−7.0	14.0	108
		全体		183	−7.4	45.1	−162	−32.0	−1.0	18.0	108
	24 週時	RIN-PH-201	MD-711 群	73	−10.2	55.0	−201	−30.0	−6.0	26.0	132
		試験の投与群	プラセボ群	59	−13.6	49.7	−138	−48.0	−15.0	17.0	114
		全体		132	−11.7	52.5	−201	−43.0	−7.5	22.0	132
	36 週時	RIN-PH-201	MD-711 群	64	−7.8	54.6	−138	−34.5	−2.0	27.5	135
		試験の投与群	プラセボ群	53	−20.3	46.6	−135	−57.0	−13.0	17.0	66
		全体		118	−13.1	51.2	−138	−42.0	−9.0	23.0	135
	48 週時	RIN-PH-201	MD-711 群	65	−22.1	62.6	−191	−60.0	−18.0	15.0	132
		試験の投与群	プラセボ群	41	−10.3	59.3	−150	−46.0	−10.0	15.0	139
		全体		107	−18.0	61.2	−191	−57.0	−15.0	15.0	139

表 2.7.6.3-8 ピーク時 6 分間歩行距離の測定値および各評価時期における
ベースラインからの変化量（m）（安全性解析対象集団）（続き）

変数	評価時期	集団		例数	平均値	標準偏差	最小値	25%点	中央値	75%点	最大値
	60 週時	RIN-PH-201 試験の投与群	MD-711 群	56	−23.0	68.2	−201	−67.0	−17.5	27.5	120
			プラセボ群	41	−28.1	70.5	−242	−75.0	−13.0	7.0	158
		全体		98	−24.4	68.9	−242	−74.0	−14.5	20.0	158
	72 週時	RIN-PH-201 試験の投与群	MD-711 群	48	−34.5	70.3	−219	−77.5	−39.0	7.5	145
			プラセボ群	35	−12.2	55.3	−125	−46.0	−6.0	17.0	133
		全体		84	−24.2	65.2	−219	−72.0	−17.0	16.5	145
	84 週時	RIN-PH-201 試験の投与群	MD-711 群	36	−26.8	76.9	−236	−60.5	−32.0	17.0	121
			プラセボ群	23	−15.7	57.7	−114	−45.0	−10.0	17.0	120
		全体		60	−22.2	69.2	−236	−60.0	−10.0	15.0	121
	96 週時	RIN-PH-201 試験の投与群	MD-711 群	30	−37.6	68.4	−199	−66.0	−39.5	−16.0	110
			プラセボ群	23	−33.6	73.8	−155	−102.0	−25.0	0.0	123
		全体		54	−35.4	69.5	−199	−66.0	−31.5	−5.0	123
	108 週時	RIN-PH-201 試験の投与群	MD-711 群	29	−44.7	74.9	−261	−72.0	−36.0	−10.0	105
			プラセボ群	27	−36.1	93.0	−307	−94.0	−27.0	11.0	147
		全体		57	−40.1	82.8	−307	−77.0	−31.0	8.0	147

Source：資料番号 5.3.5.2.4 Table 14.2.1.1 より作成

表 2.7.6.3-9 ピーク時 6 分間歩行距離の測定値および各評価時期における
RIN-PH-201 試験のベースラインからの変化量（m）（安全性解析対象集団）

変数	評価時期	集団		例数	平均値	標準偏差	最小値	25%点	中央値	75%点	最大値
測定値	RIN-PH-201 試験のベースライン	RIN-PH-201 試験の投与群	MD-711 群	163	254.1	102.4	100	159.0	256.0	317.0	538
			プラセボ群	163	265.1	93.1	30	195.0	260.0	323.0	505
		全体 [a]		326	259.6	97.9	30	182.0	259.0	321.0	538
	4 週時	RIN-PH-201 試験の投与群	MD-711 群	110	286.1	107.5	60	222.0	282.5	360.0	517
			プラセボ群	102	264.5	109.3	61	177.0	273.0	337.0	514
		全体 [a]		212	275.7	108.7	60	198.0	278.0	344.0	517
	12 週時	RIN-PH-201 試験の投与群	MD-711 群	100	284.7	98.9	69	206.0	276.5	347.0	528
			プラセボ群	89	273.0	105.2	34	199.0	272.0	330.0	512
		全体 [a]		189	279.2	101.8	34	205.0	274.0	342.0	528
	24 週時	RIN-PH-201 試験の投与群	MD-711 群	77	277.9	120.6	30	203.0	270.0	352.0	579
			プラセボ群	62	280.8	106.2	73	207.0	272.5	360.0	524
		全体 [a]		139	279.2	114.0	30	203.0	270.0	354.0	579
	36 週時	RIN-PH-201 試験の投与群	MD-711 群	68	286.2	119.2	12	212.5	285.0	357.0	589
			プラセボ群	55	270.3	109.5	43	192.0	277.0	341.0	486
		全体 [a]		123	279.1	114.8	12	198.0	277.0	351.0	589
	48 週時	RIN-PH-201 試験の投与群	MD-711 群	67	274.5	119.0	33	200.0	274.0	340.0	515
			プラセボ群	42	294.5	97.5	60	250.0	301.5	349.0	509
		全体 [a]		109	282.2	111.2	33	219.0	290.0	344.0	515
	60 週時	RIN-PH-201 試験の投与群	MD-711 群	59	277.2	121.2	55	183.0	284.0	339.0	549
			プラセボ群	44	282.3	111.4	69	201.5	292.5	368.5	485
		全体 [a]		103	279.3	116.5	55	191.0	290.0	354.0	549
	72 週時	RIN-PH-201 試験の投与群	MD-711 群	51	279.0	127.9	37	180.0	273.0	363.0	552
			プラセボ群	36	306.9	91.3	122	261.5	300.5	369.5	501
		全体 [a]		87	290.5	114.4	37	207.0	289.0	367.0	552
	84 週時	RIN-PH-201 試験の投与群	MD-711 群	38	296.3	135.5	17	192.0	312.0	412.0	543
			プラセボ群	25	285.3	119.7	49	246.0	292.0	364.0	480
		全体 [a]		63	292.0	128.6	17	201.0	306.0	390.0	543

表 2.7.6.3-9 ピーク時 6 分間歩行距離の測定値および各評価時期における RIN-PH-201 試験のベースラインからの変化量（m）（安全性解析対象集団）（続き）

変数	評価時期	集団		例数	平均値	標準偏差	最小値	25%点	中央値	75%点	最大値
	96 週時	RIN-PH-201 試験の投与群	MD-711 群	31	265.2	117.6	40	183.0	270.0	323.0	465
			プラセボ群	25	265.5	102.4	63	198.0	248.0	335.0	468
			全体 [a]	56	265.3	110.0	40	193.5	265.0	329.0	468
	108 週時	RIN-PH-201 試験の投与群	MD-711 群	31	280.2	118.7	60	204.0	274.0	396.0	530
			プラセボ群	28	270.4	120.6	28	204.0	287.5	367.5	472
			全体 [a]	59	275.5	118.7	28	204.0	275.0	369.0	530
変化量	4 週時	RIN-PH-201 試験の投与群	MD-711 群	110	25.7	58.9	−177	−9.0	26.5	65.0	169
			プラセボ群	102	−12.8	66.0	−189	−48.0	−6.0	20.0	167
			全体 [a]	212	7.2	65.2	−189	−20.0	12.0	43.5	169
	12 週時	RIN-PH-201 試験の投与群	MD-711 群	100	22.2	62.0	−222	−9.5	17.0	52.5	175
			プラセボ群	89	−7.5	61.3	−214	−32.0	1.0	28.0	147
			全体 [a]	189	8.2	63.3	−222	−20.0	10.0	44.0	175
	24 週時	RIN-PH-201 試験の投与群	MD-711 群	77	15.7	67.3	−261	−15.0	10.0	56.0	171
			プラセボ群	62	−10.1	62.9	−259	−45.0	2.0	21.0	158
			全体 [a]	139	4.2	66.4	−261	−20.0	3.0	36.0	171
	36 週時	RIN-PH-201 試験の投与群	MD-711 群	68	22.1	66.3	−98	−16.0	10.0	64.5	194
			プラセボ群	55	−19.5	69.8	−223	−75.0	−11.0	31.0	121
			全体 [a]	123	3.5	70.7	−223	−41.0	3.0	52.0	194
	48 週時	RIN-PH-201 試験の投与群	MD-711 群	67	0.6	71.7	−179	−45.0	−1.0	44.0	153
			プラセボ群	42	−3.3	78.6	−218	−35.0	−4.5	35.0	178
			全体 [a]	109	−0.9	74.1	−218	−40.0	−2.0	43.0	178
	60 週時	RIN-PH-201 試験の投与群	MD-711 群	59	1.9	70.1	−209	−42.0	0.0	26.0	168
			プラセボ群	44	−18.5	85.5	−179	−64.0	−17.5	35.5	210
			全体 [a]	103	−6.8	77.3	−209	−51.0	−2.0	31.0	210
	72 週時	RIN-PH-201 試験の投与群	MD-711 群	51	−12.7	69.0	−151	−59.0	−25.0	28.0	168
			プラセボ群	36	−1.6	75.2	−180	−32.5	8.5	34.5	185
			全体 [a]	87	−8.1	71.4	−180	−57.0	−5.0	29.0	185
	84 週時	RIN-PH-201 試験の投与群	MD-711 群	38	−5.7	91.4	−197	−61.0	−10.0	70.0	172
			プラセボ群	25	−3.5	95.7	−213	−44.0	−11.0	48.0	196
			全体 [a]	63	−4.8	92.4	−213	−61.0	−11.0	69.0	196
	96 週時	RIN-PH-201 試験の投与群	MD-711 群	31	−9.7	91.0	−183	−51.0	−27.0	52.0	216
			プラセボ群	25	−17.9	98.9	−169	−90.0	−17.0	46.0	184
			全体 [a]	56	−13.4	93.8	−183	−63.5	−24.0	49.0	216
	108 週時	RIN-PH-201 試験の投与群	MD-711 群	31	−15.0	88.1	−248	−54.0	−22.0	59.0	133
			プラセボ群	28	−21.2	108.4	−287	−79.0	−10.0	34.0	190
			全体 [a]	59	−17.9	97.4	−287	−71.0	−16.0	41.0	190

a：RIN-PH-201 試験の解析対象集団から除外した 2 例を除く。

Source：資料番号 5.3.5.2.4 Table 11-3 より作成

2.7.6.3.2.2.2 48 週時および 108 週時における NT-proBNP 濃度の変化量

NT-proBNP 濃度の測定値ならびに 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を表 2.7.6.3-10 に、RIN-PH-201 試験のベースラインからの変化量を表 2.7.6.3-11 に示した。

ベースラインにおける NT-proBNP 濃度（平均値 ± 標準偏差）は、RIN-PH-201 試験で MD-711 群だった集団で 1312.87 ± 2242.78 pg/mL、RIN-PH-201 試験でプラセボ群だった集団で 3115.19 ± 9461.40 pg/mL であった。

48 週時および 108 週時における NT-proBNP 濃度のベースラインからの変化量（平均値 ± 標準偏差）は、RIN-PH-201 試験で MD-711 群だった集団でそれぞれ 607.82 ± 2251.52 pg/mL および 927.34 ± 4198.56 pg/mL 、 RIN-PH-201 試験でプラセボ群だった集団でそれぞれ 54.43 ± 1292.91 pg/mL および 405.39 ± 1643.25 pg/mL であった。

48 週時および 108 週時における NT-proBNP 濃度の RIN-PH-201 試験のベースラインからの変化量（平均値 ± 標準偏差）は、RIN-PH-201 試験で MD-711 群だった集団でそれぞれ 23.10 ± 2248.96 pg/mL および 645.22 ± 4277.17 pg/mL、RIN-PH-201 試験でプラセボ群だった集団でそれぞれ 371.16 ± 1659.07 pg/mL および 604.85 ± 1933.76 pg/mL であった。

表 2.7.6.3-10 NT-proBNP 濃度の測定値ならびに 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（pg/mL）（安全性解析対象集団）

変数	評価時期	集団		例数	平均値	標準偏差	最小値	25%点	中央値	75%点	最大値
測定値	ベースライン	RIN-PH-201 試験の投与群	MD-711 群	117	1312.87	2242.78	10.2	123.70	429.70	1449.20	11534.0
			プラセボ群	121	3115.19	9461.40	22.4	148.30	511.90	1788.20	92852.0
		全体		240	2231.93	6942.98	10.2	137.30	465.70	1656.85	92852.0
	48 週時	RIN-PH-201 試験の投与群	MD-711 群	87	2036.57	3603.94	32.0	159.30	449.20	2144.20	20154.0
			プラセボ群	69	1317.20	2517.91	10.2	133.10	253.40	991.60	12433.0
		全体		157	1713.76	3170.93	10.2	135.60	359.30	1550.90	20154.0
	108 週時	RIN-PH-201 試験の投与群	MD-711 群	44	1503.55	4238.23	10.2	148.75	309.35	757.25	26874.0
			プラセボ群	34	1413.81	2863.57	10.2	122.00	255.45	1025.50	14806.0
		全体		79	1459.31	3657.29	10.2	148.30	276.30	966.20	26874.0
変化量	48 週時	RIN-PH-201 試験の投与群	MD-711 群	85	607.82	2251.52	−5593.0	−38.90	57.40	360.20	14602.9
			プラセボ群	69	54.43	1292.91	−4118.9	−155.90	−5.60	123.70	7253.1
		全体		155	353.72	1893.36	−5593.0	−117.90	20.30	302.60	14602.9
	108 週時	RIN-PH-201 試験の投与群	MD-711 群	44	927.34	4198.56	−2086.5	−75.03	52.55	515.70	26335.0
			プラセボ群	34	405.39	1643.25	−3351.0	−144.90	23.35	415.30	5782.5
		全体		79	684.32	3308.53	−3351.0	−130.50	29.10	439.80	26335.0

Source：資料番号 5.3.5.2.4 Table 14.2.1.2 より作成

表 2.7.6.3-11 NT-proBNP 濃度の測定値ならびに 48 週時および 108 週時における RIN-PH-201 試験のベースラインからの変化量（pg/mL）（安全性解析対象集団）

変数	評価時期	集団		例数	平均値	標準偏差	最小値	25%点	中央値	75%点	最大値
測定値	RIN-PH-201 試験のベースライン	RIN-PH-201 試験の投与群	MD-711 群	156	1857.53	3186.60	10.2	160.15	550.50	2118.75	21942.0
			プラセボ群	160	1808.86	3150.52	23.0	191.55	420.80	2106.05	16297.0
		全体 [a]		316	1832.88	3163.44	10.2	169.50	503.85	2106.05	21942.0
	48 週時	RIN-PH-201 試験の投与群	MD-711 群	85	1918.49	3397.99	32.0	166.10	449.20	2017.10	20154.0
			プラセボ群	68	1332.84	2533.25	10.2	133.10	247.90	1029.75	12433.0
		全体 [a]		153	1658.20	3048.74	10.2	134.80	359.30	1550.90	20154.0
	108 週時	RIN-PH-201 試験の投与群	MD-711 群	44	1503.55	4238.23	10.2	148.75	309.35	757.25	26874.0
			プラセボ群	34	1413.81	2863.57	10.2	122.00	225.45	1025.50	14806.0
		全体 [a]		78	1464.43	3680.68	10.2	148.30	270.80	856.00	26874.0
変化量	48 週時	RIN-PH-201 試験の投与群	MD-711 群	85	23.10	2248.96	−10280.0	−194.90	21.85	269.50	7306.0
			プラセボ群	68	371.16	1659.07	−3687.4	−100.40	6.85	300.60	7232.6
		全体 [a]		153	177.79	2009.60	−10280.0	−148.20	10.20	284.80	7306.0
	108 週時	RIN-PH-201 試験の投与群	MD-711 群	44	645.22	4277.17	−4500.2	−137.73	56.95	497.00	26197.7
			プラセボ群	34	604.85	1933.76	−3110.3	−95.70	12.05	483.00	5919.8
		全体 [a]		78	627.63	3437.91	−4500.2	−126.30	31.90	483.00	26197.7

a：RIN-PH-201 試験の解析対象集団から除外した 2 例を除く。
Source：資料番号 5.3.5.2.4 Table 11-4 より作成

2.7.6.3.2.2.3 48 週時および 108 週時における SGRQ のベースラインからの変化量

SGRQ のスコアならびに 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を表 2.7.6.3-12 に示した。

ベースラインにおける SGRQ の総スコア（平均値 ± 標準偏差）は、RIN-PH-201 試験で MD-711 群だった集団で 55.00 ± 17.18、RIN-PH-201 試験でプラセボ群だった集団で 56.72 ± 14.84 であった。

48 週時および 108 週時における SGRQ の総スコアのベースラインからの変化量（平均値 ± 標準偏差）は、RIN-PH-201 試験で MD-711 群だった集団でそれぞれ 0.78 ± 11.33 および 1.73 ± 12.99、RIN-PH-201 試験でプラセボ群だった集団でそれぞれ 1.31 ± 12.46 および −3.17 ± 12.03 であった。

表 2.7.6.3-12 SGRQ スコアならびに 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（安全性解析対象集団）

変数	評価項目	評価時期	集団		例数	平均値	標準偏差	最小値	25%点	中央値	75%点	最大値
スコア	総スコア	ベースライン	RIN-PH-201 試験の投与群	MD-711 群	116	55.00	17.18	3.5	40.20	55.30	66.75	92.0
				プラセボ群	118	56.72	14.84	16.9	46.30	54.80	69.40	93.2
			全体		236	55.74	16.03	3.5	43.75	54.85	67.20	93.2
		48 週時	RIN-PH-201 試験の投与群	MD-711 群	84	53.19	18.72	0.8	39.80	54.15	69.30	94.4
				プラセボ群	71	56.96	17.46	23.4	44.70	56.10	70.20	92.6
			全体		157	54.79	18.15	0.8	41.20	55.00	69.30	94.4
		108 週時	RIN-PH-201 試験の投与群	MD-711 群	47	48.13	18.52	0.0	34.60	46.00	64.10	85.7
				プラセボ群	38	52.98	16.90	13.6	38.60	55.95	66.40	86.9
			全体		86	49.99	18.01	0.0	34.90	50.90	65.40	86.9
	症状(Symptoms)	ベースライン	RIN-PH-201 試験の投与群	MD-711 群	117	52.94	20.45	0.0	41.60	55.70	66.10	100.0
				プラセボ群	120	54.87	19.50	0.0	42.05	57.60	69.65	86.7
			全体		239	53.83	19.94	0.0	41.80	57.60	68.30	100.0
		48 週時	RIN-PH-201 試験の投与群	MD-711 群	85	50.13	22.92	0.0	32.30	49.10	66.80	100.0
				プラセボ群	72	53.66	21.79	0.0	33.95	58.85	70.20	90.3
			全体		159	51.49	22.39	0.0	32.50	53.10	69.50	100.0
		108 週時	RIN-PH-201 試験の投与群	MD-711 群	48	43.81	23.61	0.0	27.55	41.70	66.20	88.5
				プラセボ群	38	48.73	20.73	7.8	32.20	47.60	66.20	85.9
			全体		87	45.60	22.54	0.0	28.90	44.50	66.20	88.5
	活動(Activity)	ベースライン	RIN-PH-201 試験の投与群	MD-711 群	117	76.80	17.10	0.0	66.20	79.70	92.50	100.0
				プラセボ群	118	78.50	12.97	41.8	72.40	79.45	92.50	100.0
			全体		237	77.56	15.14	0.0	66.30	79.70	92.50	100.0
		48 週時	RIN-PH-201 試験の投与群	MD-711 群	85	75.59	19.14	0.0	66.20	79.70	92.50	100.0
				プラセボ群	71	77.92	15.44	41.7	65.60	79.90	92.50	100.0
			全体		158	76.51	17.47	0.0	66.20	79.70	92.50	100.0
		108 週時	RIN-PH-201 試験の投与群	MD-711 群	48	70.23	19.66	0.0	59.50	72.30	85.80	100.0
				プラセボ群	38	75.74	17.30	23.5	66.20	79.40	92.50	92.5
			全体		87	72.45	18.75	0.0	59.50	73.10	86.40	100.0
	衝撃(Impacts)	ベースライン	RIN-PH-201 試験の投与群	MD-711 群	116	43.02	20.39	3.3	26.60	42.35	58.40	91.4
				プラセボ群	120	45.18	19.52	0.0	31.75	42.90	59.90	100.0
			全体		238	43.95	19.93	0.0	28.30	42.30	59.50	100.0
		48 週時	RIN-PH-201 試験の投与群	MD-711 群	84	41.00	21.24	0.0	22.15	40.05	56.50	90.3
				プラセボ群	72	45.99	21.43	3.1	30.25	44.00	61.85	100.0
			全体		158	43.24	21.43	0.0	26.40	42.10	60.60	100.0
		108 週時	RIN-PH-201 試験の投与群	MD-711 群	47	36.31	20.68	0.0	19.20	31.80	55.50	84.6
				プラセボ群	38	41.07	19.57	9.2	24.50	42.15	56.00	88.9
			全体		86	38.09	20.35	0.0	20.40	35.90	55.50	88.9
変化量	総スコア	48 週時	RIN-PH-201 試験の投与群	MD-711 群	82	0.78	11.33	−37.6	−5.40	0.70	8.80	20.4
				プラセボ群	71	1.31	12.46	−26.6	−5.70	1.50	8.60	28.6
			全体		155	1.07	11.77	−37.6	−5.40	1.20	8.80	28.6
		108 週時	RIN-PH-201 試験の投与群	MD-711 群	45	1.73	12.99	−37.7	−4.10	1.20	9.70	32.5
				プラセボ群	38	−3.17	12.03	−29.2	−9.30	−4.95	3.70	38.2
			全体		84	−0.64	12.71	−37.7	−7.55	−0.95	7.15	38.2
	症状(Symptoms)	48 週時	RIN-PH-201 試験の投与群	MD-711 群	84	−0.99	18.99	−64.6	−11.65	−0.55	11.35	61.7
				プラセボ群	72	1.84	21.38	−62.1	−8.65	1.15	14.70	59.2
			全体		158	0.14	20.15	−64.6	−11.40	0.00	11.80	61.7
		108 週時	RIN-PH-201 試験の投与群	MD-711 群	47	−3.17	23.92	−64.6	−13.50	0.00	13.60	38.4
				プラセボ群	38	−3.21	19.43	−49.8	−14.60	0.00	6.40	32.7
			全体		86	−3.34	21.82	−64.6	−14.60	0.00	9.40	38.4

表 2.7.6.3-12 SGRQ スコアならびに 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（安全性解析対象集団）（続き）

変数	評価項目	評価時期	集団		例数	平均値	標準偏差	最小値	25%点	中央値	75%点	最大値
	活動(Activity)	48 週時	RIN-PH-201 試験の投与群	MD-711 群	83	1.73	11.37	−37.1	−0.60	0.00	6.70	31.5
				プラセボ群	71	−0.26	12.93	−31.1	−6.90	0.00	6.80	26.3
			全体		156	0.80	12.06	−37.1	−6.60	0.00	6.75	31.5
		108 週時	RIN-PH-201 試験の投与群	MD-711 群	47	0.62	11.88	−25.3	−6.40	0.00	6.90	20.9
				プラセボ群	38	−1.34	15.47	−49.8	−12.80	0.00	6.60	38.9
			全体		86	−0.32	13.48	−49.8	−7.50	0.00	6.90	38.9
	衝撃(Impacts)	48 週時	RIN-PH-201 試験の投与群	MD-711 群	82	0.64	15.25	−55.6	−7.30	−0.15	10.20	33.6
				プラセボ群	72	2.31	15.31	−40.9	−7.85	2.00	11.05	44.5
			全体		156	1.57	15.39	−55.6	−7.25	0.55	10.80	44.5
		108 週時	RIN-PH-201 試験の投与群	MD-711 群	45	2.86	16.99	−50.7	−5.70	2.00	10.90	42.1
				プラセボ群	38	−4.04	13.82	−35.3	−12.30	−5.40	4.40	42.2
			全体		84	−0.46	15.88	−50.7	−11.25	−0.55	7.90	42.2

Source：資料番号 5.3.5.2.4 Table 14.2.1.3.1、Table 14.2.1.3.2、Table 14.2.1.3.3 および Table 14.2.1.3.4 より作成

2.7.6.3.2.2.4 4 週時、12 週時、24 週時、36 週時、48 週時、60 週時、72 週時、84 週時、96 週時および 108 週時における DSP のベースラインからの変化量

DSP の算出値および各評価時期におけるベースラインからの変化量を表 2.7.6.3-13 に示した。

ベースラインにおける DSP（平均値 ± 標準偏差）は、RIN-PH-201 試験で MD-711 群だった集団で 215.95 ± 80.03 m%、RIN-PH-201 試験でプラセボ群だった集団で 213.92 ± 95.47 m%であった。

4 週時、12 週時、24 週時、36 週時、48 週時、60 週時、72 週時、84 週時、96 週時および 108 週時における DSP のベースラインからの変化量（平均値 ± 標準偏差）は、RIN-PH-201 試験で MD-711 群だった集団でそれぞれ−0.75 ± 41.24 m%、−6.43 ± 42.09 m%、−6.75 ± 51.79 m%、−5.53 ± 51.33 m%、−16.20 ± 54.03 m%、−11.50 ± 55.21 m%、−21.53 ± 52.14 m%、−27.40 ± 70.90 m%、−35.58 ± 49.85 m%および−35.40 ± 64.61 m%、RIN-PH-201 試験でプラセボ群だった集団でそれぞれ −14.91 ± 42.04 m%、−13.25 ± 42.62 m%、−18.00 ± 49.53 m%、−20.85 ± 48.06 m%、−15.32 ± 52.83 m%、−30.69 ± 62.04 m%、−15.46 ± 53.78 m%、−22.09 ± 47.77 m%、−43.74 ± 57.24 m%および−19.72 ± 71.90 m%であった。

表 2.7.6.3-13 DSP の算出値ならびに各評価時期における ベースラインからの変化量（m%）（安全性解析対象集団）

変数	評価時期	集団		例数	平均値	標準偏差	最小値	25%点	中央値	75%点	最大値
算出値	ベースライン	RIN-PH-201 試験の投与群	MD-711 群	109	215.95	80.03	64.8	153.90	202.50	275.40	437.4
			プラセボ群	105	213.92	95.47	16.2	153.90	210.60	275.40	469.8
			全体	216	215.18	87.51	16.2	153.90	202.50	275.40	469.8
	4 週時	RIN-PH-201 試験の投与群	MD-711 群	105	217.77	87.87	40.5	153.90	218.70	275.40	429.3
			プラセボ群	99	198.25	92.78	0.0	121.50	194.40	259.20	413.1
			全体	205	208.55	90.44	0.0	145.80	210.60	267.30	429.3
	12 週時	RIN-PH-201 試験の投与群	MD-711 群	99	213.95	77.74	56.7	162.00	210.60	275.40	396.9
			プラセボ群	86	203.25	91.42	0.0	137.70	194.40	251.10	437.4
			全体	186	209.51	84.40	0.0	153.90	202.50	259.20	437.4
	24 週時	RIN-PH-201 試験の投与群	MD-711 群	72	220.50	98.54	24.3	149.85	222.75	283.50	486.0
			プラセボ群	59	211.01	89.98	0.0	153.90	194.40	275.40	396.9
			全体	131	216.23	94.54	0.0	153.90	210.60	275.40	486.0
	36 週時	RIN-PH-201 試験の投与群	MD-711 群	66	223.00	91.25	48.6	153.90	226.80	291.60	429.3
			プラセボ群	51	203.45	91.41	40.5	129.60	210.60	259.20	405.0
			全体	118	215.20	91.39	40.5	145.80	218.70	275.40	429.3
	48 週時	RIN-PH-201 試験の投与群	MD-711 群	63	212.14	98.76	24.3	137.70	218.70	283.50	445.5
			プラセボ群	40	225.59	83.99	40.5	170.10	226.80	267.30	429.3
			全体	104	217.45	92.66	24.3	153.90	218.70	275.40	445.5
	60 週時	RIN-PH-201 試験の投与群	MD-711 群	55	214.13	97.23	40.5	145.80	218.70	267.30	445.5
			プラセボ群	43	216.63	94.25	32.4	129.60	218.70	283.50	413.1
			全体	99	216.65	96.02	32.4	145.80	218.70	275.40	445.5
	72 週時	RIN-PH-201 試験の投与群	MD-711 群	44	212.99	100.94	32.4	121.50	210.60	275.40	437.4
			プラセボ群	36	238.05	81.15	89.1	178.20	238.95	283.50	413.1
			全体	81	225.40	92.82	32.4	170.10	218.70	283.50	437.4
	84 週時	RIN-PH-201 試験の投与群	MD-711 群	37	222.42	110.59	16.2	129.60	226.80	315.90	413.1
			プラセボ群	25	219.35	100.00	32.4	153.90	234.90	283.50	413.1
			全体	63	221.91	104.92	16.2	137.70	234.90	299.70	413.1
	96 週時	RIN-PH-201 試験の投与群	MD-711 群	29	203.62	97.60	32.4	145.80	210.60	267.30	396.9
			プラセボ群	24	194.40	80.96	48.6	145.80	178.20	226.80	405.0
			全体	54	200.85	89.47	32.4	145.80	194.40	259.20	405.0
	108 週時	RIN-PH-201 試験の投与群	MD-711 群	28	218.70	97.75	56.7	153.90	202.50	287.55	405.0
			プラセボ群	26	208.42	96.48	32.4	145.80	210.60	251.10	388.8
			全体	55	214.87	95.83	32.4	145.80	202.50	283.50	405.0
変化量	4 週時	RIN-PH-201 試験の投与群	MD-711 群	97	−0.75	41.24	−153.9	−24.30	8.10	24.30	89.1
			プラセボ群	88	−14.91	42.04	−105.3	−40.50	−12.15	8.10	81.0
			全体	186	−7.62	42.04	−153.9	−32.40	−8.10	16.20	89.1
	12 週時	RIN-PH-201 試験の投与群	MD-711 群	92	−6.43	42.09	−210.6	−24.30	−4.05	20.25	81.0
			プラセボ群	77	−13.25	42.62	−129.6	−40.50	−16.20	8.10	97.2
			全体	170	−9.39	42.26	−210.6	−32.40	−8.10	16.20	97.2
	24 週時	RIN-PH-201 試験の投与群	MD-711 群	66	−6.75	51.79	−153.9	−32.40	−8.10	16.20	145.8
			プラセボ群	54	−18.00	49.53	−170.1	−40.50	−16.20	8.10	81.0
			全体	120	−11.81	50.88	−170.1	−36.45	−8.10	12.15	145.8
	36 週時	RIN-PH-201 試験の投与群	MD-711 群	60	−5.53	51.33	−121.5	−36.45	0.00	24.30	145.8
			プラセボ群	47	−20.85	48.06	−170.1	−56.70	−24.30	8.10	64.8
			全体	108	−12.08	50.07	−170.1	−44.55	−8.10	16.20	145.8
	48 週時	RIN-PH-201 試験の投与群	MD-711 群	58	−16.20	54.03	−105.3	−56.70	−16.20	24.30	105.3
			プラセボ群	37	−15.32	52.83	−129.6	−48.60	−8.10	8.10	105.3
			全体	96	−16.37	53.24	−129.6	−48.60	−16.20	16.20	105.3

表 2.7.6.3-13 DSP の算出値ならびに各評価時期における
ベースラインからの変化量（m%）（安全性解析対象集団）（続き）

変数	評価時期	集団		例数	平均値	標準偏差	最小値	25%点	中央値	75%点	最大値
	60 週時	RIN-PH-201 試験の投与群	MD-711 群	50	−11.50	55.21	−145.8	−40.50	−20.25	32.40	89.1
			プラセボ群	38	−30.69	62.04	−170.1	−72.90	−24.30	0.00	113.4
			全体	89	−18.84	59.04	−170.1	−56.70	−24.30	16.20	113.4
	72 週時	RIN-PH-201 試験の投与群	MD-711 群	41	−21.53	52.14	−153.9	−56.70	−32.40	8.10	89.1
			プラセボ群	33	−15.46	53.78	−121.5	−48.60	−16.20	8.10	113.4
			全体	75	−18.25	52.48	−153.9	−56.70	−24.30	8.10	113.4
	84 週時	RIN-PH-201 試験の投与群	MD-711 群	34	−27.40	70.90	−226.8	−72.90	−8.10	16.20	72.9
			プラセボ群	22	−22.09	47.77	−145.8	−40.50	−20.25	8.10	81.0
			全体	57	−25.29	61.84	−226.8	−48.60	−16.20	8.10	81.0
	96 週時	RIN-PH-201 試験の投与群	MD-711 群	28	−35.58	49.85	−137.7	−56.70	−32.40	−8.10	56.7
			プラセボ群	20	−43.74	57.24	−129.6	−85.05	−44.55	−4.05	72.9
			全体	49	−38.52	52.17	−137.7	−72.90	−32.40	−8.10	72.9
	108 週時	RIN-PH-201 試験の投与群	MD-711 群	27	−35.40	64.61	−218.7	−89.10	−32.40	8.10	81.0
			プラセボ群	23	−19.72	71.90	−137.7	−72.90	−16.20	16.20	129.6
			全体	51	−27.95	67.15	−218.7	−72.90	−16.20	8.10	129.6

Source：資料番号 5.3.5.2.4 Table 14.2.1.4 より作成

2.7.6.3.2.3 安全性

2.7.6.3.2.3.1 治験薬の曝露量

2.7.6.3.2.1.5 項参照。

2.7.6.3.2.3.2 有害事象の簡潔な要約

有害事象の簡潔な要約を表 2.7.6.3-14 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 2.7.6.3-14 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、本治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

2.7.6.3.2.3.3 比較的よくみられる有害事象

いずれかの集団で発現率が 2%以上の有害事象を表 2.7.6.3-15 に、副作用を表 2.7.6.3-16 に示した。また、全有害事象の集計結果を付表 2.7.6.3-1 に、全副作用の集計結果を付表 2.7.6.3-2 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 2.7.6.3-15 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)
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)

表 2.7.6.3-15 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 (%)
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)
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)

表 2.7.6.3-15 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 (%)
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)

用語辞書：MedDRA/J Ver.26.0

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 2.7.6.3-16 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)

用語辞書：MedDRA/J Ver.26.0
Source：資料番号 5.3.5.2.4 Table 14.3.1.7 より作成

2.7.6.3.2.3.4 死亡、その他の重篤な有害事象

2.7.6.3.2.3.4.1 死亡

死亡例の一覧を表 2.7.6.3-17 に、死亡までの時間を表 2.7.6.3-18 に、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。

死亡までの時間（中央値）はそれぞれ 62.00 週および 31.30 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。

表 2.7.6.3-17 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	白人	間質性肺疾患悪化	間質性肺疾患
		女性 7	白人	無脈性電気活動	無脈性電気活動
		女性 6	白人	原疾患悪化	心停止
		男性 6	白人	敗血症	敗血症、肺炎
		女性 8	白人	原疾患悪化	呼吸不全
		男性 7	白人	原疾患悪化	急性呼吸不全
		女性 5	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	白人	原疾患悪化	骨癌
		男性 6	白人	原疾患悪化	間質性肺疾患
		男性 7	白人	原疾患悪化	肺高血圧症
		男性 8	白人	癌	非小細胞肺癌
		女性 4	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	白人	原疾患悪化	疾患進行
		女性 8	白人	原疾患悪化	特発性肺線維症
		女性 5	白人	原疾患悪化	右室不全、肺敗血症
		女性 4	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	白人	低酸素血症性呼吸不全	呼吸不全
		女性 9	白人	不明	-[b]
		女性 7	白人	原疾患悪化	気腫合併肺線維症
		女性 7	白人	原疾患悪化	急性呼吸不全
		女性 4	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	白人	原疾患悪化	急性呼吸不全
		男性 6	白人	高カリウム血症	高カリウム血症
		男性 6	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	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	白人	重度の徐脈	徐脈
		男性 7	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	白人	原疾患悪化	間質性肺疾患
		女性 6	黒人または アフリカ系アメリカ人	心肺停止	心肺停止
プラセボ群 (121 例)	[redacted]	女性 5	白人	原疾患悪化	呼吸不全
		男性 7	白人	肺線維症／肺疾患悪化	肺線維症
		女性 6	白人	原疾患悪化	右室不全
		男性 7	白人	心停止	心停止
		男性 7	白人	原疾患悪化	急性呼吸不全
		女性 6	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	白人	不明	死亡
		男性 8	白人	原疾患悪化	うっ血性心不全、急性呼吸不全
	[redacted]	男性 7	白人	原疾患悪化	心停止
		男性 6	白人	原疾患悪化	間質性肺疾患
		女性 7	白人	原疾患悪化	特発性間質性肺炎
		男性 6	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

表 2.7.6.3-17 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])
	[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]

用語辞書：MedDRA/J Ver.26.0
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

表 2.7.6.3-18 死亡までの時間（週）（安全性解析対象集団）

集団		例数	平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値	中央値[a]	中央値の両側 95% 信頼区間[a] 下限	中央値の両側 95% 信頼区間[a] 上限	検定 p 値[b]	両群間のハザード比[c]	ハザード比の両側 95% 信頼区間[c] 下限	ハザード比の両側 95% 信頼区間[c] 上限	検定 p 値[c]
RIN-PH-201 試験の投与群	MD-711 群 (119 例)	29	59.99	26.45	4.9	62.00	117.0	NC	117.0	NC	0.1188	0.67	0.41	1.11	0.1212
	プラセボ群 (121 例)	33	39.64	31.74	1.0	31.30	115.3	115.3	109.0	NC					
全体(242 例)		62	49.16	30.89	1.0	48.00	117.0	-	-	-	-	-	-	-	-

NC：推定不可
a：Kaplan-Meier 推定値
b：log-rank 検定
c：RIN-PH-201 試験の投与群を説明変数とした比例ハザードモデル
Source：資料番号 5.3.5.2.4 Table 14.3.1.4 より作成

2.7.6.3.2.3.4.2 重篤な有害事象

重篤な有害事象を表 2.7.6.3-19 に、重篤な副作用を表 2.7.6.3-20 に、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）であった。いずれかの集団で 2 例以上に認められた重篤な副作用は、急性呼吸不全（2 例、2 例）、呼吸困難（2 例、1 例）、血液量増加症（0 例、2 例）であった。

表 2.7.6.3-19 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 2.7.6.3-19 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 2.7.6.3-19 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)

用語辞書：MedDRA/J Ver.26.0

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 2.7.6.3-20 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)

用語辞書：MedDRA/J Ver.26.0

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

2.7.6.3.2.3.5 その他の重要な有害事象

2.7.6.3.2.3.5.1 投与中止に至った有害事象

投与中止に至った有害事象を表 2.7.6.3-21 に、投与中止に至った副作用を表 2.7.6.3-22 に、投与中止に至った有害事象の一覧を付表 2.7.6.3-5 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副作用は、呼吸困難（2 例、3 例）、低酸素症（1 例、3 例）、咳嗽、疲労（各 0 例、2 例）であった。

表 2.7.6.3-21 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)

用語辞書：MedDRA/J Ver.26.0

Source：資料番号 5.3.5.2.4 Table 14.3.1.8 より作成

表 2.7.6.3-22 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)

用語辞書：MedDRA/J Ver.26.0

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

2.7.6.3.2.3.5.2 重度の有害事象

重度の有害事象を表 2.7.6.3-23 に、重度の副作用を表 2.7.6.3-24 に、重度の有害事象の一覧を付表 2.7.6.3-6 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）であった。いずれかの集団で 2 例以上に認められた重度の副作用は、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）、血液量増加症（0 例、2 例）であった。

表 2.7.6.3-23 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 2.7.6.3-23 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 2.7.6.3-23 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)

用語辞書：MedDRA/J Ver.26.0

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 2.7.6.3-24 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)

用語辞書：MedDRA/J Ver.26.0
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

2.7.6.3.2.3.5.3 入院

入院までの時間を表 2.7.6.3-25 に示した。

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 60 例（50.4%）および 54 例（44.6%）に認められた。

入院までの時間（中央値）はそれぞれ 25.75 週および 22.65 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。

表 2.7.6.3-25 入院までの時間（週）（安全性解析対象集団）

集団		例数	平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値	中央値[a]	中央値の両側 95%信頼区間[a] 下限	上限	検定 p 値[b]	両群間のハザード比[c]	ハザード比の両側 95%信頼区間[c] 下限	上限	検定 p 値[c]
RIN-PH-201 試験の投与群	MD-711 群 (119 例)	60	33.81	28.07	1.3	25.75	110.4	71.4	43.7	100.7	0.8875	0.97	0.67	1.41	0.8865
	プラセボ群 (121 例)	54	31.34	29.47	0.3	22.65	97.9	69.3	54.4	97.9					
全体(242 例)		116	32.30	28.55	0.3	24.35	110.4	-	-	-	-	-	-	-	-

a：Kaplan-Meier 推定値
b：log-rank 検定
c：RIN-PH-201 試験の投与群を説明変数とした比例ハザードモデル
Source：資料番号 5.3.5.2.4 Table 14.3.4.6 より作成

2.7.6.3.2.3.5.4 間質性肺疾患増悪

間質性肺疾患増悪までの時間を表 2.7.6.3-26 に示した。

間質性肺疾患増悪は、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 60 例（50.4%）および 72 例（59.5%）に認められた。

間質性肺疾患増悪までの時間（中央値）はそれぞれ 14.15 週および 10.05 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。

Kaplan-Meier 推定に基づく間質性肺疾患増悪までの時間は、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した（log-rank 検定、p=0.0308）。比例ハザードモデルに基づく両群間のハザード比［両側 95%信頼区間］は 0.69［0.49, 0.97］であり（p=0.0321）、間質性肺疾患増悪の発現リスクは 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 31%低下した。

表 2.7.6.3-26 間質性肺疾患増悪までの時間（週）（安全性解析対象集団）

集団		例数	平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値	中央値[a]	中央値の両側 95%信頼区間[a] 下限	上限	検定 p 値[b]	両群間のハザード比[c]	ハザード比の両側 95%信頼区間[c] 下限	上限	検定 p 値[c]
RIN-PH-201 試験の投与群	MD-711 群 (119 例)	60	22.51	24.01	0.1	14.15	89.9	67.0	34.4	NC	0.0308	0.69	0.49	0.97	0.0321
	プラセボ群 (121 例)	72	22.23	25.75	0.1	10.05	108.9	32.9	18.0	59.9					
全体(242 例)		133	22.20	24.85	0.1	12.30	108.9	-	-	-	-	-	-	-	-

NC：推定不可
a：Kaplan-Meier 推定値
b：log-rank 検定
c：RIN-PH-201 試験の投与群を説明変数とした比例ハザードモデル
Source：資料番号 5.3.5.2.4 Table 12-9 より作成

2.7.6.3.2.3.6 臨床検査値

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、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すると考えられる変化は認められなかった。個々の測定値についても、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。

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

臨床検査値に関連する重篤な有害事象として、肝機能検査値上昇（RIN-PH-201 試験で MD-711 群：1 例、RIN-PH-201 試験でプラセボ群：0 例、以下同順）、血小板数減少（0 例、1 例）が認められた。

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。

2.7.6.3.2.3.7 バイタルサイン

バイタルサイン（体重、心拍数、収縮期血圧および拡張期血圧、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。

2.7.6.3.2.3.8 身体的所見および安全性に関連する他の観察項目

2.7.6.3.2.3.8.1 SpO_2

SpO_2 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。

2.7.6.3.2.3.8.2 酸素投与量

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。

2.7.6.3.2.3.8.3 呼吸機能検査

呼吸機能検査（FEV_1、FVC、DL_{CO}、TLC）の要約統計量を表 2.7.6.3-27 に、FEV_1 がベースラインから 20%以上低下した被験者の割合を表 2.7.6.3-28 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。RIN-PH-201 試験でプラセボ群

だった集団の結果は、RIN-PH-201 試験における MD-711 群の結果（16 週時におけるベースラインからの変化量［中央値］：1.0%）と矛盾しなかった（2.7.6.1.2.3.8.2 項参照）。

その他の呼吸機能検査パラメータは、治験期間を通して意味のある変動は認められなかった。

表 2.7.6.3-27 呼吸機能検査の要約統計量（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
FEV_1(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	1.672	0.658	0.63	1.470	3.28
				プラセボ群	118	1.736	0.543	0.72	1.710	3.08
				全体	235	1.708	0.606	0.63	1.630	3.28
		12 週時	RIN-PH-201 試験の投与群	MD-711 群	100	1.649	0.625	0.60	1.515	3.23
				プラセボ群	98	1.780	0.563	0.62	1.780	3.03
				全体	199	1.712	0.597	0.60	1.670	3.23
		48 週時	RIN-PH-201 試験の投与群	MD-711 群	67	1.570	0.613	0.55	1.390	3.05
				プラセボ群	46	1.793	0.580	0.92	1.695	3.28
				全体	114	1.656	0.607	0.55	1.595	3.28
		108 週時	RIN-PH-201 試験の投与群	MD-711 群	36	1.485	0.753	0.69	1.370	4.63
				プラセボ群	28	1.650	0.488	0.90	1.645	2.78
				全体	65	1.552	0.647	0.69	1.440	4.63
	変化量	12 週時	RIN-PH-201 試験の投与群	MD-711 群	96	−0.003	0.176	−0.98	0.010	0.34
				プラセボ群	96	0.001	0.268	−1.73	−0.005	1.15
				全体	193	−0.000	0.225	−1.73	0.000	1.15
		48 週時	RIN-PH-201 試験の投与群	MD-711 群	65	−0.007	0.158	−0.38	−0.020	0.53
				プラセボ群	45	−0.005	0.360	−1.68	−0.020	0.84
				全体	111	−0.007	0.258	−1.68	−0.020	0.84
		108 週時	RIN-PH-201 試験の投与群	MD-711 群	35	0.027	0.662	−1.07	−0.060	2.99
				プラセボ群	27	−0.077	0.198	−0.45	−0.070	0.26
				全体	63	−0.018	0.509	−1.07	−0.060	2.99
FEV_1(%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	64.4	21.8	24	62.0	123
				プラセボ群	118	64.8	18.8	22	65.0	124
				全体	235	64.7	20.3	22	64.0	124
		12 週時	RIN-PH-201 試験の投与群	MD-711 群	100	66.3	21.0	27	65.0	123
				プラセボ群	98	66.0	19.0	31	64.0	124
				全体	199	66.2	19.9	27	65.0	124
		48 週時	RIN-PH-201 試験の投与群	MD-711 群	67	63.0	18.6	26	61.0	106
				プラセボ群	46	67.6	20.7	35	65.0	120
				全体	114	64.9	19.5	26	64.5	120
		108 週時	RIN-PH-201 試験の投与群	MD-711 群	36	56.1	17.8	29	54.0	109
				プラセボ群	28	64.4	17.9	30	62.0	100
				全体	65	60.0	18.2	29	57.0	109
	変化量	12 週時	RIN-PH-201 試験の投与群	MD-711 群	96	1.1	5.8	−16	0.0	19
				プラセボ群	96	−0.3	5.2	−16	−1.0	11
				全体	193	0.4	5.5	−16	0.0	19
		48 週時	RIN-PH-201 試験の投与群	MD-711 群	65	0.6	7.4	−13	0.0	32
				プラセボ群	45	1.8	7.8	−10	0.0	26
				全体	111	1.0	7.6	−13	0.0	32
		108 週時	RIN-PH-201 試験の投与群	MD-711 群	35	−3.4	10.0	−31	−2.0	25
				プラセボ群	27	0.4	8.6	−17	0.0	15
				全体	63	−1.7	9.5	−31	0.0	25

表 2.7.6.3-27 呼吸機能検査の要約統計量（安全性解析対象集団）（続き）

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	MD-711 群	115	2.262	1.010	0.77	1.980	5.42
			試験の投与群	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	MD-711 群	100	2.218	0.975	0.71	2.010	5.23
			試験の投与群	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	MD-711 群	67	2.121	0.925	0.61	1.970	5.06
			試験の投与群	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	MD-711 群	36	1.997	0.889	0.92	1.940	5.23
			試験の投与群	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	MD-711 群	96	−0.024	0.222	−1.15	0.000	0.48
			試験の投与群	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	MD-711 群	65	−0.026	0.237	−0.81	−0.040	1.09
			試験の投与群	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	MD-711 群	35	−0.047	0.503	−1.21	−0.120	2.21
			試験の投与群	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	MD-711 群	115	64.7	22.3	26	60.0	143
			試験の投与群	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	MD-711 群	100	66.1	21.6	24	63.5	138
			試験の投与群	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	MD-711 群	67	64.0	19.8	23	62.0	135
			試験の投与群	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	MD-711 群	36	60.4	22.5	32	57.0	141
			試験の投与群	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	MD-711 群	96	0.3	5.7	−14	0.0	19
			試験の投与群	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	MD-711 群	65	0.2	8.2	−13	0.0	49
			試験の投与群	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	MD-711 群	35	−2.6	10.0	−27	−4.0	27
			試験の投与群	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

表 2.7.6.3-27 呼吸機能検査の要約統計量（安全性解析対象集団）（続き）

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
DL_{CO}(測定値) (mL/min/mmHg)	測定値	ベースライン	RIN-PH-201 試験の投与群	MD-711 群	112	7.104	3.258	1.60	6.285	25.70
				プラセボ群	106	6.747	3.104	0.60	6.205	20.69
			全体		220	6.944	3.174	0.60	6.255	25.70
		12 週時	RIN-PH-201 試験の投与群	MD-711 群	97	6.922	3.037	1.39	6.300	20.80
				プラセボ群	90	6.994	3.177	0.51	6.425	19.00
			全体		188	6.969	3.093	0.51	6.400	20.80
		48 週時	RIN-PH-201 試験の投与群	MD-711 群	65	7.181	3.751	2.15	6.560	27.04
				プラセボ群	43	7.826	3.188	2.70	7.200	18.90
			全体		109	7.444	3.521	2.15	6.800	27.04
		108 週時	RIN-PH-201 試験の投与群	MD-711 群	35	7.450	4.004	2.15	6.640	25.40
				プラセボ群	24	6.298	2.768	2.77	5.695	16.92
			全体		60	7.005	3.547	2.15	6.450	25.40
	変化量	12 週時	RIN-PH-201 試験の投与群	MD-711 群	92	−0.368	2.909	−18.50	−0.335	17.20
				プラセボ群	85	−0.212	2.528	−19.63	−0.030	2.99
			全体		178	−0.295	2.719	−19.63	−0.185	17.20
		48 週時	RIN-PH-201 試験の投与群	MD-711 群	63	−0.075	2.649	−3.70	−0.400	16.79
				プラセボ群	40	−0.056	2.195	−6.90	−0.150	5.20
			全体		104	−0.084	2.465	−6.90	−0.290	16.79
		108 週時	RIN-PH-201 試験の投与群	MD-711 群	34	−0.036	3.331	−6.05	−0.100	14.40
				プラセボ群	21	−0.655	3.001	−6.55	−1.000	7.02
			全体		56	−0.296	3.171	−6.55	−0.220	14.40
DL_{CO}(%予測値) (%)	%予測値	ベースライン	RIN-PH-201 試験の投与群	MD-711 群	112	28.8	11.6	8	27.0	66
				プラセボ群	106	26.9	11.1	3	25.5	63
			全体		220	28.0	11.4	3	26.0	66
		12 週時	RIN-PH-201 試験の投与群	MD-711 群	97	29.2	13.0	7	28.0	83
				プラセボ群	90	28.5	12.3	3	27.0	66
			全体		188	29.0	12.7	3	27.5	83
		48 週時	RIN-PH-201 試験の投与群	MD-711 群	65	29.5	12.4	9	27.0	88
				プラセボ群	42	31.8	12.1	14	29.5	78
			全体		108	30.5	12.3	9	27.5	88
		108 週時	RIN-PH-201 試験の投与群	MD-711 群	35	32.3	18.5	9	30.0	120
				プラセボ群	24	26.9	8.8	11	26.0	45
			全体		60	30.4	15.4	9	28.5	120
	変化量	12 週時	RIN-PH-201 試験の投与群	MD-711 群	92	−1.0	5.2	−16	−1.0	17
				プラセボ群	85	0.2	6.4	−30	0.0	13
			全体		178	−0.4	5.8	−30	−1.0	17
		48 週時	RIN-PH-201 試験の投与群	MD-711 群	63	−0.8	7.2	−14	−2.0	22
				プラセボ群	39	0.4	9.2	−29	0.0	23
			全体		103	−0.4	8.0	−29	−1.0	23
		108 週時	RIN-PH-201 試験の投与群	MD-711 群	34	1.7	15.1	−17	1.0	70
				プラセボ群	21	−3.1	11.1	−26	−2.0	12
			全体		56	−0.3	13.7	−26	0.5	70

表 2.7.6.3-27 呼吸機能検査の要約統計量（安全性解析対象集団）（続き）

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
TLC(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	111	3.851	1.533	1.28	3.400	8.24
				プラセボ群	108	3.826	1.172	1.79	3.585	7.05
			全体		221	3.857	1.380	1.28	3.580	8.24
		12 週時	RIN-PH-201 試験の投与群	MD-711 群	95	3.784	1.493	1.33	3.540	8.05
				プラセボ群	86	3.852	1.133	1.93	3.740	7.19
			全体		182	3.820	1.328	1.33	3.665	8.05
		48 週時	RIN-PH-201 試験の投与群	MD-711 群	60	3.822	1.467	1.02	3.645	8.61
				プラセボ群	42	3.801	1.166	1.63	3.520	6.30
			全体		103	3.818	1.339	1.02	3.570	8.61
		108 週時	RIN-PH-201 試験の投与群	MD-711 群	32	3.703	1.603	1.62	3.395	9.40
				プラセボ群	20	3.669	1.114	1.72	3.515	5.55
			全体		53	3.698	1.411	1.62	3.460	9.40
	変化量	12 週時	RIN-PH-201 試験の投与群	MD-711 群	90	0.008	0.579	−2.28	0.040	1.62
				プラセボ群	81	−0.040	0.544	−2.81	−0.010	1.33
			全体		172	−0.013	0.560	−2.81	0.030	1.62
		48 週時	RIN-PH-201 試験の投与群	MD-711 群	58	0.099	0.699	−1.35	−0.045	2.73
				プラセボ群	38	−0.096	0.650	−2.99	−0.060	1.33
			全体		97	0.022	0.679	−2.99	−0.040	2.73
		108 週時	RIN-PH-201 試験の投与群	MD-711 群	31	0.110	0.889	−1.91	0.030	3.28
				プラセボ群	18	−0.168	0.472	−0.98	−0.145	0.84
			全体		50	0.005	0.761	−1.91	−0.005	3.28
TLC(%予測値)(%)	%予測値	ベースライン	RIN-PH-201 試験の投与群	MD-711 群	111	66.9	21.6	27	64.0	165
				プラセボ群	108	63.8	16.9	34	61.0	106
			全体		221	65.6	19.5	27	63.0	165
		12 週時	RIN-PH-201 試験の投与群	MD-711 群	95	66.9	18.5	28	64.0	131
				プラセボ群	85	65.8	16.2	36	64.0	105
			全体		181	66.6	17.6	28	64.0	131
		48 週時	RIN-PH-201 試験の投与群	MD-711 群	60	67.7	21.6	22	65.0	140
				プラセボ群	42	66.0	18.6	32	64.0	111
			全体		103	67.3	20.5	22	64.0	140
		108 週時	RIN-PH-201 試験の投与群	MD-711 群	32	63.4	22.4	28	60.0	154
				プラセボ群	20	66.5	18.6	33	65.5	98
			全体		53	65.1	21.1	28	64.0	154
	変化量	12 週時	RIN-PH-201 試験の投与群	MD-711 群	90	−0.1	13.9	−97	1.0	30
				プラセボ群	80	−0.1	7.2	−22	0.0	19
			全体		171	−0.1	11.2	−97	1.0	30
		48 週時	RIN-PH-201 試験の投与群	MD-711 群	58	3.0	14.5	−23	−0.5	61
				プラセボ群	38	−0.5	6.5	−21	−0.5	10
			全体		97	1.6	12.0	−23	0.0	61
		108 週時	RIN-PH-201 試験の投与群	MD-711 群	31	0.3	13.7	−41	1.0	37
				プラセボ群	18	−2.2	9.2	−19	−2.5	18
			全体		50	−0.7	12.0	−41	0.0	37

Source：資料番号 5.3.5.2.4 Table 14.3.3.6 より作成

表 2.7.6.3-28 FEV_1（測定値）がベースラインから 20%以上低下した被験者の割合
（安全性解析対象集団）

評価時期	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)	5	(4.1)	12	(5.0)
12 週時	2	(1.7)	1	(0.8)	3	(1.2)
48 週時	0	(0.0)	2	(1.7)	2	(0.8)
108 週時	5	(4.2)	3	(2.5)	8	(3.3)

Source：資料番号 5.3.5.2.4 Table 14.3.3.7 より作成

2.7.6.3.3 結論

本治験の主要な目的は、RIN-PH-201 試験に参加した被験者に対して MD-711 を継続して提供することであった。

治験薬の投与状況

治験薬の 1 回投与量（中央値）は、12 週時から 108 週時までの評価時期において、11.0～12.0 吸入で推移した。

治験薬の最大 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）、12 吸入以上であった被験者の割合は 60.7%（147/242 例）、15 吸入以上であった被験者の割合は 26.9%（65/242 例）であった。

有効性

ピーク時 6 分間歩行距離について、RIN-PH-201 試験で MD-711 群だった集団では、RIN-PH-201 試験のベースラインからの変化量が 36 週時（RIN-PH-201 試験を含む評価時期：52 週時）までの各評価時期において 0 を上回り、改善方向を維持した。

安全性

副作用の発現率は、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 50.4%（60/119 例）および 72.7%（88/121 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］）であり、他のプロスタサイクリン経路を標的とした薬剤でも認められている事象または投与経路に特異的な事象であった。

2.7.6.3.4 付録

付表 2.7.6.3-1 全有害事象の集計（安全性解析対象集団）

SOC(器官別大分類) / PT(基本語)	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)
血液およびリンパ系障害	12	(10.1)	7	(5.8)	19	(7.9)
貧血	7	(5.9)	2	(1.7)	9	(3.7)
白血球増加症	3	(2.5)	1	(0.8)	4	(1.7)
鉄欠乏性貧血	2	(1.7)	1	(0.8)	3	(1.2)
リンパ節症	2	(1.7)	1	(0.8)	3	(1.2)
腸間膜リンパ節炎	1	(0.8)	0	(0.0)	1	(0.4)
小赤血球症	1	(0.8)	0	(0.0)	1	(0.4)
血小板減少症	1	(0.8)	0	(0.0)	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)
白血球減少症	0	(0.0)	1	(0.8)	1	(0.4)
正球性貧血	0	(0.0)	1	(0.8)	1	(0.4)
心臓障害	31	(26.1)	25	(20.7)	58	(24.0)
右室不全	8	(6.7)	6	(5.0)	14	(5.8)
うっ血性心不全	5	(4.2)	3	(2.5)	8	(3.3)
頻脈	5	(4.2)	2	(1.7)	7	(2.9)
徐脈	3	(2.5)	3	(2.5)	6	(2.5)
心房細動	2	(1.7)	4	(3.3)	7	(2.9)
動悸	2	(1.7)	2	(1.7)	4	(1.7)
急性心不全	2	(1.7)	1	(0.8)	3	(1.2)
心肺停止	2	(1.7)	0	(0.0)	2	(0.8)
期外収縮	2	(1.7)	0	(0.0)	2	(0.8)
洞性頻脈	2	(1.7)	0	(0.0)	2	(0.8)
心停止	1	(0.8)	6	(5.0)	8	(3.3)
心房粗動	1	(0.8)	2	(1.7)	3	(1.2)
冠動脈狭窄	1	(0.8)	1	(0.8)	2	(0.8)
急性左室不全	1	(0.8)	0	(0.0)	1	(0.4)
急性心筋梗塞	1	(0.8)	0	(0.0)	1	(0.4)
狭心症	1	(0.8)	0	(0.0)	1	(0.4)
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)
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)
心室性頻脈	1	(0.8)	0	(0.0)	1	(0.4)
不整脈	0	(0.0)	1	(0.8)	1	(0.4)
肺性心	0	(0.0)	1	(0.8)	1	(0.4)
心筋梗塞	0	(0.0)	1	(0.8)	1	(0.4)
先天性、家族性および遺伝性障害	1	(0.8)	0	(0.0)	1	(0.4)
角膜ジストロフィー	1	(0.8)	0	(0.0)	1	(0.4)

付表 2.7.6.3-1 全有害事象の集計（安全性解析対象集団）（続き）

SOC(器官別大分類) / PT(基本語)	RIN-PH-201 試験の投与群 MD-711 群 (119 例) 発現例数	発現率 (%)	プラセボ群 (121 例) 発現例数	発現率 (%)	全体 (242 例) 発現例数	発現率 (%)
耳および迷路障害	9	(7.6)	4	(3.3)	13	(5.4)
耳鳴	3	(2.5)	0	(0.0)	3	(1.2)
難聴	2	(1.7)	1	(0.8)	3	(1.2)
耳痛	1	(0.8)	1	(0.8)	2	(0.8)
耳垢栓塞	1	(0.8)	0	(0.0)	1	(0.4)
耳管機能障害	1	(0.8)	0	(0.0)	1	(0.4)
耳垢分泌過多	1	(0.8)	0	(0.0)	1	(0.4)
耳閉	0	(0.0)	1	(0.8)	1	(0.4)
回転性めまい	0	(0.0)	1	(0.8)	1	(0.4)
内分泌障害	3	(2.5)	1	(0.8)	4	(1.7)
甲状腺機能低下症	2	(1.7)	0	(0.0)	2	(0.8)
甲状腺機能亢進症	1	(0.8)	0	(0.0)	1	(0.4)
副甲状腺機能亢進症	0	(0.0)	1	(0.8)	1	(0.4)
眼障害	11	(9.2)	11	(9.1)	23	(9.5)
霧視	3	(2.5)	2	(1.7)	5	(2.1)
白内障	3	(2.5)	1	(0.8)	5	(2.1)
眼出血	1	(0.8)	2	(1.7)	3	(1.2)
視力障害	1	(0.8)	2	(1.7)	3	(1.2)
流涙増加	1	(0.8)	1	(0.8)	2	(0.8)
後天性涙道狭窄	1	(0.8)	0	(0.0)	1	(0.4)
眼瞼外反	1	(0.8)	0	(0.0)	1	(0.4)
眼痛	1	(0.8)	0	(0.0)	1	(0.4)
角膜炎	1	(0.8)	0	(0.0)	1	(0.4)
兎眼	1	(0.8)	0	(0.0)	1	(0.4)
眼部不快感	1	(0.8)	0	(0.0)	1	(0.4)
後嚢部混濁	1	(0.8)	0	(0.0)	1	(0.4)
網膜静脈閉塞	1	(0.8)	0	(0.0)	1	(0.4)
眼球乾燥症	1	(0.8)	0	(0.0)	1	(0.4)
眼脂	0	(0.0)	1	(0.8)	1	(0.4)
眼刺激	0	(0.0)	1	(0.8)	1	(0.4)
眼部腫脹	0	(0.0)	1	(0.8)	1	(0.4)
胃腸障害	50	(42.0)	48	(39.7)	98	(40.5)
下痢	20	(16.8)	17	(14.0)	37	(15.3)
悪心	18	(15.1)	14	(11.6)	32	(13.2)
嘔吐	8	(6.7)	5	(4.1)	13	(5.4)
胃食道逆流性疾患	5	(4.2)	2	(1.7)	7	(2.9)
鼓腸	5	(4.2)	0	(0.0)	5	(2.1)
腹部不快感	4	(3.4)	3	(2.5)	7	(2.9)
便秘	3	(2.5)	8	(6.6)	11	(4.5)
腹痛	3	(2.5)	5	(4.1)	8	(3.3)
嚥下障害	3	(2.5)	2	(1.7)	5	(2.1)
上腹部痛	2	(1.7)	4	(3.3)	6	(2.5)
消化不良	2	(1.7)	1	(0.8)	3	(1.2)
胃炎	2	(1.7)	1	(0.8)	3	(1.2)
痔出血	2	(1.7)	0	(0.0)	2	(0.8)
口内乾燥	1	(0.8)	2	(1.7)	3	(1.2)
腹部膨満	1	(0.8)	1	(0.8)	2	(0.8)
痔核	1	(0.8)	1	(0.8)	2	(0.8)
肛門痙攣	1	(0.8)	0	(0.0)	1	(0.4)
慢性胃炎	1	(0.8)	0	(0.0)	1	(0.4)

付表 2.7.6.3-1 全有害事象の集計（安全性解析対象集団）（続き）

SOC(器官別大分類) / PT(基本語)	RIN-PH-201 試験の投与群 MD-711 群 (119 例) 発現例数	発現率 (%)	RIN-PH-201 試験の投与群 プラセボ群 (121 例) 発現例数	発現率 (%)	全体 (242 例) 発現例数	発現率 (%)
出血性腸憩室	1	(0.8)	0	(0.0)	1	(0.4)
胃障害	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)
腸管ポリープ	1	(0.8)	0	(0.0)	1	(0.4)
メレナ	1	(0.8)	0	(0.0)	1	(0.4)
口腔内潰瘍形成	1	(0.8)	0	(0.0)	1	(0.4)
食道障害	1	(0.8)	0	(0.0)	1	(0.4)
食道潰瘍	1	(0.8)	0	(0.0)	1	(0.4)
食道炎	1	(0.8)	0	(0.0)	1	(0.4)
唾液変性	1	(0.8)	0	(0.0)	1	(0.4)
肛門失禁	0	(0.0)	2	(1.7)	2	(0.8)
血性下痢	0	(0.0)	1	(0.8)	1	(0.4)
憩室	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)
口の感覚鈍麻	0	(0.0)	1	(0.8)	1	(0.4)
鼠径ヘルニア	0	(0.0)	1	(0.8)	1	(0.4)
口唇腫脹	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)
粘液便	0	(0.0)	1	(0.8)	1	(0.4)
食道痛	0	(0.0)	1	(0.8)	1	(0.4)
歯痛	0	(0.0)	1	(0.8)	1	(0.4)
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)
疲労	18	(15.1)	14	(11.6)	32	(13.2)
胸痛	14	(11.8)	10	(8.3)	24	(9.9)
末梢性浮腫	9	(7.6)	11	(9.1)	20	(8.3)
無力症	6	(5.0)	3	(2.5)	10	(4.1)
悪寒	6	(5.0)	0	(0.0)	6	(2.5)
発熱	4	(3.4)	3	(2.5)	7	(2.9)
疼痛	4	(3.4)	1	(0.8)	5	(2.1)
胸部不快感	2	(1.7)	5	(4.1)	7	(2.9)
末梢腫脹	2	(1.7)	2	(1.7)	4	(1.7)
歩行障害	2	(1.7)	1	(0.8)	3	(1.2)
体調不良	2	(1.7)	1	(0.8)	3	(1.2)
浮腫	1	(0.8)	3	(2.5)	4	(1.7)
倦怠感	1	(0.8)	1	(0.8)	2	(0.8)
疾患進行	1	(0.8)	0	(0.0)	1	(0.4)
早期満腹	1	(0.8)	0	(0.0)	1	(0.4)
インフルエンザ様疾患	1	(0.8)	0	(0.0)	1	(0.4)
非心臓性胸痛	1	(0.8)	0	(0.0)	1	(0.4)
分泌物分泌	1	(0.8)	0	(0.0)	1	(0.4)
異常感	0	(0.0)	2	(1.7)	2	(0.8)
腫脹	0	(0.0)	2	(1.7)	2	(0.8)
死亡	0	(0.0)	1	(0.8)	1	(0.4)
限局性浮腫	0	(0.0)	1	(0.8)	1	(0.4)
心突然死	0	(0.0)	1	(0.8)	1	(0.4)
顔面腫脹	0	(0.0)	1	(0.8)	1	(0.4)

付表 2.7.6.3-1 全有害事象の集計（安全性解析対象集団）（続き）

SOC(器官別大分類) / PT(基本語)	RIN-PH-201 試験の投与群 MD-711 群 (119 例) 発現例数	発現率 (%)	プラセボ群 (121 例) 発現例数	発現率 (%)	全体 (242 例) 発現例数	発現率 (%)
肝胆道系障害	6	(5.0)	3	(2.5)	9	(3.7)
高トランスアミナーゼ血症	3	(2.5)	0	(0.0)	3	(1.2)
胆石症	1	(0.8)	1	(0.8)	2	(0.8)
肝硬変	1	(0.8)	0	(0.0)	1	(0.4)
高ビリルビン血症	1	(0.8)	0	(0.0)	1	(0.4)
急性肝不全	0	(0.0)	1	(0.8)	1	(0.4)
脂肪肝	0	(0.0)	1	(0.8)	1	(0.4)
免疫系障害	7	(5.9)	2	(1.7)	9	(3.7)
季節性アレルギー	4	(3.4)	2	(1.7)	6	(2.5)
過敏症	3	(2.5)	0	(0.0)	3	(1.2)
感染症および寄生虫症	64	(53.8)	64	(52.9)	130	(53.7)
上気道感染	20	(16.8)	14	(11.6)	34	(14.0)
副鼻腔炎	15	(12.6)	3	(2.5)	18	(7.4)
肺炎	14	(11.8)	15	(12.4)	30	(12.4)
上咽頭炎	14	(11.8)	6	(5.0)	20	(8.3)
尿路感染	10	(8.4)	15	(12.4)	27	(11.2)
気管支炎	7	(5.9)	8	(6.6)	15	(6.2)
敗血症	5	(4.2)	4	(3.3)	9	(3.7)
ウイルス性胃腸炎	5	(4.2)	2	(1.7)	7	(2.9)
インフルエンザ	4	(3.4)	4	(3.3)	8	(3.3)
ウイルス性上気道感染	3	(2.5)	1	(0.8)	4	(1.7)
鼻炎	2	(1.7)	3	(2.5)	5	(2.1)
耳感染	2	(1.7)	2	(1.7)	4	(1.7)
カンジダ感染	2	(1.7)	1	(0.8)	3	(1.2)
憩室炎	2	(1.7)	1	(0.8)	3	(1.2)
クロストリジウム・ディフィシレ感染	2	(1.7)	0	(0.0)	2	(0.8)
帯状疱疹	1	(0.8)	5	(4.1)	6	(2.5)
蜂巣炎	1	(0.8)	3	(2.5)	4	(1.7)
敗血症性ショック	1	(0.8)	2	(1.7)	3	(1.2)
COVID-19	1	(0.8)	2	(1.7)	3	(1.2)
COVID-19 肺炎	1	(0.8)	1	(0.8)	2	(0.8)
口腔ヘルペス	1	(0.8)	1	(0.8)	2	(0.8)
急性中耳炎	1	(0.8)	1	(0.8)	2	(0.8)
ライノウイルス感染	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)
腹部膿瘍	1	(0.8)	0	(0.0)	1	(0.4)
細菌性関節炎	1	(0.8)	0	(0.0)	1	(0.4)
細菌尿	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)
結膜炎	1	(0.8)	0	(0.0)	1	(0.4)
膀胱炎	1	(0.8)	0	(0.0)	1	(0.4)
フルニエ壊疽	1	(0.8)	0	(0.0)	1	(0.4)
歯肉炎	1	(0.8)	0	(0.0)	1	(0.4)
麦粒腫	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)
口腔カンジダ症	1	(0.8)	0	(0.0)	1	(0.4)
咽頭炎	1	(0.8)	0	(0.0)	1	(0.4)
細菌性肺炎	1	(0.8)	0	(0.0)	1	(0.4)

付表 2.7.6.3-1 全有害事象の集計（安全性解析対象集団）（続き）

SOC(器官別大分類) / PT(基本語)	RIN-PH-201 試験の投与群 MD-711 群 (119 例) 発現例数	発現率 (%)	プラセボ群 (121 例) 発現例数	発現率 (%)	全体 (242 例) 発現例数	発現率 (%)
マイコプラズマ性肺炎	1	(0.8)	0	(0.0)	1	(0.4)
肺敗血症	1	(0.8)	0	(0.0)	1	(0.4)
歯膿瘍	1	(0.8)	0	(0.0)	1	(0.4)
歯感染	1	(0.8)	0	(0.0)	1	(0.4)
急性副鼻腔炎	0	(0.0)	2	(1.7)	2	(0.8)
ニューモシスチス・イロベチイ肺炎	0	(0.0)	2	(1.7)	2	(0.8)
無症候性細菌尿	0	(0.0)	1	(0.8)	1	(0.4)
異型肺炎	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)
真菌感染	0	(0.0)	1	(0.8)	1	(0.4)
鼠径部膿瘍	0	(0.0)	1	(0.8)	1	(0.4)
限局性感染	0	(0.0)	1	(0.8)	1	(0.4)
骨髄炎	0	(0.0)	1	(0.8)	1	(0.4)
外耳炎	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)
ヘモフィルス性肺炎	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)
ブドウ球菌感染	0	(0.0)	1	(0.8)	1	(0.4)
膣感染	0	(0.0)	1	(0.8)	1	(0.4)
尿路性敗血症	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
傷害、中毒および処置合併症	29	(24.4)	18	(14.9)	48	(19.8)
転倒	9	(7.6)	4	(3.3)	13	(5.4)
挫傷	2	(1.7)	4	(3.3)	6	(2.5)
硬膜下血腫	2	(1.7)	1	(0.8)	4	(1.7)
四肢損傷	2	(1.7)	1	(0.8)	3	(1.2)
皮膚裂傷	2	(1.7)	1	(0.8)	3	(1.2)
足骨折	1	(0.8)	2	(1.7)	3	(1.2)
脊椎圧迫骨折	1	(0.8)	2	(1.7)	3	(1.2)
足関節部骨折	1	(0.8)	1	(0.8)	2	(0.8)
処置による疼痛	1	(0.8)	1	(0.8)	2	(0.8)
皮膚擦過傷	1	(0.8)	1	(0.8)	2	(0.8)
節足動物咬傷	1	(0.8)	0	(0.0)	1	(0.4)
背部損傷	1	(0.8)	0	(0.0)	1	(0.4)
頚椎骨折	1	(0.8)	0	(0.0)	1	(0.4)
結膜瘢痕	1	(0.8)	0	(0.0)	1	(0.4)
角膜擦過傷	1	(0.8)	0	(0.0)	1	(0.4)
歯科修復不成功	1	(0.8)	0	(0.0)	1	(0.4)
大腿骨骨折	1	(0.8)	0	(0.0)	1	(0.4)
異物誤嚥	1	(0.8)	0	(0.0)	1	(0.4)
関節損傷	1	(0.8)	0	(0.0)	1	(0.4)
肉離れ	1	(0.8)	0	(0.0)	1	(0.4)
サンバーン	1	(0.8)	0	(0.0)	1	(0.4)
手首関節骨折	1	(0.8)	0	(0.0)	1	(0.4)
靭帯捻挫	0	(0.0)	4	(3.3)	4	(1.7)
動物による引っかき傷	0	(0.0)	1	(0.8)	1	(0.4)
頭蓋脳損傷	0	(0.0)	1	(0.8)	1	(0.4)
眼挫傷	0	(0.0)	1	(0.8)	1	(0.4)
腓骨骨折	0	(0.0)	1	(0.8)	1	(0.4)

付表 2.7.6.3-1 全有害事象の集計（安全性解析対象集団）（続き）

SOC(器官別大分類) / PT(基本語)	RIN-PH-201 試験の投与群 MD-711 群 (119 例) 発現例数	発現率 (%)	RIN-PH-201 試験の投与群 プラセボ群 (121 例) 発現例数	発現率 (%)	全体 (242 例) 発現例数	発現率 (%)
股関節部骨折	0	(0.0)	1	(0.8)	1	(0.4)
関節脱臼	0	(0.0)	1	(0.8)	1	(0.4)
脊椎骨折	0	(0.0)	1	(0.8)	1	(0.4)
歯牙破折	0	(0.0)	1	(0.8)	1	(0.4)
創傷	0	(0.0)	1	(0.8)	1	(0.4)
臨床検査	34	(28.6)	36	(29.8)	70	(28.9)
血中クレアチニン増加	6	(5.0)	3	(2.5)	9	(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	5	(4.2)	5	(4.1)	10	(4.1)
血中尿素増加	5	(4.2)	3	(2.5)	8	(3.3)
白血球数増加	4	(3.4)	3	(2.5)	7	(2.9)
体重減少	3	(2.5)	5	(4.1)	8	(3.3)
血中アルカリホスファターゼ増加	2	(1.7)	0	(0.0)	2	(0.8)
血中カリウム増加	2	(1.7)	0	(0.0)	2	(0.8)
脳性ナトリウム利尿ペプチド増加	2	(1.7)	0	(0.0)	2	(0.8)
酸素飽和度低下	1	(0.8)	4	(3.3)	5	(2.1)
心拍数増加	1	(0.8)	3	(2.5)	4	(1.7)
血圧上昇	1	(0.8)	2	(1.7)	3	(1.2)
ヘモグロビン減少	1	(0.8)	2	(1.7)	3	(1.2)
血中ビリルビン増加	1	(0.8)	1	(0.8)	2	(0.8)
血中ブドウ糖増加	1	(0.8)	1	(0.8)	2	(0.8)
ヘマトクリット減少	1	(0.8)	1	(0.8)	2	(0.8)
結膜生検	1	(0.8)	0	(0.0)	1	(0.4)
血中重炭酸塩増加	1	(0.8)	0	(0.0)	1	(0.4)
血中甲状腺刺激ホルモン増加	1	(0.8)	0	(0.0)	1	(0.4)
尿中血陽性	1	(0.8)	0	(0.0)	1	(0.4)
尿培養陽性	1	(0.8)	0	(0.0)	1	(0.4)
ヘマトクリット増加	1	(0.8)	0	(0.0)	1	(0.4)
ヘモグロビン増加	1	(0.8)	0	(0.0)	1	(0.4)
高比重リポ蛋白減少	1	(0.8)	0	(0.0)	1	(0.4)
国際標準比増加	1	(0.8)	0	(0.0)	1	(0.4)
眼圧上昇	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)
マイコバクテリウム検査陽性	1	(0.8)	0	(0.0)	1	(0.4)
酸素消費量増加	1	(0.8)	0	(0.0)	1	(0.4)
プロトロンビン時間延長	1	(0.8)	0	(0.0)	1	(0.4)
呼吸数増加	1	(0.8)	0	(0.0)	1	(0.4)
ビタミン D 減少	1	(0.8)	0	(0.0)	1	(0.4)
体重増加	1	(0.8)	0	(0.0)	1	(0.4)
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)
血中カリウム減少	0	(0.0)	2	(1.7)	2	(0.8)
駆出率減少	0	(0.0)	2	(1.7)	2	(0.8)
血中アルブミン減少	0	(0.0)	1	(0.8)	1	(0.4)
血中重炭酸塩減少	0	(0.0)	1	(0.8)	1	(0.4)
血中カルシウム増加	0	(0.0)	1	(0.8)	1	(0.4)
血中クロール減少	0	(0.0)	1	(0.8)	1	(0.4)
血中乳酸増加	0	(0.0)	1	(0.8)	1	(0.4)
血中カリウム異常	0	(0.0)	1	(0.8)	1	(0.4)
収縮期血圧低下	0	(0.0)	1	(0.8)	1	(0.4)

付表 2.7.6.3-1 全有害事象の集計（安全性解析対象集団）（続き）

SOC(器官別大分類) / PT(基本語)	RIN-PH-201 試験の投与群 MD-711 群 (119 例) 発現例数	発現率 (%)	RIN-PH-201 試験の投与群 プラセボ群 (121 例) 発現例数	発現率 (%)	全体 (242 例) 発現例数	発現率 (%)
血中ナトリウム減少	0	(0.0)	1	(0.8)	1	(0.4)
体温低下	0	(0.0)	1	(0.8)	1	(0.4)
体液平衡陽性	0	(0.0)	1	(0.8)	1	(0.4)
グラム染色陽性	0	(0.0)	1	(0.8)	1	(0.4)
肝機能検査異常	0	(0.0)	1	(0.8)	1	(0.4)
血小板数増加	0	(0.0)	1	(0.8)	1	(0.4)
トロポニン	0	(0.0)	1	(0.8)	1	(0.4)
トロポニン増加	0	(0.0)	1	(0.8)	1	(0.4)
尿量減少	0	(0.0)	1	(0.8)	1	(0.4)
肺血管抵抗増加	0	(0.0)	1	(0.8)	1	(0.4)
代謝および栄養障害	33	(27.7)	25	(20.7)	58	(24.0)
血液量増加症	8	(6.7)	7	(5.8)	15	(6.2)
低カリウム血症	6	(5.0)	5	(4.1)	11	(4.5)
食欲減退	5	(4.2)	5	(4.1)	10	(4.1)
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)
脱水	5	(4.2)	1	(0.8)	6	(2.5)
痛風	4	(3.4)	1	(0.8)	5	(2.1)
栄養障害	2	(1.7)	2	(1.7)	4	(1.7)
高血糖	2	(1.7)	1	(0.8)	3	(1.2)
糖尿病	1	(0.8)	1	(0.8)	2	(0.8)
体液貯留	1	(0.8)	1	(0.8)	2	(0.8)
ビタミン D 欠乏	1	(0.8)	1	(0.8)	2	(0.8)
糖尿病性ケトアシドーシス	1	(0.8)	0	(0.0)	1	(0.4)
脂質異常症	1	(0.8)	0	(0.0)	1	(0.4)
葉酸欠乏	1	(0.8)	0	(0.0)	1	(0.4)
高コレステロール血症	1	(0.8)	0	(0.0)	1	(0.4)
高蛋白血症	1	(0.8)	0	(0.0)	1	(0.4)
高尿酸血症	1	(0.8)	0	(0.0)	1	(0.4)
食欲亢進	1	(0.8)	0	(0.0)	1	(0.4)
代謝性アルカローシス	1	(0.8)	0	(0.0)	1	(0.4)
ビタミン B12 欠乏	1	(0.8)	0	(0.0)	1	(0.4)
乳酸アシドーシス	0	(0.0)	2	(1.7)	2	(0.8)
異常体重減少	0	(0.0)	1	(0.8)	1	(0.4)
低マグネシウム血症	0	(0.0)	1	(0.8)	1	(0.4)
筋骨格系および結合組織障害	49	(41.2)	33	(27.3)	82	(33.9)
背部痛	16	(13.4)	10	(8.3)	26	(10.7)
関節痛	14	(11.8)	8	(6.6)	22	(9.1)
筋痙縮	8	(6.7)	4	(3.3)	12	(5.0)
四肢痛	7	(5.9)	7	(5.8)	14	(5.8)
頚部痛	4	(3.4)	3	(2.5)	7	(2.9)
筋肉痛	3	(2.5)	2	(1.7)	5	(2.1)
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)
顎痛	2	(1.7)	4	(3.3)	6	(2.5)
筋骨格系胸痛	2	(1.7)	3	(2.5)	5	(2.1)
筋力低下	2	(1.7)	2	(1.7)	4	(1.7)
関節腫脹	2	(1.7)	1	(0.8)	3	(1.2)
滑液包炎	1	(0.8)	1	(0.8)	2	(0.8)
側腹部痛	1	(0.8)	1	(0.8)	2	(0.8)

付表 2.7.6.3-1 全有害事象の集計（安全性解析対象集団）（続き）

SOC(器官別大分類)	RIN-PH-201 試験の投与群				全体	
PT(基本語)	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 (%)
筋骨格硬直	1	(0.8)	1	(0.8)	2	(0.8)
軟骨石灰化症	1	(0.8)	0	(0.0)	1	(0.4)
肋軟骨炎	1	(0.8)	0	(0.0)	1	(0.4)
足変形	1	(0.8)	0	(0.0)	1	(0.4)
痛風性関節炎	1	(0.8)	0	(0.0)	1	(0.4)
椎間板変性症	1	(0.8)	0	(0.0)	1	(0.4)
骨壊死	1	(0.8)	0	(0.0)	1	(0.4)
骨減少症	1	(0.8)	0	(0.0)	1	(0.4)
変形性脊椎症	1	(0.8)	0	(0.0)	1	(0.4)
全身性エリテマトーデス	1	(0.8)	0	(0.0)	1	(0.4)
筋肉疲労	0	(0.0)	3	(2.5)	3	(1.2)
骨痛	0	(0.0)	1	(0.8)	1	(0.4)
関節ロック	0	(0.0)	1	(0.8)	1	(0.4)
筋骨格不快感	0	(0.0)	1	(0.8)	1	(0.4)
筋骨格障害	0	(0.0)	1	(0.8)	1	(0.4)
筋骨格痛	0	(0.0)	1	(0.8)	1	(0.4)
骨粗鬆症	0	(0.0)	1	(0.8)	1	(0.4)
肩回旋筋腱板症候群	0	(0.0)	1	(0.8)	1	(0.4)
弾発指	0	(0.0)	1	(0.8)	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)	7	(5.9)	9	(7.4)	16	(6.6)
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)
皮膚の新生物	1	(0.8)	0	(0.0)	1	(0.4)
非小細胞肺癌	1	(0.8)	0	(0.0)	1	(0.4)
皮膚癌	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)
皮膚有棘細胞癌	0	(0.0)	3	(2.5)	3	(1.2)
基底細胞癌	0	(0.0)	2	(1.7)	2	(0.8)
扁平上皮癌	0	(0.0)	2	(1.7)	2	(0.8)
基底扁平上皮癌	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)
小細胞肺癌	0	(0.0)	1	(0.8)	1	(0.4)
神経系障害	45	(37.8)	50	(41.3)	96	(39.7)
浮動性めまい	18	(15.1)	18	(14.9)	36	(14.9)
頭痛	12	(10.1)	33	(27.3)	45	(18.6)
失神	6	(5.0)	10	(8.3)	16	(6.6)
坐骨神経痛	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)
記憶障害	4	(3.4)	0	(0.0)	4	(1.7)
末梢性ニューロパチー	2	(1.7)	3	(2.5)	5	(2.1)
脳症	2	(1.7)	1	(0.8)	3	(1.2)
神経圧迫	2	(1.7)	0	(0.0)	2	(0.8)
脳血管発作	1	(0.8)	2	(1.7)	3	(1.2)
痙攣発作	1	(0.8)	2	(1.7)	3	(1.2)
平衡障害	1	(0.8)	1	(0.8)	2	(0.8)
感覚鈍麻	1	(0.8)	1	(0.8)	2	(0.8)
虚血性脳卒中	1	(0.8)	1	(0.8)	2	(0.8)

付表 2.7.6.3-1 全有害事象の集計（安全性解析対象集団）（続き）

SOC(器官別大分類) / PT(基本語)	RIN-PH-201 試験の投与群 MD-711 群 (119 例) 発現例数	発現率 (%)	プラセボ群 (121 例) 発現例数	発現率 (%)	全体 (242 例) 発現例数	発現率 (%)
片麻痺	1	(0.8)	0	(0.0)	2	(0.8)
頚動脈狭窄	1	(0.8)	0	(0.0)	1	(0.4)
手根管症候群	1	(0.8)	0	(0.0)	1	(0.4)
頚髄神経根障害	1	(0.8)	0	(0.0)	1	(0.4)
塞栓性脳卒中	1	(0.8)	0	(0.0)	1	(0.4)
意識消失	1	(0.8)	0	(0.0)	1	(0.4)
神経痛	1	(0.8)	0	(0.0)	1	(0.4)
末梢神経麻痺	1	(0.8)	0	(0.0)	1	(0.4)
4 分の 1 盲	1	(0.8)	0	(0.0)	1	(0.4)
下肢静止不能症候群	1	(0.8)	0	(0.0)	1	(0.4)
副鼻腔炎に伴う頭痛	1	(0.8)	0	(0.0)	1	(0.4)
血栓性脳卒中	1	(0.8)	0	(0.0)	1	(0.4)
声帯麻痺	1	(0.8)	0	(0.0)	1	(0.4)
味覚消失	0	(0.0)	1	(0.8)	1	(0.4)
健忘	0	(0.0)	1	(0.8)	1	(0.4)
失語症	0	(0.0)	1	(0.8)	1	(0.4)
運動失調	0	(0.0)	1	(0.8)	1	(0.4)
中枢神経系病変	0	(0.0)	1	(0.8)	1	(0.4)
脳出血	0	(0.0)	1	(0.8)	1	(0.4)
嗜眠	0	(0.0)	1	(0.8)	1	(0.4)
味覚障害	0	(0.0)	1	(0.8)	1	(0.4)
一過性脳虚血発作	0	(0.0)	1	(0.8)	1	(0.4)
振戦	0	(0.0)	1	(0.8)	1	(0.4)
精神障害	13	(10.9)	12	(9.9)	25	(10.3)
不安	5	(4.2)	6	(5.0)	11	(4.5)
不眠症	3	(2.5)	3	(2.5)	6	(2.5)
うつ病	2	(1.7)	4	(3.3)	6	(2.5)
ストレス	2	(1.7)	0	(0.0)	2	(0.8)
アルコール乱用	1	(0.8)	0	(0.0)	1	(0.4)
幻覚	1	(0.8)	0	(0.0)	1	(0.4)
初期不眠症	1	(0.8)	0	(0.0)	1	(0.4)
錯乱状態	0	(0.0)	1	(0.8)	1	(0.4)
精神状態変化	0	(0.0)	1	(0.8)	1	(0.4)
睡眠の質低下	0	(0.0)	1	(0.8)	1	(0.4)
腎および尿路障害	17	(14.3)	6	(5.0)	23	(9.5)
急性腎障害	11	(9.2)	3	(2.5)	14	(5.8)
排尿困難	2	(1.7)	1	(0.8)	3	(1.2)
腎結石症	2	(1.7)	1	(0.8)	3	(1.2)
慢性腎臓病	1	(0.8)	0	(0.0)	1	(0.4)
血尿	1	(0.8)	0	(0.0)	1	(0.4)
失禁	1	(0.8)	0	(0.0)	1	(0.4)
夜間頻尿	1	(0.8)	0	(0.0)	1	(0.4)
尿失禁	1	(0.8)	0	(0.0)	1	(0.4)
尿閉	1	(0.8)	0	(0.0)	1	(0.4)
尿意切迫	0	(0.0)	1	(0.8)	1	(0.4)
生殖系および乳房障害	4	(3.4)	0	(0.0)	4	(1.7)
腟分泌物	2	(1.7)	0	(0.0)	2	(0.8)
腟出血	2	(1.7)	0	(0.0)	2	(0.8)
乳房痛	1	(0.8)	0	(0.0)	1	(0.4)
子宮頚部上皮異形成	1	(0.8)	0	(0.0)	1	(0.4)

付表 2.7.6.3-1 全有害事象の集計（安全性解析対象集団）（続き）

SOC(器官別大分類) / PT(基本語)	RIN-PH-201 試験の投与群 MD-711 群 (119 例) 発現例数	発現率 (%)	RIN-PH-201 試験の投与群 プラセボ群 (121 例) 発現例数	発現率 (%)	全体 (242 例) 発現例数	発現率 (%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	80	(67.2)	98	(81.0)	179	(74.0)
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)
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)
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)
鼻出血	5	(4.2)	3	(2.5)	8	(3.3)
喀血	5	(4.2)	2	(1.7)	7	(2.9)
喘鳴	5	(4.2)	2	(1.7)	7	(2.9)
咽喉刺激感	4	(3.4)	12	(9.9)	16	(6.6)
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)
気腫合併肺線維症	2	(1.7)	1	(0.8)	3	(1.2)
肺塞栓症	2	(1.7)	1	(0.8)	3	(1.2)
慢性呼吸不全	1	(0.8)	4	(3.3)	5	(2.1)
失声症	1	(0.8)	1	(0.8)	2	(0.8)
安静時呼吸困難	1	(0.8)	1	(0.8)	2	(0.8)
肺障害	1	(0.8)	1	(0.8)	2	(0.8)
胸膜痛	1	(0.8)	1	(0.8)	2	(0.8)
気胸	1	(0.8)	1	(0.8)	2	(0.8)
肺腫瘤	1	(0.8)	1	(0.8)	2	(0.8)
上気道咳症候群	1	(0.8)	1	(0.8)	2	(0.8)
誤嚥	1	(0.8)	0	(0.0)	1	(0.4)
発声障害	1	(0.8)	0	(0.0)	1	(0.4)
高炭酸ガス血症	1	(0.8)	0	(0.0)	1	(0.4)
鼻乾燥	1	(0.8)	0	(0.0)	1	(0.4)
ラ音	1	(0.8)	0	(0.0)	1	(0.4)
気道刺激症状	1	(0.8)	0	(0.0)	1	(0.4)
アレルギー性鼻炎	1	(0.8)	0	(0.0)	1	(0.4)
頻呼吸	1	(0.8)	0	(0.0)	1	(0.4)
上気道刺激症状	1	(0.8)	0	(0.0)	1	(0.4)
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)
胸水	0	(0.0)	2	(1.7)	2	(0.8)
気縦隔症	0	(0.0)	2	(1.7)	2	(0.8)
呼吸窮迫	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)
咽喉乾燥	0	(0.0)	1	(0.8)	1	(0.4)
肺気腫	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)

付表 2.7.6.3-1 全有害事象の集計（安全性解析対象集団）（続き）

SOC(器官別大分類) / PT(基本語)	RIN-PH-201 試験の投与群 MD-711 群 (119 例) 発現例数	発現率 (%)	RIN-PH-201 試験の投与群 プラセボ群 (121 例) 発現例数	発現率 (%)	全体 (242 例) 発現例数	発現率 (%)
肺嚢胞	0	(0.0)	1	(0.8)	1	(0.4)
肺浸潤	0	(0.0)	1	(0.8)	1	(0.4)
鼻中隔穿孔	0	(0.0)	1	(0.8)	1	(0.4)
鼻潰瘍	0	(0.0)	1	(0.8)	1	(0.4)
自然気胸	0	(0.0)	1	(0.8)	1	(0.4)
呼吸異常	0	(0.0)	1	(0.8)	1	(0.4)
呼吸停止	0	(0.0)	1	(0.8)	1	(0.4)
閉塞性睡眠時無呼吸症候群	0	(0.0)	1	(0.8)	1	(0.4)
くしゃみ	0	(0.0)	1	(0.8)	1	(0.4)
変色痰	0	(0.0)	1	(0.8)	1	(0.4)
上気道うっ血	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)
皮膚および皮下組織障害	16	(13.4)	13	(10.7)	29	(12.0)
そう痒症	3	(2.5)	0	(0.0)	3	(1.2)
脱毛症	2	(1.7)	0	(0.0)	2	(0.8)
皮膚炎	2	(1.7)	0	(0.0)	2	(0.8)
蕁麻疹	2	(1.7)	0	(0.0)	2	(0.8)
発疹	1	(0.8)	6	(5.0)	7	(2.9)
皮膚病変	1	(0.8)	2	(1.7)	3	(1.2)
乾癬	1	(0.8)	1	(0.8)	2	(0.8)
アンドロゲン性脱毛症	1	(0.8)	0	(0.0)	1	(0.4)
水疱	1	(0.8)	0	(0.0)	1	(0.4)
接触皮膚炎	1	(0.8)	0	(0.0)	1	(0.4)
湿疹	1	(0.8)	0	(0.0)	1	(0.4)
多汗症	1	(0.8)	0	(0.0)	1	(0.4)
間擦疹	1	(0.8)	0	(0.0)	1	(0.4)
虚血性皮膚潰瘍	1	(0.8)	0	(0.0)	1	(0.4)
硬化性苔癬	1	(0.8)	0	(0.0)	1	(0.4)
寝汗	1	(0.8)	0	(0.0)	1	(0.4)
斑状皮疹	1	(0.8)	0	(0.0)	1	(0.4)
酒さ	1	(0.8)	0	(0.0)	1	(0.4)
皮膚潰瘍	1	(0.8)	0	(0.0)	1	(0.4)
日光黒子	1	(0.8)	0	(0.0)	1	(0.4)
前癌性皮膚病変	0	(0.0)	2	(1.7)	2	(0.8)
皮膚乾燥	0	(0.0)	1	(0.8)	1	(0.4)
光線過敏性反応	0	(0.0)	1	(0.8)	1	(0.4)
皮膚変色	0	(0.0)	1	(0.8)	1	(0.4)
皮下気腫	0	(0.0)	1	(0.8)	1	(0.4)
外科および内科処置	7	(5.9)	6	(5.0)	13	(5.4)
血管瘤修復	1	(0.8)	0	(0.0)	1	(0.4)
心耳閉鎖	1	(0.8)	0	(0.0)	1	(0.4)
白内障手術	1	(0.8)	0	(0.0)	1	(0.4)
膝関節形成	1	(0.8)	0	(0.0)	1	(0.4)
酸素療法	1	(0.8)	0	(0.0)	1	(0.4)
ポリープ切除	1	(0.8)	0	(0.0)	1	(0.4)
智歯抜歯	1	(0.8)	0	(0.0)	1	(0.4)
抜歯	0	(0.0)	3	(2.5)	3	(1.2)
指修復手術	0	(0.0)	1	(0.8)	1	(0.4)
入院	0	(0.0)	1	(0.8)	1	(0.4)
副鼻腔手術	0	(0.0)	1	(0.8)	1	(0.4)

付表 2.7.6.3-1 全有害事象の集計（安全性解析対象集団）（続き）

SOC(器官別大分類) / PT(基本語)	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 (%)
血管障害	17	(14.3)	13	(10.7)	30	(12.4)
低血圧	8	(6.7)	3	(2.5)	11	(4.5)
高血圧	4	(3.4)	3	(2.5)	7	(2.9)
深部静脈血栓症	3	(2.5)	0	(0.0)	3	(1.2)
潮紅	2	(1.7)	4	(3.3)	6	(2.5)
起立性低血圧	1	(0.8)	1	(0.8)	2	(0.8)
本態性高血圧症	1	(0.8)	0	(0.0)	1	(0.4)
巨細胞性動脈炎	1	(0.8)	0	(0.0)	1	(0.4)
頚静脈拡張	1	(0.8)	0	(0.0)	1	(0.4)
ほてり	0	(0.0)	2	(1.7)	2	(0.8)
末梢冷感	0	(0.0)	1	(0.8)	1	(0.4)

用語辞書：MedDRA/J Ver.26.0

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

付表 2.7.6.3-2 全副作用の集計（安全性解析対象集団）

SOC(器官別大分類) / PT(基本語)	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)
血液およびリンパ系障害	1	(0.8)	0	(0.0)	1	(0.4)
鉄欠乏性貧血	1	(0.8)	0	(0.0)	1	(0.4)
心臓障害	1	(0.8)	5	(4.1)	6	(2.5)
頻脈	1	(0.8)	2	(1.7)	3	(1.2)
不整脈	0	(0.0)	1	(0.8)	1	(0.4)
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)
眼障害	3	(2.5)	4	(3.3)	7	(2.9)
霧視	1	(0.8)	2	(1.7)	3	(1.2)
眼出血	1	(0.8)	0	(0.0)	1	(0.4)
視力障害	1	(0.8)	0	(0.0)	1	(0.4)
眼球乾燥症	1	(0.8)	0	(0.0)	1	(0.4)
眼脂	0	(0.0)	1	(0.8)	1	(0.4)
眼刺激	0	(0.0)	1	(0.8)	1	(0.4)
胃腸障害	20	(16.8)	25	(20.7)	45	(18.6)
下痢	11	(9.2)	10	(8.3)	21	(8.7)
悪心	5	(4.2)	7	(5.8)	12	(5.0)
鼓腸	3	(2.5)	0	(0.0)	3	(1.2)
嘔吐	2	(1.7)	4	(3.3)	6	(2.5)
胃食道逆流性疾患	2	(1.7)	1	(0.8)	3	(1.2)
腹痛	1	(0.8)	2	(1.7)	3	(1.2)
慢性胃炎	1	(0.8)	0	(0.0)	1	(0.4)
消化不良	1	(0.8)	0	(0.0)	1	(0.4)
嚥下障害	1	(0.8)	0	(0.0)	1	(0.4)
胃障害	1	(0.8)	0	(0.0)	1	(0.4)
痔出血	1	(0.8)	0	(0.0)	1	(0.4)
食道潰瘍	1	(0.8)	0	(0.0)	1	(0.4)
食道炎	1	(0.8)	0	(0.0)	1	(0.4)
唾液変性	1	(0.8)	0	(0.0)	1	(0.4)
腹部不快感	0	(0.0)	1	(0.8)	1	(0.4)
腹部膨満	0	(0.0)	1	(0.8)	1	(0.4)
上腹部痛	0	(0.0)	1	(0.8)	1	(0.4)
肛門失禁	0	(0.0)	1	(0.8)	1	(0.4)
口内乾燥	0	(0.0)	1	(0.8)	1	(0.4)
胃炎	0	(0.0)	1	(0.8)	1	(0.4)
口の感覚鈍麻	0	(0.0)	1	(0.8)	1	(0.4)
食道痛	0	(0.0)	1	(0.8)	1	(0.4)
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)
疲労	6	(5.0)	5	(4.1)	11	(4.5)
胸痛	4	(3.4)	4	(3.3)	8	(3.3)
悪寒	3	(2.5)	0	(0.0)	3	(1.2)
胸部不快感	2	(1.7)	3	(2.5)	5	(2.1)
無力症	2	(1.7)	1	(0.8)	4	(1.7)
早期満腹	1	(0.8)	0	(0.0)	1	(0.4)
非心臓性胸痛	1	(0.8)	0	(0.0)	1	(0.4)
末梢性浮腫	1	(0.8)	0	(0.0)	1	(0.4)
死亡	0	(0.0)	1	(0.8)	1	(0.4)
顔面腫脹	0	(0.0)	1	(0.8)	1	(0.4)

付表 2.7.6.3-2 全副作用の集計（安全性解析対象集団）（続き）

SOC(器官別大分類) / PT(基本語)	RIN-PH-201 試験の投与群 MD-711 群 (119 例) 発現例数	発現率 (%)	RIN-PH-201 試験の投与群 プラセボ群 (121 例) 発現例数	発現率 (%)	全体 (242 例) 発現例数	発現率 (%)
肝胆道系障害	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)
感染症および寄生虫症	6	(5.0)	6	(5.0)	12	(5.0)
肺炎	1	(0.8)	1	(0.8)	2	(0.8)
上気道感染	1	(0.8)	1	(0.8)	2	(0.8)
尿路感染	1	(0.8)	1	(0.8)	2	(0.8)
気管支炎	1	(0.8)	0	(0.0)	1	(0.4)
カンジダ感染	1	(0.8)	0	(0.0)	1	(0.4)
副鼻腔炎	1	(0.8)	0	(0.0)	1	(0.4)
歯膿瘍	1	(0.8)	0	(0.0)	1	(0.4)
上咽頭炎	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)
鼻炎	0	(0.0)	1	(0.8)	1	(0.4)
傷害、中毒および処置合併症	2	(1.7)	1	(0.8)	3	(1.2)
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)
臨床検査	5	(4.2)	10	(8.3)	15	(6.2)
酸素飽和度低下	1	(0.8)	3	(2.5)	4	(1.7)
心拍数増加	1	(0.8)	2	(1.7)	3	(1.2)
体重減少	1	(0.8)	1	(0.8)	2	(0.8)
血中クレアチニン増加	1	(0.8)	0	(0.0)	1	(0.4)
血圧上昇	1	(0.8)	0	(0.0)	1	(0.4)
脳性ナトリウム利尿ペプチド前駆体 N 端フラグメント増加	1	(0.8)	0	(0.0)	1	(0.4)
血中ビリルビン増加	0	(0.0)	1	(0.8)	1	(0.4)
血中尿素増加	0	(0.0)	1	(0.8)	1	(0.4)
体温低下	0	(0.0)	1	(0.8)	1	(0.4)
肝機能検査異常	0	(0.0)	1	(0.8)	1	(0.4)
血小板数減少	0	(0.0)	1	(0.8)	1	(0.4)
代謝および栄養障害	4	(3.4)	4	(3.3)	8	(3.3)
食欲減退	4	(3.4)	2	(1.7)	6	(2.5)
高カリウム血症	1	(0.8)	1	(0.8)	2	(0.8)
脱水	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)
血液量増加症	0	(0.0)	2	(1.7)	2	(0.8)
筋骨格系および結合組織障害	8	(6.7)	9	(7.4)	17	(7.0)
顎痛	2	(1.7)	3	(2.5)	5	(2.1)
背部痛	2	(1.7)	1	(0.8)	3	(1.2)
筋痙縮	2	(1.7)	0	(0.0)	2	(0.8)
四肢痛	1	(0.8)	3	(2.5)	4	(1.7)
筋肉痛	1	(0.8)	1	(0.8)	2	(0.8)
筋骨格系胸痛	1	(0.8)	0	(0.0)	1	(0.4)
頚部痛	1	(0.8)	0	(0.0)	1	(0.4)
関節痛	0	(0.0)	1	(0.8)	1	(0.4)
筋骨格痛	0	(0.0)	1	(0.8)	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)
扁平上皮癌	0	(0.0)	1	(0.8)	1	(0.4)

付表 2.7.6.3-2 全副作用の集計（安全性解析対象集団）（続き）

SOC(器官別大分類) / PT(基本語)	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 (%)
神経系障害	18	(15.1)	30	(24.8)	48	(19.8)
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)
脳血管発作	1	(0.8)	1	(0.8)	2	(0.8)
失神寸前の状態	1	(0.8)	1	(0.8)	2	(0.8)
意識消失	1	(0.8)	0	(0.0)	1	(0.4)
4 分の 1 盲	1	(0.8)	0	(0.0)	1	(0.4)
失神	0	(0.0)	2	(1.7)	2	(0.8)
味覚障害	0	(0.0)	1	(0.8)	1	(0.4)
精神障害	1	(0.8)	1	(0.8)	2	(0.8)
不安	1	(0.8)	1	(0.8)	2	(0.8)
不眠症	0	(0.0)	1	(0.8)	1	(0.4)
腎および尿路障害	1	(0.8)	0	(0.0)	1	(0.4)
急性腎障害	1	(0.8)	0	(0.0)	1	(0.4)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	37	(31.1)	64	(52.9)	101	(41.7)
咳嗽	16	(13.4)	37	(30.6)	53	(21.9)
呼吸困難	13	(10.9)	21	(17.4)	34	(14.0)
口腔咽頭痛	4	(3.4)	7	(5.8)	11	(4.5)
低酸素症	4	(3.4)	3	(2.5)	7	(2.9)
咽喉刺激感	3	(2.5)	10	(8.3)	13	(5.4)
鼻出血	3	(2.5)	0	(0.0)	3	(1.2)
急性呼吸不全	2	(1.7)	2	(1.7)	4	(1.7)
労作性呼吸困難	2	(1.7)	1	(0.8)	3	(1.2)
喘鳴	2	(1.7)	1	(0.8)	3	(1.2)
湿性咳嗽	1	(0.8)	10	(8.3)	11	(4.5)
鼻閉	1	(0.8)	1	(0.8)	2	(0.8)
失声症	1	(0.8)	0	(0.0)	1	(0.4)
喀血	1	(0.8)	0	(0.0)	1	(0.4)
上気道咳症候群	1	(0.8)	0	(0.0)	1	(0.4)
間質性肺疾患	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)
慢性閉塞性肺疾患	0	(0.0)	1	(0.8)	1	(0.4)
咽喉乾燥	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)
肺線維症	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)
副鼻腔うっ血	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)
皮膚および皮下組織障害	3	(2.5)	2	(1.7)	5	(2.1)
多汗症	1	(0.8)	0	(0.0)	1	(0.4)
斑状皮疹	1	(0.8)	0	(0.0)	1	(0.4)
蕁麻疹	1	(0.8)	0	(0.0)	1	(0.4)
発疹	0	(0.0)	1	(0.8)	1	(0.4)
皮下気腫	0	(0.0)	1	(0.8)	1	(0.4)
外科および内科処置	1	(0.8)	0	(0.0)	1	(0.4)
酸素療法	1	(0.8)	0	(0.0)	1	(0.4)

付表 2.7.6.3-2　全副作用の集計（安全性解析対象集団）（続き）

SOC(器官別大分類) / PT(基本語)	RIN-PH-201 試験の投与群 MD-711 群 (119 例) 発現例数	発現率 (%)	RIN-PH-201 試験の投与群 プラセボ群 (121 例) 発現例数	発現率 (%)	全体 (242 例) 発現例数	発現率 (%)
血管障害	4	(3.4)	5	(4.1)	9	(3.7)
低血圧	3	(2.5)	1	(0.8)	4	(1.7)
潮紅	2	(1.7)	4	(3.3)	6	(2.5)

用語辞書：MedDRA/J Ver.26.0

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

付表 2.7.6.3-3 死亡例における全有害事象一覧（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	6[redacted]	白人	腹部不快感 (UPSET STOMACH)	-	--	--	--	関連なし	軽度	非重篤	不変	回復
					不安 (ANXIETY)	12	288	399	-	関連なし	中等度	非重篤	不変	未回復
					胸部不快感 (CHEST TIGHTNESS)	0	262	373	2	関連あるかもしれない	中等度	非重篤	投与中断(一時休薬)	回復
					胸痛 (PAIN FEELING IN CHEST)	12	196	307	68	関連なし	中等度	非重篤	不変	回復
					咳嗽 (COUGH)	-	--	--	--	関連あるかもしれない	軽度	非重篤	不変	未回復
					下痢 (DIARRHEA)	5	46	157	4	関連なし	中等度	非重篤	不変	回復
					浮動性めまい (DIZZINESS)	5	77	188	1	関連あるかもしれない	中等度	非重篤	不変	回復
					浮動性めまい (LIGHTHEADEDNESS)	5	77	188	1	関連あるかもしれない	中等度	非重篤	不変	回復
					呼吸困難 (PROLONGED SHORTNESS OF BREATH)	10	117	228	2	関連あるかもしれない	中等度	非重篤	不変	回復
					不眠症 (INSOMNIA)	12	288	399	-	関連なし	中等度	非重篤	不変	未回復
					間質性肺疾患 (PROGRESSION OF INTERSTITIAL LUNG DISEASE)	12	525	636	1	関連なし	重度	重篤	不変	死亡
					鼻閉 (STUFFED CLOGGED NOSE)	12	319	430	-	関連なし	中等度	非重篤	不変	未回復
					上咽頭炎 (COMMON COLD (CHEST))	5	36	147	19	関連なし	中等度	非重篤	不変	回復
					上咽頭炎 (COMMON COLD)	12	428	539	65	関連なし	軽度	非重篤	不変	回復

付表 2.7.6.3-3 死亡例における全有害事象一覧（安全性解析対象集団）（続き）

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
					酸素飽和度低下 (DESATURATING DURING 6MWT)	-	--	--	--	関連あるかもしれない	中等度	非重篤	不変	軽快
					副鼻腔うっ血 (SINUS CONGESTION WITH PAIN)	-	--	--	--	関連なし	中等度	非重篤	不変	回復
					副鼻腔炎 (SINUS INFECTION VIRAL)	0	58	169	36	関連なし	中等度	非重篤	不変	回復
					失神 (FAINTED)	12	339	450	1	関連なし	重度	非重篤	不変	回復
					上気道感染 (UPPER RESPIRATORY INFECTION)	12	237	348	25	関連なし	中等度	非重篤	不変	回復
					末梢腫脹 (INCREASED LEG SWELLING)	-	--	--	--	関連なし	軽度	非重篤	不変	未回復
					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 (INCREASE PRO-BNP)	5	77	188	-	関連なし	中等度	非重篤	不変	未回復
					酸素療法 (INCREASE OXYGEN NEED AT REST)	12	339	450	-	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[redacted]	白人		血中ブドウ糖増加 (ELEVATED BLOOD SUGARS)	12	51	164	-	関連なし	中等度	非重篤	不変	未回復
					白内障 (CATARACTS)	-	-	-	-	関連なし	重度	非重篤	不変	回復
					咳嗽 (COUGHING AFTER TREATMENT)	-	--	--	--	おそらく関連あり	中等度	非重篤	不変	軽快
					近親者の死 (GRIEVING OVER DEATH F GRANDSON)	-	--	--	--	関連なし	重度	非重篤	不変	未回復
					脱水 (DEHYDRATION)	12	72	185	21	関連なし	中等度	非重篤	不変	回復
					斑状出血 (ECCHYMOSIS ON LOWER EXTREMITIES)	-	--	--	--	関連なし	軽度	非重篤	不変	未回復

付表 2.7.6.3-3 死亡例における全有害事象一覧（安全性解析対象集団）（続き）

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
					疲労 (FATIGUE)	12	41	154	-	関連なし	中等度	非重篤	不変	未回復
					記憶障害 (FORGETFULNESS MEMORY IMPAIRMENT)	12	114	227	-	関連なし	中等度	非重篤	不変	未回復
					口腔内潰瘍形成 (MOUTH ULCERATIONS)	12	41	154	52	関連なし	中等度	非重篤	不変	回復
					悪心 (NAUSEA)	-	-	-	-	関連なし	中等度	非重篤	不変	未回復
					尿路感染 (URINARY TRACT INFECTION)	12	52	165	41	関連なし	中等度	非重篤	不変	回復
					霧視 (BLURRY VISION)	-	-	-	-	関連なし	中等度	非重篤	不変	回復
					嘔吐 (VOMITTING)	-	521	634	-	関連なし	中等度	重篤	該当せず	未回復
					体調不良 (MUSCULAR DECONDITIONING)	-	-	-	-	関連なし	重度	非重篤	不変	未回復
					無脈性電気活動 (PULSELESS ELECTRICAL ACTIVITY)	-	524	637	1	関連なし	重度	重篤	該当せず	死亡
[redacted]	[redacted]	女性	6[redacted]	白人	心停止 (DEATH SECONDARY TO CARDIAC ARREST)	12	272	384	1	関連なし	重度	重篤	投与中止 (再投与なし)	死亡
					胸部不快感 (CHEST HEAVINESS)	-	--	--	--	関連なし	軽度	非重篤	不変	未回復
					下痢 (WORSENING OF DIARRHEA)	-	--	--	--	おそらく関連あり	軽度	非重篤	不変	未回復
					頭痛 (HEADACHE)	-	--	--	--	おそらく関連あり	軽度	非重篤	不変	未回復
					不眠症 (INSOMNIA)	-	--	--	--	関連なし	軽度	非重篤	不変	未回復
					顎痛 (JAW ACHE)	-	--	--	--	関連なし	軽度	非重篤	不変	未回復

付表 2.7.6.3-3 死亡例における全有害事象一覧（安全性解析対象集団）（続き）

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[redacted]	白人	背部痛 (INCREASED BACK PAIN)	-	--	--	--	関連なし	中等度	非重篤	不変	未回復
					血中重炭酸塩増加 (ELEVATED BICARB LEVEL)	-	--	--	--	関連なし	軽度	非重篤	不変	回復
					高カリウム血症 (HYPERKALEMIA)	12	25	141	1	関連なし	軽度	非重篤	不変	回復
					低ナトリウム血症 (HYPONATREMIA)	12	25	141	1	関連なし	軽度	非重篤	不変	回復
					悪心 (NAUSEA)	12	14	130	1	関連あるかもしれない	軽度	非重篤	不変	回復
					肺炎 (PNUEMONIA)	12	25	141	10	関連なし	重度	重篤	不変	死亡
					湿性咳嗽 (PRODUCTIVE COUGH)	-	--	--	--	関連なし	軽度	非重篤	不変	未回復
					敗血症 (SEPSIS)	12	27	143	8	関連なし	重度	重篤	投与中止(再投与なし)	死亡
					副鼻腔うっ血 (SINUS CONGESTION)	-	--	--	--	関連なし	軽度	非重篤	不変	未回復
					嘔吐 (EMESIS)	12	29	145	1	関連なし	軽度	非重篤	不変	回復
					体重減少 (WORSENING WEIGHT LOSS)	12	22	138	-	関連なし	中等度	非重篤	不変	未回復
					白血球数増加 (ELEVATED WHITE BLOOD CELSS)	12	25	141	1	関連なし	軽度	非重篤	不変	回復
					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 (ELEVATED NT PRO BNP)	-	--	--	--	関連なし	中等度	非重篤	不変	未回復
	[redacted]	女性	8[redacted]	白人	咳嗽 (COUGH)	-	--	--	--	おそらく関連あり	軽度	非重篤	不変	未回復

付表 2.7.6.3-3 死亡例における全有害事象一覧（安全性解析対象集団）（続き）

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
					浮動性めまい (LIGHTHEADEDNESS)	-	--	--	--	関連あるかもしれない	軽度	非重篤	不変	未回復
					呼吸困難 (INCREASED SHORTNESS OF BREATH)	9	261	378	-	関連なし	中等度	非重篤	不変	未回復
					疲労 (INCREASED FATIGUE)	-	--	--	--	関連なし	軽度	非重篤	不変	回復
					歩行障害 (UNSTEADY GAIT)	9	177	294	-	関連なし	軽度	非重篤	不変	未回復
					頭痛 (HEADACHES)	-	--	--	--	関連あるかもしれない	軽度	非重篤	不変	未回復
					低血圧 (HYPOTENSION)	-	--	--	--	関連なし	軽度	非重篤	不変	回復
					悪心 (NAUSEA)	-	--	--	--	関連なし	軽度	非重篤	不変	回復
					呼吸不全 (HYPOXEMIC RESPIRATORY FAILURE)	-	338	455	1	関連なし	重度	重篤	投与中止(再投与なし)	死亡
[redacted]		男性	7[redacted]	白人	急性呼吸不全 (ACUTE ON CHRONIC RESPIRATORY FAILURE)	-	88	200	1	関連なし	重度	重篤	投与中止(再投与なし)	死亡
[redacted]		女性	5[redacted]	黒人またはアフリカ系アメリカ人	無力症 (WEAKNESS)	9	341	456	94	関連なし	軽度	非重篤	不変	回復
					咳嗽 (COUGH AFTER DRUG INHALATION)	-	--	--	--	おそらく関連あり	軽度	非重篤	不変	回復
					うつ病 (DEPRESSION)	12	164	279	-	関連なし	軽度	非重篤	不変	未回復
					下痢 (DIARRHEA)	9	320	435	5	関連あるかもしれない	軽度	非重篤	減量	回復
					呼吸不全 (HYPERCARBIC RESPIRATORY FAILURE)	0	260	375	10	関連なし	重度	重篤	投与中断(一時休薬)	回復

付表 2.7.6.3-3 死亡例における全有害事象一覧（安全性解析対象集団）（続き）

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
					右室不全 (DECOMPENSATED RIGHT VENTRICULAR FAILURE)	11	410	525	25	関連なし	重度	重篤	投与中止(再投与なし)	死亡
					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 (ELEVATED NT-PROBNP)	9	341	456	-	関連なし	軽度	非重篤	用量増加	未回復
	[redacted]	男性	7[redacted]	白人	骨癌 (BONE CANCER/LYTIC MAS IN RIGHT C2 WITH POTENTIAL METASTATIC DISEASE IN UPPER THORACIC SPINE)	-	-	-	-	関連なし	重度	重篤	不変	死亡
					咳嗽 (COUGH)	-	--	--	--	おそらく関連あり	軽度	非重篤	不変	未回復
					消化不良 (HEARTBURN)	-	--	--	--	おそらく関連あり	中等度	非重篤	不変	未回復
					耳痛 (LEFT EAR ACHE)	-	--	--	--	関連あるかもしれない	軽度	非重篤	不変	軽快
					低酸素症 (HYPOXEMIA)	-	--	--	--	関連あるかもしれない	中等度	非重篤	不変	未回復
					鼡径ヘルニア (LEFT INQUINAL HERNIA)	-	--	--	--	関連なし	中等度	非重篤	不変	未回復
					頚部痛 (NECK PAIN)	15	96	211	-	関連あるかもしれない	中等度	非重篤	減量	未回復
					顎痛 (JAW PAIN)	15	96	211	-	関連あるかもしれない	中等度	非重篤	減量	未回復
					口腔咽頭痛 (SORE THROAT)	-	--	--	--	関連あるかもしれない	軽度	非重篤	不変	未回復
	[redacted]	男性	6[redacted]	白人	咳嗽 (COUGH)	-	--	--	--	おそらく関連あり	軽度	非重篤	不変	未回復
					呼吸困難 (DYSPNEA)	12	176	290	-	関連なし	中等度	非重篤	不変	未回復

付表 2.7.6.3-3 死亡例における全有害事象一覧（安全性解析対象集団）（続き）

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
					間質性肺疾患 (DEATH DUE TO ILD PROGRESSION)	12	198	312	1	関連なし	重度	重篤	不変	死亡
					浮腫 (EDEMA)	-	--	--	--	関連なし	中等度	非重篤	不変	未回復
					右室不全 (RIGHT HEART FAILURE)	0	86	200	7	関連なし	重度	重篤	不変	回復
					咽喉刺激感 (RAW THROAT)	-	--	--	--	関連あるかもしれない	軽度	非重篤	不変	未回復
					体重減少 (WEIGHT LOSS)	-	-	-	-	関連なし	中等度	非重篤	不変	未回復
	[redacted]	男性	7[redacted]	白人	下痢 (DIARRHEA)	10	465	572	15	関連なし	軽度	非重篤	不変	回復
					浮動性めまい (LIGHTHEADEDNESS)	10	303	410	4	関連なし	中等度	非重篤	不変	回復
					呼吸困難 (INCREASED SHORTNESS OF BREATH)	-	--	--	--	関連あるかもしれない	中等度	非重篤	減量	未回復
					疲労 (FATIGUE)	12	94	201	-	関連なし	中等度	非重篤	不変	軽快
					多汗症 (DIAPHORESIS EPISODE)	12	41	148	1	関連あるかもしれない	軽度	非重篤	不変	回復
					低酸素症 (HYPOXIA)	12	180	287	1	関連なし	中等度	非重篤	不変	回復
					間質性肺疾患 (ILD/PAH PROGRESSION)	10	282	389	20	関連なし	重度	重篤	減量	回復
					四肢痛 (LEG PAIN)	10	463	570	17	関連なし	軽度	非重篤	不変	回復
					失神寸前の状態 (VASOVAGAL EPISODE)	-	-	-	-	関連あるかもしれない	軽度	非重篤	減量	回復

付表 2.7.6.3-3 死亡例における全有害事象一覧（安全性解析対象集団）（続き）

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
					肺高血圧症 (INTERSTITIAL LUNG DISEASE - PULMONARY HYPERTENSION)	10	506	613	1	関連なし	重度	重篤	投与中止 (再投与なし)	死亡
					歯膿瘍 (UPPER TOOTH ABCESS)	9	58	165	57	関連あるかもしれない	軽度	非重篤	不変	回復
					上気道感染 (UPPER RESPIRATORY INFECTION)	9	151	258	7	関連なし	軽度	非重篤	不変	回復
	[redacted]	男性	8[redacted]	白人	急性心筋梗塞 (TYPE 2 NSTEMI)	-	463	575	-	関連なし	軽度	非重篤	該当せず	未回復
					脱毛症 (HAIR LOSS)	9	406	518	-	関連なし	軽度	非重篤	不変	未回復
					貧血 (ANEMIA)	9	387	499	-	関連なし	中等度	非重篤	不変	未回復
					貧血 (ACUTE ANEMIA)	-	488	600	2	関連なし	重度	重篤	該当せず	軽快
					関節痛 (JOINT PAIN)	9	388	500	19	関連なし	軽度	非重篤	不変	回復
					血中尿素増加 (ELEVATED BUN)	9	162	274	-	関連なし	軽度	非重篤	不変	未回復
					咳嗽 (COUGH)	3	2	114	88	関連あるかもしれない	軽度	非重篤	不変	回復
					皮膚炎 (DERMATITIS (EAR))	9	21	133	-	関連なし	軽度	非重篤	不変	未回復
					下痢 (DIARRHEA)	-	457	569	-	関連なし	軽度	非重篤	該当せず	未回復
					浮動性めまい (ACUTE DIZZINESS)	-	487	599	8	関連なし	中等度	非重篤	該当せず	回復
					塞栓性脳卒中 (EMBOLIC STROKE)	-	487	599	8	関連なし	重度	重篤	該当せず	回復したが後遺症あり

付表 2.7.6.3-3 死亡例における全有害事象一覧（安全性解析対象集団）（続き）

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
					脳症 (ENCEPHALOPATHY SECONDARY TO STROKE)	-	487	599	-	関連なし	中等度	非重篤	該当せず	未回復
					痛風 (ACUTE GOUT FLARE UP OF RIGHT WRIST)	-	487	599	-	関連なし	軽度	非重篤	該当せず	未回復
					喀血 (HEMOPTYSIS)	9	140	252	-	関連なし	中等度	非重篤	該当せず	未回復
					片麻痺 (HEMIPLEGIA)	-	487	599	-	関連なし	中等度	非重篤	該当せず	未回復
					高カリウム血症 (HYPERKALEMIA)	-	--	--	--	関連あるかもしれない	軽度	非重篤	不変	回復
					高カリウム血症 (HYERKALEMIA)	9	162	274	6	関連なし	軽度	非重篤	不変	回復
					関節腫脹 (L ANKLE SWELLING)	6	11	123	4	関連なし	軽度	非重篤	不変	回復
					白血球増加症 (LEUKYOCYTOSIS)	9	407	519	-	関連なし	軽度	非重篤	不変	未回復
					悪心 (NAUSEA)	9	397	509	-	関連なし	軽度	非重篤	不変	未回復
					末梢性ニューロパチー (NEUROPATHY)	9	407	519	-	関連なし	軽度	非重篤	不変	未回復
					変形性関節症 (OSTEOARTHRITIS SHOULDER)	9	79	191	-	関連なし	軽度	非重篤	不変	未回復
					肺炎 (PNEUMONIA)	-	487	599	8	関連なし	重度	重篤	該当せず	回復
					鼻炎 (RHINITIS)	9	152	264	-	関連なし	軽度	非重篤	不変	未回復
					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
					血栓性脳卒中 (THROMBOTIC STROKE)	-	501	613	-	関連なし	重度	重篤	該当せず	未回復

付表 2.7.6.3-3 死亡例における全有害事象一覧（安全性解析対象集団）（続き）

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
					上気道感染 (URI)	9	84	196	6	関連なし	軽度	非重篤	不変	回復
					尿閉 (URINARY RETENTION)	-	487	599	-	関連なし	中等度	非重篤	該当せず	未回復
					虚血性脳卒中 (ACUTE ISCHEMIC STROKE)	-	463	575	2	関連なし	重度	重篤	該当せず	回復
					非小細胞肺癌 (NON SMALL CELL LUNG CANCER)	9	314	426	196	関連なし	中等度	重篤	不変	死亡
					口腔咽頭痛 (SORE THROAT)	3	2	114	88	関連あるかもしれない	軽度	非重篤	不変	回復
[redacted]	[redacted]	女性	4[redacted]	白人	急性呼吸不全 (ACUTE ON CHRONIC RESPIRATORY FAILURE ON CHRONIC HYPOXEMIA AND HYPERCAPNEIC RESPIRATORY FAILURE)	9	355	467	17	関連なし	重度	重篤	投与中断(一時休薬)	死亡
					急性心不全 (ACUTE ON CHRONIC RESPIRATORY HEART FAILURE)	9	355	467	17	関連なし	重度	重篤	投与中断(一時休薬)	死亡
					咳嗽 (COUGH)	-	--	--	--	関連あるかもしれない	軽度	非重篤	不変	未回復
					膀胱炎 (ACUTE CYSTITIS)	9	355	467	-	関連なし	中等度	非重篤	投与中断(一時休薬)	未回復
					浮動性めまい (DIZZINESS)	9	19	131	-	関連なし	軽度	非重篤	不変	未回復
					疲労 (FATIGUE)	-	--	--	--	関連なし	軽度	非重篤	不変	未回復
					高血糖 (HYPERGLYCEMIA)	-	360	472	-	関連なし	軽度	非重篤	不変	未回復
					筋痙縮 (MUSCLE SPASMS)	9	33	145	13	関連なし	軽度	非重篤	不変	回復
					悪心 (NAUSEA)	9	22	134	5	関連なし	軽度	非重篤	不変	回復

付表 2.7.6.3-3 死亡例における全有害事象一覧（安全性解析対象集団）（続き）

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
					COVID-19 肺炎 (COVID-19 PNEUMONIA)	9	355	467	17	関連なし	重度	重篤	投与中断 (一時休薬)	死亡
	[redacted]	男性	7[redacted]	白人	急性呼吸不全 (ACUTE ON CHRONIC RESPIRATORY FAILURE)	11	479	591	13	関連なし	重度	重篤	不変	回復
					徐脈 (BRADYCARDIA)	12	219	331	4	関連なし	中等度	非重篤	不変	回復
					胸痛 (BILATERAL CHEST PAIN (AROUND NIPPLES))	11	413	525	-	関連なし	軽度	非重篤	不変	未回復
					憩室炎 (DIVERTICULITIS FLARE)	12	99	211	10	関連なし	中等度	非重篤	不変	回復
					憩室炎 (ACUTE DIVERTICULITIS)	11	484	596	-	関連なし	重度	非重篤	不変	未回復
					呼吸困難 (WORSENING SHORTNESS OF BREATH)	15	95	207	12	関連なし	中等度	非重篤	減量	回復
					呼吸困難 (WORSENING SHORTNESS OF BREATH)	12	241	353	246	関連なし	中等度	非重篤	減量	回復
					耳痛 (RIGHT EAR PAIN)	8	38	150	18	関連なし	軽度	非重篤	不変	回復
					頭痛 (MORNING HEADACHES)	15	94	206	8	関連なし	軽度	非重篤	不変	回復
					高血糖 (HYPERGLYCEMIA)	11	482	594	3	関連なし	中等度	非重篤	不変	回復
					血液量増加症 (FLUID OVERLOAD)	3	487	599	-	関連なし	重度	非重篤	不変	未回復
					低血圧 (LOWER BLOOD PRESSURE IN EVENINGS)	-	--	--	--	関連なし	軽度	非重篤	不変	未回復
					筋肉痛 (MUSCULAR ABDOMINAL PAIN)	5	20	132	2	関連なし	軽度	非重篤	不変	回復
					悪心 (NAUSEA)	11	480	592	5	関連なし	中等度	非重篤	不変	回復

付表 2.7.6.3-3 死亡例における全有害事象一覧（安全性解析対象集団）（続き）

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
					動悸 (CHEST PALPITATIONS)	11	322	434	-	関連なし	軽度	非重篤	不変	未回復
					肺炎 (PNEUMONIA)	11	505	617	8	関連なし	重度	重篤	不変	回復
					肺炎 (LUNG INFECTION)	0	524	636	10	関連なし	重度	重篤	不変	回復
					湿性咳嗽 (PRODUCTIVE COUGH)	11	510	622	48	関連なし	軽度	非重篤	不変	回復
					副鼻腔炎 (SINUSITIS)	7	35	147	22	関連なし	中等度	非重篤	不変	回復
					頻呼吸 (TACHYPNEA)	11	505	617	2	関連なし	中等度	非重篤	不変	回復
					栄養障害 (PROTEIN CALORIE MALNUTRITION)	11	505	617	8	関連なし	軽度	非重篤	不変	回復
					疾患進行 (DISEASE PROGRESSION)	-	557	669	1	関連なし	重度	重篤	該当せず	死亡
					急性腎障害 (ACUTE KIDNEY FAILURE)	3	487	599	-	関連なし	重度	非重篤	不変	未回復
					急性腎障害 (ACUTE KIDNEY INJURY)	11	505	617	7	関連なし	軽度	非重篤	不変	回復
[redacted]	女性	8[redacted]	白人		無力症 (INTERMITTENT INCREASED WEAKNESS)	12	144	256	-	関連なし	軽度	非重篤	不変	未回復
					咳嗽 (COUGH INTERMITTENT)	-	--	--	--	関連あるかもしれない	軽度	非重篤	不変	未回復
					疲労 (INTERMITTENT INCREASED FATIGUE)	12	144	256	-	関連なし	軽度	非重篤	不変	未回復
					特発性肺線維症 (IDIOPATHIC PULMONARY FIBROSIS EXACERBATION)	12	183	295	2	関連なし	重度	重篤	不変	回復

付表 2.7.6.3-3 死亡例における全有害事象一覧（安全性解析対象集団）（続き）

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
					特発性肺線維症 (IDIOPATHIC PULMONARY FIBROSIS)	-	205	317	1	関連なし	重度	重篤	投与中止(再投与なし)	死亡
					悪心 (NAUSEA)	-	--	--	--	関連あるかもしれない	軽度	非重篤	不変	未回復
					鼻漏 (INTERMITTENT RHINORRHEA)	12	141	253	-	関連なし	軽度	非重篤	不変	未回復
					筋骨格硬直 (NECK STIFFNESS INTERMITTENT)	9	19	131	-	関連なし	軽度	非重篤	不変	未回復
[redacted]	[redacted]	女性	5[redacted]	白人	背部痛 (UPPER RIGHT BACK PAIN)	12	223	338	21	関連なし	軽度	非重篤	不変	回復
					咳嗽 (WORSENING COUGH)	-	--	--	--	関連あるかもしれない	軽度	非重篤	不変	回復
					浮動性めまい (LIGHTHEADEDNESS)	12	228	343	16	関連なし	軽度	非重篤	不変	回復
					疲労 (FATIGUE SECONDARY TO HYPERTHYROIDISM)	-	--	--	--	関連なし	軽度	非重篤	不変	軽快
					疲労 (FATIGUE)	12	119	234	-	関連なし	軽度	非重篤	不変	未回復
					喀血 (BLOOD STREAKED SPUTUM)	12	53	168	9	関連なし	軽度	非重篤	不変	回復
					低酸素症 (WORSENING HYPOXIA)	12	193	308	75	関連なし	軽度	非重篤	不変	未回復
					上咽頭炎 (COMMON COLD)	12	53	168	165	関連なし	軽度	非重篤	不変	回復
					肺塞栓症 (ACUTE PULMONARY EMBOLISM)	12	242	357	26	関連なし	軽度	重篤	不変	回復
					肺高血圧症 (WORSENING PULMONARY HYPERTENSION)	12	249	364	-	関連なし	重度	重篤	不変	未回復

付表 2.7.6.3-3 死亡例における全有害事象一覧（安全性解析対象集団）（続き）

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
					右室不全 (RIGHT VENTRICULAR FAILURE)	12	242	357	63	関連なし	重度	重篤	不変	死亡
					耳鳴 (WHOOSHING SOUND IN RIGHT EAR)	12	190	305	28	関連なし	軽度	非重篤	不変	回復
					上気道感染 (UPPER RESPIRATORY INFECTION)	9	29	144	5	関連なし	軽度	非重篤	不変	回復
					上気道感染 (UPPER RESPIRATORY INFECTION)	-	--	--	--	関連なし	軽度	非重篤	不変	回復
					肺敗血症 (PULMONARY SEPSIS)	-	303	418	2	関連なし	重度	重篤	不変	死亡
					マイコバクテリウム検査陽性 (POSITIVE AFB GROWING FROM SPUTUM CULTURES)	12	264	379	-	関連なし	軽度	非重篤	不変	未回復
	[redacted]	女性	4[redacted]	黒人またはアフリカ系アメリカ人	関節炎 (ARTHRITIS/ ACTIVE INFLAMMATORY)	7	297	409	-	関連なし	中等度	重篤	不変	未回復
					便秘 (CONSTIPATION)	7	316	428	4	関連なし	中等度	重篤	不変	回復
					呼吸困難 (PROGRESSIVE DYSPNEA)	0	73	185	-	関連なし	中等度	重篤	投与中断(一時休薬)	未回復
					喀血 (HAEMOPTYPSIS)	7	403	515	2	関連なし	中等度	重篤	不変	回復
					血液量増加症 (HYPERVOLEMIA)	7	29	141	-	関連なし	軽度	重篤	投与中断(一時休薬)	未回復
					血液量増加症 (FLUID OVERLOAD)	7	320	432	-	関連なし	重度	重篤	不変	未回復
					低酸素症 (WORSENING HYPOXIA)	0	73	185	-	関連なし	軽度	重篤	投与中断(一時休薬)	未回復
					肺高血圧症 (PAH PROGRESSION)	4	436	548	1	関連なし	重度	重篤	不変	死亡

付表 2.7.6.3-3 死亡例における全有害事象一覧（安全性解析対象集団）（続き）

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
					細菌性関節炎 (SEPTIC ARTHRITIS)	7	363	475	-	関連なし	重度	重篤	不変	未回復
					関節損傷 (RIGHT ANKLE INJURY)	7	29	141	92	関連なし	軽度	非重篤	不変	回復
					急性腎障害 (PROGRESSIVE ACUTE KIDNEY INJURY)	7	334	446	-	関連なし	重度	重篤	不変	未回復
	[redacted]	男性	7[redacted]	白人	巨細胞性動脈炎 (TEMPORAL ARTERITIS)	15	268	397	-	関連なし	中等度	非重篤	不変	軽快
					呼吸不全 (HYPOXIC RESPIRATORY FAILURE)	-	407	536	1	関連なし	重度	重篤	該当せず	死亡
					副鼻腔炎 (SINUS INFECTION)	15	259	388	6	関連なし	軽度	非重篤	不変	回復
					失神 (SYNCOPE)	15	393	522	5	関連なし	重度	重篤	不変	回復
					咽喉刺激感 (THROAT IRRITATION)	-	--	--	--	関連あるかもしれない	軽度	非重篤	不変	回復
					肉離れ (LOW BACK STRAIN)	15	334	463	-	関連なし	中等度	非重篤	不変	軽快
					洞結節機能不全 (SICK SINUS SYNDROME)	0	271	400	3	関連なし	重度	重篤	投与中断(一時休薬)	回復
	[redacted]	女性	9[redacted]	白人	不安 (INCREASED ANXIETY)	3	2	114	3	関連あるかもしれない	中等度	非重篤	用量増加	回復
					背部痛 (BACK PAIN)	3	2	114	3	関連あるかもしれない	中等度	非重篤	用量増加	回復
					骨痛 (INTERMITTENT BONE PAIN BEHIND LEFT EAR)	-	--	--	--	関連あるかもしれない	軽度	非重篤	不変	回復
					滑液包炎 (BURSITIS RIGHT ELBOW)	12	414	526	35	関連なし	軽度	非重篤	不変	回復

付表 2.7.6.3-3 死亡例における全有害事象一覧（安全性解析対象集団）（続き）

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
					うっ血性心不全 (WORSENING CONGESTIVE HEART FAILURE)	12	531	643	-	関連なし	重度	非重篤	投与中止 (再投与なし)	未回復
					胸痛 (CHEST PAIN)	3	2	114	1	関連あるかもしれない	中等度	非重篤	用量増加	回復
					胸痛 (ATYPICAL CHEST PAIN)	13	38	150	7	関連なし	重度	重篤	投与中断 (一時休薬)	回復
					慢性胃炎 (CHRONIC GASTRITIS)	13	38	150	7	関連あるかもしれない	中等度	重篤	投与中断 (一時休薬)	回復したが後遺症あり
					慢性胃炎 (CHRONIC GASTRITIS)	0	44	156	-	関連あるかもしれない	中等度	非重篤	不変	未回復
					便秘 (CONSTIPATION - INTERMITTENT)	-	--	--	--	関連なし	中等度	非重篤	不変	回復
					咳嗽 (CHEST PAIN WHEN COUGHS)	12	27	139	-	関連なし	軽度	非重篤	不変	未回復
					下痢 (DIARRHEA)	12	69	181	-	関連あるかもしれない	中等度	非重篤	不変	未回復
					下痢 (INCREASED DIARRHEA)	12	515	627	-	関連あるかもしれない	中等度	非重篤	不変	未回復
					憩室炎 (DIVERTICULITIS)	12	31	143	10	関連なし	中等度	非重篤	不変	回復
					浮動性めまい (DIZZINESS)	12	516	628	-	関連あるかもしれない	重度	非重篤	不変	未回復
					消化不良 (INDIGESTION)	3	2	114	3	関連あるかもしれない	中等度	非重篤	用量増加	回復
					呼吸困難 (INCREASED SHORTNESS OF BREATH)	3	2	114	3	関連あるかもしれない	重度	非重篤	用量増加	回復
					呼吸困難 (INCREASED SHORTNESS OF BREATH)	12	531	643	-	関連なし	重度	非重篤	投与中止 (再投与なし)	未回復
					転倒 (FALL WITH HEAD INJURY)	12	516	628	1	おそらく関連あり	重度	非重篤	不変	回復

付表 2.7.6.3-3 死亡例における全有害事象一覧（安全性解析対象集団）（続き）

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
					疲労 (FATIGUE)	12	27	139	-	関連あるかもしれない	重度	非重篤	不変	未回復
					鼓腸 (UPPER GASTROINTESTINAL GAS)	13	38	150	38	関連なし	中等度	非重篤	投与中断(一時休薬)	回復
					鼓腸 (FLATUS)	12	72	184	-	おそらく関連あり	中等度	非重篤	不変	未回復
					胃食道逆流性疾患 (GASTROESOPHAGEAL REFLUX DISEASE)	12	173	285	-	関連あるかもしれない	中等度	非重篤	不変	未回復
					痛風 (GOUT EXACERBATION)	12	106	218	64	関連なし	軽度	非重篤	不変	回復
					記憶障害 (FORGETFULLNESS)	-	--	--	--	関連なし	軽度	非重篤	不変	未回復
					食道潰瘍 (ESOPHAGEAL ULCER)	14	40	152	5	関連あるかもしれない	軽度	重篤	投与中断(一時休薬)	回復したが後遺症あり
					食道潰瘍 (ESOPHAGEAL ULCER)	0	44	156	130	関連あるかもしれない	軽度	非重篤	不変	回復
					食道炎 (ESOPHAGITIS)	12	173	285	-	関連あるかもしれない	軽度	非重篤	不変	未回復
					肺炎 (HOSPITAL ACQUIRED PNEUMONIA)	12	531	643	-	関連なし	重度	非重篤	投与中止(再投与なし)	未回復
					湿性咳嗽 (PRODUCTIVE COUGH)	12	24	136	11	関連なし	軽度	非重篤	不変	回復
					皮膚癌 (RIGHT HAND LESION (CANCEROUS))	12	393	505	-	関連なし	中等度	非重篤	不変	未回復
					クロストリジウム・ディフィシレ感染 (CLOSTRIDIUM DIFFICILE INFECTION)	12	525	637	2	関連なし	重度	重篤	不変	回復
					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
					早期満腹 (EARLY SATIETY)	12	173	285	-	関連あるかもしれない	中等度	非重篤	不変	未回復

付表 2.7.6.3-3 死亡例における全有害事象一覧（安全性解析対象集団）（続き）

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
					食道障害 (PATULOUS GE JUNCTION)	0	44	156	-	関連なし	中等度	非重篤	不変	未回復
[redacted]	[redacted]	女性	[redacted]	白人	下痢 (DIARRHEA)	10	53	165	2	関連あるかもしれない	中等度	非重篤	不変	回復
					浮動性めまい (DIZZINESS)	10	53	165	-	関連あるかもしれない	重度	非重篤	不変	未回復
					呼吸困難 (INCREASED SHORTNESS OF BREATH)	9	389	501	84	関連なし	中等度	非重篤	不変	回復
					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
					大腿骨骨折 (LEFT FEMUR FRACTURE)	9	136	248	120	関連なし	重度	重篤	不変	回復
					頭痛 (HEADACHE)	-	--	--	--	関連あるかもしれない	重度	非重篤	減量	回復
					悪心 (NAUSEA)	10	53	165	2	関連あるかもしれない	中等度	非重篤	不変	回復
					末梢性浮腫 (LOWER EXTREMITY EDEMA)	9	591	703	-	関連なし	中等度	非重篤	不変	未回復
					疼痛 (WORSENING PAIN IN POSTERIOR TRUNK)	-	--	--	--	関連なし	重度	非重篤	不変	未回復
					点状出血 (PETECHIAE)	-	--	--	--	関連あるかもしれない	軽度	非重篤	不変	未回復
					鼻漏 (RHINORRHEA)	9	642	754	32	関連なし	軽度	非重篤	不変	回復
					咽喉刺激感 (THROAT IRRITATION)	10	39	151	-	関連あるかもしれない	軽度	非重篤	不変	未回復
					嘔吐 (VOMITING)	10	53	165	2	関連あるかもしれない	中等度	非重篤	不変	回復

付表 2.7.6.3-3 死亡例における全有害事象一覧（安全性解析対象集団）（続き）

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
					挫傷 (BRUISING BILATERAL RIGHT AND LEFT LOWER EXTREMITY)	-	--	--	--	関連なし	中等度	非重篤	不変	回復
					四肢損傷 (IMPAIRED FINGER TO THUMB OPPOSITION OF LEFT HAND)	-	--	--	--	関連なし	中等度	非重篤	不変	回復
					気腫合併肺線維症 (EXACERBATION OF COMBINED PULMONARY FIBROSIS AND EMPHYSEMA)	9	638	750	110	関連なし	重度	重篤	不変	死亡
	[redacted]	女性	7[redacted]	白人	急性呼吸不全 (ACUTE ON CHRONIC RESPIRATORY FAILURE)	15	610	726	28	関連なし	中等度	重篤	不変	死亡
					貧血 (ANEMIA)	15	166	282	92	関連なし	軽度	非重篤	不変	回復
					関節痛 (LEFT SHOULDER PAIN)	15	449	565	-	関連なし	軽度	非重篤	不変	未回復
					背部痛 (UPPER BACK PAIN)	15	426	542	-	関連なし	軽度	非重篤	不変	未回復
					蜂巣炎 (BILATERAL LOWER EXTREMITY CELLULITIS MID CALF TO ANKLE)	15	245	361	186	関連なし	軽度	非重篤	不変	回復
					悪寒 (CHILLS)	5	10	126	4	関連あるかもしれない	軽度	非重篤	不変	回復
					慢性閉塞性肺疾患 (COPD EXACERBATION)	-	-	-	-	関連なし	中等度	非重篤	不変	未回復
					咳嗽 (DOSE RELATED COUGH)	-	--	--	--	おそらく関連あり	軽度	非重篤	不変	未回復
					脱水 (DEHYDRATION)	5	9	125	8	おそらく関連あり	中等度	重篤	投与中断(一時休薬)	回復
					下痢 (DIARRHEA)	3	7	123	10	おそらく関連あり	軽度	非重篤	不変	回復

付表 2.7.6.3-3 死亡例における全有害事象一覧（安全性解析対象集団）（続き）

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
					呼吸困難 (DYSPNEA)	5	10	126	7	おそらく関連あり	中等度	重篤	投与中断(一時休薬)	回復
					疲労 (FATIGUE)	4	8	124	9	関連あるかもしれない	中等度	非重篤	投与中断(一時休薬)	回復
					潮紅 (FACIAL FLUSHING)	3	24	140	-	関連あるかもしれない	軽度	非重篤	不変	未回復
					麦粒腫 (LEFT EYE STYE)	15	235	351	7	関連なし	軽度	非重篤	不変	回復
					高カリウム血症 (HYPERKALEMIA)	4	12	128	5	おそらく関連あり	軽度	重篤	投与中断(一時休薬)	回復
					低ナトリウム血症 (HYPONATREMIA)	4	12	128	5	おそらく関連あり	軽度	重篤	投与中断(一時休薬)	回復
					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
					インフルエンザ (FLU SHOT SYMPTOMS)	15	289	405	32	関連なし	軽度	非重篤	不変	回復
					鼻乾燥 (NASAL DRYNESS)	10	96	212	-	関連なし	軽度	非重篤	不変	未回復
					点状出血 (PETECHIAE)	-	--	--	--	関連あるかもしれない	軽度	非重篤	不変	未回復
					斑状皮疹 (BLOTCHY RED PATCHES BILATERAL LOWER EXTREMITIES)	4	12	128	5	おそらく関連あり	軽度	非重篤	不変	回復
					鼻漏 (NASAL DRAINAGE)	-	--	--	--	関連あるかもしれない	軽度	非重篤	不変	未回復
					皮膚潰瘍 (RIGHT INDEX FINGER ULCER)	15	314	430	-	関連なし	軽度	非重篤	不変	未回復
					脊椎圧迫骨折 (T11-T12 WEDGE COMPRESSION FRACTURE)	15	512	628	-	関連なし	軽度	非重篤	不変	未回復

付表 2.7.6.3-3 死亡例における全有害事象一覧（安全性解析対象集団）（続き）

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
					尿路感染 (URINARY TRACT INFECTION)	3	15	131	3	関連あるかもしれない	軽度	非重篤	不変	回復
					尿路感染 (UNCOMPLICATED URINARY TRACT INFECTION)	-	-	-	-	関連なし	軽度	非重篤	不変	回復
					腟分泌物 (DARK VAGINAL DISCHARGE)	15	344	460	-	関連なし	中等度	非重篤	不変	未回復
					分泌物分泌 (CLEAR THICK MUCUS PRODUCTION (WITH DOSE RELATED COUGH))	-	--	--	--	関連あるかもしれない	軽度	非重篤	不変	未回復
					後天性涙道狭窄 (BLOCKED OIL DUCT BILATERAL LOWER EYE LIDS)	-	--	--	--	関連なし	軽度	非重篤	不変	未回復
					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
					食欲減退 (DECREASED APPETITE)	5	10	126	7	関連あるかもしれない	中等度	非重篤	不変	回復
					口腔ヘルペス (COLD SORE)	3	16	132	39	関連なし	軽度	非重篤	不変	回復
					高トランスアミナーゼ血症 (TRANSAMINITIS)	4	12	128	18	おそらく関連あり	中等度	重篤	投与中断(一時休薬)	回復
					急性腎障害 (ACUTE KIDNEY INJURY)	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
					カンジダ感染 (THRUSH)	3	19	135	8	関連あるかもしれない	軽度	非重篤	不変	回復
					耳垢分泌過多 (INCREASED EAR WAX)	15	247	363	184	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	急性呼吸不全 (ACUTE ON CHRONIC HYPOXIC RESPIRATORY FAILURE)	13	381	496	43	関連なし	重度	重篤	不変	死亡

付表 2.7.6.3-3 死亡例における全有害事象一覧（安全性解析対象集団）（続き）

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
					血中クレアチニン増加 (INTERMITTENT ELEVATED CREATININE)	13	382	497	19	関連なし	軽度	非重篤	不変	回復
					胸痛 (CHEST PAIN)	12	26	141	2	関連あるかもしれない	中等度	非重篤	不変	回復
					咳嗽 (COUGH)	-	--	--	--	関連あるかもしれない	軽度	非重篤	不変	未回復
					下痢 (DIARRHEA)	12	16	131	4	関連あるかもしれない	中等度	非重篤	不変	回復
					下痢 (INTERMITTENT DIARRHEA)	14	410	525	-	おそらく関連あり	軽度	非重篤	不変	未回復
					呼吸困難 (SHORTNESS OF BREATH)	13	19	134	4	関連あるかもしれない	軽度	非重篤	減量	回復
					呼吸困難 (WORSENING SHORTNESS OF BREATH)	13	369	484	-	関連なし	中等度	非重篤	不変	未回復
					疲労 (FATIGUE)	-	--	--	--	関連あるかもしれない	軽度	非重篤	不変	未回復
					頭痛 (HEADACHE)	-	--	--	--	関連あるかもしれない	軽度	非重篤	不変	未回復
					低カリウム血症 (HYPOKALEMIA)	12	100	215	-	関連なし	軽度	非重篤	不変	未回復
					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
					インフルエンザ (INFLUENZA A)	12	100	215	28	関連なし	中等度	非重篤	不変	回復
					鉄欠乏性貧血 (IRON DEFICIENCY ANEMIA)	14	402	517	-	関連あるかもしれない	軽度	非重篤	不変	未回復
					悪心 (INTERMITTENT NAUSEA)	14	422	537	-	関連あるかもしれない	中等度	非重篤	不変	未回復
					右室不全 (RIGHT VENTRICULAR FAILURE)	13	381	496	43	関連なし	重度	重篤	不変	死亡

付表 2.7.6.3-3 死亡例における全有害事象一覧（安全性解析対象集団）（続き）

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
					洞性頻脈 (SINUS TACHYCARDIA)	13	382	497	-	関連なし	軽度	非重篤	不変	未回復
					咽喉刺激感 (THROAT IRRITATION)	-	--	--	--	関連あるかもしれない	軽度	非重篤	不変	未回復
					尿路感染 (URINARY TRACT INFECTION)	13	384	499	3	関連なし	軽度	非重篤	不変	回復
					食欲減退 (DECREASED APPETITE)	14	417	532	-	関連あるかもしれない	中等度	非重篤	不変	未回復
					口腔咽頭痛 (SORE THROAT)	14	418	533	1	関連なし	軽度	非重篤	不変	回復
	[redacted]	男性	5[redacted]	白人	急性呼吸不全 (ACUTE ON CHRONIC HYPOXIC RESPIRATORY FAILURE)	0	347	455	9	関連なし	重度	重篤	投与中断(一時休薬)	回復
					急性呼吸不全 (ACUTE HYPOXIC RESPIRATORY FAILURE)	0	400	508	10	関連なし	重度	重篤	投与中断(一時休薬)	回復
					急性呼吸不全 (ACUTE HYPOXEMIC RESPIRATORY FAILURE)	-	414	522	29	関連なし	重度	重篤	該当せず	死亡
					気管支炎 (ACUTE BRONCHITIS)	5	9	117	8	関連なし	中等度	非重篤	不変	回復
					呼吸困難 (SOB)	8	25	133	1	関連なし	軽度	非重篤	不変	回復
					呼吸不全 (HYPOXIC RESPIRATORY INSUFFICIENCY)	5	9	117	8	関連なし	中等度	重篤	不変	回復
	[redacted]	男性	6[redacted]	白人	急性呼吸不全 (ACUTE ON CHRONIC HYPOXIC RESPIRATORY FAILURE)	15	516	624	16	関連なし	中等度	重篤	不変	回復したが後遺症あり
					不安 (ANXIETY)	15	207	315	-	関連なし	中等度	非重篤	不変	未回復
					心房細動 (AFIB)	0	306	414	-	関連なし	中等度	非重篤	不変	未回復

付表 2.7.6.3-3 死亡例における全有害事象一覧（安全性解析対象集団）（続き）

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
					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
					呼吸困難 (INCREASED SHORTNESS OF BREATH)	15	169	277	-	関連なし	中等度	非重篤	不変	未回復
					転倒 (GROUND LEVEL FALL)	15	561	669	1	関連なし	重度	重篤	不変	回復したが後遺症あり
					痛風 (GOUT)	15	431	539	-	関連なし	軽度	非重篤	不変	未回復
					高カリウム血症 (HYPERKALEMIA)	-	563	671	1	関連なし	重度	重篤	不変	死亡
					低血圧 (HYPOTENSION)	15	480	588	21	関連なし	中等度	非重篤	不変	回復
					眼圧上昇 (INCREASED EYE PRESSURE)	15	365	473	-	関連なし	中等度	非重篤	不変	未回復
					鼻閉 (INCREASED NASAL CONGESTION)	-	--	--	--	関連なし	中等度	非重篤	不変	未回復
					末梢性浮腫 (BILATERAL LEG EDEMA)	0	476	584	-	関連なし	中等度	非重篤	不変	未回復
					肺炎 (PNEUMONIA)	0	306	414	6	関連なし	重度	重篤	投与中断 (一時休薬)	回復
					敗血症 (SEPSIS)	0	306	414	6	関連なし	重度	非重篤	投与中断 (一時休薬)	回復
					皮膚病変 (BILATERAL LEG SORES)	15	433	541	-	関連なし	中等度	非重篤	不変	未回復
					急性腎障害 (ACUTE KIDNEY INJURY)	15	389	497	-	関連なし	中等度	非重篤	不変	未回復
					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 (INCREASED NT-PROBNP)	15	172	280	166	関連なし	軽度	非重篤	不変	回復

付表 2.7.6.3-3 死亡例における全有害事象一覧（安全性解析対象集団）（続き）

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[redacted]	白人	急性呼吸不全 (ACUTE ON CHRONIC RESPIRATORY FAILURE)	-	247	359	50	関連なし	中等度	重篤	該当せず	死亡
					心肺停止 (CARDIOPULMONARY ARREST)	-	296	408	1	関連なし	重度	重篤	該当せず	死亡
					慢性閉塞性肺疾患 (CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE EXACERBATION)	-	285	397	12	関連なし	重度	重篤	該当せず	死亡
					コクシジオイデス症 (COCCIDIOIDOMYOCOSIS PNEUMONIA)	-	247	359	12	関連なし	中等度	重篤	該当せず	回復
					冠動脈狭窄 (80-90% MID LAD LESION)	0	143	255	2	関連なし	軽度	重篤	不変	回復
					咳嗽 (WORSENING COUGH)	4	11	123	-	関連あるかもしれない	中等度	非重篤	不変	未回復
					呼吸困難 (WORSENING SHORTNESS OF BREATH)	3	43	155	1	関連あるかもしれない	中等度	非重篤	不変	回復
					労作性呼吸困難 (WORSENING DYSPNEA ON EXERTION)	3	84	196	-	関連あるかもしれない	中等度	非重篤	不変	未回復
					低ナトリウム血症 (HYPONATREMIA)	-	276	388	-	関連なし	中等度	非重篤	該当せず	未回復
					低酸素症 (WORSENING HYPOXEMIA)	-	--	--	--	関連あるかもしれない	中等度	非重篤	減量	未回復
					メレナ (MELENA)	-	272	384	5	関連なし	重度	重篤	該当せず	回復
					敗血症 (SEPSIS)	-	252	364	7	関連なし	重度	重篤	該当せず	回復
					喘鳴 (WHEEZING)	3	84	196	-	関連あるかもしれない	中等度	非重篤	不変	未回復
					分泌物分泌 (INCREASED MUCOUS PRODUCTION)	3	84	196	-	関連なし	中等度	非重篤	不変	未回復

付表 2.7.6.3-3 死亡例における全有害事象一覧（安全性解析対象集団）（続き）

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
					メタニューモウイルス感染 (HUMAN METAPNEUMOVIRUS PNEUMONIA)	-	275	387	-	関連なし	重度	重篤	該当せず	未回復
					口腔咽頭痛 (SORE THROAT)	4	11	123	161	関連あるかもしれない	軽度	非重篤	不変	回復
	[redacted]	男性	5[redacted]	黒人またはアフリカ系アメリカ人	腹部膨満 (ABDOMINAL DISTENSION)	-	-	-	-	関連なし	中等度	非重篤	不変	回復
					腹部膨満 (ABDOMINAL BLOATING)	4	168	280	208	関連なし	軽度	非重篤	不変	回復
					腹痛 (ABDOMINAL PAIN)	4	80	192	-	関連なし	中等度	非重篤	不変	未回復
					異常体重減少 (WEIGHT LOSS-UNINTENTIONAL)	-	--	--	--	関連なし	中等度	非重篤	不変	未回復
					急性呼吸不全 (ACUTE ON CHRONIC RESPIRATORY FAILURE)	0	210	322	3	関連なし	中等度	重篤	該当せず	回復
					急性呼吸不全 (ACUTE ON CHRONIC RESPIRATORY FAILURE WITH HYPOXIA)	-	358	470	19	関連なし	重度	重篤	該当せず	死亡
					アルコール乱用 (ALCOHOL ABUSE)	-	358	470	-	関連なし	中等度	非重篤	該当せず	未回復
					不安 (ANXIETY)	-	359	471	-	関連なし	軽度	非重篤	該当せず	未回復
					誤嚥 (ASPIRATION)	4	83	195	-	関連なし	中等度	非重篤	不変	未回復
					無力症 (GENERALIZED WEAKNESS)	4	73	185	-	関連なし	中等度	重篤	該当せず	未回復
					血中重炭酸塩減少 (LOW SERUM BICARBONATE)	-	--	--	--	関連なし	軽度	非重篤	不変	回復
					血中重炭酸塩増加 (ELEVATED SERUM BICARBONATE)	-	318	430	-	関連なし	軽度	非重篤	該当せず	未回復

付表 2.7.6.3-3 死亡例における全有害事象一覧（安全性解析対象集団）（続き）

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
					胸部不快感 (CHEST TIGHTNESS)	-	--	--	--	関連あるかもしれない	軽度	非重篤	不変	未回復
					胸痛 (LEFT ANTERIOR-POSTERIOR UPPER CHEST PAIN)	4	168	280	-	関連なし	中等度	非重篤	不変	未回復
					胸痛 (ACUTE CHEST PAIN)	0	210	322	3	関連なし	中等度	重篤	該当せず	回復
					慢性閉塞性肺疾患 (COPD EXACERBATION)	4	25	137	5	関連なし	重度	重篤	不変	回復
					慢性閉塞性肺疾患 (COPD EXACERBATION)	-	358	470	10	関連なし	重度	重篤	該当せず	回復
					咳嗽 (WORSENING COUGH)	4	27	139	-	関連なし	中等度	非重篤	不変	未回復
					脱水 (DEHYDRATION)	4	83	195	276	関連なし	中等度	非重篤	不変	回復
					下痢 (DIARRHEA)	-	--	--	--	おそらく関連あり	中等度	非重篤	不変	未回復
					浮動性めまい (LIGHTHEADEDNESS)	-	--	--	--	関連あるかもしれない	中等度	非重篤	減量	未回復
					嚥下障害 (DYSPHAGIA)	4	83	195	-	関連なし	中等度	非重篤	不変	未回復
					発声障害 (HOARSENESS)	4	25	137	-	関連なし	中等度	非重篤	不変	未回復
					呼吸困難 (SHORTNESS OF BREATH-WORSENING)	-	--	--	--	関連なし	中等度	非重篤	不変	未回復
					脳症 (ACUTE ENCEPHALOPATHY)	-	363	475	4	関連なし	中等度	非重篤	該当せず	回復
					期外収縮 (EXTRASYSTOLES)	4	80	192	-	関連なし	軽度	非重篤	不変	未回復

付表 2.7.6.3-3 死亡例における全有害事象一覧（安全性解析対象集団）（続き）

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
					眼痛 (EYE PAIN, BILATERAL)	-	359	471	1	関連なし	軽度	非重篤	該当せず	回復
					胃食道逆流性疾患 (GASTROESOPHAGEAL REFLUX DISEASE)	4	267	379	-	関連なし	中等度	非重篤	不変	未回復
					喀血 (HEMOPTYSIS)	4	168	280	-	関連なし	軽度	非重篤	不変	回復
					頭痛 (MILD HEADACHE)	-	--	--	--	おそらく関連あり	軽度	非重篤	不変	未回復
					高炭酸ガス血症 (HYPERCARBIA)	-	359	471	-	関連なし	軽度	非重篤	該当せず	未回復
					高蛋白血症 (HYPERPROTEMIA)	4	104	216	272	関連なし	軽度	非重篤	不変	回復
					低カリウム血症 (HYPOKALEMIA)	-	365	477	-	関連なし	軽度	非重篤	該当せず	未回復
					低ナトリウム血症 (HYPONATREMIA)	4	28	140	15	関連なし	軽度	非重篤	不変	回復
					低酸素症 (HYPOXEMIA)	0	210	322	3	関連なし	中等度	非重篤	該当せず	回復
					低酸素症 (HYPOXEMIA)	-	358	470	-	関連なし	中等度	非重篤	該当せず	未回復
					間質性肺疾患 (WORSENING OF INTERSTITIAL LUNG DISEASE)	0	210	322	-	関連なし	重度	非重篤	不変	未回復
					白血球増加症 (LEUKOCYTOSIS)	-	358	470	10	関連なし	軽度	非重篤	該当せず	回復
					小赤血球症 (MICROCYTOSIS)	4	27	139	16	関連なし	軽度	非重篤	不変	回復
					悪心 (NAUSEA)	4	31	143	-	関連なし	軽度	非重篤	不変	未回復

付表 2.7.6.3-3 死亡例における全有害事象一覧（安全性解析対象集団）（続き）

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
					頚部痛 (NECK PAIN)	4	301	413	-	関連なし	中等度	非重篤	不変	未回復
					末梢性浮腫 (LOWER EXTREMITY PITTING EDEMA)	4	27	139	22	関連なし	軽度	非重篤	不変	回復
					疼痛 (GENERALIZED PAIN)	-	358	470	-	関連なし	中等度	非重篤	該当せず	未回復
					肺炎 (PNEUMONIA)	4	25	137	24	関連なし	重度	重篤	不変	回復
					失神寸前の状態 (NEAR SYNCOPE)	4	83	195	2	関連なし	中等度	重篤	投与中断(一時休薬)	回復
					プロトロンビン時間延長 (ELEVATED PROTIME)	-	358	470	18	関連なし	軽度	非重篤	該当せず	回復
					洞性頻脈 (SINUS TACHYCARDIA)	-	318	430	-	関連なし	軽度	非重篤	該当せず	未回復
					心室性頻脈 (NONSUSTAINED VENTRICULAR TACHYCARDIA)	4	27	139	1	関連なし	軽度	非重篤	不変	回復
					心室性頻脈 (NONSUSTAINED VENTRICULAR TACHYCARDIA)	-	363	475	3	関連なし	軽度	非重篤	該当せず	回復
					声帯麻痺 (LEFT VOCAL CORD PARALYSIS)	4	83	195	-	関連なし	中等度	非重篤	不変	未回復
					頚静脈拡張 (JUGULAR VENOUS DISTENSION)	4	27	139	22	関連なし	軽度	非重篤	不変	回復
					細菌性肺炎 (BACTERIAL PNEUMONIA)	-	358	470	15	関連なし	中等度	重篤	該当せず	回復
					高トランスアミナーゼ血症 (TRANSAMINITIS)	-	358	470	10	関連なし	中等度	非重篤	該当せず	回復
					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 (INCREASED NT PRO BNP)	-	--	--	--	関連あるかもしれない	中等度	非重篤	不変	未回復

付表 2.7.6.3-3 死亡例における全有害事象一覧（安全性解析対象集団）（続き）

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	7[redacted]	白人	急性呼吸不全 (ACUTE ON CHRONIC RESPIRATORY FAILURE)	-	162	273	-	関連なし	中等度	非重篤	投与中断 (一時休薬)	未回復
					貧血 (WORSENING ANEMIA)	6	61	172	-	関連なし	中等度	非重篤	不変	未回復
					関節痛 (WORSENED SHOULDER PAIN)	6	148	259	-	関連なし	中等度	非重篤	不変	未回復
					関節炎 (ARTHRITIS IN SHOULDERS)	7	14	125	-	関連なし	中等度	非重篤	不変	未回復
					背部痛 (WORSENING BACK PAIN)	6	160	271	-	関連なし	重度	非重篤	不変	未回復
					徐脈 (SEVERE BRADYCARDIA)	-	164	275	1	関連なし	重度	重篤	該当せず	死亡
					脱水 (ACUTE DEHYDRATION)	-	162	273	2	関連なし	中等度	非重篤	投与中断 (一時休薬)	回復
					糖尿病性ケトアシドーシス (DIABETIC KETOACIDOSIS)	-	162	273	-	関連なし	重度	重篤	投与中断 (一時休薬)	未回復
					労作性呼吸困難 (WINDED" WITH MINIMAL ACTIVITY)"	12	32	143	-	関連なし	中等度	非重篤	減量	未回復
					疲労 (INCREASED FATIGUE)	12	32	143	-	おそらく関連あり	中等度	非重篤	減量	未回復
					悪心 (NAUSEA)	-	--	--	--	関連なし	中等度	非重篤	不変	未回復
					神経圧迫 (NERVE IMPENGEMENT OF SHOULDER)	7	14	125	-	関連なし	中等度	非重篤	不変	未回復
					末梢性浮腫 (LOWER LEG EDEMA)	12	32	143	13	関連なし	軽度	非重篤	減量	回復
					末梢性浮腫 (BLE EDEMA)	6	63	174	-	関連なし	中等度	非重篤	不変	未回復
					副鼻腔炎 (SINUS INFECTION)	6	82	193	10	関連なし	軽度	非重篤	不変	回復

付表 2.7.6.3-3 死亡例における全有害事象一覧（安全性解析対象集団）（続き）

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
					咽喉刺激感 (BURNING FEELING IN THROAT)	-	--	--	--	関連あるかもしれない	中等度	非重篤	不変	未回復
					口腔咽頭痛 (SORE THROAT)	6	118	229	10	関連なし	中等度	非重篤	不変	回復
					急性腎障害 (ACUTE RENAL FAILURE)	-	162	273	-	関連なし	中等度	非重篤	投与中断(一時休薬)	未回復
					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 (ELEVATED NT PRO-BNP LEVELS)	-	--	--	--	関連なし	軽度	非重篤	不変	未回復
	[redacted]	男性	7[redacted]	黒人またはアフリカ系アメリカ人	腹痛 (ABDOMINAL CRAMPS PAIN)	-	--	--	--	関連あるかもしれない	軽度	非重篤	不変	未回復
					関節痛 (JOINT PAIN)	-	--	--	--	関連なし	軽度	非重篤	不変	未回復
					無力症 (WEAKNESS)	-	--	--	--	関連あるかもしれない	軽度	非重篤	不変	未回復
					胸痛 (CHEST PAIN)	-	--	--	--	関連なし	中等度	非重篤	不変	未回復
					胸痛 (CHEST PAIN RADIATING TO LEFT SHOULDER AND ARM)	9	189	304	2	関連なし	中等度	重篤	不変	回復
					悪寒 (CHILLS)	-	--	--	--	関連あるかもしれない	軽度	非重篤	不変	未回復
					咳嗽 (COUGH)	-	--	--	--	おそらく関連あり	軽度	非重篤	不変	未回復
					下痢 (DIARRHEA)	-	--	--	--	関連あるかもしれない	軽度	非重篤	不変	未回復
					浮動性めまい (DIZZINESS)	-	--	--	--	関連あるかもしれない	中等度	非重篤	不変	未回復
					消化不良 (HEARTBURN)	0	42	157	3	関連なし	中等度	非重篤	投与中断(一時休薬)	回復

付表 2.7.6.3-3 死亡例における全有害事象一覧（安全性解析対象集団）（続き）

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
					呼吸困難 (ACUTE WORSENING OF SHORTNESS OF BREATH)	0	60	175	4	関連なし	中等度	非重篤	投与中断 (一時休薬)	回復
					呼吸困難 (BREATHING HEAVY)	-	--	--	--	関連あるかもしれない	軽度	非重篤	不変	未回復
					呼吸困難 (SHORTNESS OF BREATH.)	-	--	--	--	関連あるかもしれない	軽度	非重篤	投与中断 (一時休薬)	回復
					疲労 (FATIGUE)	-	--	--	--	関連なし	軽度	非重篤	不変	未回復
					頭痛 (HEADACHE)	-	--	--	--	関連あるかもしれない	軽度	非重篤	不変	軽快
					不眠症 (INSOMNIA)	-	--	--	--	関連なし	軽度	非重篤	不変	未回復
					上咽頭炎 (COLD)	4	57	172	1	関連なし	軽度	非重篤	不変	回復
					悪心 (NAUSEA)	-	--	--	--	関連あるかもしれない	軽度	非重篤	不変	未回復
					末梢性浮腫 (LOWER EXTREMITY EDEMA)	-	--	--	--	関連なし	中等度	非重篤	不変	未回復
					失神寸前の状態 (PRESYNCOPAL EPISODE (VASOVAGAL))	9	184	299	72	関連なし	軽度	非重篤	不変	回復
					そう痒症 (PRURITIS)	6	74	189	-	関連なし	軽度	非重篤	不変	未回復
					呼吸不全 (RESPIRATORY FAILURE)	9	324	439	2	関連なし	重度	重篤	投与中止 (再投与なし)	死亡
					唾液変性 (THICK SALIVA)	8	87	202	-	関連あるかもしれない	軽度	非重篤	不変	未回復
					敗血症性ショック (POSSIBLE SEPTIC SHOCK)	9	324	439	2	関連なし	重度	重篤	投与中止 (再投与なし)	死亡

付表 2.7.6.3-3 死亡例における全有害事象一覧（安全性解析対象集団）（続き）

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
					頻脈 (TACHYCARDIA)	7	81	196	3	関連あるかもしれない	軽度	非重篤	不変	回復
					咽喉刺激感 (BURNING THROAT (RAW THROAT))	-	--	--	--	関連あるかもしれない	軽度	非重篤	不変	未回復
					振戦 (SHAKES)	-	--	--	--	関連あるかもしれない	軽度	非重篤	不変	未回復
					食欲減退 (LOSS OF APPETITE)	-	--	--	--	関連あるかもしれない	軽度	非重篤	不変	未回復
	[redacted]	女性	7[redacted]	白人	貧血 (ANEMIA)	9	613	725	-	関連なし	中等度	非重篤	不変	未回復
					関節痛 (LEFT KNEE PAIN)	9	418	530	91	関連なし	中等度	非重篤	不変	回復
					背部痛 (BACK PAIN)	9	54	166	547	関連なし	中等度	非重篤	不変	回復
					手根管症候群 (BILATERAL HAND CARPAL TUNNEL SYNDROME)	9	124	236	-	関連なし	中等度	非重篤	不変	未回復
					白内障 (CATARACT RIGHT EYE)	9	658	770	37	関連なし	中等度	非重篤	不変	回復
					白内障 (CATARACT LEFT EYE)	9	658	770	38	関連なし	中等度	非重篤	不変	回復
					胸痛 (INTERMITTENT CHEST PAIN)	-	-	-	-	関連なし	中等度	非重篤	不変	回復
					胸痛 (LEFT SIDED CHEST PAIN, SECONDARY TO POSITIONING WHILE SLEEPING.)	9	151	263	19	関連なし	中等度	非重篤	不変	回復
					浮動性めまい (LIGHTHEADED)	9	54	166	1	関連なし	軽度	非重篤	不変	回復
					鼻出血 (NOSE BLEED)	9	42	154	1	関連なし	軽度	非重篤	不変	回復

付表 2.7.6.3-3 死亡例における全有害事象一覧（安全性解析対象集団）（続き）

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
					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
					間質性肺疾患 (PROGRESSION OF ILD)	9	697	809	123	関連なし	重度	重篤	投与中止(再投与なし)	死亡
					倦怠感 (GENERAL MALAISE)	9	48	160	2	関連なし	軽度	非重篤	不変	回復
					変形性関節症 (WORSENING OSTEOARTHRITIS LEFT KNEE)	6	12	124	-	関連なし	軽度	非重篤	不変	未回復
					鼻漏 (NASAL DRAINAGE)	-	--	--	--	関連なし	軽度	非重篤	不変	未回復
					坐骨神経痛 (PINCHED NERVE IN BACK; SCIATICA)	9	404	516	105	関連なし	中等度	非重篤	不変	回復
					副鼻腔炎 (SINUS INFECTION)	9	29	141	15	関連なし	中等度	非重篤	不変	回復
					副鼻腔炎 (SINUS INFECTION)	9	658	770	103	関連なし	中等度	非重篤	不変	回復
					ストレス (STRESS)	9	317	429	-	関連なし	中等度	非重篤	不変	未回復
					喘鳴 (RECURRENT WHEEZING ATTACKS)	9	469	581	145	関連なし	中等度	非重篤	不変	回復
					季節性アレルギー (WORSENING ALLERGIES)	9	67	179	126	関連なし	中等度	非重篤	不変	回復

付表 2.7.6.3-3 死亡例における全有害事象一覧（安全性解析対象集団）（続き）

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]	黒人またはアフリカ系アメリカ人	心肺停止 (CARDIO RESPIRATORY ARREST)	15	668	786	1	関連なし	重度	重篤	不変	死亡
					咳嗽 (COUGH DURING STUDY DRUG TREATMENTS.)	-	--	--	--	おそらく関連あり	軽度	非重篤	不変	回復
					肺高血圧症 (PULMONARY HYPERTENSIVE ARTERIAL DISEASE EXACERBATION)	15	654	772	4	関連なし	重度	重篤	不変	回復
					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]	女性	5[redacted]	白人	咳嗽 (COUGH)	0	51	51	21	関連あるかもしれない	軽度	非重篤	投与中断(一時休薬)	回復
					頭痛 (HEADACHES)	8	18	18	-	関連なし	軽度	非重篤	不変	未回復
					悪心 (NAUSEA)	0	60	60	26	関連なし	軽度	非重篤	投与中断(一時休薬)	回復
					疼痛 (INTRACTABLE PAIN)	-	--	--	--	関連なし	重度	重篤	投与中断(一時休薬)	未回復
					呼吸不全 (RESPIRATORY FAILURE)	-	120	120	3	関連なし	重度	重篤	該当せず	死亡
					咽喉刺激感 (BURNING SENSATION IN THROAT)	0	71	71	-	関連あるかもしれない	軽度	非重篤	投与中断(一時休薬)	未回復
					上気道感染 (UPPER RESPIRATORY INFECTION)	0	43	43	24	関連なし	中等度	非重篤	不変	回復
					体重増加 (WEIGHT GAIN)	-	--	--	--	関連なし	軽度	非重篤	不変	未回復
					白血球数増加 (ELEVATED WBC)	12	35	35	59	関連なし	軽度	非重篤	不変	回復
	[redacted]	男性	7[redacted]	白人	不安 (ANXIETY)	6	764	764	-	関連なし	中等度	非重篤	不変	未回復

付表 2.7.6.3-3 死亡例における全有害事象一覧（安全性解析対象集団）（続き）

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
					心房細動 (BURST OF ATRIAL FIBRILLATION)	6	579	579	1	関連なし	中等度	非重篤	不変	回復
					蜂巣炎 (CELLULITIS OF ARM)	6	596	596	7	関連なし	中等度	非重篤	不変	回復
					咳嗽 (COUGH)	-	--	--	--	関連なし	軽度	非重篤	不変	軽快
					呼吸困難 (SHORTNESS OF BREATH)	-	--	--	--	関連あるかもしれない	軽度	非重篤	不変	軽快
					肺障害 (WORSENING LUNG DISEASE)	9	335	335	-	関連なし	中等度	非重篤	不変	未回復
					酸素飽和度低下 (DECREASED OXYGENATION DURING WALK)	-	--	--	--	関連あるかもしれない	中等度	非重篤	減量	未回復
					酸素飽和度低下 (INCREASED 02 DEMAND WITH EXERTION)	10	269	269	-	関連あるかもしれない	軽度	非重篤	減量	未回復
					肺線維症 (DEATH DUE TO PROGRESSIVE AND WORSENING PULMONARY FIBROSIS)	-	807	807	1	関連なし	重度	重篤	該当せず	死亡
					肺高血圧症 (WORSENING PULMONARY HYPERTENSION)	9	335	335	437	関連なし	重度	非重篤	不変	回復
					上気道感染 (UPPER RESPIRATORY INFECTION)	6	552	552	6	関連なし	軽度	非重篤	不変	回復
[redacted]		女性	6[redacted]	白人	咳嗽 (WORSENING COUGH)	-	--	--	--	おそらく関連あり	軽度	非重篤	不変	未回復
					呼吸困難 (INCREASED SHORTNESS OF BREATH)	-	--	--	--	関連なし	軽度	非重篤	不変	未回復
					高血糖 (HYPERGLYCEMIA)	-	--	--	--	関連なし	軽度	非重篤	不変	未回復
					寝汗 (NIGHT SWEATS)	-	--	--	--	関連あるかもしれない	軽度	非重篤	不変	未回復

付表 2.7.6.3-3 死亡例における全有害事象一覧（安全性解析対象集団）（続き）

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
					末梢性浮腫 (LOWER EXTREMITY EDEMA)	-	--	--	--	関連なし	軽度	非重篤	不変	軽快
					右室不全 (RIGHT HEART FAILURE)	3	2	2	6	関連なし	重度	重篤	投与中止(再投与なし)	死亡
					咽喉刺激感 (THROAT IRRITATION)	-	--	--	--	おそらく関連あり	軽度	非重篤	不変	未回復
	[redacted]	男性	7[redacted]	白人	心停止 (CARDIAC ARREST)	15	124	124	1	関連なし	重度	重篤	投与中止(再投与なし)	死亡
					咳嗽 (COUGH)	-	--	--	--	関連あるかもしれない	軽度	非重篤	不変	軽快
					下痢 (DIARRHEA)	6	17	17	70	関連あるかもしれない	軽度	非重篤	不変	回復
					浮動性めまい (DIZZINESS)	7	14	14	1	関連なし	軽度	非重篤	不変	回復
					浮動性めまい (DIZZINESS)	13	52	52	1	関連なし	軽度	非重篤	不変	回復
					浮動性めまい (LIGHTHEADEDNESS)	13	52	52	1	関連なし	軽度	非重篤	不変	回復
					呼吸困難 (INCREASED SHORTNESS OF BREATH)	-	--	--	--	関連なし	軽度	非重篤	減量	未回復
					頭痛 (HEADACHE)	7	14	14	1	関連あるかもしれない	軽度	非重篤	不変	回復
					末梢性浮腫 (LEG EDEMA)	-	--	--	--	関連なし	軽度	非重篤	不変	未回復
	[redacted]	男性	7[redacted]	白人	急性呼吸不全 (ACUTE ON CHRONIC RESPIRATORY FAILURE)	9	20	20	15	関連なし	重度	重篤	不変	回復したが後遺症あり
					急性呼吸不全 (ACUTE ON CHRONIC HYPOXEMIC RESPIRATORY FAILURE)	0	42	42	-	関連なし	重度	重篤	投与中止(再投与なし)	死亡

付表 2.7.6.3-3 死亡例における全有害事象一覧（安全性解析対象集団）（続き）

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
					インフルエンザ (INFLUENZA A)	9	20	20	15	関連なし	重度	重篤	不変	回復したが後遺症あり
					末梢性浮腫 (PERIPHERAL EDEMA)	-	--	--	--	関連なし	軽度	非重篤	不変	軽快
					上気道感染 (UPPER RESPIRATORY INFECTION)	-	--	--	--	関連なし	軽度	非重篤	不変	回復したが後遺症あり
	[redacted]	女性	6[redacted]	白人	急性呼吸不全 (ACUTE ON CHRONIC HYPOXEMIC RESPIRATORY FAILURE)	3	97	97	16	関連なし	重度	重篤	投与中止(再投与なし)	死亡
					貧血 (ANEMIA)	4	65	65	-	関連なし	軽度	非重篤	不変	未回復
					不安 (ANXIETY)	3	100	100	-	関連なし	軽度	非重篤	不変	未回復
					関節痛 (HIP PAIN)	-	--	--	--	関連なし	軽度	非重篤	不変	未回復
					背部痛 (BACK PAIN)	3	95	95	-	関連なし	軽度	非重篤	不変	不明
					蜂巣炎 (CELLULITIS-L ANKLE)	0	28	28	11	関連なし	中等度	非重篤	不変	回復
					クロストリジウム・ディフィシレ大腸炎 (C DIFFICILE COLITIS)	4	93	93	17	関連なし	重度	重篤	不変	回復
					咳嗽 (COUGH)	-	--	--	--	関連あるかもしれない	軽度	非重篤	不変	未回復
					頭痛 (HEADACHE)	-	--	--	--	関連あるかもしれない	軽度	非重篤	不変	未回復
					低カリウム血症 (HYPOKALEMIA)	4	85	85	-	関連なし	軽度	非重篤	不変	未回復
					白血球減少症 (LEUKOPENIA)	3	102	102	9	関連なし	中等度	非重篤	不変	回復

付表 2.7.6.3-3 死亡例における全有害事象一覧（安全性解析対象集団）（続き）

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
					悪心 (NAUSEA)	-	--	--	--	関連あるかもしれない	軽度	非重篤	不変	未回復
					寝汗 (NIGHT SWEATS)	-	--	--	--	関連なし	軽度	非重篤	不変	未回復
					顎痛 (JAW PAIN)	-	--	--	--	関連あるかもしれない	軽度	非重篤	不変	未回復
					肺炎 (PNEUMONIA-R LOBE)	0	17	17	6	関連なし	中等度	非重篤	投与中断(一時休薬)	回復
					肺炎 (PNEUMONIA)	3	95	95	8	関連なし	中等度	非重篤	不変	回復したが後遺症あり
					サイトメガロウイルス性肺炎 (CMV-CYTOMEGALOVIRUS PNEUMONITIS)	3	97	97	16	関連なし	重度	重篤	投与中止(再投与なし)	死亡
					発熱 (FEVER)	3	97	97	6	関連なし	軽度	非重篤	不変	回復
					敗血症 (SEPSIS)	4	93	93	20	関連なし	重度	重篤	投与中止(再投与なし)	死亡
					尿路感染 (KLEBSIELLA UTI)	4	93	93	20	関連なし	中等度	非重篤	不変	回復
					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
					カンジダ感染 (THRUSH)	3	97	97	2	関連なし	軽度	非重篤	不変	回復
	[redacted]	男性	5[redacted]	白人	死亡 (FOUND DEAD IN HOME)	-	35	35	1	関連あるかもしれない	重度	重篤	該当せず	死亡
					味覚不全 (AFTER TASTE)	-	--	--	--	関連あるかもしれない	軽度	非重篤	不変	未回復
	[redacted]	男性	8[redacted]	白人	急性呼吸不全 (ACUTE ON CHRONIC RESPIRATORY FAILURE)	4	6	6	5	関連あるかもしれない	重度	重篤	投与中断(一時休薬)	回復

付表 2.7.6.3-3 死亡例における全有害事象一覧（安全性解析対象集団）（続き）

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
					急性呼吸不全 (ACUTE AND CHRONIC RESPIRATORY FAILURE WITH HYPOXIA)	8	23	23	2	関連あるかもしれない	重度	重篤	不変	回復
					急性呼吸不全 (ACUTE ON CHRONIC RESPIRATORY FAILURE)	10	31	31	3	関連なし	重度	重篤	投与中断(一時休薬)	回復
					急性呼吸不全 (ACUTE ON CHRONIC RESPIRATORY FAILURE)	-	55	55	11	関連あるかもしれない	重度	重篤	該当せず	死亡
					うっ血性心不全 (ACUTE EXACERBATION OF CONGESTIVE HEART FAILURE)	0	40	40	3	関連あるかもしれない	重度	重篤	投与中断(一時休薬)	回復
					うっ血性心不全 (ACUTE EXACERBATION OF CONGESTIVE HEART FAILURE)	-	55	55	11	関連あるかもしれない	重度	重篤	該当せず	死亡
					労作性呼吸困難 (INCREASED DYSPNEA ON EXERTION)	-	--	--	--	関連あるかもしれない	中等度	非重篤	不変	未回復
					肺炎 (PNEUMONIA)	0	40	40	3	関連なし	中等度	重篤	投与中断(一時休薬)	回復
	[redacted]	男性	7[redacted]	白人	心停止 (CARDIAC ARREST)	6	136	136	1	関連なし	重度	重篤	不変	死亡
					呼吸困難 (INCREASED SHORTNESS OF BREATH)	-	--	--	--	関連あるかもしれない	重度	非重篤	投与中断(一時休薬)	未回復
					疲労 (INCREASED FATIGUE)	-	--	--	--	関連あるかもしれない	軽度	非重篤	不変	未回復
					レッチング (INTERMITTENT GAGGING WHILE DRINKING)	-	--	--	--	関連なし	軽度	非重篤	不変	未回復
					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 (ABNORMAL NT PRO BNP)	-	--	--	--	関連なし	軽度	非重篤	不変	未回復
	[redacted]	男性	6[redacted]	白人	低カリウム血症 (HYPOKALEMIA)	9	360	360	28	関連なし	軽度	非重篤	不変	回復

付表 2.7.6.3-3 死亡例における全有害事象一覧（安全性解析対象集団）（続き）

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
					間質性肺疾患 (PROGRESSION OF ILD)	9	387	387	108	関連なし	重度	重篤	不変	死亡
					咽喉刺激感 (THROAT IRRITATION)	5	7	7	49	関連あるかもしれない	軽度	非重篤	不変	回復
					上気道感染 (UPPER RESPIRATORY TRACK INFECTION)	8	17	17	60	関連なし	軽度	非重篤	不変	回復
					上気道感染 (URI)	-	-	-	-	関連なし	軽度	非重篤	不変	回復
	[redacted]	女性	7	白人	背部痛 (BACK PAIN)	4	14	14	-	関連なし	重度	非重篤	不変	未回復
					下痢 (DIARRHEA)	3	2	2	-	おそらく関連あり	中等度	非重篤	不変	未回復
					憩室 (RECTOSIGMOID DIVERTICULOSIS)	5	28	28	-	関連なし	軽度	非重篤	不変	未回復
					疲労 (INCREASED FATIGUE)	-	--	--	--	関連なし	軽度	非重篤	不変	未回復
					血液量増加症 (FLUID VOLUME OVERLOAD)	-	--	--	--	関連なし	軽度	非重篤	不変	未回復
					筋痙縮 (LEG CRAMPS)	-	--	--	--	関連あるかもしれない	中等度	非重篤	不変	未回復
					脊椎圧迫骨折 (T 10 VERTEBRAL COMPRESSION FRACTURE)	5	28	28	-	関連なし	重度	非重篤	不変	回復
					上気道感染 (UPPER RESPIRATORY INFECTION)	9	197	197	31	関連なし	中等度	非重篤	不変	回復
					特発性間質性肺炎 (WORSENING IDIOPATHIC INTERSTITIAL PNEUMONIA)	-	349	349	1	関連なし	重度	重篤	該当せず	死亡
	[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	腹部不快感 (UPSET STOMACH)	0	200	200	4	関連なし	中等度	非重篤	投与中断(一時休薬)	回復

付表 2.7.6.3-3 死亡例における全有害事象一覧（安全性解析対象集団）（続き）

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
					咳嗽 (COUGH)	-	--	--	--	おそらく関連あり	中等度	非重篤	投与中断(一時休薬)	未回復
					心電図T波逆転 (INVERTED T WAVES IN ECG)	-	--	--	--	関連なし	中等度	非重篤	不変	未回復
					骨髄炎 (LEFT ANKLE INFECTION)	4	146	146	5	関連なし	重度	重篤	投与中断(一時休薬)	回復
					呼吸停止 (RESPIRATORY ARREST)	-	329	329	1	関連なし	重度	重篤	該当せず	死亡
					失神 (SYNCOPE)	5	293	293	11	関連なし	重度	重篤	不変	回復
	[redacted]	女性	7[redacted]	黒人またはアフリカ系アメリカ人	急性呼吸不全 (ACUTE EXACERBATION OF CHRONIC RESPIRATORY FAILURE)	6	85	85	1	関連なし	重度	重篤	不変	回復したが後遺症あり
					急性呼吸不全 (ACUTE EXACERBATION OF CHRONIC RESPIRATORY FAILURE)	6	133	133	17	関連なし	重度	重篤	不変	回復したが後遺症あり
					急性呼吸不全 (ACUTE RESPIRATORY FAILURE WITH HYPOXIA)	15	309	309	-	関連なし	重度	重篤	不変	未回復
					心房粗動 (ATRIAL FLUTTER)	15	301	301	-	関連なし	軽度	重篤	不変	未回復
					心停止 (CARDIAC ARREST)	15	312	312	2	関連なし	重度	重篤	該当せず	死亡
					慢性呼吸不全 (CHRONIC RESPIRATORY FAILURE WITH HYPOXIA)	15	301	301	-	関連なし	重度	重篤	不変	未回復
					頭痛 (HEADACHES)	3	3	3	19	関連あるかもしれない	軽度	非重篤	不変	回復
					低ナトリウム血症 (HYPONATREMIA)	15	301	301	-	関連なし	重度	重篤	不変	未回復

付表 2.7.6.3-3 死亡例における全有害事象一覧（安全性解析対象集団）（続き）

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
					肺炎 (PNEUMONIA)	6	133	133	17	関連なし	重度	重篤	不変	回復
					頻脈 (TACHYCARDIA)	15	301	301	-	関連あるかもしれない	重度	重篤	不変	未回復
					口腔咽頭痛 (SORE THROAT)	3	3	3	19	関連あるかもしれない	軽度	非重篤	不変	回復
					味覚障害 (ALTERED SENSE OF TAST)	15	287	287	8	関連あるかもしれない	軽度	非重篤	不変	回復
					COVID-19 (COVID 19)	15	301	301	-	関連なし	重度	重篤	不変	未回復
					COVID-19 肺炎 (PNEUMONIA DUE TO COVID 19 VIRUS)	15	309	309	-	関連なし	重度	重篤	不変	未回復
	[redacted]	男性	7[redacted]	白人	急性副鼻腔炎 (ACUTE SINUSITIS)	-	--	--	--	関連なし	軽度	非重篤	不変	回復
					失声症 (LOSS OF VOICE)	-	-	-	-	関連なし	軽度	非重篤	不変	回復
					失声症 (WORSENING LOSS OF VOICE)	-	-	-	-	関連なし	重度	非重篤	不変	回復
					軟骨肉腫 (CHONDROSARCOMA)	15	588	588	29	関連なし	重度	重篤	不変	死亡
					鼻出血 (NOSE BLEEDS)	-	--	--	--	関連なし	軽度	非重篤	不変	未回復
					耳不快感 (EAR PRESSURE)	-	--	--	--	関連なし	軽度	非重篤	不変	未回復
					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 (INCREASED NT PROBNP)	-	--	--	--	関連なし	重度	非重篤	不変	未回復
	[redacted]	女性	6[redacted]	黒人またはアフリカ系アメリカ人	脱毛症 (HAIR LOSS)	-	--	--	--	関連なし	軽度	非重篤	不変	未回復

付表 2.7.6.3-3 死亡例における全有害事象一覧（安全性解析対象集団）（続き）

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
					血中アルブミン減少 (LOW ALBUMIN)	0	146	146	5	関連なし	中等度	非重篤	不変	回復
					下痢 (DIARRHEA)	4	4	4	-	おそらく関連あり	軽度	非重篤	不変	未回復
					疲労 (FATIGUE)	-	--	--	--	関連なし	軽度	非重篤	不変	未回復
					頭痛 (HEADACHE)	7	18	18	-	関連あるかもしれない	軽度	非重篤	不変	未回復
					高カリウム血症 (HYPERKALEMIA)	3	147	147	2	関連なし	軽度	非重篤	不変	回復
					低ナトリウム血症 (HYPONATREMIA)	0	146	146	-	関連なし	軽度	非重篤	不変	未回復
					間質性肺疾患 (EXACERBATION OF ILD)	12	78	78	20	関連なし	重度	重篤	投与中断(一時休薬)	回復
					間質性肺疾患 (EXACERBATION OF INTERSTITIAL LUNG DISEASE)	0	139	139	14	関連なし	重度	重篤	投与中止(再投与なし)	死亡
					悪心 (NAUSEA)	3	148	148	2	関連なし	軽度	非重篤	不変	回復
					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
					肺炎 (PNEUMONIA)	0	146	146	-	関連なし	重度	重篤	投与中断(一時休薬)	未回復
					肺水腫 (PULMONARY EDEMA)	12	85	85	6	関連なし	重度	重篤	投与中断(一時休薬)	回復
					右室不全 (WORSENING OF RIGHT HEART FAILURE)	3	1	1	-	関連なし	中等度	非重篤	不変	未回復
					栄養障害 (PROTEIN AND CALORIC MALNUTRITION)	12	85	85	13	関連なし	重度	重篤	不変	回復したが後遺症あり

付表 2.7.6.3-3 死亡例における全有害事象一覧（安全性解析対象集団）（続き）

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
					急性腎障害 (ACUTE KIDNEY INJURY)	12	112	112	-	関連なし	中等度	重篤	不変	未回復
					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 (ELEVATED NT PRO BNP)	-	--	--	--	関連なし	中等度	非重篤	不変	未回復
					ニューモシスチス・イロベチイ肺炎 (PNEUMOCYSTIS JIROVECI PNEUMONIA)	12	85	85	13	関連なし	重度	重篤	投与中断(一時休薬)	回復
	[redacted]	男性	7[redacted]	白人	慢性呼吸不全 (CHRONIC RESPIRATORY FAILURE SECONDARY TO IPF)	12	23	23	1	関連なし	重度	重篤	投与中断(一時休薬)	死亡
					呼吸困難 (INCREASED SHORTNESS OF BREATH)	-	--	--	--	関連あるかもしれない	中等度	非重篤	不変	未回復
					心電図異常 (ABNORMAL EKG)	-	--	--	--	関連なし	中等度	非重篤	不変	未回復
					肺高血圧症 (WHO GROUP 3 PH CLINICAL WORSENING)	-	--	--	--	関連なし	中等度	非重篤	不変	未回復
					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 (INCREASED NT-PRO-BNP)	-	--	--	--	関連なし	中等度	非重篤	不変	未回復
	[redacted]	女性	5[redacted]	黒人またはアフリカ系アメリカ人	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加 (CLINICALLY SIGNIFICANT ABNORMAL LAB VALUES ALT)	-	--	--	--	関連なし	軽度	非重篤	不変	回復
					アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加 (CLINICALLY SIGNIFICANT ABNORMAL LAB VALUES AST)	-	--	--	--	関連なし	軽度	非重篤	不変	回復
					うっ血性心不全 (CONGESTIVE HEART FAILURE)	15	431	431	12	関連なし	重度	重篤	投与中断(一時休薬)	回復
					便秘 (CONSTIPATION)	15	460	460	-	関連なし	軽度	非重篤	不変	未回復

付表 2.7.6.3-3 死亡例における全有害事象一覧（安全性解析対象集団）（続き）

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
					呼吸困難 (SOB)	-	503	503	5	関連なし	重度	重篤	投与中止 (再投与なし)	未回復
					体液貯留 (WATER RETENTION)	15	419	419	-	関連なし	軽度	非重篤	不変	軽快
					低酸素症 (ACUTE OF CHRONIC HYPOXIC)	15	431	431	12	関連なし	中等度	非重篤	不変	回復
					心筋梗塞 (MYOCARDIAL INFARCTION)	15	431	431	12	関連なし	重度	重篤	投与中断 (一時休薬)	回復
					肺炎 (PNEUMONIA)	15	431	431	12	関連なし	重度	重篤	投与中断 (一時休薬)	回復
					呼吸窮迫 (RESPIRATORY DISTRESS)	15	286	286	2	関連なし	重度	重篤	不変	回復
					呼吸不全 (RESPIRATORY FAILURE)	15	431	431	12	関連なし	重度	重篤	投与中断 (一時休薬)	回復
					敗血症 (SEPSIS)	-	503	503	5	関連なし	重度	重篤	投与中止 (再投与なし)	死亡
					膣感染 (VAGINAL INFECTION)	15	157	157	-	関連なし	軽度	非重篤	不変	軽快
					血中アルカリホスファターゼ増加 (CLINICALLY SIGNIFICANT ABNORMAL LAB VALUES ALK PHOS)	-	--	--	--	関連なし	軽度	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		脳出血 (INTRACEREBRAL HAEMORRAGE)	7	146	146	10	関連なし	重度	重篤	不変	回復
					脳血管発作 (CEREBROVASCULAR ACCIDENT)	7	202	202	4	関連あるかもしれない	重度	重篤	不変	回復
					呼吸困難 (INCREASED SHORTNESS OF BREATH)	-	--	--	--	関連なし	軽度	非重篤	不変	回復
					呼吸困難 (INCREASED SHORTNESS OF BREATH)	8	105	105	-	関連なし	軽度	非重篤	減量	未回復

付表 2.7.6.3-3 死亡例における全有害事象一覧（安全性解析対象集団）（続き）

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
					呼吸困難 (INCREASED SHORTNESS OF BREATH)	7	289	289	-	関連なし	軽度	非重篤	不変	未回復
					疲労 (FATIGUE)	7	251	251	1	関連なし	重度	非重篤	不変	回復
					頭痛 (HEADACHE)	5	21	21	2	関連なし	重度	重篤	不変	回復
					悪心 (NAUSEA)	7	289	289	-	関連なし	軽度	非重篤	不変	未回復
					正球性貧血 (NORMOCYTIC ANEMIA)	7	322	322	14	関連なし	軽度	非重篤	不変	回復
					湿性咳嗽 (INCREASED COUGH WITH PHLEGM)	-	--	--	--	関連なし	軽度	非重篤	不変	回復
					湿性咳嗽 (INCREASED COUGH WITH PHLEGM)	8	105	105	-	関連なし	軽度	非重篤	減量	軽快
					痙攣発作 (SEIZURE)	7	290	290	1	関連なし	軽度	非重篤	不変	回復
					痙攣発作 (SEIZURE)	7	295	295	1	関連なし	軽度	非重篤	不変	回復
					痙攣発作 (SEIZURE)	7	307	307	1	関連なし	軽度	非重篤	不変	回復
					痙攣発作 (SEIZURE)	7	327	327	1	関連なし	軽度	非重篤	不変	回復
					痙攣発作 (SEIZURE)	-	355	355	1	関連なし	重度	重篤	該当せず	死亡
					気道感染 (RESPIRATORY INFECTION)	-	--	--	--	関連なし	軽度	非重篤	不変	回復
					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 (ELEVATED NT-PROBNP)	-	--	--	--	関連なし	中等度	非重篤	不変	未回復

付表 2.7.6.3-3 死亡例における全有害事象一覧（安全性解析対象集団）（続き）

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	咳嗽 (COUGH)	3	1	1	-	関連あるかもしれない	軽度	非重篤	不変	未回復
					呼吸困難 (WORSENING SHORTNESS OF BREATH)	-	--	--	--	関連なし	中等度	非重篤	不変	未回復
					眼刺激 (REDNESS AND BURNING IN BOTH EYES)	3	1	1	5	関連あるかもしれない	軽度	非重篤	不変	回復
					頭痛 (HEADACHE)	-	--	--	--	関連あるかもしれない	軽度	非重篤	減量	未回復
					末梢冷感 (COLD EXTREMITIES)	3	2	2	-	関連なし	軽度	非重篤	不変	未回復
					心突然死 (SUDDEN CARDIAC DEATH)	9	159	159	1	関連なし	重度	重篤	投与中止(再投与なし)	死亡
					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 (ELEVATED NTPROBNP)	-	--	--	--	関連なし	中等度	非重篤	不変	未回復
	[redacted]	女性	7	白人	急性呼吸不全 (ACUTE ON CHRONIC RESPIRATORY FAILURE)	6	192	192	5	関連なし	重度	重篤	不変	回復したが後遺症あり
					急性呼吸不全 (ACUTE ON CHRONIC RESPIRATORY FAILURE WITH HYPOXIA)	6	299	299	5	関連なし	重度	重篤	不変	回復したが後遺症あり
					関節痛 (BILATERAL SHOULDER PAIN)	6	65	65	14	関連なし	中等度	非重篤	不変	回復
					血中ブドウ糖増加 (WORSENING BLOOD SUGARS SECONDARY TO STEROIDS)	6	217	217	-	関連なし	中等度	非重篤	不変	未回復
					うっ血性心不全 (CONGESTIVE HEART FAILURE)	6	190	190	7	関連なし	中等度	非重篤	不変	回復したが後遺症あり
					胸痛 (CHEST PAIN)	7	27	27	3	関連なし	中等度	非重篤	不変	回復
					胸痛 (CHEST PAIN)	6	314	314	1	関連なし	中等度	非重篤	不変	回復

付表 2.7.6.3-3 死亡例における全有害事象一覧（安全性解析対象集団）（続き）

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
					便秘 (CONSTIPATION)	6	194	194	31	関連なし	中等度	非重篤	不変	回復
					肺性心 (WORSENING CORPULMONALE)	6	193	193	4	関連なし	中等度	非重篤	不変	回復したが後遺症あり
					咳嗽 (COUGH WITH STUDY TREATMENT)	8	44	44	132	おそらく関連あり	中等度	非重篤	減量	回復
					浮動性めまい (INTERMITTANT DIZZINESS)	-	--	--	--	関連あるかもしれない	軽度	非重篤	不変	回復
					呼吸困難 (WORSENING SHORTNESS OF BREATH WITH STUDY DRUG INCREASE)	10	36	36	53	おそらく関連あり	中等度	非重篤	減量	回復
					呼吸困難 (WORSENING SHORTNESS OF BREATH)	-	--	--	--	関連あるかもしれない	軽度	非重篤	不変	回復
					排尿困難 (DYSURIA)	6	203	203	3	関連なし	中等度	非重篤	不変	回復
					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
					頭痛 (HEADACHE)	4	3	3	1	おそらく関連あり	軽度	非重篤	不変	回復
					帯状疱疹 (SHINGLES)	4	3	3	104	関連なし	中等度	非重篤	不変	回復
					血液量増加症 (FLUID OVER LOAD)	6	73	73	40	関連なし	中等度	非重篤	不変	回復
					低酸素症 (WORSENING HYPOXIA WITHOUT OXYGEN)	6	65	65	2	関連なし	中等度	非重篤	不変	回復
					低酸素症 (WORSENING HYPOXIA)	6	190	190	7	関連なし	中等度	非重篤	不変	回復
					インフルエンザ (INFLUENZA A)	6	313	313	8	関連なし	重度	重篤	投与中止(再投与なし)	死亡

付表 2.7.6.3-3 死亡例における全有害事象一覧（安全性解析対象集団）（続き）

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
					鼻潰瘍 (ULCER LEFT NOSTRIL)	6	207	207	45	関連なし	軽度	非重篤	不変	回復
					悪心 (NAUSEA)	-	--	--	--	関連あるかもしれない	軽度	非重篤	不変	回復
					頚部痛 (NECK PAIN)	6	65	65	14	関連なし	中等度	非重篤	不変	回復
					末梢性浮腫 (WORSENING EDEMA BILATERAL LOWER EXTREMITIES)	6	66	66	13	関連なし	中等度	非重篤	不変	回復
					末梢性浮腫 (EDEMA BILATERAL LEGS AND FEET)	-	--	--	--	関連なし	軽度	非重篤	不変	回復したが後遺症あり
					四肢痛 (BILATERAL HEEL PAIN)	6	250	250	-	関連なし	軽度	非重篤	不変	軽快
					肺塞栓症 (BILATERAL PULMONARY EMBOLISM)	6	192	192	5	関連なし	中等度	重篤	不変	回復したが後遺症あり
					振戦 (WORSENING TREMORS)	6	208	208	-	関連なし	中等度	非重篤	不変	未回復
					尿路感染 (URINARY TRACT INFECTION)	6	203	203	11	関連なし	重度	重篤	不変	回復
					口腔咽頭痛 (SORE THROAT)	4	3	3	3	おそらく関連あり	軽度	非重篤	不変	回復
[redacted]		男性	[redacted]	白人	慢性呼吸不全 (CHRONIC HYPOXIC RESPIRATORY FAILURE)	-	--	--	--	関連なし	重度	重篤	投与中断(一時休薬)	死亡
					咳嗽 (COUGH)	15	72	72	-	関連あるかもしれない	軽度	非重篤	不変	未回復
					呼吸困難 (INCREASED SHORTNESS OF BREATH; WORSENING HYPOXIA)	12	37	37	-	関連なし	軽度	非重篤	用量増加	未回復
					疲労 (INCREASED CHRONIC FATIGUE)	-	--	--	--	関連あるかもしれない	中等度	非重篤	不変	未回復

付表 2.7.6.3-3 死亡例における全有害事象一覧（安全性解析対象集団）（続き）

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
					筋痙縮 (NOCTURNAL LEG CRAMPING AND CALF CRAMPING EXACERBATION)	-	--	--	--	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[redacted]	白人	上腹部痛 (STOMACHACHE)	15	337	337	2	関連なし	軽度	非重篤	不変	回復
					無力症 (WEAKNESS)	7	15	15	1	関連なし	軽度	非重篤	不変	回復
					背部痛 (BACK PAIN)	15	206	206	-	関連なし	軽度	非重篤	不変	未回復
					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
					浮動性めまい (DIZZINESS)	7	15	15	1	関連なし	軽度	非重篤	不変	回復
					労作性呼吸困難 (INCREASED DYSPNEA DURING 6MWT)	-	--	--	--	関連なし	軽度	非重篤	不変	未回復
					高カリウム血症 (HYPERKALEMIA)	15	338	338	-	関連なし	重度	非重篤	投与中止(再投与なし)	未回復
					肺炎 (PNEUMONIA)	15	125	125	7	関連なし	中等度	非重篤	不変	回復したが後遺症あり
					呼吸不全 (RESPIRATORY FAILURE)	15	337	337	26	関連なし	重度	重篤	投与中止(再投与なし)	死亡
					アレルギー性鼻炎 (ALLERGIC RHINITIS)	-	--	--	--	関連なし	中等度	非重篤	不変	未回復
					咽喉刺激感 (THROAT IRRITATION)	3	2	2	-	おそらく関連あり	軽度	非重篤	不変	未回復
					尿路感染 (UTI - URINARY TRACT INFECTION)	15	337	337	-	関連なし	重度	重篤	投与中止(再投与なし)	未回復
					体重減少 (WEIGHT LOSS)	-	--	--	--	関連なし	中等度	非重篤	不変	回復

付表 2.7.6.3-3 死亡例における全有害事象一覧（安全性解析対象集団）（続き）

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
					食欲減退 (ANOREXIA)	3	1	1	-	関連なし	中等度	非重篤	不変	回復
					急性腎障害 (ACUTE KIDNEY INJURY)	-	-	-	-	関連なし	重度	非重篤	該当せず	未回復
	[redacted]	男性	3[redacted]	白人	腹部膨満 (BLOATING)	-	-	-	-	関連あるかもしれない	軽度	非重篤	不変	未回復
					急性肝不全 (ACUTE LIVER FAILURE)	-	546	546	-	関連なし	重度	重篤	不変	未回復
					急性呼吸不全 (ACUTE HYPOXIC RESPIRATORY FAILURE)	15	163	163	10	関連なし	重度	重篤	不変	回復
					急性呼吸不全 (ACUTE HYPOXEMIC RESPIRATORY FAILURE)	-	546	546	-	関連なし	重度	重篤	該当せず	未回復
					関節痛 (KNEE PAIN)	7	52	52	202	関連あるかもしれない	軽度	非重篤	不変	回復
					無力症 (INCREASED WEAKNESS)	-	--	--	--	関連あるかもしれない	軽度	非重篤	不変	軽快
					心房粗動 (ATRIAL FLUTTER)	-	546	546	-	関連なし	中等度	非重篤	不変	未回復
					心停止 (PEA ASYSTOLIC CARDIAC ARREST)	-	547	547	1	関連なし	重度	重篤	該当せず	回復
					胸痛 (CHEST PAIN)	3	1	1	253	おそらく関連あり	軽度	非重篤	不変	回復
					胸痛 (CHEST PAIN)	15	391	391	1	関連なし	軽度	非重篤	不変	回復
					咳嗽 (COUGH)	-	--	--	--	関連あるかもしれない	中等度	非重篤	不変	未回復
					糖尿病 (DIABETES MELLITUS)	15	394	394	29	関連なし	中等度	非重篤	不変	回復
					下痢 (DIARRHEA)	15	171	171	1	関連なし	軽度	非重篤	不変	回復

付表 2.7.6.3-3 死亡例における全有害事象一覧（安全性解析対象集団）（続き）

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
					浮動性めまい (LIGHTHEADEDNESS)	7	53	53	-	関連あるかもしれない	軽度	非重篤	不変	未回復
					浮動性めまい (DIZZINESS)	15	394	394	3	関連なし	軽度	非重篤	不変	回復
					咽喉乾燥 (DRY THROAT)	-	--	--	--	関連あるかもしれない	軽度	非重篤	不変	未回復
					労作性呼吸困難 (INCREASED SHORTNESS OF BREATH ON EXERTION)	15	367	367	-	関連なし	軽度	非重篤	不変	未回復
					労作性呼吸困難 (WORSENING DYSPNEA ON EXERTION)	15	367	367	-	関連なし	軽度	非重篤	不変	未回復
					紅斑 (REDNESS ON FACE & CHEST)	-	--	--	--	関連なし	軽度	非重篤	不変	未回復
					疲労 (FATIGUE)	-	--	--	--	関連なし	軽度	非重篤	不変	未回復
					胃食道逆流性疾患 (GASTROINTESTINAL REFLUX)	-	-	-	-	関連あるかもしれない	軽度	非重篤	不変	未回復
					頭痛 (HEADACHE)	15	163	163	5	関連なし	軽度	非重篤	不変	回復
					頭痛 (HEADACHES)	15	367	367	1	関連なし	軽度	非重篤	不変	回復
					頭痛 (HEADACHE)	15	427	427	1	関連なし	中等度	非重篤	不変	回復
					乳酸アシドーシス (LACTIC ACIDOSIS)	-	546	546	-	関連なし	中等度	非重篤	不変	未回復
					鼻中隔穿孔 (NOSE PERFORATION DUE TO CANNULA)	15	473	473	-	関連なし	軽度	非重篤	不変	軽快
					上咽頭炎 (COLD)	13	71	71	-	関連なし	軽度	非重篤	不変	回復

付表 2.7.6.3-3 死亡例における全有害事象一覧（安全性解析対象集団）（続き）

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
					末梢性浮腫 (LOWER LEG EXTREMITIES EDEMA)	-	--	--	--	関連あるかもしれない	軽度	非重篤	不変	未回復
					末梢性浮腫 (BILATERAL LEG EDEMA)	15	424	424	-	関連なし	軽度	非重篤	不変	未回復
					四肢痛 (LEG PAIN)	12	29	29	225	関連なし	軽度	非重篤	不変	回復
					四肢痛 (LEG PAIN ON EXERTION)	15	358	358	-	関連なし	軽度	非重篤	不変	未回復
					顎痛 (JAW PAIN)	13	33	33	13	関連あるかもしれない	軽度	非重篤	不変	回復
					肺炎 (PNEUMONIA)	15	544	544	4	関連なし	重度	重篤	投与中断 (一時休薬)	死亡
					失神寸前の状態 (PRE-SYNCOPE)	15	198	198	1	関連なし	軽度	非重篤	不変	回復
					湿性咳嗽 (INCREASED PHLEGM)	-	--	--	--	関連あるかもしれない	軽度	非重篤	不変	未回復
					呼吸窮迫 (RESPIRATORY DISTRESS)	15	406	406	4	関連なし	重度	重篤	投与中断 (一時休薬)	回復
					敗血症性ショック (SEPTIC SHOCK)	-	547	547	-	関連なし	重度	重篤	不変	未回復
					顔面腫脹 (SWELLING OF THE FACE)	3	1	1	29	おそらく関連あり	軽度	非重篤	不変	回復
					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
					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

付表 2.7.6.3-3 死亡例における全有害事象一覧（安全性解析対象集団）（続き）

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
					抜歯 (EXTRACTION OF TEETH)	15	380	380	1	関連なし	中等度	非重篤	不変	回復
					抜歯 (DENTAL EXTRACTION)	15	435	435	1	関連なし	中等度	非重篤	不変	回復
					口腔咽頭痛 (THROAT PAIN)	3	1	1	-	関連あるかもしれない	軽度	非重篤	不変	未回復
					急性腎障害 (ACUTE KIDNEY INJURY)	-	546	546	-	関連なし	重度	重篤	不変	未回復
					ニューモシスチス・イロベチイ肺炎 (PNEUMOCYSTIS PNEUMONIA)	15	163	163	10	関連なし	軽度	非重篤	不変	回復
[redacted]		女性	7[redacted]	白人	腹痛 (ABDOMINAL PAIN)	4	3	3	1	関連あるかもしれない	軽度	非重篤	投与中断(一時休薬)	回復
					不安 (INCREASED ANXIETY)	-	--	--	--	関連なし	軽度	非重篤	不変	未回復
					無力症 (WEAKNESS)	4	3	3	1	関連あるかもしれない	軽度	非重篤	投与中断(一時休薬)	回復
					背部痛 (BACK PAIN)	4	3	3	1	関連あるかもしれない	軽度	非重篤	投与中断(一時休薬)	回復
					胸痛 (CHEST PAIN)	3	1	1	4	関連あるかもしれない	中等度	非重篤	不変	回復
					咳嗽 (DRY COUGH)	-	--	--	--	関連あるかもしれない	軽度	非重篤	不変	未回復
					下痢 (DIARRHEA)	-	--	--	--	関連あるかもしれない	軽度	非重篤	不変	未回復
					浮動性めまい (DIZZINESS)	-	--	--	--	関連あるかもしれない	軽度	非重篤	不変	未回復
					呼吸困難 (SHORTNESS OF BREATH)	3	1	1	-	関連あるかもしれない	中等度	非重篤	不変	未回復

付表 2.7.6.3-3 死亡例における全有害事象一覧（安全性解析対象集団）（続き）

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
					脳症 (ACUTEENCEPHALOPATHY CAUSING ALTERED MENTAL STATUS.)	0	21	21	-	関連なし	中等度	重篤	投与中止 (再投与なし)	未回復
					頭痛 (HEADACHES)	0	21	21	15	関連あるかもしれない	軽度	非重篤	不変	回復
					高カリウム血症 (HYPERKALEMIA)	3	2	2	2	関連あるかもしれない	軽度	非重篤	不変	回復
					悪心 (NAUSEA)	-	--	--	--	関連あるかもしれない	軽度	非重篤	不変	未回復
					肺炎 (PNEUMONIA)	-	64	64	8	関連あるかもしれない	重度	重篤	不変	回復
					湿性咳嗽 (COUGH WITH SPUTUM)	-	--	--	--	関連あるかもしれない	軽度	非重篤	不変	未回復
					咽喉刺激感 (THROAT IRRITATION)	3	1	1	35	関連あるかもしれない	軽度	非重篤	不変	回復
					筋骨格系胸痛 (INTERMITTENT POSTERIOR LOWER RIB CAGE PAIN WITH EXCRETION)	-	--	--	--	関連なし	中等度	非重篤	不変	未回復
					創傷 (LEFT ELBOW WOUND)	3	31	31	-	関連なし	軽度	非重篤	不変	未回復
					ブドウ球菌感染 (MRSA OF THE NARES)	-	65	65	5	関連なし	軽度	非重篤	不変	回復
					食欲減退 (DECREASED APPETITE)	0	21	21	-	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[redacted]	白人	上腹部痛 (EPIGASTRIC PAIN)	4	16	16	-	関連あるかもしれない	軽度	非重篤	不変	未回復
					血中クレアチニン増加 (ELEVATED CREATININE)	-	--	--	--	関連あるかもしれない	中等度	重篤	不変	未回復
					血中尿素増加 (ELEVATED UREA NITROGEN)	3	1	1	-	関連あるかもしれない	中等度	非重篤	不変	未回復

付表 2.7.6.3-3 死亡例における全有害事象一覧（安全性解析対象集団）（続き）

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
					咳嗽 (CHEST PAIN WITH COUGH)	5	41	41	-	関連あるかもしれない	軽度	非重篤	不変	未回復
					下痢 (DIARRHEA)	-	--	--	--	関連あるかもしれない	軽度	非重篤	不変	未回復
					憩室炎 (DIVERTICULITIS)	-	68	68	-	関連なし	軽度	非重篤	不変	未回復
					浮動性めまい (DIZZINESS)	4	10	10	-	関連あるかもしれない	中等度	非重篤	不変	未回復
					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
					労作性呼吸困難 (DYSPNEA ON EXERTION)	-	--	--	--	関連あるかもしれない	中等度	非重篤	減量	未回復
					鼓腸 (FLATULENCE)	-	--	--	--	関連なし	軽度	非重篤	不変	未回復
					血液量増加症 (HYPERVOLEMIA)	3	2	2	-	関連あるかもしれない	重度	重篤	減量	未回復
					末梢性浮腫 (BILATERAL ANKLE ENDEMA)	-	--	--	--	関連あるかもしれない	中等度	非重篤	減量	未回復
[redacted]		男性	8[redacted]	白人	運動失調 (ATAXIA)	4	8	8	4	関連なし	中等度	非重篤	不変	回復したが後遺症あり
					胸痛 (LOCALIZED LEFT SIDED CHEST PAIN)	6	74	74	-	関連あるかもしれない	中等度	非重篤	投与中止(再投与なし)	未回復
					咳嗽 (COUGH)	-	--	--	--	おそらく関連あり	軽度	非重篤	不変	軽快
					頭痛 (INTRACTABLE HEADACHE)	4	8	8	1	関連あるかもしれない	中等度	非重篤	不変	回復
					低酸素症 (HYPOXEMIA)	6	79	79	-	関連あるかもしれない	中等度	非重篤	投与中止(再投与なし)	未回復

付表 2.7.6.3-3 死亡例における全有害事象一覧（安全性解析対象集団）（続き）

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
					間質性肺疾患 (WORSENING INTERSTITIAL LUNG DISEASE)	6	67	67	16	関連あるかもしれない	重度	重篤	投与中止(再投与なし)	死亡
					筋骨格痛 (GENERALIZED MUSCULOSKELETAL PAIN)	-	--	--	--	関連あるかもしれない	中等度	非重篤	減量	軽快
					湿性咳嗽 (PRODUCTIVE COUGH)	6	74	74	-	関連あるかもしれない	中等度	非重篤	投与中止(再投与なし)	未回復
					虚血性脳卒中 (ACUTE ISCHEMIC STROKE)	4	8	8	4	関連なし	重度	重篤	不変	回復したが後遺症あり
					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 (ELEVATED NTPROBNP)	-	--	--	--	関連あるかもしれない	軽度	非重篤	不変	未回復
	[redacted]	男性	8[redacted]	白人	味覚消失 (LOSS OF TASTE)	15	497	497	-	関連なし	軽度	非重篤	不変	未回復
					アラニンアミノトランスフェラーゼ増加 (ELEVATED ALT)	15	497	497	80	関連なし	軽度	非重篤	不変	回復
					アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加 (ELEVATED AST)	15	497	497	80	関連なし	軽度	非重篤	不変	回復
					背部痛 (BACK PAIN)	15	251	251	-	関連なし	軽度	非重篤	不変	未回復
					水疱 (BLISTER ON L FOOT)	-	--	--	--	関連なし	軽度	非重篤	不変	回復
					便秘 (CONSTIPATION)	15	545	545	-	関連なし	軽度	非重篤	不変	未回復
					咳嗽 (COUGH, BECOMING MORE FREQUENT)	4	6	6	-	関連あるかもしれない	軽度	非重篤	不変	未回復
					下痢 (DIARRHEA)	15	251	251	2	関連あるかもしれない	軽度	非重篤	不変	回復
					皮膚乾燥 (WORSENING OF DRY SKIN)	15	83	83	-	関連なし	軽度	非重篤	不変	未回復

付表 2.7.6.3-3 死亡例における全有害事象一覧（安全性解析対象集団）（続き）

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
					呼吸困難 (INCREASING SHORTNESS OF BREATH)	15	83	83	-	関連あるかもしれない	軽度	非重篤	不変	未回復
					耳感染 (L EAR INFECTION)	15	192	192	35	関連なし	軽度	非重篤	不変	回復
					耳痛 (L EAR PAIN)	15	279	279	71	関連なし	軽度	非重篤	不変	回復
					鼻出血 (BLOOD IN NASAL MUCUS)	15	349	349	-	関連なし	軽度	非重篤	不変	未回復
					転倒 (FALL (FROM BED))	15	483	483	1	関連なし	軽度	非重篤	不変	回復
					側腹部痛 (WORSENING OF PAIN ON SIDE/RIB CAGE WHEN LAYING ON SIDE)	15	83	83	9	関連なし	軽度	非重篤	不変	回復
					心拍数増加 (INCREASED HEART RATE)	15	193	193	3	関連なし	軽度	非重篤	不変	回復
					関節脱臼 (R KNEE POPPED)	14	35	35	22	関連なし	軽度	非重篤	不変	回復
					筋力低下 (LEG WEAKNESS)	15	83	83	267	関連なし	軽度	非重篤	不変	回復
					酸素飽和度低下 (LOW OXYGEN SAT)	15	667	667	1	関連なし	中等度	非重篤	不変	回復
					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
					乾癬 (EXACERBATION OF PSORIASIS ON SCALP)	14	34	34	-	関連なし	軽度	非重篤	不変	未回復
					鼻漏 (RUNNY NOSE, WORSENING)	15	71	71	-	関連なし	軽度	非重篤	不変	未回復
					くしゃみ (SNEEZING A LOT)	15	106	106	13	関連なし	軽度	非重篤	不変	回復

付表 2.7.6.3-3 死亡例における全有害事象一覧（安全性解析対象集団）（続き）

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
					腫脹 (SWELLING ON R SIDE/RIB CAGE AREA)	15	277	277	-	関連なし	軽度	非重篤	不変	未回復
					体重減少 (WEIGHT LOSS)	15	349	349	-	関連なし	軽度	非重篤	不変	未回復
					末梢腫脹 (SWELLING IN BOTH LEGS)	-	--	--	--	関連なし	軽度	非重篤	不変	未回復
					ほてり (HOT FLASH EPISODE)	15	512	512	60	関連なし	軽度	非重篤	不変	回復
					気腫合併肺線維症 (COMBINED PULMONARY FIBROSIS EMPHYSEMA SYNDROME)	-	763	763	1	関連なし	重度	重篤	不変	死亡
	[redacted]	男性	8	白人	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加 (ELEVATED ALT SGPT)	-	--	--	--	関連なし	軽度	非重篤	不変	未回復
					アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加 (ELEVATED AST SGOT)	-	--	--	--	関連なし	軽度	非重篤	不変	未回復
					血中ビリルビン増加 (ELEVATED TOTAL BILI)	-	--	--	--	関連なし	軽度	非重篤	不変	未回復
					心停止 (CARDIAC ARREST)	15	219	219	1	関連なし	重度	重篤	投与中止(再投与なし)	死亡
					咳嗽 (COUGH)	12	31	31	4	関連あるかもしれない	軽度	非重篤	不変	回復
					活動性低下 (WALKING LESS)	-	--	--	--	関連なし	軽度	非重篤	不変	回復
					呼吸困難 (SHORTNESS OF BREATH)	12	29	29	1	関連なし	軽度	非重篤	不変	回復
					呼吸困難 (SHORTNESS OF BREATH)	15	78	78	-	関連なし	軽度	非重篤	不変	未回復
					呼吸困難 (INCREASED DYSPNEA)	15	172	172	-	関連なし	軽度	非重篤	不変	未回復

付表 2.7.6.3-3 死亡例における全有害事象一覧（安全性解析対象集団）（続き）

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
					疲労 (INCREASED FATIGUE)	15	172	172	-	関連なし	軽度	非重篤	不変	未回復
					不眠症 (UNABLE TO SLEEP)	-	--	--	--	関連なし	軽度	非重篤	不変	回復
					右室不全 (WORSENING RIGHT HEART FAILURE)	15	179	179	-	関連なし	中等度	重篤	不変	未回復
					尿路感染 (URINARY TRACT INFECTION)	-	--	--	--	関連なし	軽度	非重篤	不変	回復
					末梢腫脹 (LEG SWELLING)	-	--	--	--	関連なし	中等度	非重篤	不変	回復
					血中アルカリホスファターゼ増加 (ELEVATED ALK PHOS)	-	--	--	--	関連なし	軽度	非重篤	不変	未回復
					食欲減退 (DECREASE IN APPETITE)	-	--	--	--	関連なし	軽度	非重篤	不変	回復
					睡眠の質低下 (REDUCED SLEEP QUALITY)	15	172	172	-	関連なし	軽度	非重篤	不変	未回復
					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 (ELEVATED NT PRO-BNP)	-	--	--	--	関連なし	重度	非重篤	不変	未回復
[redacted]		男性	7[redacted]	黒人またはアフリカ系アメリカ人	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加 (ELEVATED ALT)	15	344	344	29	関連なし	軽度	非重篤	不変	回復
					アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加 (ELEVATED AST)	15	344	344	29	関連なし	軽度	非重篤	不変	回復
					気管支炎 (BRONCHITIS)	0	65	65	7	関連なし	中等度	非重篤	不変	回復
					咳嗽 (DRY COUGH)	5	16	16	-	関連あるかもしれない	軽度	非重篤	不変	未回復
					咳嗽 (ACUTE ON CHRONIC COUGH)	15	302	302	-	関連なし	軽度	非重篤	不変	未回復

付表 2.7.6.3-3 死亡例における全有害事象一覧（安全性解析対象集団）（続き）

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
					呼吸困難 (INCREASED SHORTNESS OF BREATH)	5	16	16	20	関連あるかもしれない	中等度	非重篤	不変	回復
					呼吸困難 (INCREASED SHORTNESS OF BREATH)	13	86	86	-	関連なし	中等度	非重篤	不変	未回復
					呼吸困難 (INCREASED SHORTNESS OF BREATH)	-	506	506	-	関連なし	軽度	非重篤	該当せず	未回復
					心拍数増加 (INCREASED HEART RATE)	5	16	16	-	関連あるかもしれない	中等度	非重篤	不変	未回復
					末梢性浮腫 (BILATERAL PERIPHERAL EDEMA)	-	474	474	-	関連なし	中等度	非重篤	該当せず	未回復
					肺炎 (COMMUNITY ACQUIRED PNEUMONIA)	-	436	436	14	関連なし	重度	重篤	該当せず	回復
					敗血症 (SEPSIS)	-	436	436	14	関連なし	重度	重篤	該当せず	回復
					頻脈 (TACHYCRDIA)	0	114	114	-	関連あるかもしれない	中等度	非重篤	投与中断(一時休薬)	未回復
					頻脈 (TACYCARDIA)	-	514	514	-	関連なし	軽度	非重篤	該当せず	未回復
					咽喉刺激感 (THROAT IRRITATION)	5	16	16	-	関連あるかもしれない	軽度	非重篤	不変	未回復
					中枢神経系病変 (LEFT UPPER LOBE LESION)	-	523	523	-	関連なし	中等度	非重篤	該当せず	未回復
					肺の悪性新生物 (LUNG CANCER)	-	523	523	16	関連なし	重度	重篤	該当せず	死亡
					副鼻腔手術 (INCREASED NASAL DRAINAGE)	-	472	472	-	関連なし	軽度	非重篤	該当せず	未回復
					口腔咽頭痛 (SORE THROAT)	15	369	369	-	関連なし	軽度	非重篤	不変	未回復

付表 2.7.6.3-3 死亡例における全有害事象一覧（安全性解析対象集団）（続き）

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
					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(ELEVATED NT-PRO-BNP)	15	344	344	-	関連なし	中等度	非重篤	不変	未回復
	[redacted]	男性	8[redacted]	白人	胸痛(CHEST PAIN)	9	20	20	1	関連あるかもしれない	中等度	非重篤	不変	回復
					慢性呼吸不全(CHRONIC HYPOXEMIC RESPIRATORY FAILURE)	-	34	34	5	関連なし	重度	重篤	該当せず	死亡
					呼吸困難(INCREASED DYSPNEA)	-	--	--	--	関連あるかもしれない	重度	非重篤	不変	未回復
					尿路感染(SUSPECTED URINARY TRACT INFECTION)	12	30	30	-	関連あるかもしれない	軽度	非重篤	投与中止(再投与なし)	軽快
					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(ELEVATED NT-PROBNP)	-	--	--	--	関連なし	中等度	非重篤	不変	未回復
	[redacted]	男性	7[redacted]	黒人またはアフリカ系アメリカ人	関節痛(BILATERAL HIP PAIN)	-	--	--	--	関連なし	中等度	非重篤	不変	軽快
					関節痛(KNEE PAIN)	15	254	254	-	関連なし	軽度	非重篤	不変	未回復
					靭帯捻挫(SPRAINED ANKLE)	15	132	132	-	関連なし	軽度	非重篤	不変	未回復
					呼吸不全(DEATH DUE TO RESPIRATORY FAILURE)	-	550	550	1	関連なし	重度	重篤	該当せず	死亡
					血小板数増加(ELEVATED PLATELET COUNT)	14	105	105	-	関連なし	軽度	非重篤	不変	未回復
	[redacted]	女性	7[redacted]	白人	急性呼吸不全(ACUTE RESPIRATORY FAILURE)	-	216	216	108	関連なし	重度	重篤	該当せず	死亡
					血中カリウム異常(ABNORMAL POTASSIUM)	3	1	1	34	関連なし	軽度	非重篤	不変	回復
					気管支炎(BRONCHITIS)	12	96	96	-	関連なし	中等度	非重篤	不変	未回復

付表 2.7.6.3-3 死亡例における全有害事象一覧（安全性解析対象集団）（続き）

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
					心停止 (CARDIAC ARREST)	-	323	323	1	関連なし	重度	重篤	該当せず	死亡
					心筋症 (NONISCHEMIC CARDIOMYOPATHY)	-	--	--	--	関連なし	軽度	非重篤	不変	未回復
					咳嗽 (COUGH)	-	--	--	--	関連なし	軽度	非重篤	不変	未回復
					褥瘡性潰瘍 (DECUBITUS ULCER)	-	--	--	--	関連なし	軽度	非重篤	不変	未回復
					浮動性めまい (DIZZINESS)	-	--	--	--	関連なし	軽度	非重篤	不変	未回復
					呼吸困難 (INCREASE SHORTNESS OF BREATH)	-	--	--	--	関連なし	軽度	非重篤	不変	未回復
					頭痛 (HEADACHE)	-	--	--	--	関連なし	軽度	非重篤	不変	未回復
					鼻閉 (NASAL CONGESTION)	9	42	42	-	関連なし	中等度	非重篤	不変	未回復
					悪心 (WORSENING OF NAUSEA)	-	--	--	--	関連あるかもしれない	軽度	非重篤	不変	未回復
					肺炎 (PNEUMONIA)	-	216	216	4	関連なし	重度	重篤	該当せず	回復
					肺炎 (PNEUMONIA)	-	308	308	8	関連なし	重度	重篤	該当せず	回復
					肺高血圧症 (WORSENING PULMONARY ATRIAL HYPERTENSION)	3	1	1	-	関連なし	中等度	非重篤	用量増加	未回復
					敗血症性ショック (SEPTIC SHOCK)	-	323	323	-	関連なし	重度	重篤	該当せず	未回復
					副鼻腔炎 (SINUSITIS)	12	92	92	-	関連なし	中等度	非重篤	不変	未回復

付表 2.7.6.3-3 死亡例における全有害事象一覧（安全性解析対象集団）（続き）

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
					尿路感染 (ACUTE UTI)	-	323	323	-	関連なし	重度	重篤	該当せず	未回復
					栄養障害 (PROTEIN CALORIE MALNUTRITION)	-	216	216	-	関連なし	軽度	非重篤	該当せず	未回復
					口腔咽頭痛 (SORE THROAT)	12	62	62	232	関連なし	軽度	非重篤	不変	回復
	[redacted]	男性	6[redacted]	白人	胆石症 (GALLBLADDER STONE)	9	91	91	2	関連なし	軽度	非重篤	不変	回復
					咳嗽 (COUGH)	4	25	25	50	関連なし	軽度	非重篤	不変	回復
					肺線維症 (PULMONARY FIBROSIS)	-	--	--	--	関連なし	重度	重篤	不変	死亡
					肺高血圧症 (PROGRESSION OF PH)	9	123	123	-	関連なし	重度	非重篤	不変	未回復
					発疹 (RASH)	9	284	284	3	関連なし	軽度	非重篤	不変	回復
					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 (ELEVATED PRO BNP)	-	--	--	--	関連あるかもしれない	軽度	非重篤	不変	未回復

用語辞書：MedDRA/J Ver.26.0

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

--：RIN-PH-202 試験の投与開始前に発現した有害事象の場合

Source：資料番号 5.3.5.3.1 LAE111 を改変

付表 2.7.6.3-4 重篤な有害事象発現例における全有害事象一覧（安全性解析対象集団）

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[redacted]	黒人またはアフリカ系アメリカ人	気管支炎 (BRONCHITIS)	12	90	203	13	関連なし	軽度	非重篤	不変	回復
					急性心不全 (ACUTE ON CHRONIC HEART FAILURE)	12	289	402	11	関連なし	中等度	重篤	不変	回復
					急性心不全 (ACUTE ON CHRONIC RIGHT HEART FAILURE)	12	351	464	9	関連なし	中等度	重篤	不変	回復
					急性心不全 (ACUTE ON CHRONIC HEART FAILURE)	12	446	559	8	関連なし	中等度	重篤	投与中断 (一時休薬)	回復
					急性心不全 (ACUTE ON CHRONIC RIGHT HEART FAILURE)	0	472	585	7	関連なし	中等度	重篤	不変	回復
					急性心不全 (ACUTE ON CHRONIC RIGHT HEART FAILURE)	-	622	735	8	関連なし	中等度	重篤	該当せず	回復
					うっ血性心不全 (ACUTE ON CHRONIC COMBINED DIASTOLIC AND RV HEART FAILURE)	11	38	151	6	関連なし	中等度	重篤	不変	回復
					咳嗽 (WORSENING COUGH)	12	154	267	9	関連なし	軽度	非重篤	不変	回復
					痛風性関節炎 (ACUTE GOUTY ARTHRITIS)	0	208	321	5	関連なし	中等度	重篤	不変	回復
					高ビリルビン血症 (HYPERBILIRUBINEMIA)	12	163	276	81	関連なし	軽度	非重篤	不変	回復
					血液量増加症 (HYPERVOLEMIA)	-	--	--	--	関連なし	軽度	非重篤	不変	未回復
					低カリウム血症 (HYPOKALEMIA)	12	96	209	-	関連なし	軽度	非重篤	不変	未回復
					低カリウム血症 (HYOPKALEMIA)	12	579	692	2	関連なし	中等度	重篤	不変	回復
					低血圧 (HYPOTENSION)	12	579	692	23	関連なし	軽度	非重篤	不変	回復

付表 2.7.6.3-4 重篤な有害事象発現例における全有害事象一覧（安全性解析対象集団）（続き）

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
					筋力低下 (RIGHT KNEE WEAKNESS)	6	461	574	-	関連なし	軽度	非重篤	不変	未回復
					肺炎 (COMMUNITY ACQUIRED PNEUMONIA)	0	104	217	7	関連なし	中等度	非重篤	不変	回復
					肺炎 (COMMUNITY ACQUIRED PNEMONIA)	12	243	356	5	関連なし	中等度	重篤	不変	回復
					肺炎 (COMMUNITY ACQUIRED PNEUMONIA)	12	563	676	9	関連なし	中等度	非重篤	不変	回復
					肺炎 (HOSPITAL ACQUIRED PNEUMONIA)	12	579	692	23	関連なし	中等度	重篤	不変	回復
					肺高血圧症 (SEVERE PULMONARY HYPERTENSION)	-	642	755	3	関連なし	中等度	重篤	該当せず	回復
					右室不全 (WORSENING CHRONIC RIGHT SIDED HEART FAILURE)	12	96	209	-	関連なし	中等度	非重篤	不変	未回復
					失神 (SYNCOPE)	12	559	672	13	関連なし	中等度	重篤	不変	回復
					白血球数増加 (ELEVATED WHITE BLOOD CELL COUNT)	12	163	276	-	関連なし	軽度	非重篤	不変	未回復
					急性左室不全 (ACUTE ON CHRONIC DIASTOLIC HEART FAILURE)	0	104	217	7	関連なし	中等度	重篤	不変	回復
					慢性腎臓病 (CHRONIC KIDNEY DISEASE)	12	261	374	-	関連なし	軽度	非重篤	不変	未回復
					急性腎障害 (ACUTE ON CHRONIC KIDNEY FAILURE)	12	331	444	4	関連なし	中等度	重篤	不変	回復
[redacted]		男性	6[redacted]	白人	腹部不快感 (UPSET STOMACH)	-	--	--	--	関連なし	軽度	非重篤	不変	回復
					不安 (ANXIETY)	12	288	399	-	関連なし	中等度	非重篤	不変	未回復

付表 2.7.6.3-4 重篤な有害事象発現例における全有害事象一覧（安全性解析対象集団）（続き）

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
					胸部不快感 (CHEST TIGHTNESS)	0	262	373	2	関連あるかもしれない	中等度	非重篤	投与中断(一時休薬)	回復
					胸痛 (PAIN FEELING IN CHEST)	12	196	307	68	関連なし	中等度	非重篤	不変	回復
					咳嗽 (COUGH)	-	--	--	--	関連あるかもしれない	軽度	非重篤	不変	未回復
					下痢 (DIARRHEA)	5	46	157	4	関連なし	中等度	非重篤	不変	回復
					浮動性めまい (DIZZINESS)	5	77	188	1	関連あるかもしれない	中等度	非重篤	不変	回復
					浮動性めまい (LIGHTHEADEDNESS)	5	77	188	1	関連あるかもしれない	中等度	非重篤	不変	回復
					呼吸困難 (PROLONGED SHORTNESS OF BREATH)	10	117	228	2	関連あるかもしれない	中等度	非重篤	不変	回復
					不眠症 (INSOMNIA)	12	288	399	-	関連なし	中等度	非重篤	不変	未回復
					間質性肺疾患 (PROGRESSION OF INTERSTITIAL LUNG DISEASE)	12	525	636	1	関連なし	重度	重篤	不変	死亡
					鼻閉 (STUFFED CLOGGED NOSE)	12	319	430	-	関連なし	中等度	非重篤	不変	未回復
					上咽頭炎 (COMMON COLD (CHEST))	5	36	147	19	関連なし	中等度	非重篤	不変	回復
					上咽頭炎 (COMMON COLD)	12	428	539	65	関連なし	軽度	非重篤	不変	回復
					酸素飽和度低下 (DESATURATING DURING 6MWT)	-	--	--	--	関連あるかもしれない	中等度	非重篤	不変	軽快
					副鼻腔うっ血 (SINUS CONGESTION WITH PAIN)	-	--	--	--	関連なし	中等度	非重篤	不変	回復

付表 2.7.6.3-4 重篤な有害事象発現例における全有害事象一覧（安全性解析対象集団）（続き）

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
					副鼻腔炎 (SINUS INFECTION VIRAL)	0	58	169	36	関連なし	中等度	非重篤	不変	回復
					失神 (FAINTED)	12	339	450	1	関連なし	重度	非重篤	不変	回復
					上気道感染 (UPPER RESPIRATORY INFECTION)	12	237	348	25	関連なし	中等度	非重篤	不変	回復
					末梢腫脹 (INCREASED LEG SWELLING)	-	--	--	--	関連なし	軽度	非重篤	不変	未回復
					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 (INCREASE PRO-BNP)	5	77	188	-	関連なし	中等度	非重篤	不変	未回復
					酸素療法 (INCREASE OXYGEN NEED AT REST)	12	339	450	-	関連あるかもしれない	中等度	非重篤	不変	未回復
	[redacted]	女性	4	黒人またはアフリカ系アメリカ人	急性肺性心 (ACUTE ON CHRONIC COR PULMONALE)	5	30	165	14	関連なし	中等度	重篤	投与中止(再投与なし)	回復
					血液量増加症 (FLUID VOLUME OVERLOAD)	-	--	--	--	関連なし	軽度	非重篤	不変	回復
	[redacted]	男性	7	白人	血圧低下 (BLOOD PRESSURE DECREASE)	-	--	--	--	関連あるかもしれない	軽度	非重篤	不変	未回復
					胸痛 (BRIEF SHARP LEFT CHEST PAIN WHILE SLEEPING)	9	216	324	2	関連あるかもしれない	中等度	非重篤	不変	回復
					悪寒 (CHILLS)	8	46	154	1	関連あるかもしれない	中等度	非重篤	不変	回復
					咳嗽 (DRY COUGH)	-	--	--	--	おそらく関連あり	軽度	非重篤	不変	未回復
					口内乾燥 (DRY MOUTH)	-	--	--	--	関連あるかもしれない	中等度	非重篤	不変	未回復
					呼吸困難 (WORSENING DYSPNEA)	-	--	--	--	関連あるかもしれない	中等度	非重篤	投与中止(再投与なし)	未回復

付表 2.7.6.3-4 重篤な有害事象発現例における全有害事象一覧（安全性解析対象集団）（続き）

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
					転倒 (FALL)	9	133	241	1	関連なし	軽度	非重篤	不変	回復
					頭痛 (HEADACHE)	-	--	--	--	おそらく関連あり	中等度	非重篤	不変	未回復
					低酸素症 (HYPOXIA)	-	--	--	--	関連あるかもしれない	中等度	非重篤	不変	未回復
					食欲亢進 (INCREASED APPETITE)	3	1	109	19	関連なし	軽度	非重篤	不変	回復
					意識消失 (PASSED OUT AFTER CLIMBING STAIRS)	9	135	243	1	関連あるかもしれない	中等度	非重篤	不変	回復
					複合アレルギー (ALLERGIES)	-	--	--	--	関連あるかもしれない	中等度	非重篤	不変	未回復
					肺扁平上皮癌 (SQUAMOUS CELL LUNG CANCER)	-	309	417	-	関連なし	重度	重篤	該当せず	未回復
					咽喉刺激感 (THROAT IRRITATION)	-	--	--	--	おそらく関連あり	軽度	非重篤	不変	回復
					体重減少 (WEIGHT LOSS)	-	--	--	--	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	心房細動 (ATRIAL FIBBRILATION)	15	497	610	10	関連なし	重度	重篤	不変	回復
					うっ血性心不全 (CHF EXACERBATION)	15	497	610	10	関連なし	重度	重篤	不変	回復
					間擦疹 (INTERTRIGO)	15	497	610	24	関連なし	重度	重篤	不変	回復
					筋痙縮 (LEG CRAMPS)	15	337	450	1	関連なし	中等度	非重篤	不変	回復
	[redacted]	女性	7[redacted]	白人	血中ブドウ糖増加 (ELEVATED BLOOD SUGARS)	12	51	164	-	関連なし	中等度	非重篤	不変	未回復
					白内障 (CATARACTS)	-	-	-	-	関連なし	重度	非重篤	不変	回復

付表 2.7.6.3-4 重篤な有害事象発現例における全有害事象一覧（安全性解析対象集団）（続き）

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
					咳嗽 (COUGHING AFTER TREATMENT)	-	--	--	--	おそらく関連あり	中等度	非重篤	不変	軽快
					近親者の死 (GRIEVING OVER DEATH F GRANDSON)	-	--	--	--	関連なし	重度	非重篤	不変	未回復
					脱水 (DEHYDRATION)	12	72	185	21	関連なし	中等度	非重篤	不変	回復
					斑状出血 (ECCHYMOSIS ON LOWER EXTREMITIES)	-	--	--	--	関連なし	軽度	非重篤	不変	未回復
					疲労 (FATIGUE)	12	41	154	-	関連なし	中等度	非重篤	不変	未回復
					記憶障害 (FORGETFULNESS MEMORY IMPAIRMENT)	12	114	227	-	関連なし	中等度	非重篤	不変	未回復
					口腔内潰瘍形成 (MOUTH ULCERATIONS)	12	41	154	52	関連なし	中等度	非重篤	不変	回復
					悪心 (NAUSEA)	-	-	-	-	関連なし	中等度	非重篤	不変	未回復
					尿路感染 (URINARY TRACT INFECTION)	12	52	165	41	関連なし	中等度	非重篤	不変	回復
					霧視 (BLURRY VISION)	-	-	-	-	関連なし	中等度	非重篤	不変	回復
					嘔吐 (VOMITTING)	-	521	634	-	関連なし	中等度	重篤	該当せず	未回復
					体調不良 (MUSCULAR DECONDITIONING)	-	-	-	-	関連なし	重度	非重篤	不変	未回復
					無脈性電気活動 (PULSELESS ELECTRICAL ACTIVITY)	-	524	637	1	関連なし	重度	重篤	該当せず	死亡
	[redacted]	男性	7[redacted]	白人	急性呼吸不全 (ACUTE ON CHRONIC RESPIRATORY FAILURE WITH HYPOXIA)	12	575	688	13	関連なし	中等度	重篤	不変	回復
					狭心症 (ANGINA)	7	12	125	-	関連なし	中等度	非重篤	不変	軽快

付表 2.7.6.3-4 重篤な有害事象発現例における全有害事象一覧（安全性解析対象集団）（続き）

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
					血液量増加症 (FLUID OVERLOAD)	12	168	281	5	関連なし	軽度	非重篤	不変	回復
					呼吸不全 (RESPIRATORY FAILURE)	9	71	184	17	関連なし	中等度	重篤	不変	回復したが後遺症あり
					体重増加 (WEIGHT GAIN)	7	15	128	19	関連なし	中等度	非重篤	不変	回復
					四肢損傷 (RIGHT LEG INJURY)	12	473	586	3	関連なし	中等度	非重篤	不変	回復
					急性腎障害 (ACUTE KIDNEY INJURY)	9	33	146	-	関連なし	軽度	非重篤	不変	軽快
[redacted]		女性	6[redacted]	白人	心停止 (DEATH SECONDARY TO CARDIAC ARREST)	12	272	384	1	関連なし	重度	重篤	投与中止(再投与なし)	死亡
					胸部不快感 (CHEST HEAVINESS)	-	--	--	--	関連なし	軽度	非重篤	不変	未回復
					下痢 (WORSENING OF DIARRHEA)	-	--	--	--	おそらく関連あり	軽度	非重篤	不変	未回復
					頭痛 (HEADACHE)	-	--	--	--	おそらく関連あり	軽度	非重篤	不変	未回復
					不眠症 (INSOMNIA)	-	--	--	--	関連なし	軽度	非重篤	不変	未回復
					顎痛 (JAW ACHE)	-	--	--	--	関連なし	軽度	非重篤	不変	未回復
[redacted]		男性	6[redacted]	白人	背部痛 (INCREASED BACK PAIN)	-	--	--	--	関連なし	中等度	非重篤	不変	未回復
					血中重炭酸塩増加 (ELEVATED BICARB LEVEL)	-	--	--	--	関連なし	軽度	非重篤	不変	回復
					高カリウム血症 (HYPERKALEMIA)	12	25	141	1	関連なし	軽度	非重篤	不変	回復
					低ナトリウム血症 (HYPONATREMIA)	12	25	141	1	関連なし	軽度	非重篤	不変	回復

付表 2.7.6.3-4 重篤な有害事象発現例における全有害事象一覧（安全性解析対象集団）（続き）

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
					悪心 (NAUSEA)	12	14	130	1	関連あるかもしれない	軽度	非重篤	不変	回復
					肺炎 (PNUEMONIA)	12	25	141	10	関連なし	重度	重篤	不変	死亡
					湿性咳嗽 (PRODUCTIVE COUGH)	-	--	--	--	関連なし	軽度	非重篤	不変	未回復
					敗血症 (SEPSIS)	12	27	143	8	関連なし	重度	重篤	投与中止(再投与なし)	死亡
					副鼻腔うっ血 (SINUS CONGESTION)	-	--	--	--	関連なし	軽度	非重篤	不変	未回復
					嘔吐 (EMESIS)	12	29	145	1	関連なし	軽度	非重篤	不変	回復
					体重減少 (WORSENING WEIGHT LOSS)	12	22	138	-	関連なし	中等度	非重篤	不変	未回復
					白血球数増加 (ELEVATED WHITE BLOOD CELSS)	12	25	141	1	関連なし	軽度	非重篤	不変	回復
					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 (ELEVATED NT PRO BNP)	-	--	--	--	関連なし	中等度	非重篤	不変	未回復
[redacted]		女性	8[redacted]	白人	咳嗽 (COUGH)	-	--	--	--	おそらく関連あり	軽度	非重篤	不変	未回復
					浮動性めまい (LIGHTHEADEDNESS)	-	--	--	--	関連あるかもしれない	軽度	非重篤	不変	未回復
					呼吸困難 (INCREASED SHORTNESS OF BREATH)	9	261	378	-	関連なし	中等度	非重篤	不変	未回復
					疲労 (INCREASED FATIGUE)	-	--	--	--	関連なし	軽度	非重篤	不変	回復
					歩行障害 (UNSTEADY GAIT)	9	177	294	-	関連なし	軽度	非重篤	不変	未回復

付表 2.7.6.3-4 重篤な有害事象発現例における全有害事象一覧（安全性解析対象集団）（続き）

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
					頭痛 (HEADACHES)	-	--	--	--	関連あるかもしれない	軽度	非重篤	不変	未回復
					低血圧 (HYPOTENSION)	-	--	--	--	関連なし	軽度	非重篤	不変	回復
					悪心 (NAUSEA)	-	--	--	--	関連なし	軽度	非重篤	不変	回復
					呼吸不全 (HYPOXEMIC RESPIRATORY FAILURE)	-	338	455	1	関連なし	重度	重篤	投与中止(再投与なし)	死亡
	[redacted]	男性	7[redacted]	白人	急性呼吸不全 (ACUTE ON CHRONIC RESPIRATORY FAILURE)	-	88	200	1	関連なし	重度	重篤	投与中止(再投与なし)	死亡
	[redacted]	女性	5[redacted]	黒人またはアフリカ系アメリカ人	無力症 (WEAKNESS)	9	341	456	94	関連なし	軽度	非重篤	不変	回復
					咳嗽 (COUGH AFTER DRUG INHALATION)	-	--	--	--	おそらく関連あり	軽度	非重篤	不変	回復
					うつ病 (DEPRESSION)	12	164	279	-	関連なし	軽度	非重篤	不変	未回復
					下痢 (DIARRHEA)	9	320	435	5	関連あるかもしれない	軽度	非重篤	減量	回復
					呼吸不全 (HYPERCARBIC RESPIRATORY FAILURE)	0	260	375	10	関連なし	重度	重篤	投与中断(一時休薬)	回復
					右室不全 (DECOMPENSATED RIGHT VENTRICULAR FAILURE)	11	410	525	25	関連なし	重度	重篤	投与中止(再投与なし)	死亡
					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 (ELEVATED NT-PROBNP)	9	341	456	-	関連なし	軽度	非重篤	用量増加	未回復
	[redacted]	男性	7[redacted]	白人	骨癌 (BONE CANCER/LYTIC MAS IN RIGHT C2 WITH POTENTIAL METASTATIC DISEASE IN UPPER THORACIC SPINE)	-	-	-	-	関連なし	重度	重篤	不変	死亡

付表 2.7.6.3-4 重篤な有害事象発現例における全有害事象一覧（安全性解析対象集団）（続き）

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
					咳嗽 (COUGH)	-	--	--	--	おそらく関連あり	軽度	非重篤	不変	未回復
					消化不良 (HEARTBURN)	-	--	--	--	おそらく関連あり	中等度	非重篤	不変	未回復
					耳痛 (LEFT EAR ACHE)	-	--	--	--	関連あるかもしれない	軽度	非重篤	不変	軽快
					低酸素症 (HYPOXEMIA)	-	--	--	--	関連あるかもしれない	中等度	非重篤	不変	未回復
					鼠径ヘルニア (LEFT INQUINAL HERNIA)	-	--	--	--	関連なし	中等度	非重篤	不変	未回復
					頚部痛 (NECK PAIN)	15	96	211	-	関連あるかもしれない	中等度	非重篤	減量	未回復
					顎痛 (JAW PAIN)	15	96	211	-	関連あるかもしれない	中等度	非重篤	減量	未回復
					口腔咽頭痛 (SORE THROAT)	-	--	--	--	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]	アジア人	咳嗽 (PERSISTENT COUGH)	7	74	192	11	おそらく関連あり	軽度	非重篤	減量	回復
					インフルエンザ (INFLUENZA)	10	113	231	7	関連なし	重度	重篤	不変	回復
					肺炎 (PNEUMONIA)	10	113	231	7	関連なし	重度	重篤	投与中断(一時休薬)	回復
					敗血症 (SEVERE SEPSIS)	10	113	231	7	関連なし	重度	重篤	不変	回復
					気道うっ血 (CHEST CONGESTION)	-	-	-	-	関連なし	軽度	非重篤	不変	回復
					胃障害 (STOMACH PROBLEM)	7	74	192	11	おそらく関連あり	軽度	非重篤	減量	回復
					認知障害 (COGNITIVE IMPAIRMENT)	-	--	--	--	関連なし	軽度	非重篤	不変	未回復

付表 2.7.6.3-4 重篤な有害事象発現例における全有害事象一覧（安全性解析対象集団）（続き）

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
					口腔咽頭痛 (SORE THROAT)	11	429	547	22	関連なし	中等度	非重篤	投与中断 (一時休薬)	回復
	[redacted]	男性	6[redacted]	白人	咳嗽 (COUGH)	-	--	--	--	おそらく関連あり	軽度	非重篤	不変	未回復
					呼吸困難 (DYSPNEA)	12	176	290	-	関連なし	中等度	非重篤	不変	未回復
					間質性肺疾患 (DEATH DUE TO ILD PROGRESSION)	12	198	312	1	関連なし	重度	重篤	不変	死亡
					浮腫 (EDEMA)	-	--	--	--	関連なし	中等度	非重篤	不変	未回復
					右室不全 (RIGHT HEART FAILURE)	0	86	200	7	関連なし	重度	重篤	不変	回復
					咽喉刺激感 (RAW THROAT)	-	--	--	--	関連あるかもしれない	軽度	非重篤	不変	未回復
					体重減少 (WEIGHT LOSS)	-	-	-	-	関連なし	中等度	非重篤	不変	未回復
	[redacted]	女性	6[redacted]	アジア人	咳嗽 (COUGH)	-	--	--	--	おそらく関連あり	中等度	非重篤	不変	未回復
					転倒 (FALL)	-	-	-	-	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
					フルニエー壊疽 (FOURNIER'S GANGRENE)	-	-	-	-	関連なし	重度	重篤	不変	回復
					頚部痛 (NECK PAIN)	-	--	--	--	関連なし	中等度	非重篤	不変	未回復
					壊死性筋膜炎 (NECROTIZING FASCIITIS)	-	-	-	-	関連なし	重度	重篤	不変	回復
					頚椎骨折 (CERVICAL VERTEBRAL FRACTURE)	-	-	-	-	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
					ブドウ球菌性菌血症 (MRSA BACTEREMIA)	-	-	-	-	関連なし	重度	重篤	不変	回復

付表 2.7.6.3-4 重篤な有害事象発現例における全有害事象一覧（安全性解析対象集団）（続き）

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	下痢 (DIARRHEA)	10	465	572	15	関連なし	軽度	非重篤	不変	回復
					浮動性めまい (LIGHTHEADEDNESS)	10	303	410	4	関連なし	中等度	非重篤	不変	回復
					呼吸困難 (INCREASED SHORTNESS OF BREATH)	-	--	--	--	関連あるかもしれない	中等度	非重篤	減量	未回復
					疲労 (FATIGUE)	12	94	201	-	関連なし	中等度	非重篤	不変	軽快
					多汗症 (DIAPHORESIS EPISODE)	12	41	148	1	関連あるかもしれない	軽度	非重篤	不変	回復
					低酸素症 (HYPOXIA)	12	180	287	1	関連なし	中等度	非重篤	不変	回復
					間質性肺疾患 (ILD/PAH PROGRESSION)	10	282	389	20	関連なし	重度	重篤	減量	回復
					四肢痛 (LEG PAIN)	10	463	570	17	関連なし	軽度	非重篤	不変	回復
					失神寸前の状態 (VASOVAGAL EPISODE)	-	-	-	-	関連あるかもしれない	軽度	非重篤	減量	回復
					肺高血圧症 (INTERSTITIAL LUNG DISEASE - PULMONARY HYPERTENSION)	10	506	613	1	関連なし	重度	重篤	投与中止(再投与なし)	死亡
					歯膿瘍 (UPPER TOOTH ABCESS)	9	58	165	57	関連あるかもしれない	軽度	非重篤	不変	回復
					上気道感染 (UPPER RESPIRATORY INFECTION)	9	151	258	7	関連なし	軽度	非重篤	不変	回復
	[redacted]	男性	8[redacted]	白人	急性心筋梗塞 (TYPE 2 NSTEMI)	-	463	575	-	関連なし	軽度	非重篤	該当せず	未回復
					脱毛症 (HAIR LOSS)	9	406	518	-	関連なし	軽度	非重篤	不変	未回復

付表 2.7.6.3-4 重篤な有害事象発現例における全有害事象一覧（安全性解析対象集団）（続き）

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
					貧血 (ANEMIA)	9	387	499	-	関連なし	中等度	非重篤	不変	未回復
					貧血 (ACUTE ANEMIA)	-	488	600	2	関連なし	重度	重篤	該当せず	軽快
					関節痛 (JOINT PAIN)	9	388	500	19	関連なし	軽度	非重篤	不変	回復
					血中尿素増加 (ELEVATED BUN)	9	162	274	-	関連なし	軽度	非重篤	不変	未回復
					咳嗽 (COUGH)	3	2	114	88	関連あるかもしれない	軽度	非重篤	不変	回復
					皮膚炎 (DERMATITIS (EAR))	9	21	133	-	関連なし	軽度	非重篤	不変	未回復
					下痢 (DIARRHEA)	-	457	569	-	関連なし	軽度	非重篤	該当せず	未回復
					浮動性めまい (ACUTE DIZZINESS)	-	487	599	8	関連なし	中等度	非重篤	該当せず	回復
					塞栓性脳卒中 (EMBOLIC STROKE)	-	487	599	8	関連なし	重度	重篤	該当せず	回復したが後遺症あり
					脳症 (ENCEPHALOPATHY SECONDARY TO STROKE)	-	487	599	-	関連なし	中等度	非重篤	該当せず	未回復
					痛風 (ACUTE GOUT FLARE UP OF RIGHT WRIST)	-	487	599	-	関連なし	軽度	非重篤	該当せず	未回復
					喀血 (HEMOPTYSIS)	9	140	252	-	関連なし	中等度	非重篤	該当せず	未回復
					片麻痺 (HEMIPLEGIA)	-	487	599	-	関連なし	中等度	非重篤	該当せず	未回復
					高カリウム血症 (HYPERKALEMIA)	-	--	--	--	関連あるかもしれない	軽度	非重篤	不変	回復
					高カリウム血症 (HYERKALEMIA)	9	162	274	6	関連なし	軽度	非重篤	不変	回復

付表 2.7.6.3-4 重篤な有害事象発現例における全有害事象一覧（安全性解析対象集団）（続き）

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
					関節腫脹 (L ANKLE SWELLING)	6	11	123	4	関連なし	軽度	非重篤	不変	回復
					白血球増加症 (LEUKYOCYTOSIS)	9	407	519	-	関連なし	軽度	非重篤	不変	未回復
					悪心 (NAUSEA)	9	397	509	-	関連なし	軽度	非重篤	不変	未回復
					末梢性ニューロパチー (NEUROPATHY)	9	407	519	-	関連なし	軽度	非重篤	不変	未回復
					変形性関節症 (OSTEOARTHRITIS SHOULDER)	9	79	191	-	関連なし	軽度	非重篤	不変	未回復
					肺炎 (PNEUMONIA)	-	487	599	8	関連なし	重度	重篤	該当せず	回復
					鼻炎 (RHINITIS)	9	152	264	-	関連なし	軽度	非重篤	不変	未回復
					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
					血栓性脳卒中 (THROMBOTIC STROKE)	-	501	613	-	関連なし	重度	重篤	該当せず	未回復
					上気道感染 (URI)	9	84	196	6	関連なし	軽度	非重篤	不変	回復
					尿閉 (URINARY RETENTION)	-	487	599	-	関連なし	中等度	非重篤	該当せず	未回復
					虚血性脳卒中 (ACUTE ISCHEMIC STROKE)	-	463	575	2	関連なし	重度	重篤	該当せず	回復
					非小細胞肺癌 (NON SMALL CELL LUNG CANCER)	9	314	426	196	関連なし	中等度	重篤	不変	死亡
					口腔咽頭痛 (SORE THROAT)	3	2	114	88	関連あるかもしれない	軽度	非重篤	不変	回復

付表 2.7.6.3-4 重篤な有害事象発現例における全有害事象一覧（安全性解析対象集団）（続き）

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	4[redacted]	白人	急性呼吸不全(ACUTE ON CHRONIC RESPIRATORY FAILURE ON CHRONIC HYPOXEMIA AND HYPERCAPNEIC RESPIRATORY FAILURE)	9	355	467	17	関連なし	重度	重篤	投与中断(一時休薬)	死亡
					急性心不全(ACUTE ON CHRONIC RESPIRATORY HEART FAILURE)	9	355	467	17	関連なし	重度	重篤	投与中断(一時休薬)	死亡
					咳嗽(COUGH)	-	--	--	--	関連あるかもしれない	軽度	非重篤	不変	未回復
					膀胱炎(ACUTE CYSTITIS)	9	355	467	-	関連なし	中等度	非重篤	投与中断(一時休薬)	未回復
					浮動性めまい(DIZZINESS)	9	19	131	-	関連なし	軽度	非重篤	不変	未回復
					疲労(FATIGUE)	-	--	--	--	関連なし	軽度	非重篤	不変	未回復
					高血糖(HYPERGLYCEMIA)	-	360	472	-	関連なし	軽度	非重篤	不変	未回復
					筋痙縮(MUSCLE SPASMS)	9	33	145	13	関連なし	軽度	非重篤	不変	回復
					悪心(NAUSEA)	9	22	134	5	関連なし	軽度	非重篤	不変	回復
					COVID-19 肺炎(COVID-19 PNEUMONIA)	9	355	467	17	関連なし	重度	重篤	投与中断(一時休薬)	死亡
	[redacted]	男性	7[redacted]	白人	急性呼吸不全(ACUTE ON CHRONIC RESPIRATORY FAILURE)	11	479	591	13	関連なし	重度	重篤	不変	回復
					徐脈(BRADYCARDIA)	12	219	331	4	関連なし	中等度	非重篤	不変	回復
					胸痛(BILATERAL CHEST PAIN (AROUND NIPPLES))	11	413	525	-	関連なし	軽度	非重篤	不変	未回復

付表 2.7.6.3-4 重篤な有害事象発現例における全有害事象一覧（安全性解析対象集団）（続き）

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
					憩室炎 (DIVERTICULITIS FLARE)	12	99	211	10	関連なし	中等度	非重篤	不変	回復
					憩室炎 (ACUTE DIVERTICULITIS)	11	484	596	-	関連なし	重度	非重篤	不変	未回復
					呼吸困難 (WORSENING SHORTNESS OF BREATH)	15	95	207	12	関連なし	中等度	非重篤	減量	回復
					呼吸困難 (WORSENING SHORTNESS OF BREATH)	12	241	353	246	関連なし	中等度	非重篤	減量	回復
					耳痛 (RIGHT EAR PAIN)	8	38	150	18	関連なし	軽度	非重篤	不変	回復
					頭痛 (MORNING HEADACHES)	15	94	206	8	関連なし	軽度	非重篤	不変	回復
					高血糖 (HYPERGLYCEMIA)	11	482	594	3	関連なし	中等度	非重篤	不変	回復
					血液量増加症 (FLUID OVERLOAD)	3	487	599	-	関連なし	重度	非重篤	不変	未回復
					低血圧 (LOWER BLOOD PRESSURE IN EVENINGS)	-	--	--	--	関連なし	軽度	非重篤	不変	未回復
					筋肉痛 (MUSCULAR ABDOMINAL PAIN)	5	20	132	2	関連なし	軽度	非重篤	不変	回復
					悪心 (NAUSEA)	11	480	592	5	関連なし	中等度	非重篤	不変	回復
					動悸 (CHEST PALPITATIONS)	11	322	434	-	関連なし	軽度	非重篤	不変	未回復
					肺炎 (PNEUMONIA)	11	505	617	8	関連なし	重度	重篤	不変	回復
					肺炎 (LUNG INFECTION)	0	524	636	10	関連なし	重度	重篤	不変	回復
					湿性咳嗽 (PRODUCTIVE COUGH)	11	510	622	48	関連なし	軽度	非重篤	不変	回復

付表 2.7.6.3-4 重篤な有害事象発現例における全有害事象一覧（安全性解析対象集団）（続き）

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
					副鼻腔炎 (SINUSITIS)	7	35	147	22	関連なし	中等度	非重篤	不変	回復
					頻呼吸 (TACHYPNEA)	11	505	617	2	関連なし	中等度	非重篤	不変	回復
					栄養障害 (PROTEIN CALORIE MALNUTRITION)	11	505	617	8	関連なし	軽度	非重篤	不変	回復
					疾患進行 (DISEASE PROGRESSION)	-	557	669	1	関連なし	重度	重篤	該当せず	死亡
					急性腎障害 (ACUTE KIDNEY FAILURE)	3	487	599	-	関連なし	重度	非重篤	不変	未回復
					急性腎障害 (ACUTE KIDNEY INJURY)	11	505	617	7	関連なし	軽度	非重篤	不変	回復
	[redacted]	男性	6	黒人またはアフリカ系アメリカ人	咳嗽 (COUGH)	3	2	116	36	関連なし	軽度	非重篤	不変	回復
					咳嗽 (COUGH)	8	160	274	15	関連なし	軽度	非重篤	不変	回復
					頭痛 (HEADACHE)	3	3	117	35	関連あるかもしれない	軽度	非重篤	不変	回復
					インフルエンザ (INFLUENZA)	3	9	123	11	関連なし	中等度	非重篤	不変	回復
					肺炎 (PNEUMONIA)	10	326	440	4	関連なし	重度	重篤	不変	回復
					喘鳴 (WHEEZING)	8	160	274	-	関連なし	軽度	非重篤	不変	軽快
	[redacted]	女性	4	黒人またはアフリカ系アメリカ人	腹痛 (ABDOMINAL CRAMPING)	6	705	818	2	関連なし	中等度	非重篤	不変	回復
					腹痛 (POST HYSTERECTOMY ABDOMINAL PAIN)	6	712	825	-	関連なし	中等度	非重篤	不変	未回復
					胸痛 (INSPIRATIONAL CHEST PAIN ON DEEP)	6	588	701	77	関連なし	中等度	非重篤	不変	回復

付表 2.7.6.3-4 重篤な有害事象発現例における全有害事象一覧（安全性解析対象集団）（続き）

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
					咳嗽 (DRY COUGH)	-	--	--	--	関連なし	軽度	非重篤	不変	回復
					咳嗽 (COUGH INDUCED BY TYVASO TREATMENT)	12	244	357	91	おそらく関連あり	中等度	非重篤	減量	回復
					疲労 (FATIGUE)	10	31	144	53	関連なし	中等度	非重篤	用量増加	回復
					鼓腸 (GAS)	6	707	820	-	関連なし	中等度	非重篤	不変	未回復
					ヘモグロビン減少 (LOW HEMOGLOBIN)	6	707	820	2	関連なし	中等度	非重篤	不変	回復
					低カリウム血症 (HYPOKALEMIA)	6	710	823	2	関連なし	中等度	非重篤	不変	回復
					低酸素症 (HYPOXIA)	8	27	140	569	関連なし	中等度	非重篤	不変	回復したが後遺症あり
					筋痙縮 (LEG CRAMPS)	10	33	146	41	関連なし	軽度	非重篤	不変	回復
					悪心 (NAUSEA)	6	705	818	5	関連なし	中等度	非重篤	不変	回復
					発疹 (SKIN RASH)	-	--	--	--	関連なし	軽度	非重篤	不変	回復
					副鼻腔炎に伴う頭痛 (SINUS HEADACHE)	9	30	143	2	関連なし	軽度	非重篤	不変	回復
					副鼻腔炎 (SINUS INFECTION)	15	69	182	51	関連なし	軽度	非重篤	不変	回復
					頻脈 (TACHYCARDIA)	10	33	146	51	関連なし	中等度	非重篤	不変	回復
					尿路感染 (URINARY TRACT INFECTION)	6	405	518	8	関連なし	中等度	非重篤	不変	回復
					子宮平滑筋腫 (UTERINE FIBROIDS)	6	636	749	72	関連なし	中等度	重篤	不変	回復

付表 2.7.6.3-4 重篤な有害事象発現例における全有害事象一覧（安全性解析対象集団）（続き）

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
					腟出血 (VAGINAL BLEEDING)	6	629	742	79	関連なし	中等度	重篤	不変	回復
					歯感染 (TOOTH INFECTION)	15	145	258	11	関連なし	中等度	非重篤	不変	回復
					季節性アレルギー (SEASONAL ALLERGIES)	6	541	654	-	関連なし	軽度	非重篤	不変	未回復
					処置による疼痛 (ACUTE POST OP ABD PAIN)	6	707	820	5	関連なし	中等度	非重篤	不変	回復
					カンジダ感染 (THRUSH)	6	595	708	11	関連なし	軽度	非重篤	不変	回復
[redacted]	[redacted]	女性	7[redacted]	白人	心房粗動 (SYMPTOMATIC ATRIAL FLUTTER)	0	62	176	8	関連なし	重度	重篤	不変	不明
					徐脈 (BRADYCARDIA)	0	63	177	1	関連なし	中等度	非重篤	不変	回復
					難聴 (HEARING LOSS)	12	87	201	-	関連なし	軽度	非重篤	投与中止(再投与なし)	未回復
					浮動性めまい (DIZZINESS WHILE WALKING)	-	--	--	--	関連なし	軽度	非重篤	不変	未回復
					安静時呼吸困難 (EXACERBATION OF DYSPNEA AT REST)	3	25	139	-	関連なし	中等度	非重篤	不変	未回復
					労作性呼吸困難 (SEVERE SHORTNESS OF BREATH WITH ACTIVITY)	-	--	--	--	関連なし	中等度	非重篤	不変	未回復
					転倒 (FELL OUT OF BED)	11	36	150	2	関連なし	中等度	非重篤	不変	回復
					頭痛 (HEADACHE (SEVERE))	12	87	201	-	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
					頭痛 (HEADACHE INTERMITTENT)	-	--	--	--	関連あるかもしれない	中等度	非重篤	不変	回復

付表 2.7.6.3-4 重篤な有害事象発現例における全有害事象一覧（安全性解析対象集団）（続き）

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)	0	63	177	4	関連なし	重度	重篤	不変	回復
					記憶障害 (SLOWER MENTAL RECALL)	-	--	--	--	関連なし	軽度	非重篤	不変	未回復
					悪心 (NAUSEA)	0	63	177	6	関連なし	中等度	非重篤	不変	回復
					悪心 (NAUSEA (SEVERE))	12	87	201	-	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
					右室不全 (WORSENING RIGHT HEART FAILURE)	11	27	141	-	関連なし	中等度	非重篤	不変	未回復
					嘔吐 (VOMITING)	11	36	150	2	関連なし	中等度	非重篤	不変	回復
					体重減少 (WEIGHT LOSS)	12	87	201	-	関連あるかもしれない	軽度	非重篤	投与中止(再投与なし)	未回復
					食欲減退 (LOSS OF APPETITE)	12	87	201	-	関連あるかもしれない	軽度	非重篤	投与中止(再投与なし)	未回復
					心耳閉鎖 (LEFT ATRIAL APPENDAGE CLOT)	0	62	176	-	関連なし	重度	重篤	投与中断(一時休薬)	不明
	[redacted]	女性	8[redacted]	白人	無力症 (INTERMITTENT INCREASED WEAKNESS)	12	144	256	-	関連なし	軽度	非重篤	不変	未回復
					咳嗽 (COUGH INTERMITTENT)	-	--	--	--	関連あるかもしれない	軽度	非重篤	不変	未回復
					疲労 (INTERMITTENT INCREASED FATIGUE)	12	144	256	-	関連なし	軽度	非重篤	不変	未回復
					特発性肺線維症 (IDIOPATHIC PULMONARY FIBROSIS EXACERBATION)	12	183	295	2	関連なし	重度	重篤	不変	回復
					特発性肺線維症 (IDIOPATHIC PULMONARY FIBROSIS)	-	205	317	1	関連なし	重度	重篤	投与中止(再投与なし)	死亡

付表 2.7.6.3-4 重篤な有害事象発現例における全有害事象一覧（安全性解析対象集団）（続き）

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
					悪心 (NAUSEA)	-	--	--	--	関連あるかもしれない	軽度	非重篤	不変	未回復
					鼻漏 (INTERMITTENT RHINORRHEA)	12	141	253	-	関連なし	軽度	非重篤	不変	未回復
					筋骨格硬直 (NECK STIFFNESS INTERMITTENT)	9	19	131	-	関連なし	軽度	非重篤	不変	未回復
	[redacted]	男性	7[redacted]	白人	腹部不快感 (GASTROINTESTINAL UPSET)	7	15	126	2	関連なし	軽度	非重篤	不変	回復
					胸痛 (CHEST PAIN)	12	248	359	23	関連なし	中等度	非重篤	不変	回復
					便秘 (CONSTIPATION)	-	--	--	--	関連なし	軽度	非重篤	不変	回復
					冠動脈疾患 (PROGRESSION OF CORONARY ARTERY DISEASE)	12	270	381	2	関連なし	重度	重篤	不変	回復
					咳嗽 (INCREASED NON-PRODUCTIVE COUGH)	-	--	--	--	関連なし	軽度	非重篤	不変	未回復
					労作性呼吸困難 (INCREASED DYSPNEA ON EXERTION)	-	--	--	--	関連なし	軽度	非重篤	不変	未回復
					湿疹 (ECZEMA)	12	72	183	-	関連なし	軽度	非重篤	不変	未回復
					鼻漏 (RUNNY NOSE)	-	--	--	--	関連なし	軽度	非重篤	不変	未回復
					坐骨神経痛 (EXACERBATION OF SCIATIC PAIN)	12	53	164	464	関連なし	軽度	非重篤	不変	回復
					咽喉刺激感 (THROAT IRRITATION WITH TREATMENT)	5	8	119	281	関連あるかもしれない	軽度	非重篤	不変	回復
					体調不良 (DECONDITIONING- PHYSICAL)	12	111	222	-	関連なし	軽度	非重篤	不変	未回復

付表 2.7.6.3-4 重篤な有害事象発現例における全有害事象一覧（安全性解析対象集団）（続き）

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	7	黒人またはアフリカ系アメリカ人	貧血 (ANEMIA)	15	248	364	10	関連なし	軽度	非重篤	不変	回復
					関節痛 (KNEE PAIN)	0	615	731	-	関連なし	中等度	非重篤	不変	未回復
					血中クレアチニン増加 (ELEVATED CREATININE)	12	498	614	-	関連なし	軽度	非重篤	不変	未回復
					血中尿素増加 (ELEVATED UREA NITROGEN)	12	498	614	-	関連なし	軽度	非重篤	不変	未回復
					下痢 (DIARRHEA)	12	367	483	1	おそらく関連あり	軽度	非重篤	不変	回復
					呼吸困難 (DIFFICULTY BREATHING)	6	350	466	4	関連なし	中等度	重篤	不変	回復
					呼吸困難 (WORSENING DYSPNEA)	12	383	499	5	関連なし	重度	重篤	不変	回復
					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
					鼓腸 (GAS)	15	179	295	1	関連あるかもしれない	軽度	非重篤	不変	回復したが後遺症あり
					血液量増加症 (VOLUME OVERLOAD)	12	585	701	5	関連なし	中等度	重篤	不変	回復
					血液量増加症 (VOLUME OVERLOAD)	12	613	729	6	関連なし	中等度	重篤	不変	回復
					血液量増加症 (VOLUME OVERLOAD)	12	707	823	9	関連なし	中等度	重篤	不変	回復
					筋痙縮 (LEG CRAMPING)	15	179	295	-	おそらく関連あり	軽度	非重篤	不変	未回復
					神経圧迫 (PINCHED NERVE (BACK))	12	584	700	5	関連なし	中等度	非重篤	不変	回復
					鼻漏 (RUNNY NOSE)	6	13	129	1	関連なし	軽度	非重篤	不変	回復

付表 2.7.6.3-4 重篤な有害事象発現例における全有害事象一覧（安全性解析対象集団）（続き）

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
					上気道感染 (UPPER RESPIRATORY INFECTION)	15	175	291	3	関連あるかもしれない	軽度	非重篤	不変	回復
					急性腎障害 (ACUTE KIDNEY INJURY)	15	248	364	10	関連なし	軽度	重篤	不変	回復
					急性腎障害 (ACUTE KIDNEY INJURY)	12	613	729	6	関連なし	中等度	重篤	不変	回復
	[redacted]	女性	S[redacted]	白人	背部痛 (UPPER RIGHT BACK PAIN)	12	223	338	21	関連なし	軽度	非重篤	不変	回復
					咳嗽 (WORSENING COUGH)	-	--	--	--	関連あるかもしれない	軽度	非重篤	不変	回復
					浮動性めまい (LIGHTHEADEDNESS)	12	228	343	16	関連なし	軽度	非重篤	不変	回復
					疲労 (FATIGUE SECONDARY TO HYPERTHYROIDISM)	-	--	--	--	関連なし	軽度	非重篤	不変	軽快
					疲労 (FATIGUE)	12	119	234	-	関連なし	軽度	非重篤	不変	未回復
					喀血 (BLOOD STREAKED SPUTUM)	12	53	168	9	関連なし	軽度	非重篤	不変	回復
					低酸素症 (WORSENING HYPOXIA)	12	193	308	75	関連なし	軽度	非重篤	不変	未回復
					上咽頭炎 (COMMON COLD)	12	53	168	165	関連なし	軽度	非重篤	不変	回復
					肺塞栓症 (ACUTE PULMONARY EMBOLISM)	12	242	357	26	関連なし	軽度	重篤	不変	回復
					肺高血圧症 (WORSENING PULMONARY HYPERTENSION)	12	249	364	-	関連なし	重度	重篤	不変	未回復
					右室不全 (RIGHT VENTRICULAR FAILURE)	12	242	357	63	関連なし	重度	重篤	不変	死亡
					耳鳴 (WHOOSHING SOUND IN RIGHT EAR)	12	190	305	28	関連なし	軽度	非重篤	不変	回復

付表 2.7.6.3-4 重篤な有害事象発現例における全有害事象一覧（安全性解析対象集団）（続き）

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
					上気道感染 (UPPER RESPIRATORY INFECTION)	9	29	144	5	関連なし	軽度	非重篤	不変	回復
					上気道感染 (UPPER RESPIRATORY INFECTION)	-	--	--	--	関連なし	軽度	非重篤	不変	回復
					肺敗血症 (PULMONARY SEPSIS)	-	303	418	2	関連なし	重度	重篤	不変	死亡
					マイコバクテリウム検査陽性 (POSITIVE AFB GROWING FROM SPUTUM CULTURES)	12	264	379	-	関連なし	軽度	非重篤	不変	未回復
	[redacted]	女性	7[redacted]	白人	腹部不快感 (UPSET STOMACH)	0	140	249	2	関連なし	軽度	非重篤	投与中断(一時休薬)	回復
					咳嗽 (COUGH)	-	--	--	--	おそらく関連あり	軽度	非重篤	不変	未回復
					咳嗽 (INCREASED COUGH)	12	168	277	13	関連あるかもしれない	軽度	非重篤	不変	回復
					浮動性めまい (LIGHTHEADEDNESS)	0	140	249	1	関連なし	中等度	非重篤	不変	回復
					労作性呼吸困難 (WORSENING DYSPNEA WITH EXERTION)	12	507	616	6	関連なし	中等度	重篤	不変	回復
					足骨折 (CLOSED FRACTURE OF FIFTH METATARSAL BONE (LEFT FOOT))	12	240	349	-	関連なし	中等度	非重篤	不変	回復
					上咽頭炎 (COLD (RUNNY NOSE, SNEEZING, NO FEVER, MORE COUGHING, NO CHILLS, NO SORE THROAT))	12	168	277	8	関連なし	中等度	非重篤	不変	回復
					上咽頭炎 (COLD)	12	600	709	-	関連なし	軽度	非重篤	不変	回復
					皮膚裂傷 (SKIN TEAR OF THE RIGHT LOWER LEG)	12	491	600	-	関連なし	軽度	非重篤	不変	回復

付表 2.7.6.3-4 重篤な有害事象発現例における全有害事象一覧（安全性解析対象集団）（続き）

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
					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 (ELEVATED PROBNP)	12	177	286	-	関連なし	軽度	非重篤	不変	未回復
[redacted]		男性	7[redacted]	白人	急性呼吸不全 (ACUTE ON CHRONIC HYPOXEMIC RESPIRATORY FAILURE)	12	104	219	12	関連なし	中等度	重篤	不変	回復
					急性呼吸不全 (ACUTE ON CHRONIC RESPIRATORY FAILURE WITH HYPOXIA)	9	658	773	6	関連あるかもしれない	重度	重篤	不変	回復
					急性呼吸不全 (ACUTE ON CHRONIC RESPIRATORY FAILURE)	9	684	799	6	関連なし	重度	重篤	不変	回復
					血中クレアチニン増加 (ELEVATED CREATININE LEVEL)	12	131	246	388	関連なし	中等度	非重篤	不変	回復したが後遺症あり
					血中尿素増加 (ELEVATED BLOOD UREA NITROGEN (BUN) LEVEL)	12	131	246	388	関連なし	中等度	非重篤	不変	回復したが後遺症あり
					脳血管発作 (ACUTE RIGHT OCCIPITAL STROKE)	9	508	623	1	関連あるかもしれない	重度	重篤	不変	回復したが後遺症あり
					咳嗽 (COUGH)	-	--	--	--	おそらく関連あり	軽度	非重篤	不変	未回復
					浮動性めまい (DIZZINESS)	12	176	291	1	関連あるかもしれない	軽度	非重篤	不変	回復
					潮紅 (SKIN FLUSHING)	12	66	181	2	関連あるかもしれない	軽度	非重篤	不変	回復
					上咽頭炎 (COLD)	12	172	287	5	関連なし	軽度	非重篤	不変	回復
					悪心 (NAUSEA)	12	41	156	-	関連なし	重度	非重篤	不変	未回復
					腎結石症 (KIDNEY STONE)	12	189	304	49	関連なし	中等度	非重篤	不変	回復

付表 2.7.6.3-4 重篤な有害事象発現例における全有害事象一覧（安全性解析対象集団）（続き）

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
					鼻漏 (RHINORRHEA)	-	--	--	--	関連なし	軽度	非重篤	不変	未回復
					耳鳴 (BILATERAL TINNITUS)	12	68	183	-	関連なし	軽度	非重篤	不変	未回復
					嘔吐 (VOMITING)	12	161	276	-	関連あるかもしれない	軽度	非重篤	不変	未回復
					食欲減退 (APPETITE LOSS)	-	--	--	--	関連あるかもしれない	中等度	非重篤	不変	軽快
					口腔咽頭痛 (SORE THROAT)	3	1	116	1	関連あるかもしれない	軽度	非重篤	不変	回復
					4分の1盲 (LEFT HOMONYMOUS QUADRANTANOPIA)	9	508	623	-	関連あるかもしれない	重度	非重篤	不変	未回復
	[redacted]	男性	6[redacted]	白人	血圧上昇 (INCREASED BLOOD PRESSURE)	11	44	157	-	関連あるかもしれない	軽度	非重篤	減量	未回復
					咳嗽 (WORSENING COUGH)	6	15	128	11	おそらく関連あり	軽度	非重篤	減量	回復
					下痢 (GI UPSET (DIARRHEA))	3	2	115	4	関連あるかもしれない	軽度	非重篤	不変	回復
					呼吸困難 (INCREASE SHORTNESS OF BREATH)	11	44	157	23	関連あるかもしれない	重度	重篤	投与中止(再投与なし)	回復
					鼓腸 (INCREASE GAS PAINS)	11	44	157	-	関連あるかもしれない	軽度	非重篤	減量	未回復
					四肢痛 (CALF PAIN)	9	52	165	-	関連あるかもしれない	軽度	非重篤	不変	未回復
					眼球乾燥症 (BILATERAL XEROPHTHALMIA)	7	27	140	-	関連あるかもしれない	軽度	非重篤	不変	未回復
	[redacted]	男性	5[redacted]	白人	咳嗽 (COUGH)	-	--	--	--	おそらく関連あり	軽度	非重篤	不変	不明
					浮動性めまい (DIZZINESS)	-	--	--	--	関連あるかもしれない	軽度	非重篤	不変	不明

付表 2.7.6.3-4 重篤な有害事象発現例における全有害事象一覧（安全性解析対象集団）（続き）

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
					頭痛 (HEADACHES)	-	--	--	--	関連あるかもしれない	軽度	非重篤	不変	不明
					悪心 (NAUSEA)	12	13	124	30	関連なし	軽度	非重篤	不変	回復
					呼吸不全 (HYPOXIC RESPIRATORY FAILURE)	12	134	245	36	関連なし	重度	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	関節炎 (ARTHRITIS/ ACTIVE INFLAMMATORY)	7	297	409	-	関連なし	中等度	重篤	不変	未回復
					便秘 (CONSTIPATION)	7	316	428	4	関連なし	中等度	重篤	不変	回復
					呼吸困難 (PROGRESSIVE DYSPNEA)	0	73	185	-	関連なし	中等度	重篤	投与中断(一時休薬)	未回復
					喀血 (HAEMOPTYPSIS)	7	403	515	2	関連なし	中等度	重篤	不変	回復
					血液量増加症 (HYPERVOLEMIA)	7	29	141	-	関連なし	軽度	重篤	投与中断(一時休薬)	未回復
					血液量増加症 (FLUID OVERLOAD)	7	320	432	-	関連なし	重度	重篤	不変	未回復
					低酸素症 (WORSENING HYPOXIA)	0	73	185	-	関連なし	軽度	重篤	投与中断(一時休薬)	未回復
					肺高血圧症 (PAH PROGRESSION)	4	436	548	1	関連なし	重度	重篤	不変	死亡
					細菌性関節炎 (SEPTIC ARTHRITIS)	7	363	475	-	関連なし	重度	重篤	不変	未回復
					関節損傷 (RIGHT ANKLE INJURY)	7	29	141	92	関連なし	軽度	非重篤	不変	回復
					急性腎障害 (PROGRESSIVE ACUTE KIDNEY INJURY)	7	334	446	-	関連なし	重度	重篤	不変	未回復
	[redacted]	女性	5[redacted]	黒人またはアフリカ系アメリカ人	上咽頭炎 (COLD)	-	--	--	--	関連なし	軽度	非重篤	不変	回復

付表 2.7.6.3-4 重篤な有害事象発現例における全有害事象一覧（安全性解析対象集団）（続き）

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
					肺炎 (PNEUMONIA)	11	63	174	10	関連なし	中等度	重篤	減量	回復
	[redacted]	男性	7[redacted]	白人	巨細胞性動脈炎 (TEMPORAL ARTERITIS)	15	268	397	-	関連なし	中等度	非重篤	不変	軽快
					呼吸不全 (HYPOXIC RESPIRATORY FAILURE)	-	407	536	1	関連なし	重度	重篤	該当せず	死亡
					副鼻腔炎 (SINUS INFECTION)	15	259	388	6	関連なし	軽度	非重篤	不変	回復
					失神 (SYNCOPE)	15	393	522	5	関連なし	重度	重篤	不変	回復
					咽喉刺激感 (THROAT IRRITATION)	-	--	--	--	関連あるかもしれない	軽度	非重篤	不変	回復
					肉離れ (LOW BACK STRAIN)	15	334	463	-	関連なし	中等度	非重篤	不変	軽快
					洞結節機能不全 (SICK SINUS SYNDROME)	0	271	400	3	関連なし	重度	重篤	投与中断(一時休薬)	回復
	[redacted]	男性	7[redacted]	白人	慢性閉塞性肺疾患 (ACUTE ON CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE EXCERBATION)	5	143	260	10	関連なし	中等度	非重篤	不変	回復したが後遺症あり
					咳嗽 (COUGH)	-	--	--	--	おそらく関連あり	軽度	非重篤	不変	軽快
					咳嗽 (WORSENING COUGH WITH FIRST TYVASO TREATMENT OF THE DAY)	3	768	885	40	関連あるかもしれない	軽度	非重篤	不変	回復
					呼吸困難 (WORSENING DYSPNEA WITH INCREASING STUDY DRUG DOSE)	12	26	143	98	関連あるかもしれない	中等度	非重篤	減量	回復
					本態性高血圧症 (WORSENING BENIGN ESSENTIAL HYPERTENSION)	5	88	205	4	関連なし	中等度	非重篤	不変	回復したが後遺症あり

付表 2.7.6.3-4 重篤な有害事象発現例における全有害事象一覧（安全性解析対象集団）（続き）

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
					転倒 (FALL)	5	143	260	1	関連なし	中等度	非重篤	不変	回復
					転倒 (INTERMITTENT FALLS)	5	144	261	99	関連なし	軽度	非重篤	不変	回復
					歩行障害 (UNSTEADY GAIT)	5	149	266	-	関連なし	中等度	非重篤	不変	未回復
					頭痛 (HEADACHE)	-	--	--	--	関連あるかもしれない	軽度	非重篤	不変	未回復
					低酸素症 (WORSENING HYPOXIA WITH EXERTION)	15	37	154	27	関連あるかもしれない	中等度	非重篤	減量	回復
					不眠症 (INSOMNIA)	5	379	496	403	関連なし	軽度	非重篤	不変	回復
					兎眼 (LAGOPHTHALMOS)	5	340	457	29	関連なし	中等度	非重篤	不変	回復
					悪心 (NAUSEA)	5	144	261	1	関連なし	中等度	非重篤	不変	回復
					末梢性浮腫 (WORSENING LEFT ANKLE EDEMA)	11	23	140	143	関連なし	中等度	非重篤	不変	回復
					気胸 (PNEUMOTHORAX)	5	143	260	3	関連なし	重度	重篤	不変	回復
					副鼻腔炎 (SINUS INFECTION)	5	224	341	16	関連なし	中等度	非重篤	不変	回復
					副鼻腔炎 (SINUS INFECTION)	5	309	426	18	関連なし	軽度	非重篤	不変	回復
					変形性脊椎症 (SPONDYLOSIS)	5	368	485	12	関連なし	中等度	非重篤	不変	回復
					変形性脊椎症 (RECURRENT SPONDYLOSIS)	5	415	532	-	関連なし	中等度	非重篤	不変	未回復
					尿路感染 (UTI)	5	245	362	11	関連なし	重度	重篤	不変	回復したが後遺症あり

付表 2.7.6.3-4 重篤な有害事象発現例における全有害事象一覧（安全性解析対象集団）（続き）

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
					尿路感染 (UTI)	5	266	383	8	関連なし	軽度	非重篤	不変	回復
					肺腫瘤 (NODULAR OPACITY RIGHT LUNG BASE)	5	143	260	23	関連なし	軽度	非重篤	不変	回復
	[redacted]	女性	5[redacted]	白人	上腹部痛 (STOMACHACHE)	15	365	480	3	関連なし	中等度	非重篤	不変	回復
					上腹部痛 (STOMACHACHE)	0	400	515	3	関連なし	軽度	非重篤	投与中断 (一時休薬)	回復
					急性呼吸不全 (ACUTE ON CHRONIC HYPOXEMIA RESPIRATORY FAILURE)	11	27	142	13	関連なし	重度	重篤	投与中断 (一時休薬)	回復
					急性呼吸不全 (ACUTE ON CHRONIC RESPIRATORY FAILURE)	15	672	787	11	関連なし	重度	重篤	不変	回復
					背部痛 (BACK PAIN)	11	27	142	5	関連なし	中等度	非重篤	不変	回復
					バレット食道 (BARRETT'S ESOPHAGUS)	-	--	--	--	関連なし	中等度	非重篤	不変	未回復
					白内障 (CATARACT)	10	24	139	226	関連なし	軽度	非重篤	不変	回復
					咳嗽 (DRY COUGH)	15	44	159	10	関連なし	中等度	非重篤	不変	回復
					糖尿病 (DIABETES WITH HYPERGLYCEMIA)	15	676	791	-	関連なし	軽度	非重篤	不変	未回復
					浮動性めまい (DIZZINESS)	15	74	189	1	関連なし	軽度	非重篤	不変	回復
					呼吸困難 (INCREASED SHORTNESS OF BREATH)	-	-	-	-	関連なし	中等度	非重篤	不変	未回復
					労作性呼吸困難 (INCREASED DYSPNEA DURING 6MWT)	-	--	--	--	関連なし	中等度	非重篤	不変	軽快

付表 2.7.6.3-4 重篤な有害事象発現例における全有害事象一覧（安全性解析対象集団）（続き）

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
					疲労 (INCREASED FATIGUE)	15	596	711	-	関連あるかもしれない	軽度	非重篤	不変	未回復
					頭痛 (HEADACHE)	14	38	153	1	関連なし	中等度	非重篤	不変	回復
					頭痛 (HEADACHE)	15	40	155	-	おそらく関連あり	中等度	非重篤	投与中断(一時休薬)	未回復
					高コレステロール血症 (HYPERCHOLESTEROLEMIA)	-	-	-	-	関連なし	中等度	非重篤	不変	回復
					血液量増加症 (FLUID OVERLOAD)	15	672	787	11	関連なし	重度	重篤	不変	回復
					低血圧 (HYPOTENSION)	15	74	189	1	関連なし	軽度	非重篤	不変	回復
					低酸素症 (HYPOXIA)	15	74	189	1	関連なし	中等度	非重篤	不変	回復
					鼻閉 (NASAL CONGESTION)	15	663	778	-	関連なし	軽度	非重篤	不変	未回復
					上咽頭炎 (COLD)	15	541	656	8	関連なし	軽度	非重篤	不変	回復
					末梢性浮腫 (LOWER EXTREMITY EDEMA)	8	17	132	15	関連なし	中等度	非重篤	不変	回復
					末梢性浮腫 (LOWER LEG EDEMA)	15	585	700	148	関連なし	軽度	非重篤	不変	回復
					四肢痛 (RIGHT HEEL PAIN)	15	93	208	48	関連なし	中等度	非重篤	不変	回復したが後遺症あり
					胸膜痛 (PLEURITIC CHEST PAIN)	15	44	159	10	関連なし	中等度	非重篤	不変	回復
					肺炎 (PNEUMONIA)	15	673	788	10	関連なし	軽度	非重篤	不変	回復
					湿性咳嗽 (COUGH WITH PHLEGM)	-	-	-	-	関連なし	軽度	非重篤	不変	回復

付表 2.7.6.3-4 重篤な有害事象発現例における全有害事象一覧（安全性解析対象集団）（続き）

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
					坐骨神経痛 (SCIATIC NERVE PAIN)	15	452	567	34	関連なし	中等度	非重篤	不変	回復
					頻脈 (TACHYCARDIA)	15	74	189	1	関連なし	軽度	非重篤	不変	回復
					咽喉刺激感 (THROAT IRRITATION)	-	--	--	--	おそらく関連あり	軽度	非重篤	不変	回復
					上気道感染 (UPPER RESPIRATORY TRACT INFECTION)	12	30	145	4	関連なし	中等度	非重篤	不変	回復
					ビタミンD減少 (LOW VITAMIN D)	15	93	208	101	関連なし	中等度	非重篤	不変	回復
					口腔咽頭痛 (THROAT PAIN)	15	663	778	-	関連あるかもしれない	軽度	非重篤	不変	未回復
[redacted]		男性	5[redacted]	白人	急性呼吸不全 (ACUTE ON CHRONIC RESPIRATORY FAILURE)	15	129	241	9	関連なし	重度	重篤	不変	回復
					うっ血性心不全 (ACUTE ON CHRONIC CONGESTIVE HEART FAILURE)	15	129	241	9	関連なし	重度	重篤	不変	回復
					咳嗽 (COUGH (DRY))	-	--	--	--	関連なし	軽度	非重篤	不変	回復
					低酸素症 (HYPOXIA)	15	117	229	21	関連なし	重度	非重篤	不変	回復
					代謝性アルカローシス (METABOLIC ALKALOSIS)	15	132	244	6	関連なし	軽度	非重篤	不変	回復
					鼻閉 (NASAL CONGESTION)	10	23	135	9	関連なし	軽度	非重篤	不変	回復
					鼻閉 (NASAL CONGESTION)	10	59	171	39	関連なし	軽度	非重篤	不変	回復
					上咽頭炎 (COLD)	15	117	229	-	関連なし	軽度	非重篤	不変	回復

付表 2.7.6.3-4 重篤な有害事象発現例における全有害事象一覧（安全性解析対象集団）（続き）

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
					肺炎 (HOSPITAL ACQUIRED PNEUMONIA)	15	132	244	6	関連なし	軽度	非重篤	不変	回復したが後遺症あり
					湿性咳嗽 (PRODUCTIVE COUGH)	10	23	135	9	関連なし	軽度	非重篤	不変	回復
					咽喉刺激感 (THROAT IRRITATION)	10	23	135	14	関連なし	軽度	非重篤	不変	回復
					挫傷 (BRUISE IN LOWER BACK)	15	116	228	-	関連なし	軽度	非重篤	不変	回復
	[redacted]	男性	5[redacted]	黒人またはアフリカ系アメリカ人	関節痛 (KNEE PAIN)	12	872	991	-	関連なし	軽度	非重篤	不変	軽快
					背部痛 (BACK PAIN)	12	563	682	214	関連なし	中等度	重篤	不変	回復
					血中カリウム増加 (ELEVATED POTASSIUM)	12	587	706	3	関連なし	軽度	非重篤	不変	回復
					疲労 (FATIGUE)	12	83	202	2	関連なし	軽度	非重篤	不変	回復
					平均赤血球容積減少 (LOW MCV)	-	--	--	--	関連なし	軽度	非重篤	不変	未回復
					血中アルカリホスファターゼ増加 (ELEVATED ALKALINE PHOSPHATASE)	11	32	151	52	関連なし	軽度	非重篤	不変	回復
	[redacted]	女性	5[redacted]	アメリカンインディアンまたはアラスカ先住民	上腹部痛 (EPIGASTRIC PAIN)	12	201	308	5	関連なし	軽度	重篤	不変	回復
					期外収縮 (EXTRA HEART BEATS)	12	655	762	-	関連なし	中等度	非重篤	不変	軽快
					胃食道逆流性疾患 (ACID REFLUX/ GERD)	12	699	806	6	関連なし	中等度	重篤	不変	回復したが後遺症あり
					動悸 (PALPITATIONS)	12	634	741	-	関連なし	中等度	非重篤	不変	未回復
					肝機能検査値上昇 (ELEVATED LFT'S)	12	201	308	5	関連なし	軽度	重篤	不変	回復

付表 2.7.6.3-4 重篤な有害事象発現例における全有害事象一覧（安全性解析対象集団）（続き）

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	9[redacted]	白人	不安 (INCREASED ANXIETY)	3	2	114	3	関連あるかもしれない	中等度	非重篤	用量増加	回復
					背部痛 (BACK PAIN)	3	2	114	3	関連あるかもしれない	中等度	非重篤	用量増加	回復
					骨痛 (INTERMITTENT BONE PAIN BEHIND LEFT EAR)	-	--	--	--	関連あるかもしれない	軽度	非重篤	不変	回復
					滑液包炎 (BURSITIS RIGHT ELBOW)	12	414	526	35	関連なし	軽度	非重篤	不変	回復
					うっ血性心不全 (WORSENING CONGESTIVE HEART FAILURE)	12	531	643	-	関連なし	重度	非重篤	投与中止(再投与なし)	未回復
					胸痛 (CHEST PAIN)	3	2	114	1	関連あるかもしれない	中等度	非重篤	用量増加	回復
					胸痛 (ATYPICAL CHEST PAIN)	13	38	150	7	関連なし	重度	重篤	投与中断(一時休薬)	回復
					慢性胃炎 (CHRONIC GASTRITIS)	13	38	150	7	関連あるかもしれない	中等度	重篤	投与中断(一時休薬)	回復したが後遺症あり
					慢性胃炎 (CHRONIC GASTRITIS)	0	44	156	-	関連あるかもしれない	中等度	非重篤	不変	未回復
					便秘 (CONSTIPATION - INTERMITTENT)	-	--	--	--	関連なし	中等度	非重篤	不変	回復
					咳嗽 (CHEST PAIN WHEN COUGHS)	12	27	139	-	関連なし	軽度	非重篤	不変	未回復
					下痢 (DIARRHEA)	12	69	181	-	関連あるかもしれない	中等度	非重篤	不変	未回復
					下痢 (INCREASED DIARRHEA)	12	515	627	-	関連あるかもしれない	中等度	非重篤	不変	未回復
					憩室炎 (DIVERTICULITIS)	12	31	143	10	関連なし	中等度	非重篤	不変	回復

付表 2.7.6.3-4 重篤な有害事象発現例における全有害事象一覧（安全性解析対象集団）（続き）

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
					浮動性めまい (DIZZINESS)	12	516	628	-	関連あるかもしれない	重度	非重篤	不変	未回復
					消化不良 (INDIGESTION)	3	2	114	3	関連あるかもしれない	中等度	非重篤	用量増加	回復
					呼吸困難 (INCREASED SHORTNESS OF BREATH)	3	2	114	3	関連あるかもしれない	重度	非重篤	用量増加	回復
					呼吸困難 (INCREASED SHORTNESS OF BREATH)	12	531	643	-	関連なし	重度	非重篤	投与中止(再投与なし)	未回復
					転倒 (FALL WITH HEAD INJURY)	12	516	628	1	おそらく関連あり	重度	非重篤	不変	回復
					疲労 (FATIGUE)	12	27	139	-	関連あるかもしれない	重度	非重篤	不変	未回復
					鼓腸 (UPPER GASTROINTESTINAL GAS)	13	38	150	38	関連なし	中等度	非重篤	投与中断(一時休薬)	回復
					鼓腸 (FLATUS)	12	72	184	-	おそらく関連あり	中等度	非重篤	不変	未回復
					胃食道逆流性疾患 (GASTROESOPHAGEAL REFLUX DISEASE)	12	173	285	-	関連あるかもしれない	中等度	非重篤	不変	未回復
					痛風 (GOUT EXACERBATION)	12	106	218	64	関連なし	軽度	非重篤	不変	回復
					記憶障害 (FORGETFULLNESS)	-	--	--	--	関連なし	軽度	非重篤	不変	未回復
					食道潰瘍 (ESOPHAGEAL ULCER)	14	40	152	5	関連あるかもしれない	軽度	重篤	投与中断(一時休薬)	回復したが後遺症あり
					食道潰瘍 (ESOPHAGEAL ULCER)	0	44	156	130	関連あるかもしれない	軽度	非重篤	不変	回復
					食道炎 (ESOPHAGITIS)	12	173	285	-	関連あるかもしれない	軽度	非重篤	不変	未回復
					肺炎 (HOSPITAL ACQUIRED PNEUMONIA)	12	531	643	-	関連なし	重度	非重篤	投与中止(再投与なし)	未回復

付表 2.7.6.3-4 重篤な有害事象発現例における全有害事象一覧（安全性解析対象集団）（続き）

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
					湿性咳嗽 (PRODUCTIVE COUGH)	12	24	136	11	関連なし	軽度	非重篤	不変	回復
					皮膚癌 (RIGHT HAND LESION (CANCEROUS))	12	393	505	-	関連なし	中等度	非重篤	不変	未回復
					クロストリジウム・ディフィシレ感染 (CLOSTRIDIUM DIFFICILE INFECTION)	12	525	637	2	関連なし	重度	重篤	不変	回復
					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
					早期満腹 (EARLY SATIETY)	12	173	285	-	関連あるかもしれない	中等度	非重篤	不変	未回復
					食道障害 (PATULOUS GE JUNCTION)	0	44	156	-	関連なし	中等度	非重篤	不変	未回復
	[redacted]	女性	7[redacted]	白人	下痢 (DIARRHEA)	10	53	165	2	関連あるかもしれない	中等度	非重篤	不変	回復
					浮動性めまい (DIZZINESS)	10	53	165	-	関連あるかもしれない	重度	非重篤	不変	未回復
					呼吸困難 (INCREASED SHORTNESS OF BREATH)	9	389	501	84	関連なし	中等度	非重篤	不変	回復
					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
					大腿骨骨折 (LEFT FEMUR FRACTURE)	9	136	248	120	関連なし	重度	重篤	不変	回復
					頭痛 (HEADACHE)	-	--	--	--	関連あるかもしれない	重度	非重篤	減量	回復
					悪心 (NAUSEA)	10	53	165	2	関連あるかもしれない	中等度	非重篤	不変	回復
					末梢性浮腫 (LOWER EXTREMITY EDEMA)	9	591	703	-	関連なし	中等度	非重篤	不変	未回復
					疼痛 (WORSENING PAIN IN POSTERIOR TRUNK)	-	--	--	--	関連なし	重度	非重篤	不変	未回復

付表 2.7.6.3-4 重篤な有害事象発現例における全有害事象一覧（安全性解析対象集団）（続き）

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
					点状出血 (PETECHIAE)	-	--	--	--	関連あるかもしれない	軽度	非重篤	不変	未回復
					鼻漏 (RHINORRHEA)	9	642	754	32	関連なし	軽度	非重篤	不変	回復
					咽喉刺激感 (THROAT IRRITATION)	10	39	151	-	関連あるかもしれない	軽度	非重篤	不変	未回復
					嘔吐 (VOMITING)	10	53	165	2	関連あるかもしれない	中等度	非重篤	不変	回復
					挫傷 (BRUISING BILATERAL RIGHT AND LEFT LOWER EXTREMITY)	-	--	--	--	関連なし	中等度	非重篤	不変	回復
					四肢損傷 (IMPAIRED FINGER TO THUMB OPPOSITION OF LEFT HAND)	-	--	--	--	関連なし	中等度	非重篤	不変	回復
					気腫合併肺線維症 (EXACERBATION OF COMBINED PULMONARY FIBROSIS AND EMPHYSEMA)	9	638	750	110	関連なし	重度	重篤	不変	死亡
[redacted]	[redacted]	女性	7[redacted]	白人	急性呼吸不全 (ACUTE ON CHRONIC RESPIRATORY FAILURE)	15	610	726	28	関連なし	中等度	重篤	不変	死亡
					貧血 (ANEMIA)	15	166	282	92	関連なし	軽度	非重篤	不変	回復
					関節痛 (LEFT SHOULDER PAIN)	15	449	565	-	関連なし	軽度	非重篤	不変	未回復
					背部痛 (UPPER BACK PAIN)	15	426	542	-	関連なし	軽度	非重篤	不変	未回復
					蜂巣炎 (BILATERAL LOWER EXTREMITY CELLULITIS MID CALF TO ANKLE)	15	245	361	186	関連なし	軽度	非重篤	不変	回復
					悪寒 (CHILLS)	5	10	126	4	関連あるかもしれない	軽度	非重篤	不変	回復

付表 2.7.6.3-4 重篤な有害事象発現例における全有害事象一覧（安全性解析対象集団）（続き）

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
					慢性閉塞性肺疾患 (COPD EXACERBATION)	-	-	-	-	関連なし	中等度	非重篤	不変	未回復
					咳嗽 (DOSE RELATED COUGH)	-	--	--	--	おそらく関連あり	軽度	非重篤	不変	未回復
					脱水 (DEHYDRATION)	5	9	125	8	おそらく関連あり	中等度	重篤	投与中断(一時休薬)	回復
					下痢 (DIARRHEA)	3	7	123	10	おそらく関連あり	軽度	非重篤	不変	回復
					呼吸困難 (DYSPNEA)	5	10	126	7	おそらく関連あり	中等度	重篤	投与中断(一時休薬)	回復
					疲労 (FATIGUE)	4	8	124	9	関連あるかもしれない	中等度	非重篤	投与中断(一時休薬)	回復
					潮紅 (FACIAL FLUSHING)	3	24	140	-	関連あるかもしれない	軽度	非重篤	不変	未回復
					麦粒腫 (LEFT EYE STYE)	15	235	351	7	関連なし	軽度	非重篤	不変	回復
					高カリウム血症 (HYPERKALEMIA)	4	12	128	5	おそらく関連あり	軽度	重篤	投与中断(一時休薬)	回復
					低ナトリウム血症 (HYPONATREMIA)	4	12	128	5	おそらく関連あり	軽度	重篤	投与中断(一時休薬)	回復
					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
					インフルエンザ (FLU SHOT SYMPTOMS)	15	289	405	32	関連なし	軽度	非重篤	不変	回復
					鼻乾燥 (NASAL DRYNESS)	10	96	212	-	関連なし	軽度	非重篤	不変	未回復
					点状出血 (PETECHIAE)	-	--	--	--	関連あるかもしれない	軽度	非重篤	不変	未回復

付表 2.7.6.3-4 重篤な有害事象発現例における全有害事象一覧（安全性解析対象集団）（続き）

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
					斑状皮疹 (BLOTCHY RED PATCHES BILATERAL LOWER EXTREMITIES)	4	12	128	5	おそらく関連あり	軽度	非重篤	不変	回復
					鼻漏 (NASAL DRAINAGE)	-	--	--	--	関連あるかもしれない	軽度	非重篤	不変	未回復
					皮膚潰瘍 (RIGHT INDEX FINGER ULCER)	15	314	430	-	関連なし	軽度	非重篤	不変	未回復
					脊椎圧迫骨折 (T11-T12 WEDGE COMPRESSION FRACTURE)	15	512	628	-	関連なし	軽度	非重篤	不変	未回復
					尿路感染 (URINARY TRACT INFECTION)	3	15	131	3	関連あるかもしれない	軽度	非重篤	不変	回復
					尿路感染 (UNCOMPLICATED URINARY TRACT INFECTION)	-	-	-	-	関連なし	軽度	非重篤	不変	回復
					腟分泌物 (DARK VAGINAL DISCHARGE)	15	344	460	-	関連なし	中等度	非重篤	不変	未回復
					分泌物分泌 (CLEAR THICK MUCUS PRODUCTION (WITH DOSE RELATED COUGH))	-	--	--	--	関連あるかもしれない	軽度	非重篤	不変	未回復
					後天性涙道狭窄 (BLOCKED OIL DUCT BILATERAL LOWER EYE LIDS)	-	--	--	--	関連なし	軽度	非重篤	不変	未回復
					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
					食欲減退 (DECREASED APPETITE)	5	10	126	7	関連あるかもしれない	中等度	非重篤	不変	回復
					口腔ヘルペス (COLD SORE)	3	16	132	39	関連なし	軽度	非重篤	不変	回復
					高トランスアミナーゼ血症 (TRANSAMINITIS)	4	12	128	18	おそらく関連あり	中等度	重篤	投与中断(一時休薬)	回復

付表 2.7.6.3-4 重篤な有害事象発現例における全有害事象一覧（安全性解析対象集団）（続き）

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
					急性腎障害 (ACUTE KIDNEY INJURY)	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
					カンジダ感染 (THRUSH)	3	19	135	8	関連あるかもしれない	軽度	非重篤	不変	回復
					耳垢分泌過多 (INCREASED EAR WAX)	15	247	363	184	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	急性呼吸不全 (ACUTE ON CHRONIC HYPOXIC RESPIRATORY FAILURE)	13	381	496	43	関連なし	重度	重篤	不変	死亡
					血中クレアチニン増加 (INTERMITTENT ELEVATED CREATININE)	13	382	497	19	関連なし	軽度	非重篤	不変	回復
					胸痛 (CHEST PAIN)	12	26	141	2	関連あるかもしれない	中等度	非重篤	不変	回復
					咳嗽 (COUGH)	-	--	--	--	関連あるかもしれない	軽度	非重篤	不変	未回復
					下痢 (DIARRHEA)	12	16	131	4	関連あるかもしれない	中等度	非重篤	不変	回復
					下痢 (INTERMITTENT DIARRHEA)	14	410	525	-	おそらく関連あり	軽度	非重篤	不変	未回復
					呼吸困難 (SHORTNESS OF BREATH)	13	19	134	4	関連あるかもしれない	軽度	非重篤	減量	回復
					呼吸困難 (WORSENING SHORTNESS OF BREATH)	13	369	484	-	関連なし	中等度	非重篤	不変	未回復
					疲労 (FATIGUE)	-	--	--	--	関連あるかもしれない	軽度	非重篤	不変	未回復
					頭痛 (HEADACHE)	-	--	--	--	関連あるかもしれない	軽度	非重篤	不変	未回復
					低カリウム血症 (HYPOKALEMIA)	12	100	215	-	関連なし	軽度	非重篤	不変	未回復

付表 2.7.6.3-4 重篤な有害事象発現例における全有害事象一覧（安全性解析対象集団）（続き）

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 (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
					インフルエンザ (INFLUENZA A)	12	100	215	28	関連なし	中等度	非重篤	不変	回復
					鉄欠乏性貧血 (IRON DEFICIENCY ANEMIA)	14	402	517	-	関連あるかもしれない	軽度	非重篤	不変	未回復
					悪心 (INTERMITTENT NAUSEA)	14	422	537	-	関連あるかもしれない	中等度	非重篤	不変	未回復
					右室不全 (RIGHT VENTRICULAR FAILURE)	13	381	496	43	関連なし	重度	重篤	不変	死亡
					洞性頻脈 (SINUS TACHYCARDIA)	13	382	497	-	関連なし	軽度	非重篤	不変	未回復
					咽喉刺激感 (THROAT IRRITATION)	-	--	--	--	関連あるかもしれない	軽度	非重篤	不変	未回復
					尿路感染 (URINARY TRACT INFECTION)	13	384	499	3	関連なし	軽度	非重篤	不変	回復
					食欲減退 (DECREASED APPETITE)	14	417	532	-	関連あるかもしれない	中等度	非重篤	不変	未回復
					口腔咽頭痛 (SORE THROAT)	14	418	533	1	関連なし	軽度	非重篤	不変	回復
	[redacted]	女性	7[redacted]	白人	無力症 (LOW ENERGY)	-	--	--	--	関連あるかもしれない	中等度	非重篤	不変	未回復
					背部痛 (WORSENING LOW BACK PAIN)	12	143	255	-	関連なし	軽度	非重篤	不変	未回復
					血中クレアチニン増加 (ELEVATED CREATININE)	12	169	281	358	関連あるかもしれない	軽度	非重篤	不変	回復
					咳嗽 (COUGH)	-	--	--	--	関連あるかもしれない	軽度	非重篤	不変	未回復
					下痢 (DIARRHEA)	-	--	--	--	関連あるかもしれない	軽度	非重篤	不変	未回復

付表 2.7.6.3-4 重篤な有害事象発現例における全有害事象一覧（安全性解析対象集団）（続き）

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
					浮動性めまい (DIZZINESS)	-	--	--	--	関連あるかもしれない	軽度	非重篤	不変	未回復
					呼吸困難 (INCREASING SHORTNESS OF BREATH)	-	--	--	--	関連あるかもしれない	中等度	非重篤	減量	未回復
					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
					低カリウム血症 (HYPOKALEMIA)	8	376	488	3	関連なし	中等度	重篤	不変	回復
					低ナトリウム血症 (HYPONATREMIA)	8	376	488	3	関連なし	軽度	重篤	不変	回復
					不眠症 (INSOMNIA)	7	35	147	-	関連なし	中等度	非重篤	不変	未回復
					国際標準比増加 (ELEVATED INR)	12	183	295	38	関連なし	軽度	非重篤	不変	回復
					筋痙縮 (MUSCLE CRAMPS)	-	--	--	--	関連あるかもしれない	軽度	非重篤	不変	未回復
					起立性低血圧 (ORTHOSTATIC HYPOTENSION)	8	376	488	3	関連なし	重度	重篤	不変	回復
					失神寸前の状態 (PRESYNCOPE)	-	--	--	--	関連あるかもしれない	中等度	非重篤	不変	回復
					そう痒症 (ITCHING)	-	--	--	--	関連なし	軽度	非重篤	不変	未回復
					肺塞栓症 (PULMONARY EMBOLISM)	8	366	478	161	関連なし	中等度	重篤	不変	回復
					くしゃみ (SNEEZING)	-	--	--	--	関連なし	軽度	非重篤	不変	未回復
					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

付表 2.7.6.3-4 重篤な有害事象発現例における全有害事象一覧（安全性解析対象集団）（続き）

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
					咽喉刺激感 (THROAT IRRITATION)	-	--	--	--	関連あるかもしれない	軽度	非重篤	不変	未回復
					尿路感染 (URINARY TRACT INFECTION)	12	148	260	33	関連なし	軽度	非重篤	不変	回復
					視力障害 (VISION CHANGES)	12	85	197	212	関連あるかもしれない	軽度	非重篤	不変	回復
					深部静脈血栓症 (DEEP VEIN THROMBOSIS OF LEFT POPLITEAL VEIN)	0	368	480	159	関連なし	中等度	非重篤	不変	回復
					爪感染 (LEFT INFECTED TOE NAIL)	-	--	--	--	関連なし	中等度	非重篤	不変	回復
					肺痛 (SORE LUNGS)	-	--	--	--	関連なし	中等度	非重篤	不変	未回復
[redacted]	女性	4	黒人またはアフリカ系アメリカ人		乳房痛 (PAIN IN BREAST AREA)	0	172	292	-	関連なし	中等度	非重篤	投与中断(一時休薬)	未回復
					うつ病 (DEPRESSION)	0	172	292	-	関連なし	中等度	非重篤	投与中断(一時休薬)	未回復
					感覚鈍麻 (RIGHT SIDED NUMBNESS)	0	181	301	3	関連なし	重度	重篤	投与中断(一時休薬)	回復
					低酸素症 (HYPOXEMIA)	10	81	201	9	関連あるかもしれない	重度	重篤	不変	回復
					間質性肺疾患 (INTERSTITIAL LUNG DISEASE EXACERBATION)	12	121	241	11	関連なし	中等度	非重篤	不変	回復
					悪心 (NAUSEA)	12	121	241	11	関連なし	軽度	非重篤	不変	回復
					湿性咳嗽 (COUGHING WITH PHLEM)	-	--	--	--	関連あるかもしれない	軽度	非重篤	不変	軽快
					ウイルス性上気道感染 (VIRAL UPPER RESPIRATORY INFECTION)	12	121	241	11	関連なし	重度	重篤	不変	回復

付表 2.7.6.3-4 重篤な有害事象発現例における全有害事象一覧（安全性解析対象集団）（続き）

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
					筋骨格系胸痛 (PAIN IN RIB)	0	172	292	-	関連なし	中等度	非重篤	投与中断 (一時休薬)	未回復
	[redacted]	男性	7[redacted]	白人	咳嗽 (COUGH)	12	404	516	22	関連なし	軽度	非重篤	不変	回復
					咳嗽 (COUGH)	12	645	757	-	関連あるかもしれない	中等度	非重篤	不変	未回復
					浮動性めまい (LIGHTHEADED)	12	582	694	1	関連あるかもしれない	軽度	非重篤	不変	回復
					呼吸困難 (SHORTNESS OF BREATH)	14	95	207	18	関連あるかもしれない	中等度	非重篤	減量	回復
					疲労 (GENERALIZED FATIGUE)	14	95	207	18	関連あるかもしれない	中等度	非重篤	減量	回復
					腓骨骨折 (FIBULA FRACTURE (DISTAL; NON-DISPLACED; MECHANICAL FALL))	-	--	--	--	関連なし	重度	非重篤	不変	回復
					腓骨骨折 (FIBULA FRACTURE (PROXIMAL; NON-DISPLACED; MECHANICAL FALL))	-	--	--	--	関連なし	重度	非重篤	不変	回復
					体液貯留 (FLUID RETENTION)	12	757	869	-	関連なし	軽度	非重篤	不変	未回復
					胃食道逆流性疾患 (REFLUX)	12	645	757	42	関連あるかもしれない	軽度	非重篤	不変	回復
					高血圧 (HYPERTENSION)	12	773	885	12	関連なし	中等度	重篤	不変	回復
					間質性肺疾患 (GRADUAL PROGRESSION OF BLEOMYCIN ILD)	12	486	598	-	関連なし	中等度	非重篤	不変	未回復
					鼻閉 (NASAL CONGESTION/DISCHARGE)	12	69	181	-	関連なし	中等度	非重篤	不変	未回復
					上咽頭炎 (COUGH/COLD SYMPTOMS)	12	620	732	8	関連なし	軽度	非重篤	不変	回復

付表 2.7.6.3-4 重篤な有害事象発現例における全有害事象一覧（安全性解析対象集団）（続き）

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
					湿性咳嗽 (PRODUCTIVE COUGH)	12	69	181	-	関連なし	中等度	非重篤	不変	軽快
					肺高血圧症 (WORSENING PULMONARY HYPERTENSION)	12	700	812	-	関連なし	中等度	非重篤	不変	未回復
					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
					頚髄神経根障害 (CERVICAL RADICULOPATHY)	13	84	196	36	関連なし	中等度	非重篤	不変	回復
					深部静脈血栓症 (DEEP VEIN THROMBOSIS (DVT))	12	724	836	246	関連なし	重度	重篤	不変	回復したが後遺症あり
					脳性ナトリウム利尿ペプチド増加 (ELEVATED BNP)	-	--	--	--	関連あるかもしれない	軽度	非重篤	用量増加	未回復
[redacted]		女性	6[redacted]	白人	胸痛 (CHEST PAIN)	12	115	227	-	関連なし	軽度	非重篤	不変	未回復
					咳嗽 (COUGH)	-	--	--	--	関連あるかもしれない	軽度	非重篤	不変	回復
					呼吸困難 (INCREASED SHORTNESS OF BREATH)	12	71	183	-	関連なし	中等度	非重篤	不変	未回復
					疲労 (GENERAL WEAKNESS/FATIGUE)	12	169	281	-	関連なし	中等度	非重篤	該当せず	未回復
					頭痛 (HEADACHE)	12	83	195	-	関連なし	軽度	非重篤	不変	未回復
					血液量増加症 (FLUID VOLUME OVERLOAD)	-	--	--	--	関連なし	軽度	非重篤	不変	未回復
					記憶障害 (FORGETFULNESS)	12	115	227	-	関連なし	軽度	非重篤	不変	未回復
					鼻閉 (NASAL CONGESTION)	12	83	195	-	関連なし	軽度	非重篤	不変	未回復
					心嚢液貯留 (PERICARDIAL EFFUSION)	-	--	--	--	関連なし	軽度	非重篤	不変	回復

付表 2.7.6.3-4 重篤な有害事象発現例における全有害事象一覧（安全性解析対象集団）（続き）

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
					肺高血圧症 (WORSENING PULMONARY HYPERTENSION)	-	--	--	--	関連あるかもしれない	軽度	非重篤	用量増加	未回復
					発疹 (RASH)	-	--	--	--	関連なし	中等度	非重篤	不変	回復
					右室不全 (WORSENING RIGHT HEART FAILURE)	12	166	278	-	関連なし	重度	重篤	投与中止(再投与なし)	未回復
					サンバーン (SUNBURN)	12	29	141	76	関連なし	中等度	非重篤	不変	回復
					酸素消費量増加 (INCREASED OXYGEN REQUIREMENT)	12	127	239	-	関連なし	中等度	非重篤	不変	未回復
					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 (ELEVATED NT PROBNP)	-	--	--	--	関連なし	重度	非重篤	不変	未回復
					気腫合併肺線維症 (PROGRESSIVE CPFE (COMBINED PULMONARY FIBROSIS WITH EMPHYSEMA))	12	127	239	-	関連なし	重度	重篤	投与中止(再投与なし)	未回復
	[redacted]	男性	5[redacted]	白人	急性呼吸不全 (ACUTE ON CHRONIC HYPOXIC RESPIRATORY FAILURE)	0	347	455	9	関連なし	重度	重篤	投与中断(一時休薬)	回復
					急性呼吸不全 (ACUTE HYPOXIC RESPIRATORY FAILURE)	0	400	508	10	関連なし	重度	重篤	投与中断(一時休薬)	回復
					急性呼吸不全 (ACUTE HYPOXEMIC RESPIRATORY FAILURE)	-	414	522	29	関連なし	重度	重篤	該当せず	死亡
					気管支炎 (ACUTE BRONCHITIS)	5	9	117	8	関連なし	中等度	非重篤	不変	回復
					呼吸困難 (SOB)	8	25	133	1	関連なし	軽度	非重篤	不変	回復
					呼吸不全 (HYPOXIC RESPIRATORY INSUFFICIENCY)	5	9	117	8	関連なし	中等度	重篤	不変	回復
	[redacted]	男性	6[redacted]	白人	背部痛 (BACK PAIN)	15	74	189	23	関連なし	軽度	非重篤	不変	回復

付表 2.7.6.3-4 重篤な有害事象発現例における全有害事象一覧（安全性解析対象集団）（続き）

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
					糖尿病 (DIABETES)	-	--	--	--	関連なし	軽度	非重篤	不変	未回復
					肺高血圧症 (WORSENING OF PULMONARY HYPERTENSION)	15	566	681	-	関連なし	中等度	重篤	不変	軽快
	[redacted]	男性	6[redacted]	白人	急性呼吸不全 (ACUTE ON CHRONIC HYPOXIC RESPIRATORY FAILURE)	15	516	624	16	関連なし	中等度	重篤	不変	回復したが後遺症あり
					不安 (ANXIETY)	15	207	315	-	関連なし	中等度	非重篤	不変	未回復
					心房細動 (AFIB)	0	306	414	-	関連なし	中等度	非重篤	不変	未回復
					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
					呼吸困難 (INCREASED SHORTNESS OF BREATH)	15	169	277	-	関連なし	中等度	非重篤	不変	未回復
					転倒 (GROUND LEVEL FALL)	15	561	669	1	関連なし	重度	重篤	不変	回復したが後遺症あり
					痛風 (GOUT)	15	431	539	-	関連なし	軽度	非重篤	不変	未回復
					高カリウム血症 (HYPERKALEMIA)	-	563	671	1	関連なし	重度	重篤	不変	死亡
					低血圧 (HYPOTENSION)	15	480	588	21	関連なし	中等度	非重篤	不変	回復
					眼圧上昇 (INCREASED EYE PRESSURE)	15	365	473	-	関連なし	中等度	非重篤	不変	未回復
					鼻閉 (INCREASED NASAL CONGESTION)	-	--	--	--	関連なし	中等度	非重篤	不変	未回復
					末梢性浮腫 (BILATERAL LEG EDEMA)	0	476	584	-	関連なし	中等度	非重篤	不変	未回復

付表 2.7.6.3-4 重篤な有害事象発現例における全有害事象一覧（安全性解析対象集団）（続き）

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
					肺炎 (PNEUMONIA)	0	306	414	6	関連なし	重度	重篤	投与中断 (一時休薬)	回復
					敗血症 (SEPSIS)	0	306	414	6	関連なし	重度	非重篤	投与中断 (一時休薬)	回復
					皮膚病変 (BILATERAL LEG SORES)	15	433	541	-	関連なし	中等度	非重篤	不変	未回復
					急性腎障害 (ACUTE KIDNEY INJURY)	15	389	497	-	関連なし	中等度	非重篤	不変	未回復
					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 (INCREASED NT-PROBNP)	15	172	280	166	関連なし	軽度	非重篤	不変	回復
	[redacted]	男性	6[redacted]	白人	急性呼吸不全 (ACUTE ON CHRONIC RESPIRATORY FAILURE)	-	247	359	50	関連なし	中等度	重篤	該当せず	死亡
					心肺停止 (CARDIOPULMONARY ARREST)	-	296	408	1	関連なし	重度	重篤	該当せず	死亡
					慢性閉塞性肺疾患 (CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE EXACERBATION)	-	285	397	12	関連なし	重度	重篤	該当せず	死亡
					コクシジオイデス症 (COCCIDIOIDOMYOCOSIS PNEUMONIA)	-	247	359	12	関連なし	中等度	重篤	該当せず	回復
					冠動脈狭窄 (80-90% MID LAD LESION)	0	143	255	2	関連なし	軽度	重篤	不変	回復
					咳嗽 (WORSENING COUGH)	4	11	123	-	関連あるかもしれない	中等度	非重篤	不変	未回復
					呼吸困難 (WORSENING SHORTNESS OF BREATH)	3	43	155	1	関連あるかもしれない	中等度	非重篤	不変	回復
					労作性呼吸困難 (WORSENING DYSPNEA ON EXERTION)	3	84	196	-	関連あるかもしれない	中等度	非重篤	不変	未回復
					低ナトリウム血症 (HYPONATREMIA)	-	276	388	-	関連なし	中等度	非重篤	該当せず	未回復

付表 2.7.6.3-4 重篤な有害事象発現例における全有害事象一覧（安全性解析対象集団）（続き）

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
					低酸素症 (WORSENING HYPOXEMIA)	-	--	--	--	関連あるかもしれない	中等度	非重篤	減量	未回復
					メレナ (MELENA)	-	272	384	5	関連なし	重度	重篤	該当せず	回復
					敗血症 (SEPSIS)	-	252	364	7	関連なし	重度	重篤	該当せず	回復
					喘鳴 (WHEEZING)	3	84	196	-	関連あるかもしれない	中等度	非重篤	不変	未回復
					分泌物分泌 (INCREASED MUCOUS PRODUCTION)	3	84	196	-	関連なし	中等度	非重篤	不変	未回復
					メタニューモウイルス感染 (HUMAN METAPNEUMOVIRUS PNEUMONIA)	-	275	387	-	関連なし	重度	重篤	該当せず	未回復
					口腔咽頭痛 (SORE THROAT)	4	11	123	161	関連あるかもしれない	軽度	非重篤	不変	回復
	[redacted]	男性	5[redacted]	黒人またはアフリカ系アメリカ人	腹部膨満 (ABDOMINAL DISTENSION)	-	-	-	-	関連なし	中等度	非重篤	不変	回復
					腹部膨満 (ABDOMINAL BLOATING)	4	168	280	208	関連なし	軽度	非重篤	不変	回復
					腹痛 (ABDOMINAL PAIN)	4	80	192	-	関連なし	中等度	非重篤	不変	未回復
					異常体重減少 (WEIGHT LOSS-UNINTENTIONAL)	-	--	--	--	関連なし	中等度	非重篤	不変	未回復
					急性呼吸不全 (ACUTE ON CHRONIC RESPIRATORY FAILURE)	0	210	322	3	関連なし	中等度	重篤	該当せず	回復
					急性呼吸不全 (ACUTE ON CHRONIC RESPIRATORY FAILURE WITH HYPOXIA)	-	358	470	19	関連なし	重度	重篤	該当せず	死亡
					アルコール乱用 (ALCOHOL ABUSE)	-	358	470	-	関連なし	中等度	非重篤	該当せず	未回復

付表 2.7.6.3-4 重篤な有害事象発現例における全有害事象一覧（安全性解析対象集団）（続き）

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
					不安 (ANXIETY)	-	359	471	-	関連なし	軽度	非重篤	該当せず	未回復
					誤嚥 (ASPIRATION)	4	83	195	-	関連なし	中等度	非重篤	不変	未回復
					無力症 (GENERALIZED WEAKNESS)	4	73	185	-	関連なし	中等度	重篤	該当せず	未回復
					血中重炭酸塩減少 (LOW SERUM BICARBONATE)	-	--	--	--	関連なし	軽度	非重篤	不変	回復
					血中重炭酸塩増加 (ELEVATED SERUM BICARBONATE)	-	318	430	-	関連なし	軽度	非重篤	該当せず	未回復
					胸部不快感 (CHEST TIGHTNESS)	-	--	--	--	関連あるかもしれない	軽度	非重篤	不変	未回復
					胸痛 (LEFT ANTERIOR-POSTERIOR UPPER CHEST PAIN)	4	168	280	-	関連なし	中等度	非重篤	不変	未回復
					胸痛 (ACUTE CHEST PAIN)	0	210	322	3	関連なし	中等度	重篤	該当せず	回復
					慢性閉塞性肺疾患 (COPD EXACERBATION)	4	25	137	5	関連なし	重度	重篤	不変	回復
					慢性閉塞性肺疾患 (COPD EXACERBATION)	-	358	470	10	関連なし	重度	重篤	該当せず	回復
					咳嗽 (WORSENING COUGH)	4	27	139	-	関連なし	中等度	非重篤	不変	未回復
					脱水 (DEHYDRATION)	4	83	195	276	関連なし	中等度	非重篤	不変	回復
					下痢 (DIARRHEA)	-	--	--	--	おそらく関連あり	中等度	非重篤	不変	未回復
					浮動性めまい (LIGHTHEADEDNESS)	-	--	--	--	関連あるかもしれない	中等度	非重篤	減量	未回復

付表 2.7.6.3-4 重篤な有害事象発現例における全有害事象一覧（安全性解析対象集団）（続き）

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
					嚥下障害 (DYSPHAGIA)	4	83	195	-	関連なし	中等度	非重篤	不変	未回復
					発声障害 (HOARSENESS)	4	25	137	-	関連なし	中等度	非重篤	不変	未回復
					呼吸困難 (SHORTNESS OF BREATH-WORSENING)	-	--	--	--	関連なし	中等度	非重篤	不変	未回復
					脳症 (ACUTE ENCEPHALOPATHY)	-	363	475	4	関連なし	中等度	非重篤	該当せず	回復
					期外収縮 (EXTRASYSTOLES)	4	80	192	-	関連なし	軽度	非重篤	不変	未回復
					眼痛 (EYE PAIN, BILATERAL)	-	359	471	1	関連なし	軽度	非重篤	該当せず	回復
					胃食道逆流性疾患 (GASTROESOPHAGEAL REFLUX DISEASE)	4	267	379	-	関連なし	中等度	非重篤	不変	未回復
					喀血 (HEMOPTYSIS)	4	168	280	-	関連なし	軽度	非重篤	不変	回復
					頭痛 (MILD HEADACHE)	-	--	--	--	おそらく関連あり	軽度	非重篤	不変	未回復
					高炭酸ガス血症 (HYPERCARBIA)	-	359	471	-	関連なし	軽度	非重篤	該当せず	未回復
					高蛋白血症 (HYPERPROTEMIA)	4	104	216	272	関連なし	軽度	非重篤	不変	回復
					低カリウム血症 (HYPOKALEMIA)	-	365	477	-	関連なし	軽度	非重篤	該当せず	未回復
					低ナトリウム血症 (HYPONATREMIA)	4	28	140	15	関連なし	軽度	非重篤	不変	回復
					低酸素症 (HYPOXEMIA)	0	210	322	3	関連なし	中等度	非重篤	該当せず	回復
					低酸素症 (HYPOXEMIA)	-	358	470	-	関連なし	中等度	非重篤	該当せず	未回復

付表 2.7.6.3-4 重篤な有害事象発現例における全有害事象一覧（安全性解析対象集団）（続き）

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
					間質性肺疾患 (WORSENING OF INTERSTITIAL LUNG DISEASE)	0	210	322	-	関連なし	重度	非重篤	不変	未回復
					白血球増加症 (LEUKOCYTOSIS)	-	358	470	10	関連なし	軽度	非重篤	該当せず	回復
					小赤血球症 (MICROCYTOSIS)	4	27	139	16	関連なし	軽度	非重篤	不変	回復
					悪心 (NAUSEA)	4	31	143	-	関連なし	軽度	非重篤	不変	未回復
					頚部痛 (NECK PAIN)	4	301	413	-	関連なし	中等度	非重篤	不変	未回復
					末梢性浮腫 (LOWER EXTREMITY PITTING EDEMA)	4	27	139	22	関連なし	軽度	非重篤	不変	回復
					疼痛 (GENERALIZED PAIN)	-	358	470	-	関連なし	中等度	非重篤	該当せず	未回復
					肺炎 (PNEUMONIA)	4	25	137	24	関連なし	重度	重篤	不変	回復
					失神寸前の状態 (NEAR SYNCOPE)	4	83	195	2	関連なし	中等度	重篤	投与中断(一時休薬)	回復
					プロトロンビン時間延長 (ELEVATED PROTIME)	-	358	470	18	関連なし	軽度	非重篤	該当せず	回復
					洞性頻脈 (SINUS TACHYCARDIA)	-	318	430	-	関連なし	軽度	非重篤	該当せず	未回復
					心室性頻脈 (NONSUSTAINED VENTRICULAR TACHYCARDIA)	4	27	139	1	関連なし	軽度	非重篤	不変	回復
					心室性頻脈 (NONSUSTAINED VENTRICULAR TACHYCARDIA)	-	363	475	3	関連なし	軽度	非重篤	該当せず	回復
					声帯麻痺 (LEFT VOCAL CORD PARALYSIS)	4	83	195	-	関連なし	中等度	非重篤	不変	未回復

付表 2.7.6.3-4 重篤な有害事象発現例における全有害事象一覧（安全性解析対象集団）（続き）

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
					頚静脈拡張 (JUGULAR VENOUS DISTENSION)	4	27	139	22	関連なし	軽度	非重篤	不変	回復
					細菌性肺炎 (BACTERIAL PNEUMONIA)	-	358	470	15	関連なし	中等度	重篤	該当せず	回復
					高トランスアミナーゼ血症 (TRANSAMINITIS)	-	358	470	10	関連なし	中等度	非重篤	該当せず	回復
					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 (INCREASED NT PRO BNP)	-	--	--	--	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[redacted]	白人	急性呼吸不全 (ACUTE ON CHRONIC HYPOXIC RESPIRATORY FAILURE)	-	9	123	4	関連あるかもしれない	重度	重篤	該当せず	回復
					呼吸困難 (WORSENING DYSPNEA)	-	--	--	--	関連あるかもしれない	中等度	非重篤	減量	未回復
					血液量増加症 (VOLUME OVERLOAD)	-	9	123	1	関連なし	重度	重篤	該当せず	回復
					末梢性浮腫 (LOWER EXTREMITY EDEMA)	1	8	122	-	関連なし	軽度	非重篤	不変	未回復
					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 (ELEVATED NT PROBNP)	-	--	--	--	関連あるかもしれない	軽度	非重篤	不変	未回復
	[redacted]	女性	7[redacted]	白人	急性呼吸不全 (ACUTE ON CHRONIC RESPIRATORY FAILURE)	-	162	273	-	関連なし	中等度	非重篤	投与中断(一時休薬)	未回復
					貧血 (WORSENING ANEMIA)	6	61	172	-	関連なし	中等度	非重篤	不変	未回復
					関節痛 (WORSENED SHOULDER PAIN)	6	148	259	-	関連なし	中等度	非重篤	不変	未回復
					関節炎 (ARTHRITIS IN SHOULDERS)	7	14	125	-	関連なし	中等度	非重篤	不変	未回復
					背部痛 (WORSENING BACK PAIN)	6	160	271	-	関連なし	重度	非重篤	不変	未回復

付表 2.7.6.3-4 重篤な有害事象発現例における全有害事象一覧（安全性解析対象集団）（続き）

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
					徐脈 (SEVERE BRADYCARDIA)	-	164	275	1	関連なし	重度	重篤	該当せず	死亡
					脱水 (ACUTE DEHYDRATION)	-	162	273	2	関連なし	中等度	非重篤	投与中断(一時休薬)	回復
					糖尿病性ケトアシドーシス (DIABETIC KETOACIDOSIS)	-	162	273	-	関連なし	重度	重篤	投与中断(一時休薬)	未回復
					労作性呼吸困難 (WINDED" WITH MINIMAL ACTIVITY)"	12	32	143	-	関連なし	中等度	非重篤	減量	未回復
					疲労 (INCREASED FATIGUE)	12	32	143	-	おそらく関連あり	中等度	非重篤	減量	未回復
					悪心 (NAUSEA)	-	--	--	--	関連なし	中等度	非重篤	不変	未回復
					神経圧迫 (NERVE IMPENGEMENT OF SHOULDER)	7	14	125	-	関連なし	中等度	非重篤	不変	未回復
					末梢性浮腫 (LOWER LEG EDEMA)	12	32	143	13	関連なし	軽度	非重篤	減量	回復
					末梢性浮腫 (BLE EDEMA)	6	63	174	-	関連なし	中等度	非重篤	不変	未回復
					副鼻腔炎 (SINUS INFECTION)	6	82	193	10	関連なし	軽度	非重篤	不変	回復
					咽喉刺激感 (BURNING FEELING IN THROAT)	-	--	--	--	関連あるかもしれない	中等度	非重篤	不変	未回復
					口腔咽頭痛 (SORE THROAT)	6	118	229	10	関連なし	中等度	非重篤	不変	回復
					急性腎障害 (ACUTE RENAL FAILURE)	-	162	273	-	関連なし	中等度	非重篤	投与中断(一時休薬)	未回復
					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 (ELEVATED NT PRO-BNP LEVELS)	-	--	--	--	関連なし	軽度	非重篤	不変	未回復

付表 2.7.6.3-4 重篤な有害事象発現例における全有害事象一覧（安全性解析対象集団）（続き）

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	黒人またはアフリカ系アメリカ人	腹痛 (ABDOMINAL CRAMPS PAIN)	-	--	--	--	関連あるかもしれない	軽度	非重篤	不変	未回復
					関節痛 (JOINT PAIN)	-	--	--	--	関連なし	軽度	非重篤	不変	未回復
					無力症 (WEAKNESS)	-	--	--	--	関連あるかもしれない	軽度	非重篤	不変	未回復
					胸痛 (CHEST PAIN)	-	--	--	--	関連なし	中等度	非重篤	不変	未回復
					胸痛 (CHEST PAIN RADIATING TO LEFT SHOULDER AND ARM)	9	189	304	2	関連なし	中等度	重篤	不変	回復
					悪寒 (CHILLS)	-	--	--	--	関連あるかもしれない	軽度	非重篤	不変	未回復
					咳嗽 (COUGH)	-	--	--	--	おそらく関連あり	軽度	非重篤	不変	未回復
					下痢 (DIARRHEA)	-	--	--	--	関連あるかもしれない	軽度	非重篤	不変	未回復
					浮動性めまい (DIZZINESS)	-	--	--	--	関連あるかもしれない	中等度	非重篤	不変	未回復
					消化不良 (HEARTBURN)	0	42	157	3	関連なし	中等度	非重篤	投与中断(一時休薬)	回復
					呼吸困難 (ACUTE WORSENING OF SHORTNESS OF BREATH)	0	60	175	4	関連なし	中等度	非重篤	投与中断(一時休薬)	回復
					呼吸困難 (BREATHING HEAVY)	-	--	--	--	関連あるかもしれない	軽度	非重篤	不変	未回復
					呼吸困難 (SHORTNESS OF BREATH.)	-	--	--	--	関連あるかもしれない	軽度	非重篤	投与中断(一時休薬)	回復
					疲労 (FATIGUE)	-	--	--	--	関連なし	軽度	非重篤	不変	未回復

付表 2.7.6.3-4 重篤な有害事象発現例における全有害事象一覧（安全性解析対象集団）（続き）

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
					頭痛 (HEADACHE)	-	--	--	--	関連あるかもしれない	軽度	非重篤	不変	軽快
					不眠症 (INSOMNIA)	-	--	--	--	関連なし	軽度	非重篤	不変	未回復
					上咽頭炎 (COLD)	4	57	172	1	関連なし	軽度	非重篤	不変	回復
					悪心 (NAUSEA)	-	--	--	--	関連あるかもしれない	軽度	非重篤	不変	未回復
					末梢性浮腫 (LOWER EXTREMITY EDEMA)	-	--	--	--	関連なし	中等度	非重篤	不変	未回復
					失神寸前の状態 (PRESYNCOPAL EPISODE (VASOVAGAL))	9	184	299	72	関連なし	軽度	非重篤	不変	回復
					そう痒症 (PRURITIS)	6	74	189	-	関連なし	軽度	非重篤	不変	未回復
					呼吸不全 (RESPIRATORY FAILURE)	9	324	439	2	関連なし	重度	重篤	投与中止(再投与なし)	死亡
					唾液変性 (THICK SALIVA)	8	87	202	-	関連あるかもしれない	軽度	非重篤	不変	未回復
					敗血症性ショック (POSSIBLE SEPTIC SHOCK)	9	324	439	2	関連なし	重度	重篤	投与中止(再投与なし)	死亡
					頻脈 (TACHYCARDIA)	7	81	196	3	関連あるかもしれない	軽度	非重篤	不変	回復
					咽喉刺激感 (BURNING THROAT (RAW THROAT))	-	--	--	--	関連あるかもしれない	軽度	非重篤	不変	未回復
					振戦 (SHAKES)	-	--	--	--	関連あるかもしれない	軽度	非重篤	不変	未回復
					食欲減退 (LOSS OF APPETITE)	-	--	--	--	関連あるかもしれない	軽度	非重篤	不変	未回復
[redacted]		女性	7[redacted]	白人	貧血 (ANEMIA)	9	613	725	-	関連なし	中等度	非重篤	不変	未回復

付表 2.7.6.3-4 重篤な有害事象発現例における全有害事象一覧（安全性解析対象集団）（続き）

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
					関節痛 (LEFT KNEE PAIN)	9	418	530	91	関連なし	中等度	非重篤	不変	回復
					背部痛 (BACK PAIN)	9	54	166	547	関連なし	中等度	非重篤	不変	回復
					手根管症候群 (BILATERAL HAND CARPAL TUNNEL SYNDROME)	9	124	236	-	関連なし	中等度	非重篤	不変	未回復
					白内障 (CATARACT RIGHT EYE)	9	658	770	37	関連なし	中等度	非重篤	不変	回復
					白内障 (CATARACT LEFT EYE)	9	658	770	38	関連なし	中等度	非重篤	不変	回復
					胸痛 (INTERMITTENT CHEST PAIN)	-	-	-	-	関連なし	中等度	非重篤	不変	回復
					胸痛 (LEFT SIDED CHEST PAIN, SECONDARY TO POSITIONING WHILE SLEEPING.)	9	151	263	19	関連なし	中等度	非重篤	不変	回復
					浮動性めまい (LIGHTHEADED)	9	54	166	1	関連なし	軽度	非重篤	不変	回復
					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

付表 2.7.6.3-4 重篤な有害事象発現例における全有害事象一覧（安全性解析対象集団）（続き）

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
					間質性肺疾患 (PROGRESSION OF ILD)	9	697	809	123	関連なし	重度	重篤	投与中止 (再投与なし)	死亡
					倦怠感 (GENERAL MALAISE)	9	48	160	2	関連なし	軽度	非重篤	不変	回復
					変形性関節症 (WORSENING OSTEOARTHRITIS LEFT KNEE)	6	12	124	-	関連なし	軽度	非重篤	不変	未回復
					鼻漏 (NASAL DRAINAGE)	-	--	--	--	関連なし	軽度	非重篤	不変	未回復
					坐骨神経痛 (PINCHED NERVE IN BACK; SCIATICA)	9	404	516	105	関連なし	中等度	非重篤	不変	回復
					副鼻腔炎 (SINUS INFECTION)	9	29	141	15	関連なし	中等度	非重篤	不変	回復
					副鼻腔炎 (SINUS INFECTION)	9	658	770	103	関連なし	中等度	非重篤	不変	回復
					ストレス (STRESS)	9	317	429	-	関連なし	中等度	非重篤	不変	未回復
					喘鳴 (RECURRENT WHEEZING ATTACKS)	9	469	581	145	関連なし	中等度	非重篤	不変	回復
					季節性アレルギー (WORSENING ALLERGIES)	9	67	179	126	関連なし	中等度	非重篤	不変	回復
[redacted]	[redacted]	女性	[redacted]	黒人またはアフリカ系アメリカ人	貧血 (ANEMIA)	9	618	727	6	関連なし	重度	重篤	不変	回復
					背部痛 (BACK PAIN)	9	609	718	12	関連なし	中等度	非重篤	不変	回復
					血中クレアチニン増加 (INCREASED CREATININE)	9	253	362	-	関連なし	軽度	非重篤	不変	未回復
					血中尿素増加 (INCREASED UREA NITRATE)	9	253	362	-	関連なし	軽度	非重篤	不変	未回復
					頚動脈狭窄 (WORSENING OF LEFT CAROTID STENSIS)	-	-	-	-	関連なし	重度	重篤	不変	回復

付表 2.7.6.3-4 重篤な有害事象発現例における全有害事象一覧（安全性解析対象集団）（続き）

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
					便秘 (CONSTIPATION)	9	612	721	11	関連なし	中等度	非重篤	不変	回復
					胃炎 (GASTRITIS)	9	151	260	8	関連なし	中等度	非重篤	不変	回復
					胃食道逆流性疾患 (ACID REFLUX)	-	-	-	-	関連なし	中等度	非重篤	不変	未回復
					頭痛 (HEADACHE)	9	57	166	4	関連なし	中等度	非重篤	不変	回復
					帯状疱疹 (SHINGLES)	9	60	169	26	関連なし	中等度	非重篤	不変	回復
					鉄欠乏性貧血 (WORSENING IRON DEFICIENCY ANEMIA)	9	750	859	3	関連なし	重度	重篤	不変	回復
					リンパ節症 (CERVICAL LYMPHADENOPATHY)	9	493	602	-	関連なし	中等度	非重篤	不変	未回復
					上咽頭炎 (HEAD COLD)	9	263	372	8	関連なし	軽度	非重篤	不変	回復
					蛋白尿 (PROTEINURIA)	-	--	--	--	関連なし	中等度	非重篤	不変	未回復
					上気道感染 (UPPER RESPIRATORY INFECTION)	-	-	-	-	関連なし	中等度	非重篤	不変	回復
					腸管ポリープ (INTESTINAL POLYP)	9	53	162	1	関連なし	軽度	非重篤	不変	回復
					気道うっ血 (CHEST CONGESTION)	9	501	610	2	関連なし	中等度	非重篤	不変	回復
					急性腎障害 (ACUTE RENAL INSUFFICIENCY)	9	619	728	4	関連なし	中等度	非重篤	不変	回復
					急性腎障害 (ACUTE KIDNEY FAILURE)	9	816	925	7	関連なし	中等度	重篤	不変	回復
[redacted]		女性	4[redacted]	白人	失声症 (LOST VOICE)	3	2	114	16	関連あるかもしれない	軽度	非重篤	不変	回復

付表 2.7.6.3-4 重篤な有害事象発現例における全有害事象一覧（安全性解析対象集団）（続き）

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
					細菌尿 (GROUP B STREPTOCOCCAL BACTERIURIA)	15	210	322	-	関連なし	軽度	非重篤	不変	回復
					血中ビリルビン増加 (ELEVATED TOTAL BILIRUBIN)	15	892	1004	-	関連なし	軽度	非重篤	不変	未回復
					血中クレアチニン増加 (ELEVATED SERUM CREATININE)	15	601	713	3	関連なし	軽度	非重篤	不変	回復
					血中クレアチニン増加 (ELEVATED CREATININE)	15	681	793	-	関連なし	軽度	非重篤	不変	未回復
					血中甲状腺刺激ホルモン増加 (ELEVATED TSH)	15	210	322	656	関連なし	軽度	非重篤	不変	回復
					血中尿素増加 (ELEVATED UREA NITROGEN)	15	681	793	-	関連なし	軽度	非重篤	不変	未回復
					心不全 (HEART FAILURE)	15	431	543	-	関連なし	軽度	非重篤	不変	未回復
					うっ血性心不全 (CONGESTIVE HEART FAILURE)	15	488	600	1	関連なし	軽度	非重篤	不変	回復
					子宮頚部上皮異形成 (ASCUS OF CERVIX WITH NEGATIVE HIGH RISK HPV)	15	210	322	-	関連なし	軽度	非重篤	不変	未回復
					胸部不快感 (CHEST TIGHTNESS)	-	--	--	--	おそらく関連あり	軽度	非重篤	不変	未回復
					胸痛 (BURNING IN LUNGS)	3	1	113	10	関連なし	軽度	非重篤	不変	回復
					胸痛 (BURNING IN CHEST)	9	77	189	-	関連あるかもしれない	軽度	非重篤	不変	未回復
					便秘 (CONSTIPATION)	15	210	322	-	関連なし	軽度	非重篤	不変	未回復
					肋軟骨炎 (COSTOCHONDRITIS)	15	210	322	-	関連なし	軽度	非重篤	不変	未回復

付表 2.7.6.3-4 重篤な有害事象発現例における全有害事象一覧（安全性解析対象集団）（続き）

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
					咳嗽 (COUGH)	3	2	114	-	関連あるかもしれない	中等度	非重篤	不変	未回復
					排尿困難 (DYSURIA)	15	210	322	-	関連なし	軽度	非重篤	不変	未回復
					鼻出血 (EPISTAXIS)	3	2	114	9	関連なし	軽度	非重篤	不変	回復
					葉酸欠乏 (FOLATE DEFICIENCY)	15	210	322	656	関連なし	軽度	非重篤	不変	回復
					異物誤嚥 (FOREIGN BODY ASPIRATION)	15	210	322	-	関連なし	軽度	非重篤	不変	回復
					ヘマトクリット減少 (LOW HEMATOCRIT)	-	--	--	--	関連なし	軽度	非重篤	不変	回復
					ヘモグロビン減少 (LOW HEMOGLOBIN)	-	--	--	--	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
					頭痛 (HEADACHE)	3	2	114	-	関連あるかもしれない	軽度	非重篤	不変	未回復
					高比重リポ蛋白減少 (LOW HDL)	15	210	322	-	関連なし	軽度	非重篤	不変	未回復
					血液量増加症 (VOLUME OVERLOAD)	15	598	710	8	関連なし	中等度	重篤	不変	回復
					低カリウム血症 (HYPOKALEMIA)	15	598	710	4	関連なし	軽度	非重篤	不変	回復
					硬化性苔癬 (SCLEROSUS OF FEMALE GENITALIA)	15	210	322	-	関連なし	軽度	非重篤	不変	未回復
					筋痙縮 (BACK MUSCLE SPASM)	15	210	322	-	関連なし	軽度	非重篤	不変	未回復
					筋力低下 (MUSCLE WEAKNESS)	-	--	--	--	関連なし	中等度	非重篤	不変	未回復

付表 2.7.6.3-4 重篤な有害事象発現例における全有害事象一覧（安全性解析対象集団）（続き）

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
					頚部痛 (CERVICALGIA)	15	210	322	-	関連なし	軽度	非重篤	不変	未回復
					末梢性ニューロパチー (RIGHT PRONATOR TERES SYNDROME)	15	210	322	-	関連なし	軽度	非重篤	不変	未回復
					疼痛 (ACHINESS IN UPPER CHEST AND SHOULDERS)	3	2	114	-	関連なし	軽度	非重篤	不変	未回復
					肺高血圧症 (WORSENING PULMONARY HYPERTENSION)	15	178	290	-	関連なし	中等度	非重篤	不変	未回復
					発疹 (FACIAL RASH)	15	431	543	-	関連なし	軽度	非重篤	不変	未回復
					赤血球数減少 (LOW RBC)	-	--	--	--	関連なし	軽度	非重篤	不変	回復
					右室不全 (WORSENING RIGHT HEART FAILURE)	15	178	290	4	関連なし	中等度	重篤	不変	回復
					右室不全 (RIGHT HEART FAILURE)	15	623	735	-	関連なし	中等度	非重篤	不変	未回復
					副鼻腔炎 (SINUS INFECTION)	0	37	149	9	関連なし	軽度	非重篤	不変	回復
					上気道感染 (UPPER RESPIRATORY INFECTION)	15	431	543	16	関連なし	軽度	非重篤	不変	回復
					蕁麻疹 (HIVES/UTICARIA)	3	2	114	16	関連あるかもしれない	軽度	非重篤	投与中断(一時休薬)	回復
					腟分泌物 (VAGINAL DISCHARGE)	15	210	322	-	関連なし	軽度	非重篤	不変	未回復
					腟出血 (ABNORMAL VAGINAL BLEEDING)	15	210	322	-	関連なし	軽度	非重篤	不変	未回復
					ビタミンB12欠乏 (LOW SERUM VITAMIN B12)	15	210	322	656	関連なし	軽度	非重篤	不変	回復
					ビタミンD欠乏 (VITAMIN D INSUFFICIENCY)	15	210	322	656	関連なし	軽度	非重篤	不変	回復

付表 2.7.6.3-4 重篤な有害事象発現例における全有害事象一覧（安全性解析対象集団）（続き）

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
					智歯抜歯 (WISDOM TEETH REMOVED)	15	344	456	11	関連なし	軽度	非重篤	不変	回復
					脳性ナトリウム利尿ペプチド増加 (ELEVATED BNP)	-	--	--	--	関連なし	中等度	非重篤	不変	未回復
					脳性ナトリウム利尿ペプチド増加 (ELEVATED BNP)	15	339	451	-	関連なし	中等度	非重篤	不変	軽快
					末梢神経麻痺 (MEDIAN NERVE PALSY)	15	210	322	-	関連なし	軽度	非重篤	不変	未回復
					皮膚裂傷 (LEFT FOOT CUT)	15	333	445	37	関連なし	軽度	非重篤	不変	回復
					血中アルカリホスファターゼ増加 (ELEVATED ALK PHOS)	15	892	1004	-	関連なし	軽度	非重篤	不変	未回復
					アンドロゲン性脱毛症 (FEMALE PATTERN HAIR LOSS)	15	210	322	-	関連なし	軽度	非重篤	不変	未回復
[redacted]		女性	5[redacted]	白人	脱毛症 (HAIR LOSS)	-	--	--	--	関連あるかもしれない	軽度	非重篤	不変	未回復
					不安 (WORSENING ANXIETY)	15	435	546	-	関連なし	軽度	非重篤	不変	未回復
					気管支炎 (ACUTE BRONCHITIS)	15	176	287	13	関連あるかもしれない	中等度	重篤	不変	回復
					気管支炎 (BRONCHITIS)	15	328	439	-	関連なし	中等度	非重篤	不変	回復
					結膜炎 (PINK EYE)	15	318	429	11	関連なし	軽度	非重篤	不変	回復
					咳嗽 (COUGH)	-	--	--	--	関連あるかもしれない	軽度	非重篤	不変	未回復
					接触皮膚炎 (CONTACT DERMATITIS)	15	208	319	-	関連なし	軽度	非重篤	不変	回復
					下痢 (DIARRHEA)	-	-	-	-	関連なし	中等度	非重篤	不変	回復

付表 2.7.6.3-4 重篤な有害事象発現例における全有害事象一覧（安全性解析対象集団）（続き）

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
					呼吸困難 (SHORTNESS OF BREATH)	15	100	211	1	関連あるかもしれない	中等度	非重篤	不変	回復
					疲労 (FATIGUE)	-	--	--	--	関連なし	軽度	非重篤	不変	未回復
					痔核 (INTERNAL HEMORRHOIDS)	15	499	610	-	関連なし	軽度	非重篤	不変	未回復
					頭痛 (HEADACHE)	-	--	--	--	関連あるかもしれない	軽度	非重篤	不変	未回復
					過敏症 (ALLERGIC REACTION)	15	282	393	1	関連なし	中等度	非重篤	不変	回復
					皮膚の新生物 (NEOPLASM OF SKIN)	15	165	276	-	関連なし	軽度	非重篤	不変	未回復
					咽頭炎 (ACUTE PHARYNGITIS)	15	320	431	-	関連なし	軽度	非重篤	不変	回復
					鼻漏 (RUNNY NOSE)	-	--	--	--	関連なし	軽度	非重篤	不変	未回復
					酒さ (ROSACEA)	15	165	276	-	関連なし	軽度	非重篤	不変	未回復
					上気道感染 (UPPER RESPIRATORY INFECTION)	15	311	422	-	関連なし	軽度	非重篤	不変	回復
					足変形 (HALLUX VALGUS OF LEFT AND RIGHT FOOT)	15	394	505	-	関連なし	軽度	非重篤	不変	未回復
					四肢損傷 (LEFT LEG INJURY)	15	56	167	24	関連なし	軽度	非重篤	不変	回復
					栄養障害 (SEVERE PROTEIN CALORIE MALNUTRITION)	15	341	452	-	関連なし	中等度	非重篤	不変	未回復
					ライノウイルス感染 (RHINO VIRUS)	15	340	451	27	関連なし	中等度	重篤	不変	回復
					日光黒子 (SOLAR LENTIGO)	15	165	276	-	関連なし	軽度	非重篤	不変	未回復

付表 2.7.6.3-4 重篤な有害事象発現例における全有害事象一覧（安全性解析対象集団）（続き）

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	8[redacted]	白人	肛門痙攣 (ANAL SPASMS)	-	-	-	-	関連なし	軽度	非重篤	不変	回復
					咳嗽 (COUGH)	-	--	--	--	関連あるかもしれない	軽度	非重篤	不変	未回復
					尿培養陽性 (POSITIVE URINE CULTURE E. COLI)	12	87	200	-	関連なし	軽度	非重篤	不変	未回復
					嚥下障害 (OROPHARYNGEAL DYSPHAGIA)	0	29	142	13	関連なし	中等度	非重篤	不変	回復
					しゃっくり (HICCUPING)	-	--	--	--	関連なし	軽度	非重篤	不変	未回復
					高カリウム血症 (HYPERKALEMIA)	10	27	140	30	関連なし	軽度	非重篤	不変	回復
					高血圧 (WORSENING HYPERTENSION)	3	2	115	-	関連なし	軽度	非重篤	不変	未回復
					白血球増加症 (LEUKOCYTOSIS)	-	--	--	--	関連なし	軽度	非重篤	不変	未回復
					末梢性浮腫 (PERIPHERAL EDEMA)	-	--	--	--	関連なし	軽度	非重篤	不変	未回復
					爪甲鉤弯症 (ONYCHOGRYPOSIS)	-	--	--	--	関連なし	軽度	非重篤	不変	未回復
					敗血症 (ACUTE SEPSIS)	10	27	140	30	関連なし	重度	重篤	投与中断(一時休薬)	回復
					皮膚潰瘍 (CHRONIC CUTANEOUS ULCER VENOUS STASIS)	-	--	--	--	関連なし	軽度	非重篤	不変	未回復
					尿路感染 (UTI)	-	--	--	--	関連なし	軽度	非重篤	不変	未回復
					クロストリジウム・ディフィシレ感染 (C. DIFFICILE INFECTION)	0	29	142	22	関連なし	中等度	非重篤	不変	回復
					高トランスアミナーゼ血症 (TRANSAMINITIS)	0	30	143	27	関連なし	軽度	非重篤	不変	回復

付表 2.7.6.3-4 重篤な有害事象発現例における全有害事象一覧（安全性解析対象集団）（続き）

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
					急性腎障害 (ACUTE KIDNEY INJURY)	10	27	140	11	関連なし	重度	重篤	投与中断(一時休薬)	回復
	[redacted]	女性	5[redacted]	黒人またはアフリカ系アメリカ人	急性呼吸不全 (ACUTE ON CHRONIC RESPIRATORY FAILURE)	11	75	185	4	関連なし	中等度	重篤	不変	回復
					下痢 (DIARRHEA)	12	499	609	8	関連なし	中等度	非重篤	不変	回復
					下痢 (DIARRHEA)	12	764	874	5	関連なし	軽度	非重篤	不変	回復
					頭痛 (HEADACHE)	-	--	--	--	関連なし	軽度	非重篤	不変	未回復
					肺炎 (PNEUMONIA)	12	499	609	8	関連あるかもしれない	中等度	重篤	不変	回復
					嘔吐 (VOMITING)	12	499	609	8	関連なし	中等度	非重篤	不変	回復
					嘔吐 (VOMITING)	12	764	874	5	関連なし	軽度	非重篤	不変	回復
					ポリープ切除 (COLONOSCOPIC REMOVAL OF 3 POLYPS)	11	93	203	1	関連なし	軽度	非重篤	不変	回復
					脳性ナトリウム利尿ペプチド増加 (ELEVATED BNP)	12	502	612	5	関連なし	中等度	非重篤	不変	回復
					嵌頓臍ヘルニア (INCARCERATED UMBILICAL HERNIA)	12	485	595	-	関連なし	重度	重篤	不変	未回復
					急性腎障害 (ACUTE KIDNEY INJURY)	12	502	612	5	関連なし	中等度	重篤	不変	回復
					感染による気管支拡張症の増悪 (ACUTE EXACERBATION OF BRONCHIECTASIS)	12	428	538	4	関連なし	中等度	重篤	不変	回復
					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 (HIGH NP PRO-BNP)	3	1	111	-	関連あるかもしれない	中等度	非重篤	不変	未回復

付表 2.7.6.3-4 重篤な有害事象発現例における全有害事象一覧（安全性解析対象集団）（続き）

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[redacted]	黒人またはアフリカ系アメリカ人	関節痛 (RIGHT KNEE PAIN)	9	411	523	70	関連なし	中等度	非重篤	不変	回復
					慢性呼吸不全 (CHRONIC RESPIRATORY FAILURE)	9	421	533	-	関連なし	中等度	非重篤	不変	未回復
					嚥下障害 (DYSPHAGIA)	12	87	199	-	関連あるかもしれない	軽度	非重篤	不変	未回復
					呼吸困難 (WORSENING OF SHORTNESS OF BREATH)	0	465	577	3	関連なし	重度	重篤	投与中断(一時休薬)	回復
					呼吸困難 (DIFFICULTY BREATHING)	12	529	641	7	関連なし	重度	重篤	不変	回復
					労作性呼吸困難 (INCREASED SHORTNESS OF BREATH ON EXERCISION)	12	107	219	-	関連あるかもしれない	軽度	非重篤	不変	未回復
					排尿困難 (DYSURIA)	12	764	876	1	関連なし	軽度	非重篤	不変	回復
					転倒 (FALL)	12	529	641	1	関連なし	軽度	非重篤	不変	回復
					疲労 (INCREASED FATIGUE)	9	411	523	-	関連なし	軽度	非重篤	不変	未回復
					血尿 (HEMATURIA)	12	764	876	1	関連なし	中等度	非重篤	不変	回復
					幻覚 (HALLUCINATION)	12	561	673	3	関連なし	軽度	非重篤	不変	回復
					腎結石症 (NEPHROLITHIASIS)	9	276	388	3	関連なし	重度	重篤	投与中断(一時休薬)	回復
					発熱 (FEVER)	12	529	641	1	関連なし	軽度	非重篤	不変	回復
					尿失禁 (URINE INCONTINENCE)	12	477	589	8	関連なし	中等度	非重篤	不変	回復

付表 2.7.6.3-4 重篤な有害事象発現例における全有害事象一覧（安全性解析対象集団）（続き）

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
					非心臓性胸痛 (ATYPICAL CHEST PAIN)	12	196	308	6	関連なし	軽度	非重篤	不変	回復
					非心臓性胸痛 (ATYPICAL CHEST PAIN)	12	202	314	3	関連あるかもしれない	重度	重篤	投与中断(一時休薬)	回復
					濾胞性リンパ腫 (FOLLICULAR LYMPHOMA GRADE 1)	12	482	594	-	関連なし	中等度	重篤	不変	未回復
					腸間膜リンパ節炎 (MESENTERIC ADENITIS)	9	276	388	3	関連なし	重度	重篤	投与中断(一時休薬)	回復
[redacted]	男性	7[redacted]	白人		胸痛 (CHEST PAIN)	-	-	-	-	関連なし	軽度	非重篤	不変	回復
					悪寒 (CHILLS)	9	127	234	188	関連なし	軽度	非重篤	不変	回復したが後遺症あり
					胆石症 (CHOLELITHIASIS)	9	77	184	9	関連なし	重度	重篤	投与中断(一時休薬)	回復
					咳嗽 (COUGH)	9	174	281	157	関連なし	軽度	非重篤	不変	回復
					咳嗽 (COUGH)	12	762	869	-	関連あるかもしれない	軽度	非重篤	不変	未回復
					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
					転倒 (FALL)	9	40	147	1	関連なし	軽度	非重篤	不変	回復
					甲状腺機能低下症 (HYPOTHYROIDISM)	12	376	483	273	関連なし	中等度	非重篤	不変	回復
					低酸素症 (HYPOXIA)	9	250	357	-	関連なし	中等度	非重篤	不変	未回復
					悪心 (NAUSEA)	9	127	234	282	関連なし	軽度	非重篤	不変	回復
					寝汗 (NIGHT SWEATS)	9	137	244	42	関連なし	軽度	非重篤	不変	回復

付表 2.7.6.3-4 重篤な有害事象発現例における全有害事象一覧（安全性解析対象集団）（続き）

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
					喘鳴 (WHEEZING)	12	762	869	-	関連あるかもしれない	軽度	非重篤	不変	未回復
					腹部膿瘍 (ABDOMINAL ABSCESS)	9	260	367	68	関連なし	中等度	非重篤	不変	回復
					食欲減退 (LOST OF APPETITE)	9	127	234	282	関連なし	軽度	非重篤	不変	回復
	[redacted]	女性	7[redacted]	白人	腹部不快感 (UPSET STOMACH)	9	360	472	153	関連なし	軽度	非重篤	不変	回復
					下痢 (WORSENING OF DIARRHEA)	9	281	393	232	関連なし	軽度	非重篤	不変	回復
					呼吸困難 (WORSENING OF SOB IN THE MORNING)	-	--	--	--	関連なし	軽度	非重篤	不変	未回復
					労作性呼吸困難 (EXERTIONAL DYSPNEA)	9	562	674	2	関連なし	中等度	重篤	用量増加	回復
					痛風 (ARTICULAR GOUT)	9	109	221	-	関連なし	中等度	非重篤	不変	未回復
					肺炎 (LOWER LOBE PNEUMONIA)	9	214	326	7	関連なし	中等度	非重篤	不変	回復
					そう痒症 (ITCHING)	9	49	161	602	関連なし	軽度	非重篤	不変	回復
					嘔吐 (VOMITING)	9	360	472	153	関連なし	軽度	非重篤	不変	回復
					脂質異常症 (DYSLIPIDEMIA)	9	167	279	-	関連なし	中等度	非重篤	不変	未回復
	[redacted]	女性	7[redacted]	黒人またはアフリカ系アメリカ人	関節炎 (ARTHTITIS FLAIR - HIP)	12	133	245	96	関連なし	中等度	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	心肺停止 (CARDIO RESPIRATORY ARREST)	15	668	786	1	関連なし	重度	重篤	不変	死亡
					咳嗽 (COUGH DURING STUDY DRUG TREATMENTS.)	-	--	--	--	おそらく関連あり	軽度	非重篤	不変	回復

付表 2.7.6.3-4 重篤な有害事象発現例における全有害事象一覧（安全性解析対象集団）（続き）

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
					肺高血圧症 (PULMONARY HYPERTENSIVE ARTERIAL DISEASE EXACERBATION)	15	654	772	4	関連なし	重度	重篤	不変	回復
					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]	女性	5[redacted]	白人	異常体重減少 (UNINTENTIONAL WEIGHT LOSS)	12	261	261	-	関連なし	軽度	非重篤	不変	未回復
					呼吸困難 (INCREASED SHORTNESS OF BREATH)	5	11	11	3	関連なし	軽度	非重篤	投与中断(一時休薬)	回復
					低酸素症 (HYPOXIA)	12	142	142	2	関連なし	中等度	重篤	投与中断(一時休薬)	回復
					急性中耳炎 (ACUTE SUPPURATIVE OTITIS MEDIA)	4	28	28	12	関連なし	中等度	非重篤	不変	回復
					動悸 (PALPITATIONS)	3	14	14	2	関連なし	軽度	非重篤	用量増加	回復
					上気道感染 (ACUTE UPPER RESPIRATORY INFECTION)	10	94	94	7	関連なし	軽度	非重篤	不変	回復
					回転性めまい (VERTIGO)	4	28	28	2	関連なし	中等度	非重篤	不変	回復
	[redacted]	男性	6[redacted]	白人	関節痛 (BILATERAL HIP PAIN)	-	-	-	-	関連なし	中等度	非重篤	不変	未回復
					慢性呼吸不全 (CHRONIC HYPOXEMIC RESPIRATORY FAILURE)	0	212	212	9	関連なし	重度	重篤	投与中断(一時休薬)	回復
					冠動脈狭窄 (RIGHT CORONARY ARTERY STENOSIS)	0	214	214	-	関連なし	軽度	非重篤	不変	未回復
					インフルエンザ性肺炎 (PNEUMONIA INFLUENZAL)	12	113	113	6	関連あるかもしれない	重度	重篤	不変	回復
					上気道感染 (UPPER RESPIRATORY INFECTION)	12	28	28	-	関連なし	中等度	非重篤	不変	回復

付表 2.7.6.3-4 重篤な有害事象発現例における全有害事象一覧（安全性解析対象集団）（続き）

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	5[redacted]	白人	咳嗽 (COUGH)	0	51	51	21	関連あるかもしれない	軽度	非重篤	投与中断(一時休薬)	回復
					頭痛 (HEADACHES)	8	18	18	-	関連なし	軽度	非重篤	不変	未回復
					悪心 (NAUSEA)	0	60	60	26	関連なし	軽度	非重篤	投与中断(一時休薬)	回復
					疼痛 (INTRACTABLE PAIN)	-	--	--	--	関連なし	重度	重篤	投与中断(一時休薬)	未回復
					呼吸不全 (RESPIRATORY FAILURE)	-	120	120	3	関連なし	重度	重篤	該当せず	死亡
					咽喉刺激感 (BURNING SENSATION IN THROAT)	0	71	71	-	関連あるかもしれない	軽度	非重篤	投与中断(一時休薬)	未回復
					上気道感染 (UPPER RESPIRATORY INFECTION)	0	43	43	24	関連なし	中等度	非重篤	不変	回復
					体重増加 (WEIGHT GAIN)	-	--	--	--	関連なし	軽度	非重篤	不変	未回復
					白血球数増加 (ELEVATED WBC)	12	35	35	59	関連なし	軽度	非重篤	不変	回復
	[redacted]	女性	7[redacted]	黒人またはアフリカ系アメリカ人	不安 (ANXIETY)	-	--	--	--	関連なし	中等度	非重篤	不変	未回復
					血中クロール減少 (DECREASE IN CHLORIDE)	12	97	97	-	関連なし	軽度	非重篤	不変	軽快
					血中カリウム減少 (DECREASE IN POTASSIUM)	12	97	97	-	関連なし	軽度	非重篤	不変	軽快
					脳血管発作 (STROKE S/P TPA)	4	10	10	2	関連なし	重度	重篤	不変	回復
					慢性骨髄性白血病 (CHRONIC MYELOGENOUS LEUKEMIA)	9	34	34	-	関連なし	重度	非重篤	不変	未回復
					下痢 (DIARRHEA)	12	337	337	-	おそらく関連あり	軽度	非重篤	不変	未回復

付表 2.7.6.3-4 重篤な有害事象発現例における全有害事象一覧（安全性解析対象集団）（続き）

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
					嚥下障害 (DYSPHAGIA, NEUROLOGIC)	4	10	10	2	関連なし	重度	重篤	不変	回復
					呼吸困難 (SHORTNESS OF BREATH)	12	758	758	2	関連あるかもしれない	中等度	非重篤	不変	回復
					労作性呼吸困難 (SHORTNESS OF BREATH DURING 6MWT)	12	603	603	-	おそらく関連あり	中等度	非重篤	不変	未回復
					血液量増加症 (FLUID OVERLOAD)	12	337	337	169	関連なし	中等度	非重篤	不変	回復
					食道痛 (BURNING LEFT SIDE ESOPHAGUS. PATIENT STOPPED TYVASO)	12	146	146	31	関連あるかもしれない	重度	非重篤	投与中断(一時休薬)	回復
					肺線維症 (PULMONARY FIBROSIS EXACERBATION)	12	616	616	7	関連あるかもしれない	中等度	非重篤	不変	回復
					上気道感染 (UPPER RESPIRATORY INFECTION)	9	216	216	9	関連なし	中等度	非重篤	不変	回復
					上気道感染 (UPPER RESPIRATORY INFECTION)	12	412	412	3	関連なし	中等度	非重篤	不変	回復
					白血球数増加 (INCREASED WBCS)	-	--	--	--	関連なし	重度	非重篤	不変	回復したが後遺症あり
					挫傷 (BRUISING)	5	20	20	402	関連なし	軽度	非重篤	不変	回復
					ブドウ球菌性菌血症 (STAPH EPIDERMIDIS BACTEREMIA)	12	414	414	3	関連なし	重度	重篤	不変	回復
					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 (INCREASE IN NT PROBNP)	-	--	--	--	関連なし	軽度	非重篤	不変	未回復
[redacted]		男性	7[redacted]	白人	不安 (ANXIETY)	6	764	764	-	関連なし	中等度	非重篤	不変	未回復
					心房細動 (BURST OF ATRIAL FIBRILLATION)	6	579	579	1	関連なし	中等度	非重篤	不変	回復

付表 2.7.6.3-4 重篤な有害事象発現例における全有害事象一覧（安全性解析対象集団）（続き）

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
					蜂巣炎 (CELLULITIS OF ARM)	6	596	596	7	関連なし	中等度	非重篤	不変	回復
					咳嗽 (COUGH)	-	--	--	--	関連なし	軽度	非重篤	不変	軽快
					呼吸困難 (SHORTNESS OF BREATH)	-	--	--	--	関連あるかもしれない	軽度	非重篤	不変	軽快
					肺障害 (WORSENING LUNG DISEASE)	9	335	335	-	関連なし	中等度	非重篤	不変	未回復
					酸素飽和度低下 (DECREASED OXYGENATION DURING WALK)	-	--	--	--	関連あるかもしれない	中等度	非重篤	減量	未回復
					酸素飽和度低下 (INCREASED 02 DEMAND WITH EXERTION)	10	269	269	-	関連あるかもしれない	軽度	非重篤	減量	未回復
					肺線維症 (DEATH DUE TO PROGRESSIVE AND WORSENING PULMONARY FIBROSIS)	-	807	807	1	関連なし	重度	重篤	該当せず	死亡
					肺高血圧症 (WORSENING PULMONARY HYPERTENSION)	9	335	335	437	関連なし	重度	非重篤	不変	回復
					上気道感染 (UPPER RESPIRATORY INFECTION)	6	552	552	6	関連なし	軽度	非重篤	不変	回復
[redacted]		男性	7[redacted]	白人	急性呼吸不全 (ACUTE ON CHRONIC HYPOXIC RESPIRATORY FAILURE)	15	594	594	101	関連あるかもしれない	重度	重篤	減量	回復
					特発性肺線維症 (WORSENING IDIOPATHIC PULMONARY FIBROSIS)	15	367	367	8	関連なし	中等度	重篤	不変	回復
					ウイルス性肺炎 (VIRAL PNEUMONIA)	15	367	367	9	関連なし	中等度	重篤	不変	回復
[redacted]		男性	5[redacted]	白人	急性副鼻腔炎 (ACUTE MAXILLARY SINUSITIS)	11	118	118	209	関連なし	軽度	非重篤	不変	回復
					気管支炎 (BRONCHITIS)	11	103	103	144	関連なし	軽度	非重篤	不変	回復

付表 2.7.6.3-4 重篤な有害事象発現例における全有害事象一覧（安全性解析対象集団）（続き）

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
					急性心不全 (ACUTE ON CHRONIC RIGHT SIDED HEART FAILURE)	14	376	376	15	関連なし	中等度	重篤	不変	回復
					急性心不全 (ACUTE ON CHRONIC RIGHT HEART FAILURE)	14	430	430	9	関連なし	中等度	重篤	不変	回復
					便秘 (CONSTIPATION)	14	449	449	-	関連なし	軽度	非重篤	不変	未回復
					咳嗽 (COUGH)	12	301	301	26	関連なし	軽度	非重篤	不変	回復
					不眠症 (INSOMNIA)	14	437	437	-	関連なし	軽度	非重篤	不変	未回復
					末梢性ニューロパチー (PERIPHERAL NEUROPATHY)	14	407	407	-	関連なし	軽度	非重篤	不変	未回復
					浮腫 (EDEMA)	12	301	301	26	関連なし	軽度	非重篤	不変	回復
					右室不全 (END STAGE RIGHT HEART FAILURE)	14	442	442	-	関連なし	重度	重篤	投与中止(再投与なし)	未回復
					副鼻腔うっ血 (SINUS CONGESTION)	12	195	195	-	関連なし	軽度	非重篤	不変	未回復
					失神 (SYNCOPE)	11	114	114	209	関連なし	軽度	非重篤	不変	回復
[redacted]		男性	7[redacted]	白人	不安 (ANXIETY)	-	-	-	-	関連あるかもしれない	軽度	非重篤	減量	未回復
					錯乱状態 (CONFUSION)	15	383	383	9	関連なし	軽度	非重篤	不変	回復
					便秘 (CONSTIPATION)	-	-	-	-	関連なし	軽度	非重篤	不変	未回復
					咳嗽 (WORSENING COUGH)	-	--	--	--	おそらく関連あり	軽度	非重篤	不変	回復

付表 2.7.6.3-4 重篤な有害事象発現例における全有害事象一覧（安全性解析対象集団）（続き）

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
					呼吸困難 (WORSENING DYSPNEA)	-	-	-	-	関連あるかもしれない	軽度	非重篤	不変	軽快
					潮紅 (FLUSHING)	13	184	184	-	おそらく関連あり	軽度	非重篤	不変	未回復
					歩行障害 (UNSTEADY GAIT)	12	183	183	-	関連なし	軽度	非重篤	不変	未回復
					頭痛 (HEADACHES)	-	--	--	--	関連あるかもしれない	軽度	非重篤	不変	回復
					低血圧 (WORSENING HYPOTENSION)	-	--	--	--	関連あるかもしれない	中等度	非重篤	不変	回復
					不眠症 (WORSENING INSOMNIA)	9	113	113	-	関連あるかもしれない	軽度	非重篤	減量	未回復
					間質性肺疾患 (CLINICAL WORSENING OF INTERSTITIAL LUNG DISEASE)	15	439	439	-	関連なし	中等度	非重篤	不変	未回復
					悪心 (NAUSEA)	16	261	261	-	関連あるかもしれない	軽度	非重篤	不変	未回復
					湿性咳嗽 (PRODUCTIVE COUGH)	-	-	-	-	関連あるかもしれない	軽度	非重篤	不変	未回復
					呼吸不全 (ACUTE HYPOXIC RESPIRATORY FAILURE SECONDARY TO ACUTE ON CHRONIC DIASTOLIC CHF AND POSSIBLE INTERSITIAL LUNG DISEASE)	9	98	98	4	関連なし	中等度	重篤	不変	回復
					失神 (SYNCOPE)	9	50	50	1	関連なし	軽度	非重篤	不変	回復
					一過性脳虚血発作 (TRANSIENT ISCHEMIC ATTACK)	15	425	425	2	関連なし	軽度	非重篤	不変	回復
					体重減少 (WEIGHT LOSS)	-	-	-	-	関連なし	軽度	非重篤	不変	未回復

付表 2.7.6.3-4 重篤な有害事象発現例における全有害事象一覧（安全性解析対象集団）（続き）

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
					尿量減少 (DECREASED URINE OUTPUT)	15	513	513	4	関連なし	軽度	非重篤	不変	回復
					食欲減退 (DECREASED APPETITE)	-	-	-	-	関連なし	軽度	非重篤	不変	未回復
					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 (ELEVATED NTPROBNP)	15	770	770	-	関連なし	軽度	非重篤	不変	軽快
	[redacted]	女性	6[redacted]	白人	咳嗽 (WORSENING COUGH)	-	--	--	--	おそらく関連あり	軽度	非重篤	不変	未回復
					呼吸困難 (INCREASED SHORTNESS OF BREATH)	-	--	--	--	関連なし	軽度	非重篤	不変	未回復
					高血糖 (HYPERGLYCEMIA)	-	--	--	--	関連なし	軽度	非重篤	不変	未回復
					寝汗 (NIGHT SWEATS)	-	--	--	--	関連あるかもしれない	軽度	非重篤	不変	未回復
					末梢性浮腫 (LOWER EXTREMITY EDEMA)	-	--	--	--	関連なし	軽度	非重篤	不変	軽快
					右室不全 (RIGHT HEART FAILURE)	3	2	2	6	関連なし	重度	重篤	投与中止(再投与なし)	死亡
					咽喉刺激感 (THROAT IRRITATION)	-	--	--	--	おそらく関連あり	軽度	非重篤	不変	未回復
	[redacted]	男性	7[redacted]	白人	心停止 (CARDIAC ARREST)	15	124	124	1	関連なし	重度	重篤	投与中止(再投与なし)	死亡
					咳嗽 (COUGH)	-	--	--	--	関連あるかもしれない	軽度	非重篤	不変	軽快
					下痢 (DIARRHEA)	6	17	17	70	関連あるかもしれない	軽度	非重篤	不変	回復
					浮動性めまい (DIZZINESS)	7	14	14	1	関連なし	軽度	非重篤	不変	回復

付表 2.7.6.3-4 重篤な有害事象発現例における全有害事象一覧（安全性解析対象集団）（続き）

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
					浮動性めまい (DIZZINESS)	13	52	52	1	関連なし	軽度	非重篤	不変	回復
					浮動性めまい (LIGHTHEADEDNESS)	13	52	52	1	関連なし	軽度	非重篤	不変	回復
					呼吸困難 (INCREASED SHORTNESS OF BREATH)	-	--	--	--	関連なし	軽度	非重篤	減量	未回復
					頭痛 (HEADACHE)	7	14	14	1	関連あるかもしれない	軽度	非重篤	不変	回復
					末梢性浮腫 (LEG EDEMA)	-	--	--	--	関連なし	軽度	非重篤	不変	未回復
	[redacted]	男性	7[redacted]	白人	急性呼吸不全 (ACUTE ON CHRONIC RESPIRATORY FAILURE)	9	20	20	15	関連なし	重度	重篤	不変	回復したが後遺症あり
					急性呼吸不全 (ACUTE ON CHRONIC HYPOXEMIC RESPIRATORY FAILURE)	0	42	42	-	関連なし	重度	重篤	投与中止(再投与なし)	死亡
					インフルエンザ (INFLUENZA A)	9	20	20	15	関連なし	重度	重篤	不変	回復したが後遺症あり
					末梢性浮腫 (PERIPHERAL EDEMA)	-	--	--	--	関連なし	軽度	非重篤	不変	軽快
					上気道感染 (UPPER RESPIRATORY INFECTION)	-	--	--	--	関連なし	軽度	非重篤	不変	回復したが後遺症あり
	[redacted]	女性	6[redacted]	白人	急性呼吸不全 (ACUTE ON CHRONIC HYPOXEMIC RESPIRATORY FAILURE)	3	97	97	16	関連なし	重度	重篤	投与中止(再投与なし)	死亡
					貧血 (ANEMIA)	4	65	65	-	関連なし	軽度	非重篤	不変	未回復
					不安 (ANXIETY)	3	100	100	-	関連なし	軽度	非重篤	不変	未回復
					関節痛 (HIP PAIN)	-	--	--	--	関連なし	軽度	非重篤	不変	未回復

付表 2.7.6.3-4 重篤な有害事象発現例における全有害事象一覧（安全性解析対象集団）（続き）

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
					背部痛 (BACK PAIN)	3	95	95	-	関連なし	軽度	非重篤	不変	不明
					蜂巣炎 (CELLULITIS-L ANKLE)	0	28	28	11	関連なし	中等度	非重篤	不変	回復
					クロストリジウム・ディフィシレ大腸炎 (C DIFFICILE COLITIS)	4	93	93	17	関連なし	重度	重篤	不変	回復
					咳嗽 (COUGH)	-	--	--	--	関連あるかもしれない	軽度	非重篤	不変	未回復
					頭痛 (HEADACHE)	-	--	--	--	関連あるかもしれない	軽度	非重篤	不変	未回復
					低カリウム血症 (HYPOKALEMIA)	4	85	85	-	関連なし	軽度	非重篤	不変	未回復
					白血球減少症 (LEUKOPENIA)	3	102	102	9	関連なし	中等度	非重篤	不変	回復
					悪心 (NAUSEA)	-	--	--	--	関連あるかもしれない	軽度	非重篤	不変	未回復
					寝汗 (NIGHT SWEATS)	-	--	--	--	関連なし	軽度	非重篤	不変	未回復
					顎痛 (JAW PAIN)	-	--	--	--	関連あるかもしれない	軽度	非重篤	不変	未回復
					肺炎 (PNEUMONIA-R LOBE)	0	17	17	6	関連なし	中等度	非重篤	投与中断(一時休薬)	回復
					肺炎 (PNEUMONIA)	3	95	95	8	関連なし	中等度	非重篤	不変	回復したが後遺症あり
					サイトメガロウイルス性肺炎 (CMV-CYTOMEGALOVIRUS PNEUMONITIS)	3	97	97	16	関連なし	重度	重篤	投与中止(再投与なし)	死亡
					発熱 (FEVER)	3	97	97	6	関連なし	軽度	非重篤	不変	回復
					敗血症 (SEPSIS)	4	93	93	20	関連なし	重度	重篤	投与中止(再投与なし)	死亡

付表 2.7.6.3-4 重篤な有害事象発現例における全有害事象一覧（安全性解析対象集団）（続き）

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
					尿路感染 (KLEBSIELLA UTI)	4	93	93	20	関連なし	中等度	非重篤	不変	回復
					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
					カンジダ感染 (THRUSH)	3	97	97	2	関連なし	軽度	非重篤	不変	回復
	[redacted]	男性	5[redacted]	白人	死亡 (FOUND DEAD IN HOME)	-	35	35	1	関連あるかもしれない	重度	重篤	該当せず	死亡
					味覚不全 (AFTER TASTE)	-	--	--	--	関連あるかもしれない	軽度	非重篤	不変	未回復
	[redacted]	男性	8[redacted]	白人	急性呼吸不全 (ACUTE ON CHRONIC RESPIRATORY FAILURE)	4	6	6	5	関連あるかもしれない	重度	重篤	投与中断(一時休薬)	回復
					急性呼吸不全 (ACUTE AND CHRONIC RESPIRATORY FAILURE WITH HYPOXIA)	8	23	23	2	関連あるかもしれない	重度	重篤	不変	回復
					急性呼吸不全 (ACUTE ON CHRONIC RESPIRATORY FAILURE)	10	31	31	3	関連なし	重度	重篤	投与中断(一時休薬)	回復
					急性呼吸不全 (ACUTE ON CHRONIC RESPIRATORY FAILURE)	-	55	55	11	関連あるかもしれない	重度	重篤	該当せず	死亡
					うっ血性心不全 (ACUTE EXACERBATION OF CONGESTIVE HEART FAILURE)	0	40	40	3	関連あるかもしれない	重度	重篤	投与中断(一時休薬)	回復
					うっ血性心不全 (ACUTE EXACERBATION OF CONGESTIVE HEART FAILURE)	-	55	55	11	関連あるかもしれない	重度	重篤	該当せず	死亡
					労作性呼吸困難 (INCREASED DYSPNEA ON EXERTION)	-	--	--	--	関連あるかもしれない	中等度	非重篤	不変	未回復
					肺炎 (PNEUMONIA)	0	40	40	3	関連なし	中等度	重篤	投与中断(一時休薬)	回復
	[redacted]	女性	6[redacted]	白人	腹痛 (ABDOMINAL CRAMPS)	5	34	34	-	関連あるかもしれない	軽度	非重篤	減量	未回復

付表 2.7.6.3-4 重篤な有害事象発現例における全有害事象一覧（安全性解析対象集団）（続き）

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
					急性呼吸不全 (ACUTE RESPIRATORY FAILURE WITH HYPOXIA)	0	79	79	2	関連なし	重度	重篤	不変	回復
					咳嗽 (COUGH AFTER TYVASO INHALATION)	5	8	8	-	おそらく関連あり	軽度	非重篤	不変	未回復
					低酸素症 (TOO ILL TO DO 6 MWT -INCREASED HYPOXIA)	3	45	45	-	関連なし	軽度	非重篤	不変	未回復
					間質性肺疾患 (INTERSTITIAL PULMONARY FIBROSIS WITH ACUTE EXACERBATION)	7	22	22	8	関連なし	重度	重篤	不変	回復
					筋肉痛 (MYALGIA)	5	34	34	-	関連あるかもしれない	軽度	非重篤	減量	未回復
					喘鳴 (RESPIRATORY WHEEZING)	6	12	12	18	関連あるかもしれない	軽度	非重篤	減量	回復
	[redacted]	男性	3[redacted]	黒人またはアフリカ系アメリカ人	急性呼吸不全 (ACUTE ON CHRONIC RESPIRATORY FAILURE)	14	479	479	12	関連なし	重度	重篤	不変	回復
					咳嗽 (COUGH AFTER STUDY DRUG INHALATION)	-	--	--	--	おそらく関連あり	軽度	非重篤	用量増加	未回復
					高カリウム血症 (HYPERKALEMIA)	-	--	--	--	関連なし	軽度	非重篤	不変	回復
					間質性肺疾患 (WORSENING INTERSTITIAL LUNG DISEASE)	14	479	479	-	関連なし	中等度	非重篤	不変	未回復
	[redacted]	男性	7[redacted]	白人	上腹部痛 (STOMACH PAIN)	-	--	--	--	関連あるかもしれない	軽度	非重篤	不変	回復
					心房細動 (ATRIAL FIBRILLATION)	0	2	2	2	関連あるかもしれない	中等度	重篤	投与中断(一時休薬)	回復
					下痢 (DIARRHEA)	-	--	--	--	関連あるかもしれない	軽度	非重篤	不変	軽快
					呼吸困難 (INCREASED SHORTNESS OF BREATH)	8	44	44	-	関連なし	中等度	非重篤	減量	軽快

付表 2.7.6.3-4 重篤な有害事象発現例における全有害事象一覧（安全性解析対象集団）（続き）

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
					ウイルス性胃腸炎 (STOMACH FLU (VIRUS))	8	122	122	4	関連なし	軽度	非重篤	不変	回復
					悪心 (NAUSEA)	-	-	-	-	関連あるかもしれない	軽度	非重篤	不変	軽快
					末梢性浮腫 (EDEMA IN BOTH ANKLES)	0	214	214	1	関連なし	軽度	非重篤	不変	回復
					湿性咳嗽 (PRODUCTIVE COUGH)	9	766	766	-	関連なし	中等度	非重篤	不変	軽快
					皮膚病変 (SKIN LESIONS)	9	436	436	36	関連なし	軽度	非重篤	不変	回復
					体重減少 (SIGNIFICANT WEIGHT LOSS)	9	429	429	314	関連なし	中等度	非重篤	不変	回復
					食欲減退 (LOSS OF APPETITE)	-	-	-	-	関連なし	中等度	非重篤	不変	軽快
					歯牙破折 (CRACKED TOOTH)	9	543	543	26	関連なし	軽度	非重篤	不変	回復
	[redacted]	男性	7[redacted]	白人	心停止 (CARDIAC ARREST)	6	136	136	1	関連なし	重度	重篤	不変	死亡
					呼吸困難 (INCREASED SHORTNESS OF BREATH)	-	--	--	--	関連あるかもしれない	重度	非重篤	投与中断(一時休薬)	未回復
					疲労 (INCREASED FATIGUE)	-	--	--	--	関連あるかもしれない	軽度	非重篤	不変	未回復
					レッチング (INTERMITTENT GAGGING WHILE DRINKING)	-	--	--	--	関連なし	軽度	非重篤	不変	未回復
					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 (ABNORMAL NT PRO BNP)	-	--	--	--	関連なし	軽度	非重篤	不変	未回復
	[redacted]	女性	6[redacted]	白人	貧血 (MODERATE ANEMIA)	-	-	-	-	関連なし	中等度	非重篤	不変	回復

付表 2.7.6.3-4 重篤な有害事象発現例における全有害事象一覧（安全性解析対象集団）（続き）

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
					貧血 (MILD ANEMIA)	15	522	522	-	関連なし	軽度	非重篤	不変	回復
					咳嗽 (COUGH)	4	12	12	-	おそらく関連あり	中等度	非重篤	不変	未回復
					下痢 (DIARRHEA)	15	402	402	14	関連あるかもしれない	中等度	非重篤	不変	回復
					胃腸出血 (GASTROINTESTINAL BLEED)	-	-	-	-	関連なし	重度	重篤	不変	回復
					鉄欠乏性貧血 (IRON DEFICIENCY ANEMIA)	-	-	-	-	関連なし	重度	重篤	不変	回復
					浮腫 (EDEMA)	3	4	4	583	関連なし	軽度	非重篤	不変	回復
					咽喉刺激感 (THROAT BURNING SENSATION)	3	1	1	-	おそらく関連あり	軽度	非重篤	不変	未回復
					上気道感染 (UPPER RESPIRATORY INFECTION)	15	331	331	5	関連あるかもしれない	中等度	非重篤	不変	回復
					体重減少 (WEIGHT LOSS)	15	407	407	-	関連あるかもしれない	重度	非重篤	不変	回復
[redacted]		女性	3[redacted]	アジア人	急性呼吸不全 (ACUTE ON CHRONIC HYPOXIC RESPIRATORY FAILURE)	12	636	636	4	関連なし	重度	重篤	不変	回復
					血中乳酸増加 (ELEVATED LACTIC ACID)	12	636	636	1	関連なし	軽度	非重篤	不変	回復
					胸痛 (ATYPICAL CHEST PAIN)	12	324	324	7	関連なし	軽度	非重篤	不変	回復
					下痢 (DIARRHEA)	12	617	617	21	関連なし	軽度	非重篤	不変	回復
					低カリウム血症 (HYPOKALEMIA)	12	690	690	18	関連なし	軽度	非重篤	不変	回復

付表 2.7.6.3-4 重篤な有害事象発現例における全有害事象一覧（安全性解析対象集団）（続き）

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
					間質性肺疾患 (WORSENING INTERSTITIAL FIBROSIS)	12	330	330	-	関連あるかもしれない	軽度	非重篤	不変	未回復
					悪心 (NAUSEA)	12	636	636	1	関連なし	軽度	非重篤	不変	回復
					肺炎 (PNEUMONIA)	12	269	269	6	関連なし	中等度	非重篤	不変	回復
					肺高血圧症 (WORSENING PULMONARY HYPERTENSION)	12	751	751	-	関連なし	中等度	非重篤	不変	未回復
					筋骨格系胸痛 (RIB PAIN OF UNKNOWN ETIOLOGY)	12	169	169	34	関連なし	軽度	非重篤	不変	回復
					無症候性細菌尿 (ASYMPTOMATIC BACTERURIA)	12	636	636	121	関連なし	軽度	非重篤	不変	回復
					RS ウイルス感染 (RSV)	12	612	612	28	関連なし	重度	重篤	不変	回復
					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 (ELEVATED NT-PROBNP)	12	757	757	-	関連なし	軽度	非重篤	該当せず	軽快
[redacted]		男性	8[redacted]	白人	気管支炎 (BRONCHITIS)	4	7	7	8	関連なし	軽度	非重篤	不変	回復
					胸水 (RIGHT PLEURAL EFFUSION WITH CONSOLIDATION)	9	24	24	14	関連なし	中等度	重篤	不変	回復
					肺炎 (SUSPECTED PNEUMONIA)	9	24	24	14	関連なし	中等度	重篤	減量	回復
					湿性咳嗽 (INCREASED PRODUCTIVE COUGH)	6	54	54	-	関連あるかもしれない	軽度	非重篤	不変	軽快
					皮膚病変 (BLEEDING LESIONS RIGHT EAR AND RIGHT LEG)	6	41	41	9	関連なし	軽度	非重篤	不変	回復
					食欲減退 (ANOREXIA)	-	--	--	--	関連なし	中等度	非重篤	不変	軽快

付表 2.7.6.3-4 重篤な有害事象発現例における全有害事象一覧（安全性解析対象集団）（続き）

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
					肺血管抵抗増加 (INCREASED PULMONARY VASCULAR CONGESTION)	6	30	30	3	関連なし	軽度	非重篤	不変	回復
	[redacted]	男性	6[redacted]	白人	低カリウム血症 (HYPOKALEMIA)	9	360	360	28	関連なし	軽度	非重篤	不変	回復
					間質性肺疾患 (PROGRESSION OF ILD)	9	387	387	108	関連なし	重度	重篤	不変	死亡
					咽喉刺激感 (THROAT IRRITATION)	5	7	7	49	関連あるかもしれない	軽度	非重篤	不変	回復
					上気道感染 (UPPER RESPIRATORY TRACK INFECTION)	8	17	17	60	関連なし	軽度	非重篤	不変	回復
					上気道感染 (URI)	-	-	-	-	関連なし	軽度	非重篤	不変	回復
	[redacted]	女性	7[redacted]	白人	急性呼吸不全 (ACUTE ON CHRONIC RESPIRATORY HEART FAILURE)	-	125	125	3	関連なし	重度	重篤	該当せず	回復
					徐脈 (BRADYCARDIA)	9	100	100	2	関連なし	軽度	非重篤	不変	回復
					咳嗽 (COUGH)	-	--	--	--	関連あるかもしれない	軽度	非重篤	不変	回復
					浮動性めまい (INTERMITTANT LIGHTHEADEDNESS)	-	125	125	-	関連なし	軽度	非重篤	該当せず	未回復
					呼吸困難 (INCREASED SOB)	3	8	8	30	関連あるかもしれない	軽度	非重篤	減量	回復
					頭痛 (HEADACHE)	6	50	50	62	関連あるかもしれない	軽度	非重篤	不変	回復
					血液量増加症 (FLUID OVERLOAD)	9	99	99	3	関連なし	重度	重篤	減量	回復
					低血圧 (HYPOTENSION)	9	101	101	1	関連なし	軽度	非重篤	不変	回復

付表 2.7.6.3-4 重篤な有害事象発現例における全有害事象一覧（安全性解析対象集団）（続き）

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
					インフルエンザ (INFLUENZA)	3	8	8	6	関連なし	軽度	非重篤	不変	回復
					頚部痛 (CERVICALGIA)	8	54	54	-	関連なし	軽度	非重篤	不変	未回復
					挫傷 (CONTUSION LEFT HIP)	-	111	111	19	関連なし	軽度	非重篤	該当せず	回復
					トロポニン増加 (ELEVATED TROPONIN)	9	99	99	-	関連なし	軽度	非重篤	不変	不明
					皮膚裂傷 (LACERATION R PARIETAL SCALP)	-	121	121	9	関連なし	軽度	非重篤	該当せず	回復
					頭蓋脳損傷 (CLOSED HEAD INJURY)	-	111	111	19	関連なし	軽度	非重篤	該当せず	回復
					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 (ELVATED NT-PROBNP)	-	--	--	--	関連なし	軽度	非重篤	不変	未回復
	[redacted]	女性	7[redacted]	白人	背部痛 (BACK PAIN)	4	14	14	-	関連なし	重度	非重篤	不変	未回復
					下痢 (DIARRHEA)	3	2	2	-	おそらく関連あり	中等度	非重篤	不変	未回復
					憩室 (RECTOSIGMOID DIVERTICULOSIS)	5	28	28	-	関連なし	軽度	非重篤	不変	未回復
					疲労 (INCREASED FATIGUE)	-	--	--	--	関連なし	軽度	非重篤	不変	未回復
					血液量増加症 (FLUID VOLUME OVERLOAD)	-	--	--	--	関連なし	軽度	非重篤	不変	未回復
					筋痙縮 (LEG CRAMPS)	-	--	--	--	関連あるかもしれない	中等度	非重篤	不変	未回復
					脊椎圧迫骨折 (T 10 VERTEBRAL COMPRESSION FRACTURE)	5	28	28	-	関連なし	重度	非重篤	不変	回復

付表 2.7.6.3-4 重篤な有害事象発現例における全有害事象一覧（安全性解析対象集団）（続き）

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
					上気道感染 (UPPER RESPIRATORY INFECTION)	9	197	197	31	関連なし	中等度	非重篤	不変	回復
					特発性間質性肺炎 (WORSENING IDIOPATHIC INTERSTITIAL PNEUMONIA)	-	349	349	1	関連なし	重度	重篤	該当せず	死亡
	[redacted]	男性	7[redacted]	白人	動物による引っかき傷 (LEFT FOREARM DOG SCRATCH)	6	25	25	14	関連なし	中等度	非重篤	不変	回復
					基底細胞癌 (BASAL SKIN CANCER OF RIGHT FOREARM)	9	489	489	12	関連なし	軽度	非重篤	不変	回復
					慢性閉塞性肺疾患 (COPD EXACERBATION)	9	575	575	13	関連なし	中等度	非重篤	不変	回復
					咳嗽 (DRY COUGH)	8	32	32	-	おそらく関連あり	軽度	非重篤	不変	未回復
					下痢 (DIARRHEA)	-	-	-	-	おそらく関連あり	中等度	非重篤	減量	未回復
					浮動性めまい (LIGHT HEADEDNESS)	15	369	369	-	おそらく関連あり	軽度	非重篤	不変	未回復
					痔核 (INTERNAL HEMORRHOIDS)	9	56	56	-	関連なし	軽度	非重篤	不変	未回復
					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
					光線過敏性反応 (PHOTOSENSITIVITY)	15	127	127	-	関連なし	軽度	非重篤	不変	未回復
					湿性咳嗽 (WORSENING PRODUCTIVE COUGH)	9	575	575	-	関連なし	中等度	非重篤	不変	未回復
					発疹 (DIFFUSE RASH)	9	494	494	-	関連あるかもしれない	軽度	非重篤	不変	未回復

付表 2.7.6.3-4 重篤な有害事象発現例における全有害事象一覧（安全性解析対象集団）（続き）

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
					副鼻腔うっ血 (SINUS CONGESTION)	9	475	475	83	関連なし	軽度	非重篤	不変	回復
					扁平上皮癌 (SQUAMOUS CELL CANCER ON LEFT ARM)	9	603	603	69	関連なし	中等度	非重篤	不変	回復
					皮膚有棘細胞癌 (SQUAMOUS SKIN CANCER OF RIGHT NECK)	9	489	489	12	関連なし	軽度	非重篤	不変	回復
					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
					頻脈 (INTERMITTENT TACHYCARDIA)	-	--	--	--	関連なし	軽度	非重篤	不変	未回復
					季節性アレルギー (WORSENING ALLERGIES)	9	494	494	-	関連なし	軽度	非重篤	不変	未回復
					肛門失禁 (FECAL INCONTINENCE)	9	56	56	486	関連あるかもしれない	軽度	非重篤	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		腹部不快感 (UPSET STOMACH)	0	200	200	4	関連なし	中等度	非重篤	投与中断(一時休薬)	回復
					咳嗽 (COUGH)	-	--	--	--	おそらく関連あり	中等度	非重篤	投与中断(一時休薬)	未回復
					心電図T波逆転 (INVERTED T WAVES IN ECG)	-	--	--	--	関連なし	中等度	非重篤	不変	未回復
					骨髄炎 (LEFT ANKLE INFECTION)	4	146	146	5	関連なし	重度	重篤	投与中断(一時休薬)	回復
					呼吸停止 (RESPIRATORY ARREST)	-	329	329	1	関連なし	重度	重篤	該当せず	死亡
					失神 (SYNCOPE)	5	293	293	11	関連なし	重度	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		急性呼吸不全 (ACUTE EXACERBATION OF CHRONIC RESPIRATORY FAILURE)	6	85	85	1	関連なし	重度	重篤	不変	回復したが後遺症あり

付表 2.7.6.3-4 重篤な有害事象発現例における全有害事象一覧（安全性解析対象集団）（続き）

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
					急性呼吸不全 (ACUTE EXACERBATION OF CHRONIC RESPIRATORY FAILURE)	6	133	133	17	関連なし	重度	重篤	不変	回復したが後遺症あり
					急性呼吸不全 (ACUTE RESPIRATORY FAILURE WITH HYPOXIA)	15	309	309	-	関連なし	重度	重篤	不変	未回復
					心房粗動 (ATRIAL FLUTTER)	15	301	301	-	関連なし	軽度	重篤	不変	未回復
					心停止 (CARDIAC ARREST)	15	312	312	2	関連なし	重度	重篤	該当せず	死亡
					慢性呼吸不全 (CHRONIC RESPIRATORY FAILURE WITH HYPOXIA)	15	301	301	-	関連なし	重度	重篤	不変	未回復
					頭痛 (HEADACHES)	3	3	3	19	関連あるかもしれない	軽度	非重篤	不変	回復
					低ナトリウム血症 (HYPONATREMIA)	15	301	301	-	関連なし	重度	重篤	不変	未回復
					肺炎 (PNEUMONIA)	6	133	133	17	関連なし	重度	重篤	不変	回復
					頻脈 (TACHYCARDIA)	15	301	301	-	関連あるかもしれない	重度	重篤	不変	未回復
					口腔咽頭痛 (SORE THROAT)	3	3	3	19	関連あるかもしれない	軽度	非重篤	不変	回復
					味覚障害 (ALTERED SENSE OF TAST)	15	287	287	8	関連あるかもしれない	軽度	非重篤	不変	回復
					COVID-19 (COVID 19)	15	301	301	-	関連なし	重度	重篤	不変	未回復
					COVID-19 肺炎 (PNEUMONIA DUE TO COVID 19 VIRUS)	15	309	309	-	関連なし	重度	重篤	不変	未回復
[redacted]		女性	7[redacted]	白人	蜂巣炎 (LEFT HAND CELLULITIS)	15	567	567	13	関連なし	中等度	非重篤	不変	回復

付表 2.7.6.3-4 重篤な有害事象発現例における全有害事象一覧（安全性解析対象集団）（続き）

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
					胸痛 (CHEST PAIN, UNSPECIFIED)	0	496	496	10	関連なし	重度	重篤	不変	回復
					咳嗽 (WORSENING OF COUGH)	3	1	1	7	おそらく関連あり	軽度	非重篤	不変	回復
					外耳炎 (ACUTE CONTACT OTITIS EXTERNA OF LEFT EAR)	15	147	147	10	関連なし	軽度	非重篤	不変	回復
					尿路感染 (URINARY INFECTION)	15	160	160	21	関連なし	軽度	非重篤	不変	回復
					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 (ELEVATED NT PRO-BNP)	-	--	--	--	関連なし	軽度	非重篤	不変	未回復
					COVID-19 (COVID-19)	0	929	929	30	関連なし	軽度	非重篤	投与中断(一時休薬)	回復
	[redacted]	男性	7[redacted]	白人	急性副鼻腔炎 (ACUTE SINUSITIS)	-	--	--	--	関連なし	軽度	非重篤	不変	回復
					失声症 (LOSS OF VOICE)	-	-	-	-	関連なし	軽度	非重篤	不変	回復
					失声症 (WORSENING LOSS OF VOICE)	-	-	-	-	関連なし	重度	非重篤	不変	回復
					軟骨肉腫 (CHONDROSARCOMA)	15	588	588	29	関連なし	重度	重篤	不変	死亡
					鼻出血 (NOSE BLEEDS)	-	--	--	--	関連なし	軽度	非重篤	不変	未回復
					耳不快感 (EAR PRESSURE)	-	--	--	--	関連なし	軽度	非重篤	不変	未回復
					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 (INCREASED NT PROBNP)	-	--	--	--	関連なし	重度	非重篤	不変	未回復
	[redacted]	女性	6[redacted]	黒人またはアフリカ系アメリカ人	脱毛症 (HAIR LOSS)	-	--	--	--	関連なし	軽度	非重篤	不変	未回復

付表 2.7.6.3-4 重篤な有害事象発現例における全有害事象一覧（安全性解析対象集団）（続き）

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
					血中アルブミン減少 (LOW ALBUMIN)	0	146	146	5	関連なし	中等度	非重篤	不変	回復
					下痢 (DIARRHEA)	4	4	4	-	おそらく関連あり	軽度	非重篤	不変	未回復
					疲労 (FATIGUE)	-	--	--	--	関連なし	軽度	非重篤	不変	未回復
					頭痛 (HEADACHE)	7	18	18	-	関連あるかもしれない	軽度	非重篤	不変	未回復
					高カリウム血症 (HYPERKALEMIA)	3	147	147	2	関連なし	軽度	非重篤	不変	回復
					低ナトリウム血症 (HYPONATREMIA)	0	146	146	-	関連なし	軽度	非重篤	不変	未回復
					間質性肺疾患 (EXACERBATION OF ILD)	12	78	78	20	関連なし	重度	重篤	投与中断(一時休薬)	回復
					間質性肺疾患 (EXACERBATION OF INTERSTITIAL LUNG DISEASE)	0	139	139	14	関連なし	重度	重篤	投与中止(再投与なし)	死亡
					悪心 (NAUSEA)	3	148	148	2	関連なし	軽度	非重篤	不変	回復
					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
					肺炎 (PNEUMONIA)	0	146	146	-	関連なし	重度	重篤	投与中断(一時休薬)	未回復
					肺水腫 (PULMONARY EDEMA)	12	85	85	6	関連なし	重度	重篤	投与中断(一時休薬)	回復
					右室不全 (WORSENING OF RIGHT HEART FAILURE)	3	1	1	-	関連なし	中等度	非重篤	不変	未回復
					栄養障害 (PROTEIN AND CALORIC MALNUTRITION)	12	85	85	13	関連なし	重度	重篤	不変	回復したが後遺症あり

付表 2.7.6.3-4 重篤な有害事象発現例における全有害事象一覧（安全性解析対象集団）（続き）

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
					急性腎障害 (ACUTE KIDNEY INJURY)	12	112	112	-	関連なし	中等度	重篤	不変	未回復
					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 (ELEVATED NT PRO BNP)	-	--	--	--	関連なし	中等度	非重篤	不変	未回復
					ニューモシスチス・イロベチイ肺炎 (PNEUMOCYSTIS JIROVECI PNEUMONIA)	12	85	85	13	関連なし	重度	重篤	投与中断(一時休薬)	回復
	[redacted]	男性	8[redacted]	白人	味覚消失 (LOSS OF TASTE)	-	--	--	--	関連なし	軽度	非重篤	不変	回復
					背部痛 (LOW BACK PAIN)	11	85	85	-	関連なし	中等度	非重篤	不変	未回復
					徐脈 (BRADYCARDIA)	9	343	343	1	関連なし	重度	非重篤	不変	回復
					便秘 (CONSTIPATION)	3	1	1	-	関連なし	軽度	非重篤	不変	未回復
					咳嗽 (WORSENING DRY COUGH)	-	--	--	--	おそらく関連あり	中等度	非重篤	投与中止(再投与なし)	未回復
					下痢 (DIARRHEA)	11	85	85	10	関連なし	軽度	非重篤	不変	回復
					浮動性めまい (LIGHTHEADEDNESS)	-	--	--	--	関連あるかもしれない	中等度	非重篤	減量	未回復
					呼吸困難 (INCREASE DYSPNEA)	11	85	85	85	関連あるかもしれない	軽度	非重篤	減量	回復
					呼吸困難 (AIR HUNGER)	8	168	168	1	関連なし	中等度	非重篤	不変	回復
					呼吸困難 (INCREASED EPISODES OF AIR HUNGER)	-	395	395	-	関連なし	中等度	非重篤	該当せず	未回復
					疲労 (INCREASED FATIGUE)	9	21	21	323	関連あるかもしれない	軽度	非重篤	不変	回復

付表 2.7.6.3-4 重篤な有害事象発現例における全有害事象一覧（安全性解析対象集団）（続き）

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
					胃食道逆流性疾患(GERD)	8	169	169	175	関連なし	中等度	非重篤	不変	回復
					嗅覚錯誤(HEIGHTENED SENSE OF SMELL)	-	--	--	--	関連なし	軽度	非重篤	不変	未回復
					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
					坐骨神経痛(SCIATIC PAIN LEFT LEG)	11	85	85	-	関連なし	重度	非重篤	不変	未回復
					筋肉疲労(MUSCLE FATIGUE)	11	85	85	259	関連なし	中等度	非重篤	不変	回復
					駆出率減少(DECREASE LEFT VENTRICULAR EJECTION FRACTION)	-	400	400	-	関連なし	中等度	非重篤	該当せず	未回復
					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(ELEVATED NT-PRO-BNP)	-	--	--	--	関連なし	中等度	非重篤	不変	未回復
					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
					ブレインフォグ(BRAIN FOG)	-	--	--	--	関連なし	軽度	非重篤	不変	未回復
[redacted]		男性	7[redacted]	白人	不安(ANXIETY)	-	40	40	1	関連なし	中等度	非重篤	不変	回復
					失語症(EXPRESSIVE APHASIA)	-	37	37	25	関連なし	中等度	非重篤	不変	回復
					便秘(CONSTIPATION)	-	38	38	-	関連なし	中等度	非重篤	不変	未回復
					痛風(ACUTE GOUT ATTACK)	6	23	23	3	関連なし	中等度	非重篤	不変	回復
					頭痛(HEADACHE)	6	23	23	-	関連なし	軽度	非重篤	不変	軽快

付表 2.7.6.3-4 重篤な有害事象発現例における全有害事象一覧（安全性解析対象集団）（続き）

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
					頭痛 (ACUTE INTRACTABLE HEADACHE)	-	37	37	2	関連なし	重度	非重篤	不変	回復
					高血圧 (WORSENING HYPERTENSION)	-	38	38	3	関連なし	中等度	非重篤	不変	回復
					低カリウム血症 (HYPOKALEMIA)	6	18	18	1	関連なし	軽度	非重篤	不変	回復
					低カリウム血症 (HYPOKALEMIA)	-	40	40	2	関連なし	中等度	非重篤	不変	回復
					低マグネシウム血症 (HYPOMAGNESIUM)	-	39	39	3	関連なし	中等度	非重篤	不変	回復
					低ナトリウム血症 (HYPONATREMIA)	-	38	38	11	関連なし	軽度	非重篤	不変	軽快
					特発性肺線維症 (IPF EXACERBATION)	6	12	12	22	関連なし	重度	重篤	投与中止 (再投与なし)	回復したが後遺症あり
					鼻閉 (NASAL CONGESTION)	-	40	40	8	関連なし	軽度	非重篤	不変	回復
					悪心 (NAUSEA)	-	41	41	2	関連なし	中等度	非重篤	不変	回復
					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
					肺水腫 (PULMONARY EDEMA)	6	13	13	4	関連なし	中等度	非重篤	不変	回復
					発熱 (FEVER)	-	37	37	1	関連なし	軽度	非重篤	不変	回復
					痙攣発作 (POST CRANIOTOMY SEIZURE)	-	38	38	-	関連なし	中等度	非重篤	不変	軽快
					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

付表 2.7.6.3-4 重篤な有害事象発現例における全有害事象一覧（安全性解析対象集団）（続き）

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
					精神状態変化 (ALTERED MENTAL STATUS)	-	37	37	2	関連なし	中等度	非重篤	不変	回復
					平衡障害 (LOSS OF BALANCE)	-	35	35	4	関連なし	重度	非重篤	不変	回復
					体調不良 (PHYSICAL DECONDITIONING)	6	14	14	-	関連なし	中等度	非重篤	不変	未回復
					体調不良 (WORSENING PHYSICAL DECONDITIONING)	-	38	38	-	関連なし	重度	非重篤	不変	未回復
					処置による疼痛 (POST CRANIOTOMY PAIN)	-	38	38	6	関連なし	中等度	非重篤	不変	回復
					体液平衡陽性 (POSITIVE FLUID BALANCE)	6	14	14	2	関連なし	軽度	非重篤	不変	回復
					体液平衡陽性 (POSITIVE FLUID BALANCE)	-	39	39	1	関連なし	軽度	非重篤	不変	回復
	[redacted]	男性	7[redacted]	白人	慢性呼吸不全 (CHRONIC RESPIRATORY FAILURE SECONDARY TO IPF)	12	23	23	1	関連なし	重度	重篤	投与中断(一時休薬)	死亡
					呼吸困難 (INCREASED SHORTNESS OF BREATH)	-	--	--	--	関連あるかもしれない	中等度	非重篤	不変	未回復
					心電図異常 (ABNORMAL EKG)	-	--	--	--	関連なし	中等度	非重篤	不変	未回復
					肺高血圧症 (WHO GROUP 3 PH CLINICAL WORSENING)	-	--	--	--	関連なし	中等度	非重篤	不変	未回復
					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 (INCREASED NT-PRO-BNP)	-	--	--	--	関連なし	中等度	非重篤	不変	未回復
	[redacted]	女性	5[redacted]	黒人またはアフリカ系アメリカ人	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加 (CLINICALLY SIGNIFICANT ABNORMAL LAB VALUES ALT)	-	--	--	--	関連なし	軽度	非重篤	不変	回復

付表 2.7.6.3-4 重篤な有害事象発現例における全有害事象一覧（安全性解析対象集団）（続き）

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
					アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加(CLINICALLY SIGNIFICANT ABNORMAL LAB VALUES AST)	-	--	--	--	関連なし	軽度	非重篤	不変	回復
					うっ血性心不全(CONGESTIVE HEART FAILURE)	15	431	431	12	関連なし	重度	重篤	投与中断(一時休薬)	回復
					便秘(CONSTIPATION)	15	460	460	-	関連なし	軽度	非重篤	不変	未回復
					呼吸困難(SOB)	-	503	503	5	関連なし	重度	重篤	投与中止(再投与なし)	未回復
					体液貯留(WATER RETENTION)	15	419	419	-	関連なし	軽度	非重篤	不変	軽快
					低酸素症(ACUTE OF CHRONIC HYPOXIC)	15	431	431	12	関連なし	中等度	非重篤	不変	回復
					心筋梗塞(MYOCARDIAL INFARCTION)	15	431	431	12	関連なし	重度	重篤	投与中断(一時休薬)	回復
					肺炎(PNEUMONIA)	15	431	431	12	関連なし	重度	重篤	投与中断(一時休薬)	回復
					呼吸窮迫(RESPIRATORY DISTRESS)	15	286	286	2	関連なし	重度	重篤	不変	回復
					呼吸不全(RESPIRATORY FAILURE)	15	431	431	12	関連なし	重度	重篤	投与中断(一時休薬)	回復
					敗血症(SEPSIS)	-	503	503	5	関連なし	重度	重篤	投与中止(再投与なし)	死亡
					腟感染(VAGINAL INFECTION)	15	157	157	-	関連なし	軽度	非重篤	不変	軽快
					血中アルカリホスファターゼ増加(CLINICALLY SIGNIFICANT ABNORMAL LAB VALUES ALK PHOS)	-	--	--	--	関連なし	軽度	非重篤	不変	回復
[redacted]	[redacted]	男性	6[redacted]	白人	胸部不快感(CHEST TIGHTNESS)	15	55	55	13	関連あるかもしれない	軽度	非重篤	投与中止(再投与なし)	回復

付表 2.7.6.3-4 重篤な有害事象発現例における全有害事象一覧（安全性解析対象集団）（続き）

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
					腓骨骨折 (LEFT FIBULAR FRACTURE FROM FALL R/T SYNCOPAL EVENT)	10	41	41	65	関連なし	中等度	非重篤	不変	回復
					潮紅 (FLUSHING)	15	55	55	-	関連あるかもしれない	軽度	非重篤	投与中止(再投与なし)	未回復
					頭痛 (HEADACHE)	15	55	55	26	関連あるかもしれない	軽度	非重篤	投与中止(再投与なし)	回復
					血液量増加症 (FLUID VOLUME OVERLOAD)	5	9	9	18	関連なし	中等度	重篤	投与中断(一時休薬)	回復
					悪心 (NAUSEA)	15	55	55	26	関連あるかもしれない	軽度	非重篤	投与中止(再投与なし)	回復
					失神寸前の状態 (PRE-SYNCOPE)	0	24	24	68	関連あるかもしれない	中等度	非重篤	減量	回復
					失神 (SYNCOPE)	10	41	41	9	関連なし	重度	重篤	不変	回復
					四肢損傷 (RIGHT THIRD TOE FRACTURE FROM FALL R/T SYNCOPAL EVENT)	10	41	41	65	関連なし	中等度	非重篤	不変	回復
					食欲減退 (DECREASED APPETITE)	7	31	31	54	関連あるかもしれない	軽度	非重篤	不変	回復
[redacted]	[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
					脳血管発作 (CEREBROVASCULAR ACCIDENT)	7	202	202	4	関連あるかもしれない	重度	重篤	不変	回復
					呼吸困難 (INCREASED SHORTNESS OF BREATH)	-	--	--	--	関連なし	軽度	非重篤	不変	回復
					呼吸困難 (INCREASED SHORTNESS OF BREATH)	8	105	105	-	関連なし	軽度	非重篤	減量	未回復
					呼吸困難 (INCREASED SHORTNESS OF BREATH)	7	289	289	-	関連なし	軽度	非重篤	不変	未回復

付表 2.7.6.3-4 重篤な有害事象発現例における全有害事象一覧（安全性解析対象集団）（続き）

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
					疲労 (FATIGUE)	7	251	251	1	関連なし	重度	非重篤	不変	回復
					頭痛 (HEADACHE)	5	21	21	2	関連なし	重度	重篤	不変	回復
					悪心 (NAUSEA)	7	289	289	-	関連なし	軽度	非重篤	不変	未回復
					正球性貧血 (NORMOCYTIC ANEMIA)	7	322	322	14	関連なし	軽度	非重篤	不変	回復
					湿性咳嗽 (INCREASED COUGH WITH PHLEGM)	-	--	--	--	関連なし	軽度	非重篤	不変	回復
					湿性咳嗽 (INCREASED COUGH WITH PHLEGM)	8	105	105	-	関連なし	軽度	非重篤	減量	軽快
					痙攣発作 (SEIZURE)	7	290	290	1	関連なし	軽度	非重篤	不変	回復
					痙攣発作 (SEIZURE)	7	295	295	1	関連なし	軽度	非重篤	不変	回復
					痙攣発作 (SEIZURE)	7	307	307	1	関連なし	軽度	非重篤	不変	回復
					痙攣発作 (SEIZURE)	7	327	327	1	関連なし	軽度	非重篤	不変	回復
					痙攣発作 (SEIZURE)	-	355	355	1	関連なし	重度	重篤	該当せず	死亡
					気道感染 (RESPIRATORY INFECTION)	-	--	--	--	関連なし	軽度	非重篤	不変	回復
					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 (ELEVATED NT-PROBNP)	-	--	--	--	関連なし	中等度	非重篤	不変	未回復
[redacted]		男性	6[redacted]	白人	咳嗽 (COUGH)	-	-	-	-	おそらく関連あり	軽度	非重篤	不変	不明

付表 2.7.6.3-4 重篤な有害事象発現例における全有害事象一覧（安全性解析対象集団）（続き）

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
					呼吸困難 (DYSPNEA)	3	5	5	1	関連あるかもしれない	軽度	非重篤	不変	回復
					労作性呼吸困難 (DYSPNEA ON EXERTION)	2	30	30	17	関連なし	中等度	重篤	不変	回復
					低酸素症 (PROGRESSIVE HYPOXEMIA)	3	1	1	-	関連あるかもしれない	中等度	非重篤	投与中止(再投与なし)	未回復
					ヘモフィルス性肺炎 (H. PARAINFLUENZA)	2	30	30	-	関連なし	中等度	非重篤	不変	未回復
					肺機能検査値低下 (WORSENING LUNG FUNCTION)	-	--	--	--	関連なし	軽度	非重篤	不変	未回復
					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 (ELEVATED NTPROBNP)	-	--	--	--	おそらく関連あり	軽度	非重篤	不変	未回復
	[redacted]	男性	6[redacted]	白人	咳嗽 (COUGH)	3	1	1	-	関連あるかもしれない	軽度	非重篤	不変	未回復
					呼吸困難 (WORSENING SHORTNESS OF BREATH)	-	--	--	--	関連なし	中等度	非重篤	不変	未回復
					眼刺激 (REDNESS AND BURNING IN BOTH EYES)	3	1	1	5	関連あるかもしれない	軽度	非重篤	不変	回復
					頭痛 (HEADACHE)	-	--	--	--	関連あるかもしれない	軽度	非重篤	減量	未回復
					末梢冷感 (COLD EXTREMITIES)	3	2	2	-	関連なし	軽度	非重篤	不変	未回復
					心突然死 (SUDDEN CARDIAC DEATH)	9	159	159	1	関連なし	重度	重篤	投与中止(再投与なし)	死亡
					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 (ELEVATED NTPROBNP)	-	--	--	--	関連なし	中等度	非重篤	不変	未回復
	[redacted]	女性	6[redacted]	白人	急性呼吸不全 (ACUTE RESPIRATORY FAILURE)	15	551	551	10	関連なし	重度	非重篤	投与中断(一時休薬)	回復

付表 2.7.6.3-4 重篤な有害事象発現例における全有害事象一覧（安全性解析対象集団）（続き）

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
					急性副鼻腔炎 (ACUTE SINUSITIS)	12	77	77	11	関連なし	軽度	非重篤	不変	回復
					関節痛 (WORSENING RIGHT SHOULDER PAIN)	15	254	254	-	関連なし	中等度	非重篤	不変	未回復
					心房細動 (ATRIAL FIBRILLATION)	15	554	554	1	関連なし	中等度	非重篤	不変	回復
					咳嗽 (COUGH)	2	5	5	83	関連あるかもしれない	中等度	非重篤	減量	回復
					低血圧 (HYPOTENSION)	15	543	543	9	関連なし	重度	重篤	不変	回復
					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
					低酸素症 (HYPOXIA)	15	543	543	9	関連なし	重度	重篤	不変	回復
					末梢性浮腫 (LEFT LEG EDEMA)	15	283	283	21	関連なし	中等度	非重篤	不変	回復
					胸水 (RIGHT PLEURAL EFFUSION)	15	547	547	14	関連なし	中等度	非重篤	投与中断 (一時休薬)	回復
					肩回旋筋腱板症候群 (ROTATOR CUFF PARTIAL TEAR)	15	296	296	-	関連なし	軽度	非重篤	不変	未回復
					敗血症 (SEPSIS)	15	553	553	7	関連なし	中等度	非重篤	不変	回復
					副鼻腔炎 (SINUS INFECTION)	15	142	142	11	関連なし	軽度	非重篤	不変	回復
					失神 (SYNCOPE)	15	545	545	7	関連なし	重度	重篤	不変	回復
					咽喉刺激感 (THROAT IRRITATION)	2	9	9	2	関連あるかもしれない	軽度	非重篤	不変	回復
					尿路感染 (URINARY TRACT INFECTION)	15	552	552	9	関連なし	軽度	非重篤	不変	回復

付表 2.7.6.3-4 重篤な有害事象発現例における全有害事象一覧（安全性解析対象集団）（続き）

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
					筋骨格障害 (GLENOHUMERAL DEGENERATIVE CHANGE)	15	296	296	-	関連なし	軽度	非重篤	不変	未回復
					筋骨格不快感 (NECK DISCOMFORT)	15	548	548	1	関連なし	軽度	非重篤	不変	回復
					トロポニン (TROPONIN LEAK)	15	552	552	3	関連なし	軽度	非重篤	不変	回復
					皮膚擦過傷 (ABRASION LEFT KNEE)	15	422	422	15	関連なし	軽度	非重篤	不変	回復
					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	急性呼吸不全 (ACUTE ON CHRONIC RESPIRATORY FAILURE)	6	192	192	5	関連なし	重度	重篤	不変	回復したが後遺症あり
					急性呼吸不全 (ACUTE ON CHRONIC RESPIRATORY FAILURE WITH HYPOXIA)	6	299	299	5	関連なし	重度	重篤	不変	回復したが後遺症あり
					関節痛 (BILATERAL SHOULDER PAIN)	6	65	65	14	関連なし	中等度	非重篤	不変	回復
					血中ブドウ糖増加 (WORSENING BLOOD SUGARS SECONDARY TO STEROIDS)	6	217	217	-	関連なし	中等度	非重篤	不変	未回復
					うっ血性心不全 (CONGESTIVE HEART FAILURE)	6	190	190	7	関連なし	中等度	非重篤	不変	回復したが後遺症あり
					胸痛 (CHEST PAIN)	7	27	27	3	関連なし	中等度	非重篤	不変	回復
					胸痛 (CHEST PAIN)	6	314	314	1	関連なし	中等度	非重篤	不変	回復
					便秘 (CONSTIPATION)	6	194	194	31	関連なし	中等度	非重篤	不変	回復

付表 2.7.6.3-4 重篤な有害事象発現例における全有害事象一覧（安全性解析対象集団）（続き）

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
					肺性心 (WORSENING CORPULMONALE)	6	193	193	4	関連なし	中等度	非重篤	不変	回復したが後遺症あり
					咳嗽 (COUGH WITH STUDY TREATMENT)	8	44	44	132	おそらく関連あり	中等度	非重篤	減量	回復
					浮動性めまい (INTERMITTANT DIZZINESS)	-	--	--	--	関連あるかもしれない	軽度	非重篤	不変	回復
					呼吸困難 (WORSENING SHORTNESS OF BREATH WITH STUDY DRUG INCREASE)	10	36	36	53	おそらく関連あり	中等度	非重篤	減量	回復
					呼吸困難 (WORSENING SHORTNESS OF BREATH)	-	--	--	--	関連あるかもしれない	軽度	非重篤	不変	回復
					排尿困難 (DYSURIA)	6	203	203	3	関連なし	中等度	非重篤	不変	回復
					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
					頭痛 (HEADACHE)	4	3	3	1	おそらく関連あり	軽度	非重篤	不変	回復
					帯状疱疹 (SHINGLES)	4	3	3	104	関連なし	中等度	非重篤	不変	回復
					血液量増加症 (FLUID OVER LOAD)	6	73	73	40	関連なし	中等度	非重篤	不変	回復
					低酸素症 (WORSENING HYPOXIA WITHOUT OXYGEN)	6	65	65	2	関連なし	中等度	非重篤	不変	回復
					低酸素症 (WORSENING HYPOXIA)	6	190	190	7	関連なし	中等度	非重篤	不変	回復
					インフルエンザ (INFLUENZA A)	6	313	313	8	関連なし	重度	重篤	投与中止(再投与なし)	死亡
					鼻潰瘍 (ULCER LEFT NOSTRIL)	6	207	207	45	関連なし	軽度	非重篤	不変	回復

付表 2.7.6.3-4 重篤な有害事象発現例における全有害事象一覧（安全性解析対象集団）（続き）

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
					悪心 (NAUSEA)	-	--	--	--	関連あるかもしれない	軽度	非重篤	不変	回復
					頚部痛 (NECK PAIN)	6	65	65	14	関連なし	中等度	非重篤	不変	回復
					末梢性浮腫 (WORSENING EDEMA BILATERAL LOWER EXTREMITIES)	6	66	66	13	関連なし	中等度	非重篤	不変	回復
					末梢性浮腫 (EDEMA BILATERAL LEGS AND FEET)	-	--	--	--	関連なし	軽度	非重篤	不変	回復したが後遺症あり
					四肢痛 (BILATERAL HEEL PAIN)	6	250	250	-	関連なし	軽度	非重篤	不変	軽快
					肺塞栓症 (BILATERAL PULMONARY EMBOLISM)	6	192	192	5	関連なし	中等度	重篤	不変	回復したが後遺症あり
					振戦 (WORSENING TREMORS)	6	208	208	-	関連なし	中等度	非重篤	不変	未回復
					尿路感染 (URINARY TRACT INFECTION)	6	203	203	11	関連なし	重度	重篤	不変	回復
					口腔咽頭痛 (SORE THROAT)	4	3	3	3	おそらく関連あり	軽度	非重篤	不変	回復
[redacted]		男性	7[redacted]	白人	血中クレアチニン増加 (ELEVATED CREATININE)	12	338	338	49	関連なし	軽度	非重篤	不変	回復
					血中尿素増加 (ELEVATED BUN)	12	338	338	49	関連なし	軽度	非重篤	不変	回復
					滑液包炎 (ELBOW BURSITIS)	-	--	--	--	関連なし	中等度	非重篤	不変	回復
					便秘 (CONSTIPATION)	-	--	--	--	関連なし	軽度	非重篤	不変	回復
					咳嗽 (COUGH WHEN INHALING TYVASO DRUG)	3	9	9	-	関連あるかもしれない	軽度	非重篤	不変	未回復

付表 2.7.6.3-4 重篤な有害事象発現例における全有害事象一覧（安全性解析対象集団）（続き）

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
					咳嗽 (INCREASED COUGH)	12	172	172	10	関連なし	中等度	非重篤	不変	回復
					下痢 (DIARRHEA)	-	--	--	--	関連なし	軽度	非重篤	不変	回復
					浮動性めまい (LIGHTHEADEDNESS)	12	339	339	8	関連なし	中等度	非重篤	不変	回復
					口内乾燥 (DRY MOUTH)	-	--	--	--	関連あるかもしれない	中等度	非重篤	不変	回復
					転倒 (FALL)	12	383	383	1	関連なし	中等度	非重篤	投与中断(一時休薬)	回復
					頭痛 (HEADACHE)	12	288	288	24	関連なし	軽度	非重篤	不変	回復
					股関節部骨折 (HIP FRACTURE AND REPAIR)	12	383	383	2	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
					血液量増加症 (FLUID OVERLOAD)	-	762	762	-	関連なし	中等度	非重篤	不変	未回復
					低酸素症 (HYPOXIA)	-	762	762	-	関連なし	中等度	非重篤	不変	未回復
					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
					尿路感染 (URINARY TRACT INFECTION)	12	616	616	3	関連なし	中等度	重篤	不変	回復
[redacted]		女性	7[redacted]	白人	上腹部痛 (STOMACHACHE)	15	337	337	2	関連なし	軽度	非重篤	不変	回復
					無力症 (WEAKNESS)	7	15	15	1	関連なし	軽度	非重篤	不変	回復
					背部痛 (BACK PAIN)	15	206	206	-	関連なし	軽度	非重篤	不変	未回復
					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

付表 2.7.6.3-4 重篤な有害事象発現例における全有害事象一覧（安全性解析対象集団）（続き）

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
					浮動性めまい (DIZZINESS)	7	15	15	1	関連なし	軽度	非重篤	不変	回復
					労作性呼吸困難 (INCREASED DYSPNEA DURING 6MWT)	-	--	--	--	関連なし	軽度	非重篤	不変	未回復
					高カリウム血症 (HYPERKALEMIA)	15	338	338	-	関連なし	重度	非重篤	投与中止(再投与なし)	未回復
					肺炎 (PNEUMONIA)	15	125	125	7	関連なし	中等度	非重篤	不変	回復したが後遺症あり
					呼吸不全 (RESPIRATORY FAILURE)	15	337	337	26	関連なし	重度	重篤	投与中止(再投与なし)	死亡
					アレルギー性鼻炎 (ALLERGIC RHINITIS)	-	--	--	--	関連なし	中等度	非重篤	不変	未回復
					咽喉刺激感 (THROAT IRRITATION)	3	2	2	-	おそらく関連あり	軽度	非重篤	不変	未回復
					尿路感染 (UTI - URINARY TRACT INFECTION)	15	337	337	-	関連なし	重度	重篤	投与中止(再投与なし)	未回復
					体重減少 (WEIGHT LOSS)	-	--	--	--	関連なし	中等度	非重篤	不変	回復
					食欲減退 (ANOREXIA)	3	1	1	-	関連なし	中等度	非重篤	不変	回復
					急性腎障害 (ACUTE KIDNEY INJURY)	-	-	-	-	関連なし	重度	非重篤	該当せず	未回復
[redacted]		男性	7[redacted]	白人	呼吸困難 (DYSPNEA)	-	--	--	--	関連なし	軽度	非重篤	不変	未回復
					安静時呼吸困難 (INCREASED DYSPNEA AT REST)	8	17	17	8	関連なし	中等度	非重篤	投与中断(一時休薬)	回復
					グラム染色陽性 (SPUTUM WITH GRAM POSITIVE COCCI)	-	56	56	-	関連なし	軽度	非重篤	該当せず	軽快

付表 2.7.6.3-4 重篤な有害事象発現例における全有害事象一覧（安全性解析対象集団）（続き）

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
					特発性肺線維症 (ACUTE EXACERBATION OF IDIOPATHIC PULMONARY FIBROSIS)	6	50	50	10	関連なし	重度	重篤	投与中止 (再投与なし)	回復
					乳酸アシドーシス (LACTIC ACIDOSIS)	-	55	55	5	関連なし	中等度	非重篤	該当せず	回復
					肺浸潤 (PULMONARY INFILTRATES)	-	56	56	3	関連なし	中等度	非重篤	該当せず	回復
					肺水腫 (PULMONARY EDEMA)	-	56	56	3	関連なし	軽度	非重篤	該当せず	回復
	[redacted]	男性	3[redacted]	白人	腹部膨満 (BLOATING)	-	-	-	-	関連あるかもしれない	軽度	非重篤	不変	未回復
					急性肝不全 (ACUTE LIVER FAILURE)	-	546	546	-	関連なし	重度	重篤	不変	未回復
					急性呼吸不全 (ACUTE HYPOXIC RESPIRATORY FAILURE)	15	163	163	10	関連なし	重度	重篤	不変	回復
					急性呼吸不全 (ACUTE HYPOXEMIC RESPIRATORY FAILURE)	-	546	546	-	関連なし	重度	重篤	該当せず	未回復
					関節痛 (KNEE PAIN)	7	52	52	202	関連あるかもしれない	軽度	非重篤	不変	回復
					無力症 (INCREASED WEAKNESS)	-	--	--	--	関連あるかもしれない	軽度	非重篤	不変	軽快
					心房粗動 (ATRIAL FLUTTER)	-	546	546	-	関連なし	中等度	非重篤	不変	未回復
					心停止 (PEA ASYSTOLIC CARDIAC ARREST)	-	547	547	1	関連なし	重度	重篤	該当せず	回復
					胸痛 (CHEST PAIN)	3	1	1	253	おそらく関連あり	軽度	非重篤	不変	回復
					胸痛 (CHEST PAIN)	15	391	391	1	関連なし	軽度	非重篤	不変	回復

付表 2.7.6.3-4 重篤な有害事象発現例における全有害事象一覧（安全性解析対象集団）（続き）

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
					咳嗽 (COUGH)	-	--	--	--	関連あるかもしれない	中等度	非重篤	不変	未回復
					糖尿病 (DIABETES MELLITUS)	15	394	394	29	関連なし	中等度	非重篤	不変	回復
					下痢 (DIARRHEA)	15	171	171	1	関連なし	軽度	非重篤	不変	回復
					浮動性めまい (LIGHTHEADEDNESS)	7	53	53	-	関連あるかもしれない	軽度	非重篤	不変	未回復
					浮動性めまい (DIZZINESS)	15	394	394	3	関連なし	軽度	非重篤	不変	回復
					咽喉乾燥 (DRY THROAT)	-	--	--	--	関連あるかもしれない	軽度	非重篤	不変	未回復
					労作性呼吸困難 (INCREASED SHORTNESS OF BREATH ON EXERTION)	15	367	367	-	関連なし	軽度	非重篤	不変	未回復
					労作性呼吸困難 (WORSENING DYSPNEA ON EXERTION)	15	367	367	-	関連なし	軽度	非重篤	不変	未回復
					紅斑 (REDNESS ON FACE & CHEST)	-	--	--	--	関連なし	軽度	非重篤	不変	未回復
					疲労 (FATIGUE)	-	--	--	--	関連なし	軽度	非重篤	不変	未回復
					胃食道逆流性疾患 (GASTROINTESTINAL REFLUX)	-	-	-	-	関連あるかもしれない	軽度	非重篤	不変	未回復
					頭痛 (HEADACHE)	15	163	163	5	関連なし	軽度	非重篤	不変	回復
					頭痛 (HEADACHES)	15	367	367	1	関連なし	軽度	非重篤	不変	回復
					頭痛 (HEADACHE)	15	427	427	1	関連なし	中等度	非重篤	不変	回復

付表 2.7.6.3-4 重篤な有害事象発現例における全有害事象一覧（安全性解析対象集団）（続き）

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
					乳酸アシドーシス (LACTIC ACIDOSIS)	-	546	546	-	関連なし	中等度	非重篤	不変	未回復
					鼻中隔穿孔 (NOSE PERFORATION DUE TO CANNULA)	15	473	473	-	関連なし	軽度	非重篤	不変	軽快
					上咽頭炎 (COLD)	13	71	71	-	関連なし	軽度	非重篤	不変	回復
					末梢性浮腫 (LOWER LEG EXTREMITIES EDEMA)	-	--	--	--	関連あるかもしれない	軽度	非重篤	不変	未回復
					末梢性浮腫 (BILATERAL LEG EDEMA)	15	424	424	-	関連なし	軽度	非重篤	不変	未回復
					四肢痛 (LEG PAIN)	12	29	29	225	関連なし	軽度	非重篤	不変	回復
					四肢痛 (LEG PAIN ON EXERTION)	15	358	358	-	関連なし	軽度	非重篤	不変	未回復
					顎痛 (JAW PAIN)	13	33	33	13	関連あるかもしれない	軽度	非重篤	不変	回復
					肺炎 (PNEUMONIA)	15	544	544	4	関連なし	重度	重篤	投与中断(一時休薬)	死亡
					失神寸前の状態 (PRE-SYNCOPE)	15	198	198	1	関連なし	軽度	非重篤	不変	回復
					湿性咳嗽 (INCREASED PHLEGM)	-	--	--	--	関連あるかもしれない	軽度	非重篤	不変	未回復
					呼吸窮迫 (RESPIRATORY DISTRESS)	15	406	406	4	関連なし	重度	重篤	投与中断(一時休薬)	回復
					敗血症性ショック (SEPTIC SHOCK)	-	547	547	-	関連なし	重度	重篤	不変	未回復
					顔面腫脹 (SWELLING OF THE FACE)	3	1	1	29	おそらく関連あり	軽度	非重篤	不変	回復
					失神 (SYNCOPE)	12	68	68	3	関連なし	中等度	非重篤	不変	回復

付表 2.7.6.3-4 重篤な有害事象発現例における全有害事象一覧（安全性解析対象集団）（続き）

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	133	133	1	関連あるかもしれない	軽度	非重篤	不変	回復
					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
					抜歯 (EXTRACTION OF TEETH)	15	380	380	1	関連なし	中等度	非重篤	不変	回復
					抜歯 (DENTAL EXTRACTION)	15	435	435	1	関連なし	中等度	非重篤	不変	回復
					口腔咽頭痛 (THROAT PAIN)	3	1	1	-	関連あるかもしれない	軽度	非重篤	不変	未回復
					急性腎障害 (ACUTE KIDNEY INJURY)	-	546	546	-	関連なし	重度	重篤	不変	未回復
					ニューモシスチス・イロベチイ肺炎 (PNEUMOCYSTIS PNEUMONIA)	15	163	163	10	関連なし	軽度	非重篤	不変	回復
[redacted]		女性	7[redacted]	白人	腹痛 (ABDOMINAL PAIN)	4	3	3	1	関連あるかもしれない	軽度	非重篤	投与中断(一時休薬)	回復
					不安 (INCREASED ANXIETY)	-	--	--	--	関連なし	軽度	非重篤	不変	未回復
					無力症 (WEAKNESS)	4	3	3	1	関連あるかもしれない	軽度	非重篤	投与中断(一時休薬)	回復
					背部痛 (BACK PAIN)	4	3	3	1	関連あるかもしれない	軽度	非重篤	投与中断(一時休薬)	回復
					胸痛 (CHEST PAIN)	3	1	1	4	関連あるかもしれない	中等度	非重篤	不変	回復
					咳嗽 (DRY COUGH)	-	--	--	--	関連あるかもしれない	軽度	非重篤	不変	未回復
					下痢 (DIARRHEA)	-	--	--	--	関連あるかもしれない	軽度	非重篤	不変	未回復

付表 2.7.6.3-4 重篤な有害事象発現例における全有害事象一覧（安全性解析対象集団）（続き）

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
					浮動性めまい (DIZZINESS)	-	--	--	--	関連あるかもしれない	軽度	非重篤	不変	未回復
					呼吸困難 (SHORTNESS OF BREATH)	3	1	1	-	関連あるかもしれない	中等度	非重篤	不変	未回復
					脳症 (ACUTEENCEPHALOPATHY CAUSING ALTERED MENTAL STATUS.)	0	21	21	-	関連なし	中等度	重篤	投与中止(再投与なし)	未回復
					頭痛 (HEADACHES)	0	21	21	15	関連あるかもしれない	軽度	非重篤	不変	回復
					高カリウム血症 (HYPERKALEMIA)	3	2	2	2	関連あるかもしれない	軽度	非重篤	不変	回復
					悪心 (NAUSEA)	-	--	--	--	関連あるかもしれない	軽度	非重篤	不変	未回復
					肺炎 (PNEUMONIA)	-	64	64	8	関連あるかもしれない	重度	重篤	不変	回復
					湿性咳嗽 (COUGH WITH SPUTUM)	-	--	--	--	関連あるかもしれない	軽度	非重篤	不変	未回復
					咽喉刺激感 (THROAT IRRITATION)	3	1	1	35	関連あるかもしれない	軽度	非重篤	不変	回復
					筋骨格系胸痛 (INTERMITTENT POSTERIOR LOWER RIB CAGE PAIN WITH EXCRETION)	-	--	--	--	関連なし	中等度	非重篤	不変	未回復
					創傷 (LEFT ELBOW WOUND)	3	31	31	-	関連なし	軽度	非重篤	不変	未回復
					ブドウ球菌感染 (MRSA OF THE NARES)	-	65	65	5	関連なし	軽度	非重篤	不変	回復
					食欲減退 (DECREASED APPETITE)	0	21	21	-	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[redacted]	白人	上腹部痛 (EPIGASTRIC PAIN)	4	16	16	-	関連あるかもしれない	軽度	非重篤	不変	未回復

付表 2.7.6.3-4 重篤な有害事象発現例における全有害事象一覧（安全性解析対象集団）（続き）

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
					血中クレアチニン増加 (ELEVATED CREATININE)	-	--	--	--	関連あるかもしれない	中等度	重篤	不変	未回復
					血中尿素増加 (ELEVATED UREA NITROGEN)	3	1	1	-	関連あるかもしれない	中等度	非重篤	不変	未回復
					咳嗽 (CHEST PAIN WITH COUGH)	5	41	41	-	関連あるかもしれない	軽度	非重篤	不変	未回復
					下痢 (DIARRHEA)	-	--	--	--	関連あるかもしれない	軽度	非重篤	不変	未回復
					憩室炎 (DIVERTICULITIS)	-	68	68	-	関連なし	軽度	非重篤	不変	未回復
					浮動性めまい (DIZZINESS)	4	10	10	-	関連あるかもしれない	中等度	非重篤	不変	未回復
					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
					労作性呼吸困難 (DYSPNEA ON EXERTION)	-	--	--	--	関連あるかもしれない	中等度	非重篤	減量	未回復
					鼓腸 (FLATULENCE)	-	--	--	--	関連なし	軽度	非重篤	不変	未回復
					血液量増加症 (HYPERVOLEMIA)	3	2	2	-	関連あるかもしれない	重度	重篤	減量	未回復
					末梢性浮腫 (BILATERAL ANKLE ENDEMA)	-	--	--	--	関連あるかもしれない	中等度	非重篤	減量	未回復
[redacted]		男性	8[redacted]	白人	運動失調 (ATAXIA)	4	8	8	4	関連なし	中等度	非重篤	不変	回復したが後遺症あり
					胸痛 (LOCALIZED LEFT SIDED CHEST PAIN)	6	74	74	-	関連あるかもしれない	中等度	非重篤	投与中止(再投与なし)	未回復
					咳嗽 (COUGH)	-	--	--	--	おそらく関連あり	軽度	非重篤	不変	軽快
					頭痛 (INTRACTABLE HEADACHE)	4	8	8	1	関連あるかもしれない	中等度	非重篤	不変	回復

付表 2.7.6.3-4 重篤な有害事象発現例における全有害事象一覧（安全性解析対象集団）（続き）

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
					低酸素症 (HYPOXEMIA)	6	79	79	-	関連あるかもしれない	中等度	非重篤	投与中止 (再投与なし)	未回復
					間質性肺疾患 (WORSENING INTERSTITIAL LUNG DISEASE)	6	67	67	16	関連あるかもしれない	重度	重篤	投与中止 (再投与なし)	死亡
					筋骨格痛 (GENERALIZED MUSCULOSKELETAL PAIN)	-	--	--	--	関連あるかもしれない	中等度	非重篤	減量	軽快
					湿性咳嗽 (PRODUCTIVE COUGH)	6	74	74	-	関連あるかもしれない	中等度	非重篤	投与中止 (再投与なし)	未回復
					虚血性脳卒中 (ACUTE ISCHEMIC STROKE)	4	8	8	4	関連なし	重度	重篤	不変	回復したが後遺症あり
					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 (ELEVATED NTPROBNP)	-	--	--	--	関連あるかもしれない	軽度	非重篤	不変	未回復
	[redacted]	男性	8[redacted]	白人	味覚消失 (LOSS OF TASTE)	15	497	497	-	関連なし	軽度	非重篤	不変	未回復
					アラニンアミノトランスフェラーゼ増加 (ELEVATED ALT)	15	497	497	80	関連なし	軽度	非重篤	不変	回復
					アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加 (ELEVATED AST)	15	497	497	80	関連なし	軽度	非重篤	不変	回復
					背部痛 (BACK PAIN)	15	251	251	-	関連なし	軽度	非重篤	不変	未回復
					水疱 (BLISTER ON L FOOT)	-	--	--	--	関連なし	軽度	非重篤	不変	回復
					便秘 (CONSTIPATION)	15	545	545	-	関連なし	軽度	非重篤	不変	未回復
					咳嗽 (COUGH, BECOMING MORE FREQUENT)	4	6	6	-	関連あるかもしれない	軽度	非重篤	不変	未回復
					下痢 (DIARRHEA)	15	251	251	2	関連あるかもしれない	軽度	非重篤	不変	回復

付表 2.7.6.3-4 重篤な有害事象発現例における全有害事象一覧（安全性解析対象集団）（続き）

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
					皮膚乾燥 (WORSENING OF DRY SKIN)	15	83	83	-	関連なし	軽度	非重篤	不変	未回復
					呼吸困難 (INCREASING SHORTNESS OF BREATH)	15	83	83	-	関連あるかもしれない	軽度	非重篤	不変	未回復
					耳感染 (L EAR INFECTION)	15	192	192	35	関連なし	軽度	非重篤	不変	回復
					耳痛 (L EAR PAIN)	15	279	279	71	関連なし	軽度	非重篤	不変	回復
					鼻出血 (BLOOD IN NASAL MUCUS)	15	349	349	-	関連なし	軽度	非重篤	不変	未回復
					転倒 (FALL (FROM BED))	15	483	483	1	関連なし	軽度	非重篤	不変	回復
					側腹部痛 (WORSENING OF PAIN ON SIDE/RIB CAGE WHEN LAYING ON SIDE)	15	83	83	9	関連なし	軽度	非重篤	不変	回復
					心拍数増加 (INCREASED HEART RATE)	15	193	193	3	関連なし	軽度	非重篤	不変	回復
					関節脱臼 (R KNEE POPPED)	14	35	35	22	関連なし	軽度	非重篤	不変	回復
					筋力低下 (LEG WEAKNESS)	15	83	83	267	関連なし	軽度	非重篤	不変	回復
					酸素飽和度低下 (LOW OXYGEN SAT)	15	667	667	1	関連なし	中等度	非重篤	不変	回復
					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
					乾癬 (EXACERBATION OF PSORIASIS ON SCALP)	14	34	34	-	関連なし	軽度	非重篤	不変	未回復
					鼻漏 (RUNNY NOSE, WORSENING)	15	71	71	-	関連なし	軽度	非重篤	不変	未回復
					くしゃみ (SNEEZING A LOT)	15	106	106	13	関連なし	軽度	非重篤	不変	回復

付表 2.7.6.3-4 重篤な有害事象発現例における全有害事象一覧（安全性解析対象集団）（続き）

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
					腫脹 (SWELLING ON R SIDE/RIB CAGE AREA)	15	277	277	-	関連なし	軽度	非重篤	不変	未回復
					体重減少 (WEIGHT LOSS)	15	349	349	-	関連なし	軽度	非重篤	不変	未回復
					末梢腫脹 (SWELLING IN BOTH LEGS)	-	--	--	--	関連なし	軽度	非重篤	不変	未回復
					ほてり (HOT FLASH EPISODE)	15	512	512	60	関連なし	軽度	非重篤	不変	回復
					気腫合併肺線維症 (COMBINED PULMONARY FIBROSIS EMPHYSEMA SYNDROME)	-	763	763	1	関連なし	重度	重篤	不変	死亡
	[redacted]	男性	8[redacted]	白人	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加 (ELEVATED ALT SGPT)	-	--	--	--	関連なし	軽度	非重篤	不変	未回復
					アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加 (ELEVATED AST SGOT)	-	--	--	--	関連なし	軽度	非重篤	不変	未回復
					血中ビリルビン増加 (ELEVATED TOTAL BILI)	-	--	--	--	関連なし	軽度	非重篤	不変	未回復
					心停止 (CARDIAC ARREST)	15	219	219	1	関連なし	重度	重篤	投与中止(再投与なし)	死亡
					咳嗽 (COUGH)	12	31	31	4	関連あるかもしれない	軽度	非重篤	不変	回復
					活動性低下 (WALKING LESS)	-	--	--	--	関連なし	軽度	非重篤	不変	回復
					呼吸困難 (SHORTNESS OF BREATH)	12	29	29	1	関連なし	軽度	非重篤	不変	回復
					呼吸困難 (SHORTNESS OF BREATH)	15	78	78	-	関連なし	軽度	非重篤	不変	未回復
					呼吸困難 (INCREASED DYSPNEA)	15	172	172	-	関連なし	軽度	非重篤	不変	未回復
					疲労 (INCREASED FATIGUE)	15	172	172	-	関連なし	軽度	非重篤	不変	未回復

付表 2.7.6.3-4 重篤な有害事象発現例における全有害事象一覧（安全性解析対象集団）（続き）

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
					不眠症 (UNABLE TO SLEEP)	-	--	--	--	関連なし	軽度	非重篤	不変	回復
					右室不全 (WORSENING RIGHT HEART FAILURE)	15	179	179	-	関連なし	中等度	重篤	不変	未回復
					尿路感染 (URINARY TRACT INFECTION)	-	--	--	--	関連なし	軽度	非重篤	不変	回復
					末梢腫脹 (LEG SWELLING)	-	--	--	--	関連なし	中等度	非重篤	不変	回復
					血中アルカリホスファターゼ増加 (ELEVATED ALK PHOS)	-	--	--	--	関連なし	軽度	非重篤	不変	未回復
					食欲減退 (DECREASE IN APPETITE)	-	--	--	--	関連なし	軽度	非重篤	不変	回復
					睡眠の質低下 (REDUCED SLEEP QUALITY)	15	172	172	-	関連なし	軽度	非重篤	不変	未回復
					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 (ELEVATED NT PRO-BNP)	-	--	--	--	関連なし	重度	非重篤	不変	未回復
[redacted]		男性	7[redacted]	黒人またはアフリカ系アメリカ人	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加 (ELEVATED ALT)	15	344	344	29	関連なし	軽度	非重篤	不変	回復
					アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加 (ELEVATED AST)	15	344	344	29	関連なし	軽度	非重篤	不変	回復
					気管支炎 (BRONCHITIS)	0	65	65	7	関連なし	中等度	非重篤	不変	回復
					咳嗽 (DRY COUGH)	5	16	16	-	関連あるかもしれない	軽度	非重篤	不変	未回復
					咳嗽 (ACUTE ON CHRONIC COUGH)	15	302	302	-	関連なし	軽度	非重篤	不変	未回復
					呼吸困難 (INCREASED SHORTNESS OF BREATH)	5	16	16	20	関連あるかもしれない	中等度	非重篤	不変	回復

付表 2.7.6.3-4 重篤な有害事象発現例における全有害事象一覧（安全性解析対象集団）（続き）

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
					呼吸困難 (INCREASED SHORTNESS OF BREATH)	13	86	86	-	関連なし	中等度	非重篤	不変	未回復
					呼吸困難 (INCREASED SHORTNESS OF BREATH)	-	506	506	-	関連なし	軽度	非重篤	該当せず	未回復
					心拍数増加 (INCREASED HEART RATE)	5	16	16	-	関連あるかもしれない	中等度	非重篤	不変	未回復
					末梢性浮腫 (BILATERAL PERIPHERAL EDEMA)	-	474	474	-	関連なし	中等度	非重篤	該当せず	未回復
					肺炎 (COMMUNITY ACQUIRED PNEUMONIA)	-	436	436	14	関連なし	重度	重篤	該当せず	回復
					敗血症 (SEPSIS)	-	436	436	14	関連なし	重度	重篤	該当せず	回復
					頻脈 (TACHYCRDIA)	0	114	114	-	関連あるかもしれない	中等度	非重篤	投与中断(一時休薬)	未回復
					頻脈 (TACYCARDIA)	-	514	514	-	関連なし	軽度	非重篤	該当せず	未回復
					咽喉刺激感 (THROAT IRRITATION)	5	16	16	-	関連あるかもしれない	軽度	非重篤	不変	未回復
					中枢神経系病変 (LEFT UPPER LOBE LESION)	-	523	523	-	関連なし	中等度	非重篤	該当せず	未回復
					肺の悪性新生物 (LUNG CANCER)	-	523	523	16	関連なし	重度	重篤	該当せず	死亡
					副鼻腔手術 (INCREASED NASAL DRAINAGE)	-	472	472	-	関連なし	軽度	非重篤	該当せず	未回復
					口腔咽頭痛 (SORE THROAT)	15	369	369	-	関連なし	軽度	非重篤	不変	未回復
					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 (ELEVATED NT-PRO-BNP)	15	344	344	-	関連なし	中等度	非重篤	不変	未回復

付表 2.7.6.3-4 重篤な有害事象発現例における全有害事象一覧（安全性解析対象集団）（続き）

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	咳嗽 (WORSENING COUGH)	-	--	--	--	関連あるかもしれない	中等度	非重篤	減量	未回復
					浮動性めまい (DIZZINESS)	-	--	--	--	関連あるかもしれない	中等度	非重篤	減量	未回復
					呼吸困難 (WORSENING SHORT OF BREATH)	6	11	11	-	関連あるかもしれない	中等度	非重篤	減量	未回復
					頭痛 (HEADACHE)	-	--	--	--	関連あるかもしれない	中等度	非重篤	減量	回復
					特発性肺線維症 (IDIOPATHIC PULMONARY FIBROSIS)	4	177	177	-	関連なし	重度	重篤	投与中止(再投与なし)	未回復
					鼻閉 (NASAL CONGESTION)	-	--	--	--	関連なし	中等度	非重篤	不変	回復
					悪心 (NAUSEA)	-	--	--	--	関連あるかもしれない	軽度	非重篤	減量	回復
					浮腫 (EDEMA)	-	227	227	-	関連なし	中等度	非重篤	該当せず	未回復
					顎痛 (JAW PAIN)	4	25	25	9	おそらく関連あり	中等度	非重篤	減量	回復
	[redacted]	男性	7[redacted]	白人	咳嗽 (COUGH)	3	1	1	-	おそらく関連あり	軽度	非重篤	不変	未回復
					呼吸困難 (WORSENING SHORTNESS OF BREATH)	15	91	91	-	関連あるかもしれない	中等度	非重篤	不変	未回復
					鼻出血 (EPITAXIS, SEVERE)	15	684	684	4	関連なし	重度	重篤	不変	回復
					疲労 (FATIGUE)	9	19	19	4	おそらく関連あり	中等度	非重篤	減量	回復
					疲労 (WORSENING FATIGUE)	-	-	-	-	関連あるかもしれない	重度	非重篤	不変	未回復
					低酸素症 (HYPOXEMIA)	15	513	513	-	関連なし	中等度	非重篤	不変	未回復

付表 2.7.6.3-4 重篤な有害事象発現例における全有害事象一覧（安全性解析対象集団）（続き）

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
					間質性肺疾患 (PROGRESSION OF INTERSTITIAL LUNG DISEASE)	15	477	477	-	関連なし	中等度	非重篤	不変	未回復
					悪心 (NAUSEA)	9	19	19	56	おそらく関連あり	中等度	非重篤	減量	回復
					肺高血圧症 (WORSENING PULMONARY HYPERTENSION)	15	431	431	-	関連あるかもしれない	重度	非重篤	不変	未回復
					鼻漏 (RHINNORHEA)	-	--	--	--	関連なし	軽度	非重篤	不変	未回復
					くしゃみ (SNEEZING, FREQUENT)	-	--	--	--	関連なし	軽度	非重篤	不変	未回復
					ウイルス性上気道感染 (VIRAL UPPER RESPIRATORY TRACT INFECTION)	15	114	114	3	関連なし	軽度	非重篤	不変	回復
					嘔吐 (EMESIS)	9	20	20	1	おそらく関連あり	中等度	非重篤	減量	回復
					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 (WORSENING NT-PRO BNP)	15	337	337	-	関連なし	中等度	非重篤	不変	未回復
[redacted]		男性	7[redacted]	白人	無力症 (DECREASED ENERGY)	-	--	--	--	関連あるかもしれない	軽度	非重篤	不変	未回復
					呼吸困難 (WORSENING DYSPNEA)	-	--	--	--	関連あるかもしれない	中等度	非重篤	不変	未回復
					眼脂 (RUNNY EYE)	11	26	26	6	関連あるかもしれない	軽度	非重篤	不変	回復
					失神 (SYNCOPE)	-	--	--	--	おそらく関連あり	軽度	非重篤	不変	未回復
					弾発指 (TRIGGER THUMB)	15	85	85	50	関連なし	中等度	非重篤	不変	回復

付表 2.7.6.3-4 重篤な有害事象発現例における全有害事象一覧（安全性解析対象集団）（続き）

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
					上気道感染 (UPPER RESPIRATORY INFECTION)	15	175	175	15	関連なし	中等度	重篤	投与中止 (再投与なし)	回復
					体重減少 (WEIGHT LOSS)	-	--	--	--	関連あるかもしれない	軽度	非重篤	不変	未回復
					食欲減退 (DECREASED APPETITIE)	-	--	--	--	関連あるかもしれない	軽度	非重篤	不変	未回復
					抜歯 (TOOTH EXTRACTION)	15	113	113	3	関連なし	軽度	非重篤	不変	回復
					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 (ELEVATED NT-PROBNP)	-	--	--	--	関連なし	軽度	非重篤	不変	未回復
	[redacted]	男性	8[redacted]	白人	胸痛 (CHEST PAIN)	9	20	20	1	関連あるかもしれない	中等度	非重篤	不変	回復
					慢性呼吸不全 (CHRONIC HYPOXEMIC RESPIRATORY FAILURE)	-	34	34	5	関連なし	重度	重篤	該当せず	死亡
					呼吸困難 (INCREASED DYSPNEA)	-	--	--	--	関連あるかもしれない	重度	非重篤	不変	未回復
					尿路感染 (SUSPECTED URINARY TRACT INFECTION)	12	30	30	-	関連あるかもしれない	軽度	非重篤	投与中止 (再投与なし)	軽快
					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 (ELEVATED NT-PROBNP)	-	--	--	--	関連なし	中等度	非重篤	不変	未回復
	[redacted]	女性	7[redacted]	白人	足関節部骨折 (BROKEN ANKLE)	8	109	109	76	関連なし	中等度	非重篤	不変	回復
					一過性失明 (MEMBRANE ON LEFT EYE (INTERMITTENT VISION LOSS))	-	--	--	--	関連なし	軽度	非重篤	不変	未回復
					胸痛 (CHEST HURTS)	6	65	65	-	関連なし	軽度	非重篤	不変	軽快

付表 2.7.6.3-4 重篤な有害事象発現例における全有害事象一覧（安全性解析対象集団）（続き）

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
					咳嗽 (COUGH)	3	1	1	-	関連あるかもしれない	軽度	非重篤	不変	未回復
					下痢 (DIARRHEA)	9	184	184	-	関連あるかもしれない	軽度	非重篤	不変	軽快
					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
					転倒 (TRIPPED AND FELL)	6	65	65	1	関連なし	軽度	非重篤	不変	回復
					疲労 (FATIGUE)	10	310	310	-	関連なし	軽度	非重篤	不変	未回復
					足骨折 (BROKEN FOOT)	8	109	109	76	関連なし	中等度	非重篤	不変	回復
					ヘマトクリット減少 (LOW HCT)	8	101	101	-	関連なし	中等度	非重篤	不変	軽快
					ヘモグロビン減少 (LOW HGB)	8	101	101	-	関連なし	中等度	非重篤	不変	軽快
					頭痛 (INCREASED HEADACHES)	10	310	310	-	関連あるかもしれない	軽度	非重篤	不変	未回復
					感覚鈍麻 (RIGHT HAND WENT NUMB)	3	13	13	1	関連なし	軽度	非重篤	不変	回復
					倦怠感 (SICK)	0	323	323	1	関連なし	中等度	非重篤	投与中断(一時休薬)	回復
					血小板数減少 (LOW PLATELETS)	-	--	--	--	関連あるかもしれない	軽度	非重篤	不変	軽快
					湿性咳嗽 (PHLEGM)	3	1	1	-	関連あるかもしれない	軽度	非重篤	不変	未回復

付表 2.7.6.3-4 重篤な有害事象発現例における全有害事象一覧（安全性解析対象集団）（続き）

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
					脊椎圧迫骨折 (COMPRESSION FRACTURE OF THE LUMBAR AND THORACIC VERTEBRAE)	6	65	65	109	関連なし	中等度	重篤	不変	回復
					脊椎骨折 (SURGERY TO CORRECT FRACTURE IN VERTEBRAE)	9	173	173	1	関連なし	中等度	非重篤	不変	回復
					入院 (REHABILITATION HOSPITALIZATION)	8	145	145	13	関連なし	中等度	非重篤	不変	回復
					口の感覚鈍麻 (MOUTH WENT NUMB)	3	13	13	1	関連あるかもしれない	軽度	非重篤	不変	回復
					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 (ELEVATED N-TERMINAL PRO-BNP)	-	--	--	--	関連なし	軽度	非重篤	不変	軽快
	[redacted]	男性	7	黒人またはアフリカ系アメリカ人	関節痛 (BILATERAL HIP PAIN)	-	--	--	--	関連なし	中等度	非重篤	不変	軽快
					関節痛 (KNEE PAIN)	15	254	254	-	関連なし	軽度	非重篤	不変	未回復
					靭帯捻挫 (SPRAINED ANKLE)	15	132	132	-	関連なし	軽度	非重篤	不変	未回復
					呼吸不全 (DEATH DUE TO RESPIRATORY FAILURE)	-	550	550	1	関連なし	重度	重篤	該当せず	死亡
					血小板数増加 (ELEVATED PLATELET COUNT)	14	105	105	-	関連なし	軽度	非重篤	不変	未回復
	[redacted]	女性	5	白人	貧血 (ANEMIA)	-	--	--	--	関連なし	中等度	非重篤	不変	回復
					不安 (INCREASED ANXIETY)	-	--	--	--	関連なし	中等度	非重篤	不変	未回復
					背部痛 (BILATERAL LOWER TORSO PAIN)	-	--	--	--	関連なし	軽度	非重篤	不変	回復
					胸痛 (ATYPICAL CHEST PAIN)	12	113	113	27	関連なし	中等度	非重篤	不変	回復

付表 2.7.6.3-4 重篤な有害事象発現例における全有害事象一覧（安全性解析対象集団）（続き）

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
					便秘 (INTERMITTENT CONSTIPATION)	-	--	--	--	関連なし	軽度	非重篤	不変	回復
					脱水 (DEHYDRATION)	12	248	248	3	関連なし	中等度	非重篤	不変	回復
					皮膚炎 (DERMATITIS L UPPER ARM)	-	--	--	--	関連なし	中等度	非重篤	不変	回復
					疲労 (FATIGUE)	12	248	248	3	関連なし	中等度	非重篤	不変	回復
					真菌感染 (YEAST INFECTION)	12	234	234	11	関連なし	軽度	非重篤	不変	回復
					低カリウム血症 (HYPOKALEMIA)	12	381	381	3	関連なし	軽度	非重篤	不変	回復
					末梢性浮腫 (INTERMITTENT LOWER EXTREMITY EDEMA)	12	161	161	-	関連なし	軽度	非重篤	不変	未回復
					疼痛 (INTERMITTENT PAIN)	-	--	--	--	関連なし	中等度	非重篤	不変	未回復
					胸膜痛 (PLEURITIC CHEST PAIN)	12	524	524	5	関連なし	中等度	非重篤	不変	回復
					自然気胸 (SPONTANEOUS TENSION PNEUMOTHORAX)	12	381	381	21	関連なし	重度	重篤	投与中断(一時休薬)	回復
					気縦隔症 (PNEUMOMEDIASTINUM)	12	754	754	5	関連なし	中等度	非重篤	不変	回復
					筋骨格系胸痛 (RIB CAGE SENSITIVITY)	12	108	108	32	関連なし	中等度	非重篤	不変	回復
					気道うっ血 (RESPIRATORY CONGESTION)	12	37	37	16	関連なし	軽度	非重篤	不変	回復
					肺腫瘤 (RIGHT LOBE SOFT TISSUE LESION)	12	381	381	-	関連なし	軽度	非重篤	不変	未回復
[redacted]		男性	7[redacted]	白人	腹痛 (ABDOMINAL PAIN)	12	415	415	2	関連なし	重度	非重篤	不変	回復

付表 2.7.6.3-4 重篤な有害事象発現例における全有害事象一覧（安全性解析対象集団）（続き）

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
					急性呼吸不全 (ACUTE ON CHRONIC HYPOXIC RESPIRATORY FAILURE)	12	250	250	15	関連なし	重度	重篤	不変	回復
					無力症 (INCREASED WEAKNESS)	12	416	416	5	関連なし	中等度	非重篤	不変	回復
					白内障 (WORSENING CATARACTS BILATERALLY)	12	535	535	58	関連なし	中等度	非重篤	不変	回復
					うつ病 (WORSENING DEPRESSION)	12	382	382	-	関連なし	軽度	非重篤	不変	未回復
					浮動性めまい (INTERMITTENT DIZZINESS)	12	363	363	-	関連なし	軽度	非重篤	不変	未回復
					呼吸困難 (INCREASED LABORED BREATHING-INTERMITTENT)	12	126	126	-	関連なし	中等度	非重篤	不変	未回復
					耳感染 (POSSIBLE OTITIS)	12	612	612	-	関連なし	軽度	非重篤	不変	未回復
					疲労 (INCREASED FATIGUE)	-	--	--	--	関連なし	中等度	非重篤	不変	未回復
					高血糖 (INTERMITTENT HYPERGLYCEMIA)	12	255	255	-	関連なし	軽度	非重篤	不変	未回復
					靭帯捻挫 (SPRAINED ANKLE)	12	614	614	18	関連なし	中等度	非重篤	不変	回復
					筋痙縮 (LEG CRAMPS)	12	370	370	-	関連なし	軽度	非重篤	不変	軽快
					疼痛 (LEFT SIDED PAIN)	12	415	415	2	関連なし	中等度	非重篤	不変	回復
					四肢痛 (PAIN IN LEFT TOES)	12	453	453	49	関連なし	中等度	非重篤	不変	回復
					副鼻腔うっ血 (INTERMITTENT SINUS CONGESTION)	12	554	554	-	関連なし	軽度	非重篤	不変	未回復

付表 2.7.6.3-4 重篤な有害事象発現例における全有害事象一覧（安全性解析対象集団）（続き）

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
					皮膚変色 (DISCOLORATION LEFT TOES)	12	453	453	-	関連なし	中等度	非重篤	不変	軽快
					失神 (INTERMITTENT SYNCOPE)	12	297	297	-	関連なし	軽度	非重篤	不変	未回復
					白血球数増加 (INCREASED WHITE BLOOD CELL COUNT)	12	415	415	-	関連なし	軽度	非重篤	不変	未回復
					挫傷 (BRUISED NOSE)	12	381	381	12	関連なし	軽度	非重篤	不変	回復
					耳閉 (EAR CONGESTION)	12	369	369	-	関連なし	中等度	非重篤	不変	未回復
	[redacted]	女性	6[redacted]	白人	慢性閉塞性肺疾患 (COPD EXACERBATION)	9	47	47	8	関連あるかもしれない	中等度	重篤	投与中断(一時休薬)	回復
					呼吸困難 (SHORT OF BREATH)	-	--	--	--	関連あるかもしれない	軽度	非重篤	不変	未回復
					頭痛 (HEADACHE)	-	--	--	--	関連あるかもしれない	軽度	非重篤	不変	回復
					筋痙縮 (LEG CRAMPS)	-	--	--	--	関連なし	軽度	非重篤	不変	軽快
					鼻漏 (RUNNING NOSE)	-	--	--	--	関連なし	軽度	非重篤	不変	回復
					霧視 (BLURRED VISION)	3	1	1	-	おそらく関連あり	軽度	非重篤	不変	未回復
					口腔咽頭痛 (SORE THROAT)	3	1	1	-	おそらく関連あり	軽度	非重篤	不変	未回復
	[redacted]	女性	6[redacted]	白人	腹部不快感 (ABDOMINAL DISCOMFORT)	7	26	26	16	関連なし	軽度	非重篤	不変	回復
					背部痛 (BACK PAIN)	0	258	258	28	関連なし	中等度	非重篤	不変	回復

付表 2.7.6.3-4 重篤な有害事象発現例における全有害事象一覧（安全性解析対象集団）（続き）

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
					胸部不快感 (CHEST DISCOMFORT)	7	167	167	24	関連なし	軽度	非重篤	不変	回復
					咳嗽 (COUGH)	-	--	--	--	おそらく関連あり	中等度	非重篤	不変	軽快
					浮動性めまい (DIZZINESS)	7	16	16	11	関連あるかもしれない	軽度	非重篤	不変	回復
					疲労 (TIRED(FATIGUE))	-	--	--	--	関連なし	軽度	非重篤	不変	回復
					頭痛 (HEADACHE)	7	16	16	11	関連あるかもしれない	軽度	非重篤	不変	回復
					帯状疱疹 (SHINGLES)	7	319	319	8	関連なし	中等度	非重篤	不変	回復
					インフルエンザ (FLU INFECTION.)	7	606	606	4	関連なし	中等度	非重篤	不変	回復
					肺炎 (PNEUMONIA)	7	449	449	18	関連なし	中等度	重篤	不変	回復
					腫脹 (SWELLING OF RIGHT FOOT)	7	41	41	8	関連なし	軽度	非重篤	不変	回復
					咽喉刺激感 (THROAT IRRITATION)	-	--	--	--	関連あるかもしれない	軽度	非重篤	不変	回復
					上気道感染 (UPPER RESPIRATORY INFECTION)	8	564	564	11	関連なし	中等度	非重篤	不変	回復
					尿路感染 (URINARY TRACT INFECTION (UTI))	7	690	690	11	関連なし	中等度	非重篤	不変	回復
					口腔咽頭痛 (SORETHROAT)	0	258	258	28	関連なし	中等度	非重篤	不変	回復
[redacted]		男性	7[redacted]	白人	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加 (ELEVATED ALT AS PER LAB RESULTS)	6	73	73	98	関連なし	軽度	非重篤	不変	回復
					アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加 (ELEVATED AST AS PER LAB RESULTS)	6	73	73	98	関連なし	軽度	非重篤	不変	回復

付表 2.7.6.3-4 重篤な有害事象発現例における全有害事象一覧（安全性解析対象集団）（続き）

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
					咳嗽 (COUGH)	6	170	170	30	関連あるかもしれない	中等度	非重篤	不変	回復
					下痢 (DIARRHEA)	6	10	10	11	関連なし	軽度	非重篤	不変	回復
					呼吸困難 (DYSPNEA.)	12	31	31	1	おそらく関連あり	重度	重篤	減量	回復
					呼吸困難 (DYSPNEA)	6	244	244	1	関連なし	中等度	非重篤	不変	回復
					呼吸困難 (DYSPNEA)	7	594	594	1	関連なし	中等度	非重篤	不変	回復
					頭痛 (HEADACHE)	12	31	31	27	関連あるかもしれない	中等度	非重篤	減量	回復
					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 (ELEVATED NT-PROBNP)	-	--	--	--	関連なし	中等度	非重篤	不変	未回復
[redacted]	女性	5[redacted]	黒人またはアフリカ系アメリカ人		血中ビリルビン増加 (ELEVATED BILIRUBIN)	4	246	246	-	関連あるかもしれない	軽度	非重篤	不変	未回復
					血中カルシウム増加 (ELEVATED CALCIUM)	4	246	246	-	関連なし	軽度	非重篤	不変	未回復
					血中クレアチニン増加 (ELEVATED CREATININE)	4	246	246	-	関連なし	軽度	非重篤	不変	未回復
					血中尿素増加 (ELEVATED UREA NITROGEN)	4	246	246	-	関連なし	軽度	非重篤	不変	未回復
					咳嗽 (COUGH)	3	1	1	244	関連あるかもしれない	中等度	非重篤	投与中断(一時休薬)	回復
					呼吸困難 (SHORTNESS OF BREATH)	3	1	1	-	関連あるかもしれない	重度	非重篤	投与中断(一時休薬)	未回復
					血液量増加症 (FLUID OVEROLAD)	3	16	16	67	関連あるかもしれない	重度	重篤	不変	回復

付表 2.7.6.3-4 重篤な有害事象発現例における全有害事象一覧（安全性解析対象集団）（続き）

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
					右室不全 (ACUTE ON CHRONIC RIGHT HEART FAILURE)	1	292	292	19	関連なし	重度	重篤	投与中止(再投与なし)	回復
					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 (HIGH NT PRO-BNP)	-	--	--	--	関連なし	中等度	非重篤	不変	未回復
	[redacted]	女性	7[redacted]	白人	急性呼吸不全 (ACUTE RESPIRATORY FAILURE)	-	216	216	108	関連なし	重度	重篤	該当せず	死亡
					血中カリウム異常 (ABNORMAL POTASSIUM)	3	1	1	34	関連なし	軽度	非重篤	不変	回復
					気管支炎 (BRONCHITIS)	12	96	96	-	関連なし	中等度	非重篤	不変	未回復
					心停止 (CARDIAC ARREST)	-	323	323	1	関連なし	重度	重篤	該当せず	死亡
					心筋症 (NONISCHEMIC CARDIOMYOPATHY)	-	--	--	--	関連なし	軽度	非重篤	不変	未回復
					咳嗽 (COUGH)	-	--	--	--	関連なし	軽度	非重篤	不変	未回復
					褥瘡性潰瘍 (DECUBITUS ULCER)	-	--	--	--	関連なし	軽度	非重篤	不変	未回復
					浮動性めまい (DIZZINESS)	-	--	--	--	関連なし	軽度	非重篤	不変	未回復
					呼吸困難 (INCREASE SHORTNESS OF BREATH)	-	--	--	--	関連なし	軽度	非重篤	不変	未回復
					頭痛 (HEADACHE)	-	--	--	--	関連なし	軽度	非重篤	不変	未回復
					鼻閉 (NASAL CONGESTION)	9	42	42	-	関連なし	中等度	非重篤	不変	未回復
					悪心 (WORSENING OF NAUSEA)	-	--	--	--	関連あるかもしれない	軽度	非重篤	不変	未回復

付表 2.7.6.3-4 重篤な有害事象発現例における全有害事象一覧（安全性解析対象集団）（続き）

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
					肺炎 (PNEUMONIA)	-	216	216	4	関連なし	重度	重篤	該当せず	回復
					肺炎 (PNEUMONIA)	-	308	308	8	関連なし	重度	重篤	該当せず	回復
					肺高血圧症 (WORSENING PULMONARY ATRIAL HYPERTENSION)	3	1	1	-	関連なし	中等度	非重篤	用量増加	未回復
					敗血症性ショック (SEPTIC SHOCK)	-	323	323	-	関連なし	重度	重篤	該当せず	未回復
					副鼻腔炎 (SINUSITIS)	12	92	92	-	関連なし	中等度	非重篤	不変	未回復
					尿路感染 (ACUTE UTI)	-	323	323	-	関連なし	重度	重篤	該当せず	未回復
					栄養障害 (PROTEIN CALORIE MALNUTRITION)	-	216	216	-	関連なし	軽度	非重篤	該当せず	未回復
					口腔咽頭痛 (SORE THROAT)	12	62	62	232	関連なし	軽度	非重篤	不変	回復
[redacted]	女性	3[redacted]		白人	小細胞肺癌 (SMALL CELL LUNG CARCINOMA)	12	386	386	-	関連なし	中等度	重篤	不変	軽快
[redacted]	男性	6[redacted]		アジア人	咳嗽 (COUGH WITH DOSE)	-	--	--	--	おそらく関連あり	軽度	非重篤	不変	回復
					高血圧 (HYPERTENSION)	-	--	--	--	関連なし	中等度	非重篤	不変	未回復
					気胸 (PNEUMOTHORAX)	4	11	11	23	関連あるかもしれない	重度	重篤	投与中止(再投与なし)	回復したが後遺症あり
					呼吸不全 (ACUTE ON CHRONIC HYPOXOXEMIC RESPIRATORY FAILURE)	4	11	11	23	関連あるかもしれない	重度	重篤	投与中止(再投与なし)	回復したが後遺症あり
					皮下気腫 (SUBCUTANEOUS EMPHYSEMA)	4	11	11	23	関連あるかもしれない	重度	重篤	投与中止(再投与なし)	回復

付表 2.7.6.3-4 重篤な有害事象発現例における全有害事象一覧（安全性解析対象集団）（続き）

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
					気縦隔症 (PNEUMOMEDIASTINUM)	4	11	11	23	関連あるかもしれない	重度	重篤	投与中止(再投与なし)	回復したが後遺症あり
					口腔咽頭痛 (INTERMITTENT SORE THROAT AFTER DOSE)	-	--	--	--	おそらく関連あり	軽度	非重篤	不変	回復
					肺嚢胞 (LUNG CYSTS)	4	11	11	23	関連あるかもしれない	重度	重篤	投与中止(再投与なし)	回復したが後遺症あり
その他[e]	[redacted]	女性	7[redacted]	白人	心房細動 (ATRIAL FIBRILLATION WITH RAPID VENTRICULAR RESPONSE)	-	--	--	--	関連なし	軽度	非重篤	不変	回復
					心房細動 (ATRIAL FIBRILLATION WITH RAPID VENTRICULAR RESPONSE RATE)	12	162	281	5	関連なし	重度	重篤	投与中断(一時休薬)	回復
					白内障 (CATARACT)	12	470	589	1	関連なし	中等度	非重篤	不変	回復
					慢性閉塞性肺疾患 (MILD COPD EXACERBATION)	12	497	616	7	関連なし	中等度	非重篤	不変	回復
					咳嗽 (COUGH AFTER STUDY DRUG TREATMENT)	-	--	--	--	関連あるかもしれない	軽度	非重篤	不変	回復
					疲労 (FATIGUE)	-	--	--	--	関連なし	軽度	非重篤	不変	回復
					肺炎 (PNEUMONIA)	12	162	281	22	関連なし	重度	重篤	投与中断(一時休薬)	回復
					肺炎 (PNEUMONIA)	12	357	476	14	関連なし	中等度	非重篤	不変	回復
					湿性咳嗽 (PRODUCTIVE COUGH)	12	7	126	15	関連なし	軽度	非重篤	不変	回復
					尿路感染 (URINARY TRACT INFECTION)	12	162	281	22	関連なし	中等度	非重篤	不変	回復
	[redacted]	男性	7[redacted]	白人	無力症 (WEAKNESS)	9	11	74	26	関連あるかもしれない	重度	非重篤	投与中断(一時休薬)	回復

付表 2.7.6.3-4 重篤な有害事象発現例における全有害事象一覧（安全性解析対象集団）（続き）

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
					心停止 (CARDIAC ARREST FROM VENTRICULAR FAILURE)	0	14	77	1	関連なし	重度	重篤	不変	回復
					体液貯留 (FLUID RETENTION)	-	--	--	--	関連なし	中等度	非重篤	不変	未回復
					片麻痺 (LEFT SIDED HEMIPLEGIA)	0	14	77	129	関連なし	重度	非重篤	不変	回復
					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
					尿路感染 (UTI - (BECOMES URINARY SEPSIS))	0	66	129	7	関連なし	中等度	非重篤	不変	回復
					尿路性敗血症 (URINARY SEPSIS)	0	72	135	21	関連なし	重度	重篤	投与中断(一時休薬)	回復

用語辞書：MedDRA/J Ver.26.0

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

--：RIN-PH-202 試験の投与開始前に発現した有害事象の場合

Source：資料番号 5.3.5.3.1 LAE112 を改変

付表 2.7.6.3-5 投与中止に至った有害事象の一覧（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	4	黒人またはアフリカ系アメリカ人	急性肺性心 (ACUTE ON CHRONIC COR PULMONALE)	5	30	165	14	関連なし	中等度	重篤	投与中止 (再投与なし)	回復
	[redacted]	女性	6	白人	心停止 (DEATH SECONDARY TO CARDIAC ARREST)	12	272	384	1	関連なし	重度	重篤	投与中止 (再投与なし)	死亡
	[redacted]	男性	6	白人	敗血症 (SEPSIS)	12	27	143	8	関連なし	重度	重篤	投与中止 (再投与なし)	死亡
	[redacted]	女性	8	白人	呼吸不全 (HYPOXEMIC RESPIRATORY FAILURE)	-	338	455	1	関連なし	重度	重篤	投与中止 (再投与なし)	死亡
	[redacted]	男性	7	白人	急性呼吸不全 (ACUTE ON CHRONIC RESPIRATORY FAILURE)	-	88	200	1	関連なし	重度	重篤	投与中止 (再投与なし)	死亡
	[redacted]	女性	5	黒人またはアフリカ系アメリカ人	右室不全 (DECOMPENSATED RIGHT VENTRICULAR FAILURE)	11	410	525	25	関連なし	重度	重篤	投与中止 (再投与なし)	死亡
	[redacted]	男性	7	白人	肺高血圧症 (INTERSTITIAL LUNG DISEASE - PULMONARY HYPERTENSION)	10	506	613	1	関連なし	重度	重篤	投与中止 (再投与なし)	死亡
	[redacted]	女性	5	黒人またはアフリカ系アメリカ人	痙攣発作 (SEIZURES)	9	141	249	1	関連なし	中等度	非重篤	投与中止 (再投与なし)	回復
	[redacted]	男性	7	白人	間質性肺疾患 (WORSENING OF IPF)	3	1	112	-	関連なし	中等度	非重篤	投与中止 (再投与なし)	未回復
	[redacted]	女性	7	白人	難聴 (HEARING LOSS)	12	87	201	-	関連なし	軽度	非重篤	投与中止 (再投与なし)	未回復
					頭痛 (HEADACHE (SEVERE))	12	87	201	-	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
					悪心 (NAUSEA (SEVERE))	12	87	201	-	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
					体重減少 (WEIGHT LOSS)	12	87	201	-	関連あるかもしれない	軽度	非重篤	投与中止 (再投与なし)	未回復
					食欲減退 (LOSS OF APPETITE)	12	87	201	-	関連あるかもしれない	軽度	非重篤	投与中止 (再投与なし)	未回復

付表 2.7.6.3-5 投与中止に至った有害事象の一覧（安全性解析対象集団）（続き）

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	8	白人	特発性肺線維症 (IDIOPATHIC PULMONARY FIBROSIS)	-	205	317	1	関連なし	重度	重篤	投与中止 (再投与なし)	死亡
	[redacted]	男性	8	白人	無力症 (GENERALIZED WEAKNESS)	4	4	113	19	関連あるかもしれない	軽度	非重篤	投与中止 (再投与なし)	回復したが後遺症あり
					下痢 (INTERMITTENT DIARRHEA)	4	4	113	19	関連あるかもしれない	軽度	非重篤	投与中止 (再投与なし)	回復
	[redacted]	男性	6	白人	呼吸困難 (BREATHLESSNESS WITH STUDY DRUG TREATMENT)	12	108	218	-	関連あるかもしれない	中等度	非重篤	投与中止 (再投与なし)	未回復
	[redacted]	男性	6	白人	低酸素症 (WORSENING OF HYPOXEMIA)	-	-	-	-	おそらく関連あり	中等度	非重篤	投与中止 (再投与なし)	軽快
	[redacted]	男性	6	白人	呼吸困難 (INCREASE SHORTNESS OF BREATH)	11	44	157	23	関連あるかもしれない	重度	重篤	投与中止 (再投与なし)	回復
	[redacted]	女性	5	黒人またはアフリカ系アメリカ人	足関節部骨折 (FRACTURED ANKLE, RIGHT)	7	521	631	-	関連なし	軽度	非重篤	投与中止 (再投与なし)	軽快
	[redacted]	女性	9	白人	うっ血性心不全 (WORSENING CONGESTIVE HEART FAILURE)	12	531	643	-	関連なし	重度	非重篤	投与中止 (再投与なし)	未回復
					呼吸困難 (INCREASED SHORTNESS OF BREATH)	12	531	643	-	関連なし	重度	非重篤	投与中止 (再投与なし)	未回復
					肺炎 (HOSPITAL ACQUIRED PNEUMONIA)	12	531	643	-	関連なし	重度	非重篤	投与中止 (再投与なし)	未回復
	[redacted]	女性	6	白人	右室不全 (WORSENING RIGHT HEART FAILURE)	12	166	278	-	関連なし	重度	重篤	投与中止 (再投与なし)	未回復
					気腫合併肺線維症 (PROGRESSIVE CPFE (COMBINED PULMONARY FIBROSIS WITH EMPHYSEMA))	12	127	239	-	関連なし	重度	重篤	投与中止 (再投与なし)	未回復
	[redacted]	男性	7	黒人またはアフリカ系アメリカ人	呼吸不全 (RESPIRATORY FAILURE)	9	324	439	2	関連なし	重度	重篤	投与中止 (再投与なし)	死亡
					敗血症性ショック (POSSIBLE SEPTIC SHOCK)	9	324	439	2	関連なし	重度	重篤	投与中止 (再投与なし)	死亡

付表 2.7.6.3-5 投与中止に至った有害事象の一覧（安全性解析対象集団）（続き）

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	7	白人	間質性肺疾患 (PROGRESSION OF ILD)	9	697	809	123	関連なし	重度	重篤	投与中止 (再投与なし)	死亡
プラセボ群	[redacted]	女性	5	白人	咳嗽 (COUGH)	6	12	12	18	おそらく関連あり	中等度	非重篤	投与中止 (再投与なし)	回復
	[redacted]	女性	6	黒人またはアフリカ系アメリカ人	換気血流不均等 (V/Q MISMATCH)	6	59	59	20	おそらく関連あり	重度	非重篤	投与中止 (再投与なし)	回復
	[redacted]	男性	5	白人	右室不全 (END STAGE RIGHT HEART FAILURE)	14	442	442	-	関連なし	重度	重篤	投与中止 (再投与なし)	未回復
	[redacted]	女性	6	白人	右室不全 (RIGHT HEART FAILURE)	3	2	2	6	関連なし	重度	重篤	投与中止 (再投与なし)	死亡
	[redacted]	男性	7	白人	心停止 (CARDIAC ARREST)	15	124	124	1	関連なし	重度	重篤	投与中止 (再投与なし)	死亡
	[redacted]	男性	7	白人	急性呼吸不全 (ACUTE ON CHRONIC HYPOXEMIC RESPIRATORY FAILURE)	0	42	42	-	関連なし	重度	重篤	投与中止 (再投与なし)	死亡
	[redacted]	女性	6	白人	急性呼吸不全 (ACUTE ON CHRONIC HYPOXEMIC RESPIRATORY FAILURE)	3	97	97	16	関連なし	重度	重篤	投与中止 (再投与なし)	死亡
					サイトメガロウイルス性肺炎 (CMV-CYTOMEGALOVIRUS PNEUMONITIS)	3	97	97	16	関連なし	重度	重篤	投与中止 (再投与なし)	死亡
					敗血症 (SEPSIS)	4	93	93	20	関連なし	重度	重篤	投与中止 (再投与なし)	死亡
	[redacted]	女性	6	黒人またはアフリカ系アメリカ人	間質性肺疾患 (EXACERBATION OF INTERSTITIAL LUNG DISEASE)	0	139	139	14	関連なし	重度	重篤	投与中止 (再投与なし)	死亡
	[redacted]	男性	7	白人	特発性肺線維症 (IPF EXACERBATION)	6	12	12	22	関連なし	重度	重篤	投与中止 (再投与なし)	回復したが後遺症あり
	[redacted]	女性	5	黒人またはアフリカ系アメリカ人	呼吸困難 (SOB)	-	503	503	5	関連なし	重度	重篤	投与中止 (再投与なし)	未回復

付表 2.7.6.3-5 投与中止に至った有害事象の一覧（安全性解析対象集団）（続き）

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
					敗血症 (SEPSIS)	-	503	503	5	関連なし	重度	重篤	投与中止 (再投与なし)	死亡
	[redacted]	男性	6[redacted]	白人	胸部不快感 (CHEST TIGHTNESS)	15	55	55	13	関連あるかもしれない	軽度	非重篤	投与中止 (再投与なし)	回復
					潮紅 (FLUSHING)	15	55	55	-	関連あるかもしれない	軽度	非重篤	投与中止 (再投与なし)	未回復
					頭痛 (HEADACHE)	15	55	55	26	関連あるかもしれない	軽度	非重篤	投与中止 (再投与なし)	回復
					悪心 (NAUSEA)	15	55	55	26	関連あるかもしれない	軽度	非重篤	投与中止 (再投与なし)	回復
	[redacted]	女性	5[redacted]	白人	呼吸困難 (INCREASED SHORTNESS OF BREATH)	9	33	33	-	おそらく関連あり	中等度	非重篤	投与中止 (再投与なし)	未回復
					疲労 (INCREASED GENERALIZED FATIGUE)	9	33	33	-	おそらく関連あり	中等度	非重篤	投与中止 (再投与なし)	未回復
	[redacted]	男性	7[redacted]	白人	低酸素症 (HYPOXEMIA)	4	22	22	-	関連なし	中等度	非重篤	投与中止 (再投与なし)	軽快
	[redacted]	男性	6[redacted]	白人	低酸素症 (PROGRESSIVE HYPOXEMIA)	3	1	1	-	関連あるかもしれない	中等度	非重篤	投与中止 (再投与なし)	未回復
	[redacted]	男性	6[redacted]	白人	心突然死 (SUDDEN CARDIAC DEATH)	9	159	159	1	関連なし	重度	重篤	投与中止 (再投与なし)	死亡
	[redacted]	男性	7[redacted]	白人	呼吸困難 (SHORTNESS OF BREATH)	5	11	11	-	おそらく関連あり	中等度	非重篤	投与中止 (再投与なし)	未回復
	[redacted]	女性	7[redacted]	白人	インフルエンザ (INFLUENZA A)	6	313	313	8	関連なし	重度	重篤	投与中止 (再投与なし)	死亡
	[redacted]	女性	6[redacted]	白人	疲労 (FATIGUE)	4	149	149	-	関連あるかもしれない	軽度	非重篤	投与中止 (再投与なし)	未回復
					低酸素症 (HYPOXIA)	4	155	155	-	関連あるかもしれない	中等度	非重篤	投与中止 (再投与なし)	未回復
	[redacted]	女性	7[redacted]	白人	高カリウム血症 (HYPERKALEMIA)	15	338	338	-	関連なし	重度	非重篤	投与中止 (再投与なし)	未回復

付表 2.7.6.3-5 投与中止に至った有害事象の一覧（安全性解析対象集団）（続き）

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
					呼吸不全 (RESPIRATORY FAILURE)	15	337	337	26	関連なし	重度	重篤	投与中止 (再投与なし)	死亡
					尿路感染 (UTI - URINARY TRACT INFECTION)	15	337	337	-	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]	白人	特発性肺線維症 (ACUTE EXACERBATION OF IDIOPATHIC PULMONARY FIBROSIS)	6	50	50	10	関連なし	重度	重篤	投与中止 (再投与なし)	回復
	[redacted]	女性	7[redacted]	白人	脳症 (ACUTEENCEPHALOPATHY CAUSING ALTERED MENTAL STATUS.)	0	21	21	-	関連なし	中等度	重篤	投与中止 (再投与なし)	未回復
	[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	胸痛 (LOCALIZED LEFT SIDED CHEST PAIN)	6	74	74	-	関連あるかもしれない	中等度	非重篤	投与中止 (再投与なし)	未回復
					低酸素症 (HYPOXEMIA)	6	79	79	-	関連あるかもしれない	中等度	非重篤	投与中止 (再投与なし)	未回復
					間質性肺疾患 (WORSENING INTERSTITIAL LUNG DISEASE)	6	67	67	16	関連あるかもしれない	重度	重篤	投与中止 (再投与なし)	死亡
					湿性咳嗽 (PRODUCTIVE COUGH)	6	74	74	-	関連あるかもしれない	中等度	非重篤	投与中止 (再投与なし)	未回復
	[redacted]	男性	8[redacted]	白人	心停止 (CARDIAC ARREST)	15	219	219	1	関連なし	重度	重篤	投与中止 (再投与なし)	死亡
	[redacted]	男性	7[redacted]	白人	特発性肺線維症 (IDIOPATHIC PULMONARY FIBROSIS)	4	177	177	-	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]	白人	咳嗽 (FREQUENTLY VIOLENTLY COUGHING)	15	33	33	-	おそらく関連あり	重度	非重篤	投与中止 (再投与なし)	軽快
	[redacted]	男性	7[redacted]	白人	上気道感染 (UPPER RESPIRATORY INFECTION)	15	175	175	15	関連なし	中等度	重篤	投与中止 (再投与なし)	回復
	[redacted]	男性	8[redacted]	白人	尿路感染 (SUSPECTED URINARY TRACT INFECTION)	12	30	30	-	関連あるかもしれない	軽度	非重篤	投与中止 (再投与なし)	軽快

付表 2.7.6.3-5 投与中止に至った有害事象の一覧（安全性解析対象集団）（続き）

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	4	黒人またはアフリカ系アメリカ人	咳嗽 (RECURRENT WORSENING COUGHING)	12	198	198	179	関連なし	中等度	非重篤	投与中止 (再投与なし)	回復
	[redacted]	女性	5	黒人またはアフリカ系アメリカ人	右室不全 (ACUTE ON CHRONIC RIGHT HEART FAILURE)	1	292	292	19	関連なし	重度	重篤	投与中止 (再投与なし)	回復
	[redacted]	女性	6	白人	呼吸困難 (WORSENING DYSPNEA)	9	43	43	-	おそらく関連あり	中等度	非重篤	投与中止 (再投与なし)	軽快
	[redacted]	女性	7	白人	気管支痙攣 (BRONCHOSPASM)	7	13	13	-	おそらく関連あり	中等度	非重篤	投与中止 (再投与なし)	未回復
	[redacted]	女性	7	白人	慢性気管支炎 (CHRONIC BRONCHITIS)	0	38	38	-	関連あるかもしれない	軽度	非重篤	投与中止 (再投与なし)	未回復
	[redacted]	男性	6	アジア人	気胸 (PNEUMOTHORAX)	4	11	11	23	関連あるかもしれない	重度	重篤	投与中止 (再投与なし)	回復したが後遺症あり
					呼吸不全 (ACUTE ON CHRONIC HYPOXOXEMIC RESPIRATORY FAILURE)	4	11	11	23	関連あるかもしれない	重度	重篤	投与中止 (再投与なし)	回復したが後遺症あり
					皮下気腫 (SUBCUTANEOUS EMPHYSEMA)	4	11	11	23	関連あるかもしれない	重度	重篤	投与中止 (再投与なし)	回復
					気縦隔症 (PNEUMOMEDIASTINUM)	4	11	11	23	関連あるかもしれない	重度	重篤	投与中止 (再投与なし)	回復したが後遺症あり
					肺嚢胞 (LUNG CYSTS)	4	11	11	23	関連あるかもしれない	重度	重篤	投与中止 (再投与なし)	回復したが後遺症あり

用語辞書：MedDRA/J Ver.26.0

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 LAE113 を改変

付表 2.7.6.3-6 重度の有害事象の一覧（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	6[redacted]	白人	間質性肺疾患 (PROGRESSION OF INTERSTITIAL LUNG DISEASE)	12	525	636	1	関連なし	重度	重篤	不変	死亡
					失神 (FAINTED)	12	339	450	1	関連なし	重度	非重篤	不変	回復
	[redacted]	男性	7[redacted]	白人	肺扁平上皮癌 (SQUAMOUS CELL LUNG CANCER)	-	309	417	-	関連なし	重度	重篤	該当せず	未回復
	[redacted]	男性	7[redacted]	白人	心房細動 (ATRIAL FIBBRILATION)	15	497	610	10	関連なし	重度	重篤	不変	回復
					うっ血性心不全 (CHF EXACERBATION)	15	497	610	10	関連なし	重度	重篤	不変	回復
					間擦疹 (INTERTRIGO)	15	497	610	24	関連なし	重度	重篤	不変	回復
	[redacted]	女性	7[redacted]	白人	白内障 (CATARACTS)	-	-	-	-	関連なし	重度	非重篤	不変	回復
					体調不良 (MUSCULAR DECONDITIONING)	-	-	-	-	関連なし	重度	非重篤	不変	未回復
					無脈性電気活動 (PULSELESS ELECTRICAL ACTIVITY)	-	524	637	1	関連なし	重度	重篤	該当せず	死亡
	[redacted]	女性	6[redacted]	白人	心停止 (DEATH SECONDARY TO CARDIAC ARREST)	12	272	384	1	関連なし	重度	重篤	投与中止 (再投与なし)	死亡
	[redacted]	男性	6[redacted]	白人	肺炎 (PNUEMONIA)	12	25	141	10	関連なし	重度	重篤	不変	死亡
					敗血症 (SEPSIS)	12	27	143	8	関連なし	重度	重篤	投与中止 (再投与なし)	死亡
	[redacted]	女性	8[redacted]	白人	呼吸不全 (HYPOXEMIC RESPIRATORY FAILURE)	-	338	455	1	関連なし	重度	重篤	投与中止 (再投与なし)	死亡
	[redacted]	男性	7[redacted]	白人	急性呼吸不全 (ACUTE ON CHRONIC RESPIRATORY FAILURE)	-	88	200	1	関連なし	重度	重篤	投与中止 (再投与なし)	死亡

付表 2.7.6.3-6 重度の有害事象の一覧（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	5[redacted]	黒人またはアフリカ系アメリカ人	呼吸不全 (HYPERCARBIC RESPIRATORY FAILURE)	0	260	375	10	関連なし	重度	重篤	投与中断 (一時休薬)	回復
					右室不全 (DECOMPENSATED RIGHT VENTRICULAR FAILURE)	11	410	525	25	関連なし	重度	重篤	投与中止 (再投与なし)	死亡
	[redacted]	男性	7[redacted]	白人	骨癌 (BONE CANCER/LYTIC MAS IN RIGHT C2 WITH POTENTIAL METASTATIC DISEASE IN UPPER THORACIC SPINE)	-	-	-	-	関連なし	重度	重篤	不変	死亡
	[redacted]	男性	7[redacted]	アジア人	インフルエンザ (INFLUENZA)	10	113	231	7	関連なし	重度	重篤	不変	回復
					肺炎 (PNEUMONIA)	10	113	231	7	関連なし	重度	重篤	投与中断 (一時休薬)	回復
					敗血症 (SEVERE SEPSIS)	10	113	231	7	関連なし	重度	重篤	不変	回復
	[redacted]	男性	6[redacted]	白人	間質性肺疾患 (DEATH DUE TO ILD PROGRESSION)	12	198	312	1	関連なし	重度	重篤	不変	死亡
					右室不全 (RIGHT HEART FAILURE)	0	86	200	7	関連なし	重度	重篤	不変	回復
	[redacted]	女性	6[redacted]	アジア人	転倒 (FALL)	-	-	-	-	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
					フルニエー壊疽 (FOURNIER'S GANGRENE)	-	-	-	-	関連なし	重度	重篤	不変	回復
					壊死性筋膜炎 (NECROTIZING FASCIITIS)	-	-	-	-	関連なし	重度	重篤	不変	回復
					頚椎骨折 (CERVICAL VERTEBRAL FRACTURE)	-	-	-	-	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
					ブドウ球菌性菌血症 (MRSA BACTEREMIA)	-	-	-	-	関連なし	重度	重篤	不変	回復
	[redacted]	男性	7[redacted]	白人	間質性肺疾患 (ILD/PAH PROGRESSION)	10	282	389	20	関連なし	重度	重篤	減量	回復

付表 2.7.6.3-6 重度の有害事象の一覧（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
					肺高血圧症 (INTERSTITIAL LUNG DISEASE - PULMONARY HYPERTENSION)	10	506	613	1	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	貧血 (ACUTE ANEMIA)	-	488	600	2	関連なし	重度	重篤	該当せず	軽快
					塞栓性脳卒中 (EMBOLIC STROKE)	-	487	599	8	関連なし	重度	重篤	該当せず	回復したが後遺症あり
					肺炎 (PNEUMONIA)	-	487	599	8	関連なし	重度	重篤	該当せず	回復
					血栓性脳卒中 (THROMBOTIC STROKE)	-	501	613	-	関連なし	重度	重篤	該当せず	未回復
					虚血性脳卒中 (ACUTE ISCHEMIC STROKE)	-	463	575	2	関連なし	重度	重篤	該当せず	回復
	[redacted]	女性	4[redacted]	白人	急性呼吸不全 (ACUTE ON CHRONIC RESPIRATORY FAILURE ON CHRONIC HYPOXEMIA AND HYPERCAPNEIC RESPIRATORY FAILURE)	9	355	467	17	関連なし	重度	重篤	投与中断 (一時休薬)	死亡
					急性心不全 (ACUTE ON CHRONIC RESPIRATORY HEART FAILURE)	9	355	467	17	関連なし	重度	重篤	投与中断 (一時休薬)	死亡
					COVID-19 肺炎 (COVID-19 PNEUMONIA)	9	355	467	17	関連なし	重度	重篤	投与中断 (一時休薬)	死亡
	[redacted]	男性	7[redacted]	白人	急性呼吸不全 (ACUTE ON CHRONIC RESPIRATORY FAILURE)	11	479	591	13	関連なし	重度	重篤	不変	回復
					憩室炎 (ACUTE DIVERTICULITIS)	11	484	596	-	関連なし	重度	非重篤	不変	未回復
					血液量増加症 (FLUID OVERLOAD)	3	487	599	-	関連なし	重度	非重篤	不変	未回復
					肺炎 (PNEUMONIA)	11	505	617	8	関連なし	重度	重篤	不変	回復

付表 2.7.6.3-6 重度の有害事象の一覧（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
					肺炎 (LUNG INFECTION)	0	524	636	10	関連なし	重度	重篤	不変	回復
					疾患進行 (DISEASE PROGRESSION)	-	557	669	1	関連なし	重度	重篤	該当せず	死亡
					急性腎障害 (ACUTE KIDNEY FAILURE)	3	487	599	-	関連なし	重度	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	肺炎 (PNEUMONIA)	10	326	440	4	関連なし	重度	重篤	不変	回復
	[redacted]	女性	7	白人	心房粗動 (SYMPTOMATIC ATRIAL FLUTTER)	0	62	176	8	関連なし	重度	重篤	不変	不明
					頭痛 (HEADACHE (SEVERE))	12	87	201	-	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
					低血圧 (HYPOTENSION)	0	63	177	4	関連なし	重度	重篤	不変	回復
					悪心 (NAUSEA (SEVERE))	12	87	201	-	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
					心耳閉鎖 (LEFT ATRIAL APPENDAGE CLOT)	0	62	176	-	関連なし	重度	重篤	投与中断(一時休薬)	不明
	[redacted]	女性	8	白人	特発性肺線維症 (IDIOPATHIC PULMONARY FIBROSIS EXACERBATION)	12	183	295	2	関連なし	重度	重篤	不変	回復
					特発性肺線維症 (IDIOPATHIC PULMONARY FIBROSIS)	-	205	317	1	関連なし	重度	重篤	投与中止(再投与なし)	死亡
	[redacted]	男性	7	白人	冠動脈疾患 (PROGRESSION OF CORONARY ARTERY DISEASE)	12	270	381	2	関連なし	重度	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	呼吸困難 (WORSENING DYSPNEA)	12	383	499	5	関連なし	重度	重篤	不変	回復
	[redacted]	女性	5	白人	肺高血圧症 (WORSENING PULMONARY HYPERTENSION)	12	249	364	-	関連なし	重度	重篤	不変	未回復

付表 2.7.6.3-6 重度の有害事象の一覧（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
					右室不全 (RIGHT VENTRICULAR FAILURE)	12	242	357	63	関連なし	重度	重篤	不変	死亡
					肺敗血症 (PULMONARY SEPSIS)	-	303	418	2	関連なし	重度	重篤	不変	死亡
	[redacted]	男性	7[redacted]	白人	急性呼吸不全 (ACUTE ON CHRONIC RESPIRATORY FAILURE WITH HYPOXIA)	9	658	773	6	関連あるかもしれない	重度	重篤	不変	回復
					急性呼吸不全 (ACUTE ON CHRONIC RESPIRATORY FAILURE)	9	684	799	6	関連なし	重度	重篤	不変	回復
					脳血管発作 (ACUTE RIGHT OCCIPITAL STROKE)	9	508	623	1	関連あるかもしれない	重度	重篤	不変	回復したが後遺症あり
					悪心 (NAUSEA)	12	41	156	-	関連なし	重度	非重篤	不変	未回復
					4分の1盲 (LEFT HOMONYMOUS QUADRANTANOPIA)	9	508	623	-	関連あるかもしれない	重度	非重篤	不変	未回復
	[redacted]	男性	6[redacted]	白人	呼吸困難 (INCREASE SHORTNESS OF BREATH)	11	44	157	23	関連あるかもしれない	重度	重篤	投与中止(再投与なし)	回復
	[redacted]	男性	5[redacted]	白人	呼吸不全 (HYPOXIC RESPIRATORY FAILURE)	12	134	245	36	関連なし	重度	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	血液量増加症 (FLUID OVERLOAD)	7	320	432	-	関連なし	重度	重篤	不変	未回復
					肺高血圧症 (PAH PROGRESSION)	4	436	548	1	関連なし	重度	重篤	不変	死亡
					細菌性関節炎 (SEPTIC ARTHRITIS)	7	363	475	-	関連なし	重度	重篤	不変	未回復
					急性腎障害 (PROGRESSIVE ACUTE KIDNEY INJURY)	7	334	446	-	関連なし	重度	重篤	不変	未回復
	[redacted]	男性	7[redacted]	白人	呼吸不全 (HYPOXIC RESPIRATORY FAILURE)	-	407	536	1	関連なし	重度	重篤	該当せず	死亡

付表 2.7.6.3-6 重度の有害事象の一覧（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
					失神 (SYNCOPE)	15	393	522	5	関連なし	重度	重篤	不変	回復
					洞結節機能不全 (SICK SINUS SYNDROME)	0	271	400	3	関連なし	重度	重篤	投与中断(一時休薬)	回復
	[redacted]	男性	7[redacted]	白人	気胸 (PNEUMOTHORAX)	5	143	260	3	関連なし	重度	重篤	不変	回復
					尿路感染 (UTI)	5	245	362	11	関連なし	重度	重篤	不変	回復したが後遺症あり
	[redacted]	女性	5[redacted]	白人	急性呼吸不全 (ACUTE ON CHRONIC HYPOXEMIA RESPIRATORY FAILURE)	11	27	142	13	関連なし	重度	重篤	投与中断(一時休薬)	回復
					急性呼吸不全 (ACUTE ON CHRONIC RESPIRATORY FAILURE)	15	672	787	11	関連なし	重度	重篤	不変	回復
					血液量増加症 (FLUID OVERLOAD)	15	672	787	11	関連なし	重度	重篤	不変	回復
	[redacted]	男性	5[redacted]	白人	急性呼吸不全 (ACUTE ON CHRONIC RESPIRATORY FAILURE)	15	129	241	9	関連なし	重度	重篤	不変	回復
					うっ血性心不全 (ACUTE ON CHRONIC CONGESTIVE HEART FAILURE)	15	129	241	9	関連なし	重度	重篤	不変	回復
					低酸素症 (HYPOXIA)	15	117	229	21	関連なし	重度	非重篤	不変	回復
	[redacted]	女性	9[redacted]	白人	うっ血性心不全 (WORSENING CONGESTIVE HEART FAILURE)	12	531	643	-	関連なし	重度	非重篤	投与中止(再投与なし)	未回復
					胸痛 (ATYPICAL CHEST PAIN)	13	38	150	7	関連なし	重度	重篤	投与中断(一時休薬)	回復
					浮動性めまい (DIZZINESS)	12	516	628	-	関連あるかもしれない	重度	非重篤	不変	未回復
					呼吸困難 (INCREASED SHORTNESS OF BREATH)	3	2	114	3	関連あるかもしれない	重度	非重篤	用量増加	回復

付表 2.7.6.3-6 重度の有害事象の一覧（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
					呼吸困難 (INCREASED SHORTNESS OF BREATH)	12	531	643	-	関連なし	重度	非重篤	投与中止 (再投与なし)	未回復
					転倒 (FALL WITH HEAD INJURY)	12	516	628	1	おそらく関連あり	重度	非重篤	不変	回復
					疲労 (FATIGUE)	12	27	139	-	関連あるかもしれない	重度	非重篤	不変	未回復
					肺炎 (HOSPITAL ACQUIRED PNEUMONIA)	12	531	643	-	関連なし	重度	非重篤	投与中止 (再投与なし)	未回復
					クロストリジウム・ディフィシレ感染 (CLOSTRIDIUM DIFFICILE INFECTION)	12	525	637	2	関連なし	重度	重篤	不変	回復
					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	5[redacted]	白人	副鼻腔炎 (SINUS INFECTION)	5	9	121	14	関連なし	重度	非重篤	不変	回復
					副鼻腔炎 (SINUS INFECTION)	12	111	223	45	関連あるかもしれない	重度	非重篤	不変	回復
	[redacted]	女性	7[redacted]	白人	浮動性めまい (DIZZINESS)	10	53	165	-	関連あるかもしれない	重度	非重篤	不変	未回復
					大腿骨骨折 (LEFT FEMUR FRACTURE)	9	136	248	120	関連なし	重度	重篤	不変	回復
					気腫合併肺線維症 (EXACERBATION OF COMBINED PULMONARY FIBROSIS AND EMPHYSEMA)	9	638	750	110	関連なし	重度	重篤	不変	死亡
	[redacted]2	女性	4[redacted]	黒人またはアフリカ系アメリカ人	急性呼吸不全 (ACUTE ON CHRONIC HYPOXIC RESPIRATORY FAILURE)	13	381	496	43	関連なし	重度	重篤	不変	死亡
					右室不全 (RIGHT VENTRICULAR FAILURE)	13	381	496	43	関連なし	重度	重篤	不変	死亡
	[redacted]	女性	7[redacted]	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

付表 2.7.6.3-6 重度の有害事象の一覧（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
					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]	女性	4	黒人またはアフリカ系アメリカ人	感覚鈍麻 (RIGHT SIDED NUMBNESS)	0	181	301	3	関連なし	重度	重篤	投与中断 (一時休薬)	回復
					低酸素症 (HYPOXEMIA)	10	81	201	9	関連あるかもしれない	重度	重篤	不変	回復
					ウイルス性上気道感染 (VIRAL UPPER RESPIRATORY INFECTION)	12	121	241	11	関連なし	重度	重篤	不変	回復
	[redacted]	男性	7	白人	深部静脈血栓症 (DEEP VEIN THROMBOSIS (DVT))	12	724	836	246	関連なし	重度	重篤	不変	回復したが後遺症あり
	[redacted]	女性	6	白人	右室不全 (WORSENING RIGHT HEART FAILURE)	12	166	278	-	関連なし	重度	重篤	投与中止 (再投与なし)	未回復
					気腫合併肺線維症 (PROGRESSIVE CPFE (COMBINED PULMONARY FIBROSIS WITH EMPHYSEMA))	12	127	239	-	関連なし	重度	重篤	投与中止 (再投与なし)	未回復
	[redacted]	男性	5	白人	急性呼吸不全 (ACUTE ON CHRONIC HYPOXIC RESPIRATORY FAILURE)	0	347	455	9	関連なし	重度	重篤	投与中断 (一時休薬)	回復
					急性呼吸不全 (ACUTE HYPOXIC RESPIRATORY FAILURE)	0	400	508	10	関連なし	重度	重篤	投与中断 (一時休薬)	回復
					急性呼吸不全 (ACUTE HYPOXEMIC RESPIRATORY FAILURE)	-	414	522	29	関連なし	重度	重篤	該当せず	死亡
	[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
					転倒 (GROUND LEVEL FALL)	15	561	669	1	関連なし	重度	重篤	不変	回復したが後遺症あり
					高カリウム血症 (HYPERKALEMIA)	-	563	671	1	関連なし	重度	重篤	不変	死亡
					肺炎 (PNEUMONIA)	0	306	414	6	関連なし	重度	重篤	投与中断 (一時休薬)	回復

付表 2.7.6.3-6 重度の有害事象の一覧（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
					敗血症 (SEPSIS)	0	306	414	6	関連なし	重度	非重篤	投与中断 (一時休薬)	回復
	[redacted]	男性	6[redacted]	白人	心肺停止 (CARDIOPULMONARY ARREST)	-	296	408	1	関連なし	重度	重篤	該当せず	死亡
					慢性閉塞性肺疾患 (CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE EXACERBATION)	-	285	397	12	関連なし	重度	重篤	該当せず	死亡
					メレナ (MELENA)	-	272	384	5	関連なし	重度	重篤	該当せず	回復
					敗血症 (SEPSIS)	-	252	364	7	関連なし	重度	重篤	該当せず	回復
					メタニューモウイルス感染 (HUMAN METAPNEUMOVIRUS PNEUMONIA)	-	275	387	-	関連なし	重度	重篤	該当せず	未回復
	[redacted]	男性	5[redacted]	黒人またはアフリカ系アメリカ人	急性呼吸不全 (ACUTE ON CHRONIC RESPIRATORY FAILURE WITH HYPOXIA)	-	358	470	19	関連なし	重度	重篤	該当せず	死亡
					慢性閉塞性肺疾患 (COPD EXACERBATION)	4	25	137	5	関連なし	重度	重篤	不変	回復
					慢性閉塞性肺疾患 (COPD EXACERBATION)	-	358	470	10	関連なし	重度	重篤	該当せず	回復
					間質性肺疾患 (WORSENING OF INTERSTITIAL LUNG DISEASE)	0	210	322	-	関連なし	重度	非重篤	不変	未回復
					肺炎 (PNEUMONIA)	4	25	137	24	関連なし	重度	重篤	不変	回復
	[redacted]	男性	2[redacted]	黒人またはアフリカ系アメリカ人	関節痛 (BILATERAL KNEE PAIN)	15	339	448	6	関連なし	重度	非重篤	不変	回復
					関節痛 (RIGHT HIP JOINT PAIN)	15	339	448	6	関連なし	重度	非重篤	不変	回復

付表 2.7.6.3-6 重度の有害事象の一覧（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	急性呼吸不全 (ACUTE ON CHRONIC HYPOXIC RESPIRATORY FAILURE)	-	9	123	4	関連あるかもしれない	重度	重篤	該当せず	回復
					血液量増加症 (VOLUME OVERLOAD)	-	9	123	1	関連なし	重度	重篤	該当せず	回復
	[redacted]	女性	7[redacted]	白人	背部痛 (WORSENING BACK PAIN)	6	160	271	-	関連なし	重度	非重篤	不変	未回復
					徐脈 (SEVERE BRADYCARDIA)	-	164	275	1	関連なし	重度	重篤	該当せず	死亡
					糖尿病性ケトアシドーシス (DIABETIC KETOACIDOSIS)	-	162	273	-	関連なし	重度	重篤	投与中断(一時休薬)	未回復
	[redacted]	男性	7[redacted]	黒人またはアフリカ系アメリカ人	呼吸不全 (RESPIRATORY FAILURE)	9	324	439	2	関連なし	重度	重篤	投与中止(再投与なし)	死亡
					敗血症性ショック (POSSIBLE SEPTIC SHOCK)	9	324	439	2	関連なし	重度	重篤	投与中止(再投与なし)	死亡
	[redacted]	女性	7[redacted]	白人	間質性肺疾患 (PROGRESSION OF ILD)	9	697	809	123	関連なし	重度	重篤	投与中止(再投与なし)	死亡
	[redacted]	女性	7[redacted]	黒人またはアフリカ系アメリカ人	貧血 (ANEMIA)	9	618	727	6	関連なし	重度	重篤	不変	回復
					頚動脈狭窄 (WORSENING OF LEFT CAROTID STENSIS)	-	-	-	-	関連なし	重度	重篤	不変	回復
					鉄欠乏性貧血 (WORSENING IRON DEFICIENCY ANEMIA)	9	750	859	3	関連なし	重度	重篤	不変	回復
	[redacted]	男性	8[redacted]	白人	敗血症 (ACUTE SEPSIS)	10	27	140	30	関連なし	重度	重篤	投与中断(一時休薬)	回復
					急性腎障害 (ACUTE KIDNEY INJURY)	10	27	140	11	関連なし	重度	重篤	投与中断(一時休薬)	回復
	[redacted]	女性	5[redacted]	黒人またはアフリカ系アメリカ人	嵌頓臍ヘルニア (INCARCERATED UMBILICAL HERNIA)	12	485	595	-	関連なし	重度	重篤	不変	未回復

付表 2.7.6.3-6 重度の有害事象の一覧（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	黒人またはアフリカ系アメリカ人	呼吸困難 (WORSENING OF SHORTNESS OF BREATH)	0	465	577	3	関連なし	重度	重篤	投与中断 (一時休薬)	回復
					呼吸困難 (DIFFICULTY BREATHING)	12	529	641	7	関連なし	重度	重篤	不変	回復
					腎結石症 (NEPHROLITHIASIS)	9	276	388	3	関連なし	重度	重篤	投与中断 (一時休薬)	回復
					非心臓性胸痛 (ATYPICAL CHEST PAIN)	12	202	314	3	関連あるかもしれない	重度	重篤	投与中断 (一時休薬)	回復
					腸間膜リンパ節炎 (MESENTERIC ADENITIS)	9	276	388	3	関連なし	重度	重篤	投与中断 (一時休薬)	回復
	[redacted]	男性	7	白人	胆石症 (CHOLELITHIASIS)	9	77	184	9	関連なし	重度	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	心肺停止 (CARDIO RESPIRATORY ARREST)	15	668	786	1	関連なし	重度	重篤	不変	死亡
					肺高血圧症 (PULMONARY HYPERTENSIVE ARTERIAL DISEASE EXACERBATION)	15	654	772	4	関連なし	重度	重篤	不変	回復
プラセボ群	[redacted]	男性	6	白人	慢性呼吸不全 (CHRONIC HYPOXEMIC RESPIRATORY FAILURE)	0	212	212	9	関連なし	重度	重篤	投与中断 (一時休薬)	回復
					インフルエンザ性肺炎 (PNEUMONIA INFLUENZAL)	12	113	113	6	関連あるかもしれない	重度	重篤	不変	回復
	[redacted]	女性	5	白人	呼吸不全 (RESPIRATORY FAILURE)	-	120	120	3	関連なし	重度	重篤	該当せず	死亡
	[redacted]	女性	7	白人	呼吸困難 (INCREASED SHORTNESS OF BREATH)	3	1	1	35	関連あるかもしれない	重度	非重篤	減量	回復
	[redacted]	女性	7	黒人またはアフリカ系アメリカ人	脳血管発作 (STROKE S/P TPA)	4	10	10	2	関連なし	重度	重篤	不変	回復
					慢性骨髄性白血病 (CHRONIC MYELOGENOUS LEUKEMIA)	9	34	34	-	関連なし	重度	非重篤	不変	未回復

付表 2.7.6.3-6 重度の有害事象の一覧（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
					嚥下障害 (DYSPHAGIA, NEUROLOGIC)	4	10	10	2	関連なし	重度	重篤	不変	回復
					食道痛 (BURNING LEFT SIDE ESOPHAGUS. PATIENT STOPPED TYVASO)	12	146	146	31	関連あるかもしれない	重度	非重篤	投与中断(一時休薬)	回復
					ブドウ球菌性菌血症 (STAPH EPIDERMIDIS BACTEREMIA)	12	414	414	3	関連なし	重度	重篤	不変	回復
	[redacted]	男性	7[redacted]	白人	肺線維症 (DEATH DUE TO PROGRESSIVE AND WORSENING PULMONARY FIBROSIS)	-	807	807	1	関連なし	重度	重篤	該当せず	死亡
					肺高血圧症 (WORSENING PULMONARY HYPERTENSION)	9	335	335	437	関連なし	重度	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	換気血流不均等 (V/Q MISMATCH)	6	59	59	20	おそらく関連あり	重度	非重篤	投与中止(再投与なし)	回復
	[redacted]	男性	7[redacted]	白人	急性呼吸不全 (ACUTE ON CHRONIC HYPOXIC RESPIRATORY FAILURE)	15	594	594	101	関連あるかもしれない	重度	重篤	減量	回復
	[redacted]	男性	5[redacted]	白人	右室不全 (END STAGE RIGHT HEART FAILURE)	14	442	442	-	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]	白人	気管支炎 (BRONCHITIS)	10	177	177	27	関連なし	重度	非重篤	不変	回復
					足骨折 (FRACTURED METATARSAL)	12	576	576	20	関連なし	重度	非重篤	不変	回復
	[redacted]	女性	6[redacted]	白人	右室不全 (RIGHT HEART FAILURE)	3	2	2	6	関連なし	重度	重篤	投与中止(再投与なし)	死亡
	[redacted]	男性	7[redacted]	白人	心停止 (CARDIAC ARREST)	15	124	124	1	関連なし	重度	重篤	投与中止(再投与なし)	死亡
	[redacted]	男性	7[redacted]	白人	急性呼吸不全 (ACUTE ON CHRONIC RESPIRATORY FAILURE)	9	20	20	15	関連なし	重度	重篤	不変	回復したが後遺症あり

付表 2.7.6.3-6 重度の有害事象の一覧（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
					急性呼吸不全 (ACUTE ON CHRONIC HYPOXEMIC RESPIRATORY FAILURE)	0	42	42	-	関連なし	重度	重篤	投与中止 (再投与なし)	死亡
					インフルエンザ (INFLUENZA A)	9	20	20	15	関連なし	重度	重篤	不変	回復したが後遺症あり
	[redacted]	女性	6[redacted]	白人	急性呼吸不全 (ACUTE ON CHRONIC HYPOXEMIC RESPIRATORY FAILURE)	3	97	97	16	関連なし	重度	重篤	投与中止 (再投与なし)	死亡
					クロストリジウム・ディフィシレ大腸炎 (C DIFFICILE COLITIS)	4	93	93	17	関連なし	重度	重篤	不変	回復
					サイトメガロウイルス性肺炎 (CMV-CYTOMEGALOVIRUS PNEUMONITIS)	3	97	97	16	関連なし	重度	重篤	投与中止 (再投与なし)	死亡
					敗血症 (SEPSIS)	4	93	93	20	関連なし	重度	重篤	投与中止 (再投与なし)	死亡
					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
	[redacted]	男性	5[redacted]	白人	死亡 (FOUND DEAD IN HOME)	-	35	35	1	関連あるかもしれない	重度	重篤	該当せず	死亡
	[redacted]	男性	8[redacted]	白人	急性呼吸不全 (ACUTE ON CHRONIC RESPIRATORY FAILURE)	4	6	6	5	関連あるかもしれない	重度	重篤	投与中断 (一時休薬)	回復
					急性呼吸不全 (ACUTE AND CHRONIC RESPIRATORY FAILURE WITH HYPOXIA)	8	23	23	2	関連あるかもしれない	重度	重篤	不変	回復
					急性呼吸不全 (ACUTE ON CHRONIC RESPIRATORY FAILURE)	10	31	31	3	関連なし	重度	重篤	投与中断 (一時休薬)	回復
					急性呼吸不全 (ACUTE ON CHRONIC RESPIRATORY FAILURE)	-	55	55	11	関連あるかもしれない	重度	重篤	該当せず	死亡
					うっ血性心不全 (ACUTE EXACERBATION OF CONGESTIVE HEART FAILURE)	0	40	40	3	関連あるかもしれない	重度	重篤	投与中断 (一時休薬)	回復

付表 2.7.6.3-6 重度の有害事象の一覧（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
					うっ血性心不全 (ACUTE EXACERBATION OF CONGESTIVE HEART FAILURE)	-	55	55	11	関連あるかもしれない	重度	重篤	該当せず	死亡
	[redacted]	女性	6[redacted]	白人	急性呼吸不全 (ACUTE RESPIRATORY FAILURE WITH HYPOXIA)	0	79	79	2	関連なし	重度	重篤	不変	回復
					間質性肺疾患 (INTERSTITIAL PULMONARY FIBROSIS WITH ACUTE EXACERBATION)	7	22	22	8	関連なし	重度	重篤	不変	回復
	[redacted]	男性	3[redacted]	黒人またはアフリカ系アメリカ人	急性呼吸不全 (ACUTE ON CHRONIC RESPIRATORY FAILURE)	14	479	479	12	関連なし	重度	重篤	不変	回復
	[redacted]	男性	7[redacted]	白人	心停止 (CARDIAC ARREST)	6	136	136	1	関連なし	重度	重篤	不変	死亡
	[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
					鉄欠乏性貧血 (IRON DEFICIENCY ANEMIA)	-	-	-	-	関連なし	重度	重篤	不変	回復
					体重減少 (WEIGHT LOSS)	15	407	407	-	関連あるかもしれない	重度	非重篤	不変	回復
	[redacted]	女性	3[redacted]	アジア人	急性呼吸不全 (ACUTE ON CHRONIC HYPOXIC RESPIRATORY FAILURE)	12	636	636	4	関連なし	重度	重篤	不変	回復
					RS ウイルス感染 (RSV)	12	612	612	28	関連なし	重度	重篤	不変	回復
	[redacted]	男性	6[redacted]	白人	間質性肺疾患 (PROGRESSION OF ILD)	9	387	387	108	関連なし	重度	重篤	不変	死亡
	[redacted]	女性	7[redacted]	白人	急性呼吸不全 (ACUTE ON CHRONIC RESPIRATORY HEART FAILURE)	-	125	125	3	関連なし	重度	重篤	該当せず	回復
					血液量増加症 (FLUID OVERLOAD)	9	99	99	3	関連なし	重度	重篤	減量	回復

付表 2.7.6.3-6 重度の有害事象の一覧（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	7[redacted]	白人	背部痛 (BACK PAIN)	4	14	14	-	関連なし	重度	非重篤	不変	未回復
					脊椎圧迫骨折 (T 10 VERTEBRAL COMPRESSION FRACTURE)	5	28	28	-	関連なし	重度	非重篤	不変	回復
					特発性間質性肺炎 (WORSENING IDIOPATHIC INTERSTITIAL PNEUMONIA)	-	349	349	1	関連なし	重度	重篤	該当せず	死亡
	[redacted]	男性	7[redacted]	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
					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[redacted]	アメリカンインディアンまたはアラスカ先住民	骨髄炎 (LEFT ANKLE INFECTION)	4	146	146	5	関連なし	重度	重篤	投与中断(一時休薬)	回復
					呼吸停止 (RESPIRATORY ARREST)	-	329	329	1	関連なし	重度	重篤	該当せず	死亡
					失神 (SYNCOPE)	5	293	293	11	関連なし	重度	重篤	不変	回復
	[redacted]	女性	7[redacted]	黒人またはアフリカ系アメリカ人	急性呼吸不全 (ACUTE EXACERBATION OF CHRONIC RESPIRATORY FAILURE)	6	85	85	1	関連なし	重度	重篤	不変	回復したが後遺症あり
					急性呼吸不全 (ACUTE EXACERBATION OF CHRONIC RESPIRATORY FAILURE)	6	133	133	17	関連なし	重度	重篤	不変	回復したが後遺症あり
					急性呼吸不全 (ACUTE RESPIRATORY FAILURE WITH HYPOXIA)	15	309	309	-	関連なし	重度	重篤	不変	未回復
					心停止 (CARDIAC ARREST)	15	312	312	2	関連なし	重度	重篤	該当せず	死亡
					慢性呼吸不全 (CHRONIC RESPIRATORY FAILURE WITH HYPOXIA)	15	301	301	-	関連なし	重度	重篤	不変	未回復

付表 2.7.6.3-6 重度の有害事象の一覧（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
					低ナトリウム血症 (HYPONATREMIA)	15	301	301	-	関連なし	重度	重篤	不変	未回復
					肺炎 (PNEUMONIA)	6	133	133	17	関連なし	重度	重篤	不変	回復
					頻脈 (TACHYCARDIA)	15	301	301	-	関連あるかもしれない	重度	重篤	不変	未回復
					COVID-19 (COVID 19)	15	301	301	-	関連なし	重度	重篤	不変	未回復
					COVID-19 肺炎 (PNEUMONIA DUE TO COVID 19 VIRUS)	15	309	309	-	関連なし	重度	重篤	不変	未回復
[redacted]	[redacted]	男性	6[redacted]	白人	咽喉刺激感 (THROAT IRRITATION)	3	1	1	25	おそらく関連あり	重度	非重篤	不変	回復
[redacted]	[redacted]	女性	7[redacted]	白人	胸痛 (CHEST PAIN, UNSPECIFIED)	0	496	496	10	関連なし	重度	重篤	不変	回復
[redacted]	[redacted]	男性	7[redacted]	白人	失声症 (WORSENING LOSS OF VOICE)	-	-	-	-	関連なし	重度	非重篤	不変	回復
					軟骨肉腫 (CHONDROSARCOMA)	15	588	588	29	関連なし	重度	重篤	不変	死亡
[redacted]	[redacted]	女性	6[redacted]	黒人またはアフリカ系アメリカ人	間質性肺疾患 (EXACERBATION OF ILD)	12	78	78	20	関連なし	重度	重篤	投与中断 (一時休薬)	回復
					間質性肺疾患 (EXACERBATION OF INTERSTITIAL LUNG DISEASE)	0	139	139	14	関連なし	重度	重篤	投与中止 (再投与なし)	死亡
					肺炎 (PNEUMONIA)	0	146	146	-	関連なし	重度	重篤	投与中断 (一時休薬)	未回復
					肺水腫 (PULMONARY EDEMA)	12	85	85	6	関連なし	重度	重篤	投与中断 (一時休薬)	回復
					栄養障害 (PROTEIN AND CALORIC MALNUTRITION)	12	85	85	13	関連なし	重度	重篤	不変	回復したが後遺症あり

付表 2.7.6.3-6 重度の有害事象の一覧（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
					ニューモシスチス・イロベチイ肺炎 (PNEUMOCYSTIS JIROVECI PNEUMONIA)	12	85	85	13	関連なし	重度	重篤	投与中断 (一時休薬)	回復
	[redacted]	男性	8[redacted]	白人	徐脈 (BRADYCARDIA)	9	343	343	1	関連なし	重度	非重篤	不変	回復
					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
					坐骨神経痛 (SCIATIC PAIN LEFT LEG)	11	85	85	-	関連なし	重度	非重篤	不変	未回復
					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	頭痛 (ACUTE INTRACTABLE HEADACHE)	-	37	37	2	関連なし	重度	非重篤	不変	回復
					特発性肺線維症 (IPF EXACERBATION)	6	12	12	22	関連なし	重度	重篤	投与中止 (再投与なし)	回復したが後遺症あり
					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
					平衡障害 (LOSS OF BALANCE)	-	35	35	4	関連なし	重度	非重篤	不変	回復
					体調不良 (WORSENING PHYSICAL DECONDITIONING)	-	38	38	-	関連なし	重度	非重篤	不変	未回復
	[redacted]	男性	7[redacted]	白人	慢性呼吸不全 (CHRONIC RESPIRATORY FAILURE SECONDARY TO IPF)	12	23	23	1	関連なし	重度	重篤	投与中断 (一時休薬)	死亡
	[redacted]	女性	5[redacted]	黒人またはアフリカ系アメリカ人	うっ血性心不全 (CONGESTIVE HEART FAILURE)	15	431	431	12	関連なし	重度	重篤	投与中断 (一時休薬)	回復
					呼吸困難 (SOB)	-	503	503	5	関連なし	重度	重篤	投与中止 (再投与なし)	未回復
					心筋梗塞 (MYOCARDIAL INFARCTION)	15	431	431	12	関連なし	重度	重篤	投与中断 (一時休薬)	回復

付表 2.7.6.3-6 重度の有害事象の一覧（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
					肺炎 (PNEUMONIA)	15	431	431	12	関連なし	重度	重篤	投与中断 (一時休薬)	回復
					呼吸窮迫 (RESPIRATORY DISTRESS)	15	286	286	2	関連なし	重度	重篤	不変	回復
					呼吸不全 (RESPIRATORY FAILURE)	15	431	431	12	関連なし	重度	重篤	投与中断 (一時休薬)	回復
					敗血症 (SEPSIS)	-	503	503	5	関連なし	重度	重篤	投与中止 (再投与なし)	死亡
	[redacted]	男性	6[redacted]	白人	失神 (SYNCOPE)	10	41	41	9	関連なし	重度	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	脳出血 (INTRACEREBRAL HAEMORRAGE)	7	146	146	10	関連なし	重度	重篤	不変	回復
					脳血管発作 (CEREBROVASCULAR ACCIDENT)	7	202	202	4	関連あるかもしれない	重度	重篤	不変	回復
					疲労 (FATIGUE)	7	251	251	1	関連なし	重度	非重篤	不変	回復
					頭痛 (HEADACHE)	5	21	21	2	関連なし	重度	重篤	不変	回復
					痙攣発作 (SEIZURE)	-	355	355	1	関連なし	重度	重篤	該当せず	死亡
	[redacted]	男性	6[redacted]	白人	心突然死 (SUDDEN CARDIAC DEATH)	9	159	159	1	関連なし	重度	重篤	投与中止 (再投与なし)	死亡
	[redacted]	女性	6[redacted]	白人	急性呼吸不全 (ACUTE RESPIRATORY FAILURE)	15	551	551	10	関連なし	重度	非重篤	投与中断 (一時休薬)	回復
					低血圧 (HYPOTENSION)	15	543	543	9	関連なし	重度	重篤	不変	回復
					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

付表 2.7.6.3-6 重度の有害事象の一覧（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
					低酸素症 (HYPOXIA)	15	543	543	9	関連なし	重度	重篤	不変	回復
					失神 (SYNCOPE)	15	545	545	7	関連なし	重度	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	急性呼吸不全 (ACUTE ON CHRONIC RESPIRATORY FAILURE)	6	192	192	5	関連なし	重度	重篤	不変	回復したが後遺症あり
					急性呼吸不全 (ACUTE ON CHRONIC RESPIRATORY FAILURE WITH HYPOXIA)	6	299	299	5	関連なし	重度	重篤	不変	回復したが後遺症あり
					インフルエンザ (INFLUENZA A)	6	313	313	8	関連なし	重度	重篤	投与中止(再投与なし)	死亡
					尿路感染 (URINARY TRACT INFECTION)	6	203	203	11	関連なし	重度	重篤	不変	回復
	[redacted]	男性	7[redacted]	白人	股関節部骨折 (HIP FRACTURE AND REPAIR)	12	383	383	2	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]	女性	7[redacted]	白人	高カリウム血症 (HYPERKALEMIA)	15	338	338	-	関連なし	重度	非重篤	投与中止(再投与なし)	未回復
					呼吸不全 (RESPIRATORY FAILURE)	15	337	337	26	関連なし	重度	重篤	投与中止(再投与なし)	死亡
					尿路感染 (UTI - URINARY TRACT INFECTION)	15	337	337	-	関連なし	重度	重篤	投与中止(再投与なし)	未回復
					急性腎障害 (ACUTE KIDNEY INJURY)	-	-	-	-	関連なし	重度	非重篤	該当せず	未回復
	[redacted]	男性	7[redacted]	白人	特発性肺線維症 (ACUTE EXACERBATION OF IDIOPATHIC PULMONARY FIBROSIS)	6	50	50	10	関連なし	重度	重篤	投与中止(再投与なし)	回復
	[redacted]	男性	3[redacted]	白人	急性肝不全 (ACUTE LIVER FAILURE)	-	546	546	-	関連なし	重度	重篤	不変	未回復

付表 2.7.6.3-6 重度の有害事象の一覧（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
					急性呼吸不全 (ACUTE HYPOXIC RESPIRATORY FAILURE)	15	163	163	10	関連なし	重度	重篤	不変	回復
					急性呼吸不全 (ACUTE HYPOXEMIC RESPIRATORY FAILURE)	-	546	546	-	関連なし	重度	重篤	該当せず	未回復
					心停止 (PEA ASYSTOLIC CARDIAC ARREST)	-	547	547	1	関連なし	重度	重篤	該当せず	回復
					肺炎 (PNEUMONIA)	15	544	544	4	関連なし	重度	重篤	投与中断(一時休薬)	死亡
					呼吸窮迫 (RESPIRATORY DISTRESS)	15	406	406	4	関連なし	重度	重篤	投与中断(一時休薬)	回復
					敗血症性ショック (SEPTIC SHOCK)	-	547	547	-	関連なし	重度	重篤	不変	未回復
					急性腎障害 (ACUTE KIDNEY INJURY)	-	546	546	-	関連なし	重度	重篤	不変	未回復
	[redacted]	女性	7[redacted]	白人	肺炎 (PNEUMONIA)	-	64	64	8	関連あるかもしれない	重度	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
					血液量増加症 (HYPERVOLEMIA)	3	2	2	-	関連あるかもしれない	重度	重篤	減量	未回復
	[redacted]	男性	8[redacted]	白人	間質性肺疾患 (WORSENING INTERSTITIAL LUNG DISEASE)	6	67	67	16	関連あるかもしれない	重度	重篤	投与中止(再投与なし)	死亡
					虚血性脳卒中 (ACUTE ISCHEMIC STROKE)	4	8	8	4	関連なし	重度	重篤	不変	回復したが後遺症あり
	[redacted]	男性	8[redacted]	白人	気腫合併肺線維症 (COMBINED PULMONARY FIBROSIS EMPHYSEMA SYNDROME)	-	763	763	1	関連なし	重度	重篤	不変	死亡
	[redacted]	男性	8[redacted]	白人	心停止 (CARDIAC ARREST)	15	219	219	1	関連なし	重度	重篤	投与中止(再投与なし)	死亡

付表 2.7.6.3-6 重度の有害事象の一覧（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	黒人またはアフリカ系アメリカ人	肺炎 (COMMUNITY ACQUIRED PNEUMONIA)	-	436	436	14	関連なし	重度	重篤	該当せず	回復
					敗血症 (SEPSIS)	-	436	436	14	関連なし	重度	重篤	該当せず	回復
					肺の悪性新生物 (LUNG CANCER)	-	523	523	16	関連なし	重度	重篤	該当せず	死亡
	[redacted]	男性	7	白人	特発性肺線維症 (IDIOPATHIC PULMONARY FIBROSIS)	4	177	177	-	関連なし	重度	重篤	投与中止 (再投与なし)	未回復
	[redacted]	男性	7	白人	鼻出血 (EPITAXIS, SEVERE)	15	684	684	4	関連なし	重度	重篤	不変	回復
					疲労 (WORSENING FATIGUE)	-	-	-	-	関連あるかもしれない	重度	非重篤	不変	未回復
					肺高血圧症 (WORSENING PULMONARY HYPERTENSION)	15	431	431	-	関連あるかもしれない	重度	非重篤	不変	未回復
	[redacted]	男性	7	白人	咳嗽 (FREQUENTLY VIOLENTLY COUGHING)	15	33	33	-	おそらく関連あり	重度	非重篤	投与中止 (再投与なし)	軽快
	[redacted]	男性	8	白人	慢性呼吸不全 (CHRONIC HYPOXEMIC RESPIRATORY FAILURE)	-	34	34	5	関連なし	重度	重篤	該当せず	死亡
	[redacted]	男性	7	黒人またはアフリカ系アメリカ人	呼吸不全 (DEATH DUE TO RESPIRATORY FAILURE)	-	550	550	1	関連なし	重度	重篤	該当せず	死亡
	[redacted]	女性	5	白人	自然気胸 (SPONTANEOUS TENSION PNEUMOTHORAX)	12	381	381	21	関連なし	重度	重篤	投与中断 (一時休薬)	回復
	[redacted]	男性	7	白人	腹痛 (ABDOMINAL PAIN)	12	415	415	2	関連なし	重度	非重篤	不変	回復
					急性呼吸不全 (ACUTE ON CHRONIC HYPOXIC RESPIRATORY FAILURE)	12	250	250	15	関連なし	重度	重篤	不変	回復
	[redacted]	男性	7	白人	呼吸困難 (DYSPNEA.)	12	31	31	1	おそらく関連あり	重度	重篤	減量	回復

付表 2.7.6.3-6 重度の有害事象の一覧（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	5	黒人またはアフリカ系アメリカ人	呼吸困難 (SHORTNESS OF BREATH)	3	1	1	-	関連あるかもしれない	重度	非重篤	投与中断 (一時休薬)	未回復
					血液量増加症 (FLUID OVEROLAD)	3	16	16	67	関連あるかもしれない	重度	重篤	不変	回復
					右室不全 (ACUTE ON CHRONIC RIGHT HEART FAILURE)	1	292	292	19	関連なし	重度	重篤	投与中止 (再投与なし)	回復
	[redacted]	女性	7	白人	急性呼吸不全 (ACUTE RESPIRATORY FAILURE)	-	216	216	108	関連なし	重度	重篤	該当せず	死亡
					心停止 (CARDIAC ARREST)	-	323	323	1	関連なし	重度	重篤	該当せず	死亡
					肺炎 (PNEUMONIA)	-	216	216	4	関連なし	重度	重篤	該当せず	回復
					肺炎 (PNEUMONIA)	-	308	308	8	関連なし	重度	重篤	該当せず	回復
					敗血症性ショック (SEPTIC SHOCK)	-	323	323	-	関連なし	重度	重篤	該当せず	未回復
					尿路感染 (ACUTE UTI)	-	323	323	-	関連なし	重度	重篤	該当せず	未回復
	[redacted]	男性	6	白人	肺高血圧症 (PROGRESSION OF PH)	9	123	123	-	関連なし	重度	非重篤	不変	未回復
	[redacted]	男性	6	アジア人	気胸 (PNEUMOTHORAX)	4	11	11	23	関連あるかもしれない	重度	重篤	投与中止 (再投与なし)	回復したが後遺症あり
					呼吸不全 (ACUTE ON CHRONIC HYPOXOXEMIC RESPIRATORY FAILURE)	4	11	11	23	関連あるかもしれない	重度	重篤	投与中止 (再投与なし)	回復したが後遺症あり
					皮下気腫 (SUBCUTANEOUS EMPHYSEMA)	4	11	11	23	関連あるかもしれない	重度	重篤	投与中止 (再投与なし)	回復
					気縦隔症 (PNEUMOMEDIASTINUM)	4	11	11	23	関連あるかもしれない	重度	重篤	投与中止 (再投与なし)	回復したが後遺症あり

付表 2.7.6.3-6 重度の有害事象の一覧（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
					肺嚢胞 (LUNG CYSTS)	4	11	11	23	関連あるかもしれない	重度	重篤	投与中止(再投与なし)	回復したが後遺症あり
その他[e]	[redacted]	女性	7[redacted]	白人	心房細動 (ATRIAL FIBRILLATION WITH RAPID VENTRICULAR RESPONSE RATE)	12	162	281	5	関連なし	重度	重篤	投与中断(一時休薬)	回復
					肺炎 (PNEUMONIA)	12	162	281	22	関連なし	重度	重篤	投与中断(一時休薬)	回復
	[redacted]	男性	7[redacted]	白人	無力症 (WEAKNESS)	9	11	74	26	関連あるかもしれない	重度	非重篤	投与中断(一時休薬)	回復
					心停止 (CARDIAC ARREST FROM VENTRICULAR FAILURE)	0	14	77	1	関連なし	重度	重篤	不変	回復
					片麻痺 (LEFT SIDED HEMIPLEGIA)	0	14	77	129	関連なし	重度	非重篤	不変	回復
					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
					尿路性敗血症 (URINARY SEPSIS)	0	72	135	21	関連なし	重度	重篤	投与中断(一時休薬)	回復

用語辞書：MedDRA/J Ver.26.0

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 LAE114 を改変

付録 2.7.6.3-1 重篤な副作用（死亡に至った副作用を含む）の叙述（安全性解析対象集団）

投与開始日からの日数は、特に断りのない限り、RIN-PH-202 試験における投与開始日からの日数とした。

被験者番号：[redacted]（鼻出血、急性腎障害、呼吸困難、血液量増加症）

RIN-PH-201 試験の投与群 ：MD-711 群
人種 ：黒人またはアフリカ系アメリカ人
性別 ：女性
年齢 ：7[redacted] 歳
間質性肺疾患の臨床分類 ：特発性間質性肺炎（特発性間質性肺炎の臨床分類：特発性肺線維症）
既往歴・合併症 ：悪心、胃食道逆流性疾患、高血圧、脂質異常症、心房細動、鼻出血、不整脈、慢性呼吸不全、慢性左室不全、慢性腎臓病、疼痛
投与期間中の併用治療 ：AMLODIPINE BESILATE、APIXABAN、ATORVASTATIN CALCIUM、AZELASTINE、CAPTOPRIL、CLONIDINE、FUROSEMIDE、HYOSCYAMINE SULFATE、LORAZEPAM、MACROGOL、MAGNESIUM SULFATE、METHYLPREDNISOLONE SODIUM SUCCINATE、OMEPRAZOLE、ONDANSETRON、OXYGEN、PARACETAMOL、PNEUMOCOCCAL VACCINE、POTASSIUM CHLORIDE、SACCHARATED IRON OXIDE、SILDENAFIL、SODIUM CHLORIDE、SOTALOL HYDROCHLORIDE、SPIRONOLACTONE、VITAMIN B12 NOS、VITAMIN D NOS、WARFARIN

経過、重篤な有害事象に対する治験責任医師／治験依頼者の見解

本被験者は、7[redacted] 歳、体重 7[redacted].9 kg の黒人女性であった。重篤な有害事象として鼻出血、急性腎障害（2 件）、呼吸困難（2 件）および血液量増加症（3 件）が発現した。

ベースラインの 6 分間歩行距離は 253 m であった。

治験薬投与 206 日目（治験薬投与後 207 日目に重篤と判断）に重篤な鼻出血が発現した。発現時における治験薬の用法・用量は、1 回 15 吸入 1 日 4 回であった。治験薬投与 206 日目に、鼻出血が発現し、救急外来を受診した。鼻焼灼術が行われた後、帰宅した。治験薬投与 207 日目に、鼻出血が持続したため入院し、治療（詳細不明）が行われた。ワルファリンも被疑薬であった。オキシメタゾリンが投与され、メロセルによる鼻腔前方パッキングも行われたものの、出血が持続した。右鼻腔の疼痛がパッキングにより増強したが、バルーンを少し外すと改善した。ワルファリンが投与中断された。白血球数は 14.7×10^3/μL、プロトロンビン時間国際標準比は 2.3、ナトリウムは 142 mEq/L、カリウムは 4.2 mEq/L、クロールは 102 mEq/L、二酸化炭素は 28 mEq/L、血液尿素窒素は 38 mg/dL、カルシウムは 9.5 mg/dL、ヘモグロビンは 10.3 g/dL（基準値：12～15 g/dL）、ヘマトクリットは 31%、血小板数は 342×10^3/μL であった。同日、硫酸マグネシウム、塩化カリウム、ポリエチレングリコール、塩化ナトリウムおよび肺炎球菌ワクチンが投与された。治験薬投与 211 日目に、プロトロンビン時間国際標準比の 1.7 未満への減少とヘモグロビンの安定を確認後、右顎動脈の塞栓術（血管塞栓術）が行われた。治験薬投与 212 日目にワルファリンの投与が再開された。同日に回復し、退院した。治験薬に対する処置は要さなかった。治験責任医師および治験依頼者により、鼻出血と治験薬との因果関係は「関連あるかもしれない」と判断された。治験責任医師により、ワルファリンも関連する可能性があると報告された。

治験薬投与 248 日目（治験薬投与 253 日目に重篤と判断）に重篤な急性腎障害（1 件目）が発現した。発現時における治験薬の用法・用量は、朝に 15 吸入を 1 回、午後および夕方に 1 回 12 吸入 1 日 3 回であった。臨床検査の結果が確認され、再検査のため治験薬投与 252 日目に来院するように指示された。クレアチニン増加およびヘモグロビン低値の精査のため入院を要した。治験薬投与 253 日目に急性腎障害のため入院した。同日のクレアチニンは 2.08 であり、少し前に metolazone が追加されたためと考えられた。利尿薬の投与は中止され、肺高血圧症を考慮して静脈内輸液は投与されず、代わりに水分を十分に経口摂取するように指示された。治験薬投与 256 日目の右心カテーテル検査では、mean RAP が 6 mmHg、酸素飽和度が 58%、右室収縮期圧が 65 mmHg、右室拡張期圧が 7 mmHg、systolic PAP が 68 mmHg、diastolic PAP が 11 mmHg および mean PAP が 34 mmHg であった。肺動脈酸素飽和度は 54%、PAWP は 8 mmHg であった。Fick 法による CO は 6.2 L/min、CI は 3.3 L/min/m^2 であり、PVR は 4.9 Wood 単位、左室収縮期圧は 140 mmHg、左室拡張期圧は 6～8 mmHg、酸素飽和度は 91%であった。治験薬投与 257 日目に回復し、退院した。治験薬に対する処置は要さなかった。治験責任医師および治験依頼者により、急性腎障害と治験薬との因果関係は「関連なし」と判断された。治験責任医師により、原疾患が関連する可能性があると報告された。

治験薬投与 350 日目（同日に重篤と判断）に重篤な呼吸困難（1 件目）が発現した。発現時における治験薬の用法・用量は、1 回 6 吸入 1 日 2 回であった。治験薬投与 350 日目に呼吸困難が発現し、救急救命室を受診し、同日入院した。治験薬投与 348 日目から治験薬が投与されておらず、治験薬投与 350 日目に投与が再開された。治験薬が投与中断されていたことから呼吸困難が増強し、入院に至った。右心不全を訴え、利尿が行われた。血圧は 123/57 mmHg であった。非再

呼吸式リザーバーマスクにより酸素 15 L/min が投与され、ソル・メドロール、ロラゼパムおよび ipratropium bromide/albuterol sulfate も投与された。治験薬投与 351 日目の胸部 X 線検査（正面像）では、両側肺門周囲における基底部優位の不均質性気腔陰影、肺水腫の可能性、ポータブル撮影装置を用いたことが原因と考えられる血管茎拡張および基礎疾患の肺高血圧症と矛盾しない肺動脈拡張が認められた。治験薬投与 353 日目において、血液尿素窒素は 28 mg/dL（基準値：7～26 mg/dL）、白血球数は 12.19×10^3/μL（基準値：4.00～11.00×10^3/μL）、ヘモグロビンは 11.6 g/dL（基準値：12.0～15.0 g/dL）、赤血球分布幅は 15.8%（基準値：9～14.5%）であった。同日に回復し、退院した。治験薬に対する処置は要さなかった。治験責任医師および治験依頼者により、呼吸困難と治験薬との因果関係は「関連なし」と判断された。治験責任医師により、重度の基礎疾患および投与不遵守が関連する可能性があると報告された。

治験薬投与 383 日目（治験薬投与 384 日目に重篤と判断）に重篤な呼吸困難（2 件目）が発現した。発現時における治験薬の用法・用量は、1 回 12 吸入 1 日 4 回であった。治験薬投与 383 日目に呼吸困難の悪化を認めた。治験薬投与 384 日目に呼吸困難のため入院した。入院前に、クレアチニンの変動に対してフロセミドが減量され、息切れの悪化を認めた。入院時の訴えは、酸素必要量の増加、労作時の浮動性めまい、起坐呼吸、発作性夜間呼吸困難、下肢腫脹、腹痛および腹部膨満であった。入院時所見は、息切れによる会話中断、呼吸音減弱、全肺野での中等度ラ音、左第 2 弓突出および 1+の両側下肢浮腫であった。入院時のクレアチニンは 1.51 であった。胸部 CT では、主肺動脈拡張、上行大動脈拡張および冠動脈石灰化を伴う中等度の心肥大に有意な変化は認められず、両側肺のすりガラス様陰影の微増および非特異的な線維化領域に重なる軽度の肺水腫の可能性が認められた。また、PAH による軽度のモザイク状減衰／すりガラス様陰影、うっ血性心不全に関連すると考えられる微量の右胸水および持続性の肺静脈うっ血ならびに右下葉の上-下葉区における局所的コンソリデーションの持続も認められた。原発性気管腫瘍も確認されたが、外観は軽度の右心横隔膜アデノパシーのようであり、約 1 年 9 ヵ月前の所見とも類似していることから、悪性よりも良性の可能性が高いと考えられた。肝内胆管拡張症に変化はなく、左葉で最大であった。フロセミドの静脈内投与およびスピロノラクトンによる積極的利尿が行われた。心臓超音波検査では、重度の肺動脈圧上昇が認められ、130 mmHg（以前は 70 mmHg）であった。シルデナフィルが追加された。クレアチニンへの利尿の影響は慎重に観察され、適宜投与量が調節された。過容量から回復した。治験薬投与 387 日目に回復し、退院した。治験薬に対する処置は要さなかった。治験責任医師および治験依頼者により、呼吸困難と治験薬との因果関係は「関連なし」と判断された。治験責任医師により、原疾患が関連する可能性があると報告された。

治験薬投与 585 日目（治験薬投与 586 日目に重篤と判断）に重篤な血液量増加症（1 件目）が発現した。発現時における治験薬の用法・用量は、1 回 12 吸入 1 日 4 回であった。治験薬投与 585 日目に血液量増加症の症状が発現し始めた。治験薬投与 586 日目に、呼吸困難が悪化したため救急救命室を受診し、血液量増加症のため入院した。入院時の静脈血液ガスは 7.35/47/37（測定項目不明）および BNP は 2957 であった。ベースライン時の酸素必要量は 3～6 L/min であった。診察では、心拍数は規則的であり、第 1 音、第 2 音、肺動脈成分（2P）の亢進および+1 の両側性浮腫が認められた。臨床検査では、白血球数が 15.9、血液尿素窒素が 44、クレアチニンが 2.01 およびプロトロンビン時間国際標準比が 1.0 であった。心臓超音波検査の結果は先月と同様であった。胸部 CT の所見は、血液量増加症と一致した。水分排泄および毎日の体重の観察ならびにナトリウムおよび水分の制限が行われた。利尿促進のためフロセミドが増量された。入院中の心電図検査では、心室性期外収縮は認められず、トロポニンは陰性であったものの、動悸および右腕に放散する疼痛を伴う心室性頻脈が認められた。心房細動に対し、ソタロールが投与された。D ダイマーおよびインフルエンザ迅速検査の結果は陰性であった。高カリウム血症の可能性が懸念され、スピロノラクトンが投与中止された。治験薬投与 589 日目に回復し、退院した。治験薬に対する処置は要さなかった。治験責任医師および治験依頼者により、血液量増加症と治験薬との因果関係は「関連なし」と判断された。治験責任医師により、原疾患が関連する可能性があると報告された。

治験薬投与 613 日目（同日に重篤と判断）に重篤な急性腎障害（2 件目）および血液量増加症（2 件目）が発現した。発現時における治験薬の用法・用量は、1 回 12 吸入 1 日 4 回であった。治験薬投与 613 日目に、血液量増加症および急性腎障害のため救急救命室を受診し、入院した。診察では、両側性の呼吸音減弱および 2+の圧痕浮腫が認められた。臨床検査では、BNP 増加が認められ 1661.0 pg/mL（基準値：0～100 pg/mL）であり、クレアチニンは 2.02 mg/dL（基準値：0.4～1.00 mg/dL）、カリウムは 3.1 mmol/L（基準値：3.5～5.1 mmol/L）、血液尿素窒素は 45 mg/dL（基準値：7～25 mg/dL）、二酸化炭素は 35 mmol/L（基準値：21～30 mmol/L）、推定糸球体濾過量は 29 mL/min（基準値：60 mL/min 超）であった。胸部 X 線検査では、肺高血圧症と一致する心陰影および肺動脈の拡大が認められた。両側全肺野の粒状影および間質性陰影は安定しており、間質線維化または瘢痕を反映していると考えられた。自宅ではフロセミドを内服していた。入院中にフロセミドの静脈内投与が開始された。重炭酸塩濃度が 39 mmol/L に増加し、アセタゾラミドが 2 回投与され、下降傾向に転じた。体温は 100.8°F であり、胸部 X 線検査では、両側肺における混合性の間質性陰影の拡大が認められ、肺水腫の悪化が考えられたため、肺炎を疑い治療が行われた。セフトリアキソンが 2 回投与された。入院中に、クレアチニンはベースラインの 1.5～1.7 まで減少した。退院当日の朝、本被験者は、右下肢が左下肢よりもむくんでいるように見えると訴えた。右下肢超音波ドプラ法で深部静脈血栓症が除外された。軽度の右ふくらはぎ皮下浮腫が認められた。自宅でのフロセミドは 80 mg の 1 日 2 回に増量され、ワルファリンも調節された。治験薬投与 618 日目に回復し、退院した。治験薬に対する処置は要さなかった。治験責任医師および治験依頼者により、急性腎障害および血液量増加症と治験薬との因果関係は「関連なし」と判断された。治験責任医師により、原疾患および合併症が関連する可能性があると報告された。

治験薬投与 707 日目（治験薬投与 708 日目に重篤と判断）に重篤な血液量増加症（3 件目）が発現した。発現時における治験薬の用法・用量は、1 回 12 吸入 1 日 4 回であった。治験薬投与 707 日目に血液量増加症の症状が指摘され、治験薬投与 708 日目に肺水腫に伴う急性低酸素血症性呼吸不全のため入院した。呼吸困難の増強および酸素必要量の増加を

認め、過去 2 日間にわたって両側下肢浮腫および浮動性めまいが悪化していた。胸部 X 線検査（正面像）では、肺について、亜区域性無気肺との関連が考えられる右肺底部不均等陰影を伴う少量から中等量の右胸水が認められたものの、安定していた。胸膜における少量から中等量の右胸水ならびに心臓および縦隔も安定していた。骨および軟部組織の局所構造も安定していた。心電図検査では、正常洞調律であり、心室期外収縮二連発、右軸偏位および境界型異常 T 波が認められた。また、入院の約 3 週間前の所見と比較したところ、異所性興奮について、心室期外収縮、第 1 度伝導異常、正常 ST 部分および非特異的 T 波が認められた。臨床検査では、単球数（絶対値）が $0.60\times10^3/\mu L$（基準値：0～$0.80\times10^3/\mu L$）、アニオンギャップが 10（基準値：3～12）、プロトロンビン時間国際標準比が 1.4（高値）（基準値：0.8～1.2）、アラニンアミノトランスフェラーゼが 4 U/L（低値）（基準値：7～56 U/L）、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼが 13 U/L（基準値：7～40 U/L）、アルブミンが 3.7 g/dL（基準値：3.5～5.0 g/dL）、アルカリホスファターゼが 43 U/L（基準値：25～110 U/L）、ビリルビンが 1.0 mg/dL（基準値：0.3～1.2 mg/dL）、カルシウムが 9.5 mg/dL（基準値：8.5～10.6 mg/dL）、クロールが 100 mmol/L（基準値：98～110 mmol/L）、クレアチニンが 1.81 mg/dL（高値）（基準値：0.4～1.0 mg/dL）、血糖が 84 mg/dL（基準値：70～100 mg/dL）、マグネシウムが 2.0 mg/dL（基準値：1.6～2.6 mg/dL）、カリウムが 3.6 mmol/L（基準値：3.5～5.1 mmol/L）、ナトリウムが 142 mmol/L（基準値：37～147 mmol/L）、血液尿素窒素が 32 mg/dL（高値）（基準値：7～25 mg/dL）、BNP が 2389 pg/mL（高値）（基準値：0～100 pg/mL）、二酸化炭素が 32 mmol/L（高値）（基準値：21～30 mmol/L）、推定糸球体濾過量（非アフリカ系アメリカ人女性の算定式）が 27 $mL/min/m^2$（低値）（基準値下限：60 $mL/min/m^2$）、推定糸球体濾過量（アフリカ系アメリカ人女性の算定式）が 33 $mL/min/m^2$（低値）（基準値下限：60 $mL/min/m^2$）、ヘモグロビンが 12.2 g/dL（基準値：12～15 g/dL）、リンパ球数が 17%（低値）（基準値：24～44%）、単球数が 9%（基準値：4～12%）および総蛋白が 6.2 g/dL（基準値：6.0～8.0 g/dL）であった。肺高血圧症および非代償性心不全に関連すると考えられる右肺水腫を伴う急性低酸素血症性呼吸不全のため医療センターへ転院した。フロセミドが静脈内投与されていたものの、過剰分の正味排泄量が目標の 2～3 L を下回ったため、投与量が数回調節された。1 年前に体重が減少しており、入院により 1[redacted]1 ポンドから 1[redacted]0 ポンドまで減少した。依然として、呼吸困難を一晩中認める状況であった。フロセミドが投与されず、臨床的に改善したにもかかわらず、胸部 X 線検査で右胸水が認められていた。利尿が行われるとクレアチニンが増加し、2.05 と高値であったため、フロセミドが 1 日投与中断された。その後、フロセミドおよびスピロノラクトンの投与が再開された。また、胸腔穿刺が行われ、700 mL の漿液血液状排液が行われた。処置のため、アピキサバンが投与中断された。クレアチニンも低下した。治験薬投与 715 日目に回復し、退院した。治験薬に対する処置は要さなかった。治験責任医師および治験依頼者により、血液量増加症と治験薬との因果関係は「関連なし」と判断された。治験責任医師により、合併症が関連する可能性があると報告された。

関連する非重篤な有害事象として、上気道感染（治験薬投与 175 日目に発現）、鼓腸および筋痙縮（治験薬投与 179 日目に発現）ならびに下痢（治験薬投与 367 日目に発現）が認められた。上気道感染および鼓腸と治験薬との因果関係は「関連あるかもしれない」、筋痙縮および下痢と治験薬との因果関係は「おそらく関連あり」と判断された。いずれの事象も治験薬に対する処置は要さなかった。上気道感染は治験薬投与 177 日目、下痢は治験薬投与 367 日目に回復した。鼓腸の転帰は回復したが後遺症あり、筋痙縮の転帰は未回復であった。

治験薬投与 745 日目に本治験を完了した。

被験者番号：[redacted]（急性呼吸不全、脳血管発作）

RIN-PH-201 試験の投与群 ：MD-711 群
人種 ：白人
性別 ：男性
年齢 ：7[redacted] 歳
間質性肺疾患の臨床分類 ：気腫合併肺線維症
既往歴・合併症 ：ステント留置、冠動脈疾患、甲状腺機能低下症、高血圧、脂質異常症、心筋梗塞、腎結石症、大動脈瘤、糖尿病、動脈瘤、脳血管発作、白内障手術、副鼻腔うっ血、扁桃摘出
投与期間中の併用治療 ：ACETYLSALICYLIC ACID、AMLODIPINE、ATORVASTATIN、AZITHROMYCIN、BISMUTH SUBSALICYLATE 、 CALCIUM CARBONATE 、 CALCIUM CHLORIDE; POTASSIUM CHLORIDE; SODIUM LACTATE、CEFALEXIN SODIUM、CEFTRIAXONE、CIPROFLOXACIN、CLOPIDOGREL、DILTIAZEM、ENOXAPARIN、EUCALYPTUS GLOBULUS OIL; MENTHOL、FAMOTIDINE 、 FUROSEMIDE 、 IPRATROPIUM BROMIDE 、 IPRATROPIUM BROMIDE; SALBUTAMOL SULFATE、LEVOFLOXACIN、LEVOTHYROXINE、LISINOPRIL、MAGNESIUM OXIDE 、 MAGNESIUM SULFATE 、 METFORMIN 、 METHYLPREDNISOLONE SODIUM SUCCINATE、METOPROLOL、OLODATEROL HYDROCHLORIDE; TIOTROPIUM BROMIDE MONOHYDRATE、OMEPRAZOLE、OXYGEN、PARACETAMOL、PECTIN、PIPERACILLIN SODIUM; TAZOBACTAM SODIUM 、 PREDNISONE 、 PROTEIN 、 SALBUTAMOL 、 SALBUTAMOL SULFATE 、 SILDENAFIL 、 SULFAMETHOXAZOLE; TRIMETHOPRIM 、 TAMSULOSIN、VIRAL VACCINES

経過、重篤な有害事象に対する治験責任医師／治験依頼者の見解

本被験者は、7[redacted] 歳、体重 6[redacted].8 kg の白人男性であった。重篤な有害事象として急性呼吸不全（3 件）および脳血管発作が発現した。

ベースラインの 6 分間歩行距離は 184 m であった。

治験薬投与 104 日目（治験薬投与 113 日目に重篤と判断）に重篤な急性呼吸不全（1 件目）が発現した。発現時における治験薬の用法・用量は、1 回 12 吸入 1 日 4 回であった。治験薬投与 113 日目に、慢性低酸素血症性呼吸不全の急性増悪のため入院した。自宅での酸素は、ベースラインの 6 L/min から 8～9 L/min に増量されたにもかかわらず、酸素飽和度が 60～70%台の低酸素症が持続した。また、肺線維症に伴う重度の第 3 群肺高血圧症に対する吸入療法で、咳嗽が増加した。有意な所見として、酸素 8 L/min 投与下での SpO_2 が 80%であり、酸素飽和度を正常レベルで維持するため、Ventimask により FiO_2 50%の酸素を要したものの、発熱は認められず、血行動態は安定していた。臨床検査では、白血球数が 11.5×10^9/L（高値）（基準値：4.5～11.0×10^9/L）と軽度に増加したままであったものの、特記すべき所見はほとんどなかった。胸部 X 線検査では、コンソリデーションの徴候は認められなかった。吸入療法による咳嗽を除き、局所的な症状はほとんど認められなかった。病因は比較的不明であったものの、感染（ウイルス性上気道感染の可能性があり、細菌性の可能性は低い）および NT-proBNP の 2000～3000 pg/mL から 5560 pg/mL（高値）（基準値：0.0～852 pg/mL）への増加を伴う重度の肺高血圧症による容量過負荷が鑑別された。検査で認められた容量過負荷の所見はごくわずかであったものの、シルデナフィルを投与していなかったことによって原疾患が進行したようであった。治験薬投与 114 日目の臨床検査では、トロポニン I が 0.046 ng/mL（高値）（基準値：0～0.034 ng/mL 未満）であった。また、初期乳酸が 4.0 mmol/L まで増加していたものの、フロセミドの静脈内投与後に 2.9 mmol/L（高値）（基準値：0.5～1.8 mmol/L）まで改善したことから、乳酸は、実質 1 L の排泄および容量過負荷に関連していたことが示唆された。広径の鼻カニューレによる酸素は、一晩でベースラインの 6 L/min に減量された。吸入療法による咳嗽を除き、局所的な症状はほとんど認められなかった。症状悪化はウイルスによる可能性が考えられたものの、RS ウイルスおよび A/B 型インフルエンザ検査の結果は陰性であった。入院中も在宅時と同様に、治験薬および他の吸入薬が継続投与された。胸部 X 線検査では、肺の膨張が認められた。また、両側全肺野におけるびまん性の粗大な間質性肺紋理が再び認められたが、以前と比較して著しい外観変化は認められなかった。新たなコンソリデーションは局所的にも認められず、心縦隔陰影に変化はなく、胸水および気胸も認められなかった。上腹部および骨構造に異常は認められなかった。びまん性の粗大な間質性肺紋理に変化は認められず、既往歴、慢性肺疾患または肺線維症と一致していた。治験薬投与 115 日目に回復し、退院した。治験責任医師および治験依頼者により、急性呼吸不全と治験薬との因果関係は「関連なし」と判断された。治験責任医師により、原疾患が関連する可能性があると報告された。

治験薬投与 508 日目（同日に重篤と判断）に重篤な脳血管発作が発現した。発現時における治験薬の用法・用量は、1 回 9 吸入 1 日 4 回であった。右後頭葉に急性脳卒中が発現した。自宅での酸素投与量は 4～12 L/min であった。本治験参加の約 6 年前に PCI も実施されていた。視覚障害を認め、右後頭葉に急性脳卒中が発現したことが判明した。発現当日の朝までは健康状態に異変はなかった。本被験者によると、午前 7 時 30 分頃に起床し、テレビでニュースを見始めたところ、両眼の左下視野に盲点があることを自覚した。他の随伴症状は認めなかった。複視、発語障害、局所的脱力および錯感覚は認めなかった。浮動性めまいも認めなかったものの、治験薬の副作用である時折の悪心および嘔吐のため入院し

た。胸痛、息切れ、動悸、発熱、悪寒、咳嗽、咽喉痛および排尿困難は認めなかった。眼科を受診し、評価が行われた。左同名性半盲および脳卒中が懸念され、救急外来の受診が勧められた。救急外来で頭部 CT が行われ、右後頭葉に亜急性期の脳梗塞が認められた。中等度から重度の慢性白質微小血管虚血性変化が認められ、右前頭葉および左小脳においても小さな梗塞が認められた。造影剤を用いた頭頚部血管造影 CT では、明らかな頭蓋内大血管閉塞は認められず、近位右内頚動脈の閉塞および中等度狭窄の可能性を示す遠位右後大脳動脈の血流減少ならびにアテローム性動脈硬化による近位左内頚動脈の軽度狭窄が認められた。また、右後頭葉に急性脳卒中が確認された。重度で肺尖部優位の小葉中心性肺気腫、軽度で肺尖部優位の散在性肺実質性瘢痕、胸部大動脈における中等度のアテローム性動脈硬化および上行大動脈における 1.2 cm の穿通性潰瘍も認められた。心電図検査では、正常駆出率、90 で正常洞調律であり、洞性不整脈、左房拡大の可能性、右軸偏位および右室肥大の可能性が認められた。非特異的 ST-T 異常については、下壁誘導で T 波逆転が認められた。心筋マーカーの高感度トロポニンは 10 であった。血清中白血球数は増加し、18.8 であった。発現時期の観点から、組織プラスミノゲン活性化因子の適応ではなかった。アセチルサリチル酸が最大用量で投与された。右後頭葉の急性期脳卒中による明らかな左同名性 4 分の 1 盲を認め、CT での異常所見とも合致していた。テレメトリ―による経過観察および頻回の神経学的検査のため入院し、抗血小板療法が継続され、脳の核磁気共鳴画像検査および心臓超音波検査が指示された。入院時点では、理学療法、作業療法および言語療法を要さなかった。許容可能なレベルの高血圧を認めた。慢性閉塞性肺疾患、肺高血圧症および慢性低酸素血症は臨床的に安定しており、呼吸状態の急性変化も認められなかった。シルデナフィルおよび治験薬は酸素とともに継続投与された。冠動脈疾患のため、血圧が著しく上昇した。許容可能な高血圧が持続し、血圧降下剤は投与されていなかった。収縮期血圧が 180 mmHg を超えた場合は治療が行われた。慢性腎臓病については、クレアチニンがベースラインから改善し、経過観察が継続され、腎毒素による障害が回避された。2 型糖尿病については、入院中はメトホルミンが中止され、血糖が Accu-Cheks を用いて観察され、必要に応じてインスリンが投与された。甲状腺機能低下症に対し、レボチロキシンが継続投与された。白血球増加症の原因は不明であった。ステロイドは最近投与されていなかった。また、感染症状も認められなかった。深部静脈血栓症予防のため静脈圧迫装置が使用された。全身所見では、頭、眼および耳鼻咽喉について、咽喉痛、強膜黄疸および頸静脈拡張は認められず、粘膜は湿性であり、左右眼の視力喪失が認められた。心血管系については、慢性労作性呼吸困難が認められ、胸痛は認められなかった。呼吸器系については、両側肺底部に断続性ラ音が認められ、咳嗽および息切れは認められなかった。神経系については、浮動性めまいは認められず、局所的脱力、頭部ふらふら感および脱力は認められなかった。同日に回復したが後遺症があった。翌日に安定した容体で退院した。退院当日のポータブル撮影装置を用いた胸部 X 線検査では、気胸および胸水は認められなかった。上肺野がやや優位の末梢部線維化および広範性の気腫性変化が認められた。局所的コンソリデーションの新たな出現または悪化は認められなかった。心縦隔陰影に異常は認められなかった。骨および軟部組織の急性異常は認められなかった。また、造影剤の投与下および非投与下で脳の核磁気共鳴画像検査では、右後頭葉内側部を含む右後大脳動脈の支配領域での急性梗塞が認められ、右視床梗塞によって対側の限局的しびれ感が生じた可能性が高いと考えられた。右後頭葉梗塞部では少量の出血が、右円蓋部、左小脳および左放線冠後部では慢性梗塞が、前頭頭頂の白質では軽度から中等度の慢性虚血性変化が認められた。頚部およびウィリス輪の血管造影 CT では、拡張や大血管閉塞などの急性血管病変は認められなかった。頚動脈の分岐部およびサイフォン部では血行動態的に重大な狭窄を伴わないアテローム性動脈硬化が、椎骨動脈では比較的軽度のアテローム性動脈硬化が認められ、大動脈アテローム硬化症および大動脈弓の前縁に沿った 1.2×0.8 cm の小さな貫通性潰瘍も認められた。広範性の上葉肺気腫も認められていた。評価および管理を継続するため、急性期に二晩未満の経過観察を要した。神経科医により評価され、アセチルサリチル酸およびクロピドグレルを 3 ヵ月間投与後、クロピドグレルが無期限で継続投与され、DAPT 実施中はファモチジンが投与される方針とされた。一時的に Zio パッチが装着された。入院時投薬は、クロピドグレル、アセチルサリチル酸およびファモチジンであり、退院時投薬は、クロピドグレルおよびファモチジンが含まれた。治験薬に対する処置は要さなかった。治験責任医師により、脳血管発作と治験薬との因果関係は「関連あるかもしれない」と判断された。また、原疾患および合併症も関連する可能性があると報告された。

治験薬投与 658 日目（治験薬投与 659 日目に重篤と判断）に重篤な急性呼吸不全（2 件目）が発現した。発現時における治験薬の用法・用量は、1 回 9 吸入 1 日 4 回であった。治験薬投与 659 日目に急性呼吸不全のため入院した。鼻カニューレによる酸素 10 L/min 投与下での酸素飽和度は 66%であった。非再呼吸式リザーバーマスクにより酸素が 15 L/min で投与され、酸素飽和度は 82%に上昇した。最小労作でも激しい息切れが持続し、労作時酸素飽和度は 70～80%台まで低下した。血糖は 227 であった。収縮期血圧は 100 mmHg 前後であった。頻脈、頻呼吸および口唇チアノーゼを認めた。挿管の既往はなく、本被験者は挿管を希望しなかった。発熱、悪寒および疲労を認めず、病人との接触もなかった。腹痛および胸痛も認めなかった。話すときに間が空くものの、注意力および見当識があり、文章を最後まで話すことができた。胸部 X 線検査では、重度の線維症／間質性肺疾患が認められた。動脈血液ガス分析の結果は 7.44/34/128（測定項目不明）であった。臨床検査では、クレアチニンが 1.71 mg/dL（基準値：0.67～1.20 mg/dL）、乳酸が 4.8 mmol/L（基準値：0.5～2.0 mmol/L）、動脈血 pH が 7.441（基準値：7.350～7.450）、血液尿素窒素が 31 mg/dL（基準値：7～25 mg/dL）、BNP が 544 pg/mL（基準値：0～100 pg/mL）、$PaCO_2$ が 34.0 mmHg（基準値：35.0～45.0 mmHg）、PaO_2 が 128.7 mmHg（基準値：80.0～100.0 mmHg）、トロポニン I が 0.03 ng/L 未満（基準値：0.05 ng/L 未満）および白血球数が $11.5\times10^3/\mu L$（基準値：$3.6\sim11.2\times10^3/\mu L$）であった。COVID-19 およびインフルエンザ検査の結果は陰性であった。非再呼吸式リザーバーマスクによる酸素 15 L/min 投与下での酸素飽和度は 85～88%で維持されていた。高流量用鼻カニューレまたは BiPAP の人工呼吸器が装着された。メチルプレドニゾロンが投与された。加温高流量投与（100%酸素、30 L/min）に変更され、酸素飽和度は大きく改善し、最終的には 70%酸素の 30 L/min 投与で酸素飽和度が十分維持された。臨床検査では、トロポニンは

陰性（1.59 から 1.71 へとわずかに増加）であり、血液尿素窒素／クレアチニン比は 33/1.7 であった。低酸素症の悪化は、原疾患である間質性肺疾患の進行および重度の PAH に続発した可能性が高いと考えられた。入院中の治療方針は、利尿の継続、経験的抗生物質の追加および prednisone の漸減投与とされた。PAH に対し、自宅と同様にシルデナフィルおよび治験薬が継続投与された。ソル・メドロールが投与され、prednisone 経口剤が 6 日間漸減投与された。高流量用鼻カニューレにより、70%酸素が自宅と同様に 10 L/min で投与された。治験薬投与 663 日目に回復し、退院した。退院時の胸部聴診では両側ともに異常はなく、呼吸も正常であった。苦痛はなく、安定している様子であり、訴えもなかった。バイタルサインは、酸素飽和度が 92%、呼吸数が 22 回／分、血圧が 99/60 mmHg、体温が 36.4°C および脈拍数が 71 回／分であった。治験薬に対する処置は要さなかった。治験責任医師により、急性呼吸不全と治験薬との因果関係は「関連あるかもしれない」と判断された。また、原疾患も関連する可能性があると報告された。

治験薬投与 684 日目（同日に重篤と判断）に重篤な急性呼吸不全（3 件目）が発現した。発現時における治験薬の用法・用量は、1 回 9 吸入 1 日 4 回であった。治験薬投与 684 日目に、車道で転倒、もしくは失神した可能性があったため、救急救命室を受診した。息切れが多少増強し、酸素飽和度が低値であった。初期の酸素飽和度は 60%台と低酸素状態であり、救急救命室到着時には呼吸窮迫および錯乱状態であったため、入院した。バイタルサインは、血圧が 134/79 mmHg、脈拍数が 101 回／分および呼吸数が 20 回／分であった。診察では、両側肺底部の呼吸音減弱および両側肺の低音性連続性ラ音が認められた。外傷の所見は認められなかった。初期の胸部 X 線検査では、陰影の疑いが認められた。臨床検査では、BNP が 406 pg/mL（基準値：0～100 pg/mL）、二酸化炭素が 22 mmol/L（基準値：21～31 mmol/L）、$PaCO_2$ が 32.1 mmHg（基準値：35～45 mmHg）、PaO_2 が 81.6 mmHg（基準値：80～100 mmHg）、動脈血重炭酸塩が 20.6 mmol/L（基準値：22～26 mmol/L）および SaO_2 が 96.3%（基準値：97～100%）であった。COVID-19 ならびに A/B 型インフルエンザ検査の結果はいずれも陰性であった。胸部 X 線検査では、肺気量の増加および慢性の両側性網状陰影が認められ、炎症および感染が合併した可能性のある散在性の不明瞭な陰影も認められた。心電図検査では、異常伝導による心房性期外収縮を伴う洞性頻脈、左房拡大の可能性、右軸偏位、右室肥大および非特異的 ST 異常が認められた。入院中にステロイド療法が開始された。慢性閉塞性肺疾患増悪の可能性に対して albuterol sulfate 噴霧液による気管支拡張療法が行われ、BiPAP の人工呼吸器による酸素投与が開始された。また、慢性閉塞性肺疾患に対し、マグネシウムおよびメチルプレドニゾロンが積極的に静脈内投与された。敗血症に対し、プロトコル通り静脈内輸液および抗生物質（タゾバクタム／ピペラシリン）が静脈内投与された。肺炎の疑いに対し、アジスロマイシン、セフトリアキソンおよびメチルプレドニゾロンコハク酸エステルナトリウムが静脈内投与された。Prednisone が経口投与に変更された。乳酸の増加に対して乳酸リンゲル液がボーラス投与され、乳酸の増加を再確認後、1 L 追加投与された。急性心筋梗塞は認められず、トロポニンは正常であった。その後、高流量用鼻カニューレによる酸素投与および非再呼吸式リザーバーマスクによる 15 L/min の高流量酸素投与に移行した。治療の結果、症状が大きく改善した。呼吸窮迫は回復した。治験薬投与 689 日目に回復し、退院した。治験薬に対する処置は要さなかった。治験責任医師および治験依頼者により、急性呼吸不全と治験薬との因果関係は「関連なし」と判断された。治験責任医師により容量過負荷および非代償性心不全が関連する可能性があると報告された。

関連する非重篤な有害事象として、咳嗽（RIN-PH-201 試験から持続）、食欲減退（RIN-PH-201 試験の投与開始前に発現）、口腔咽頭痛（治験薬投与初日に発現）、潮紅（治験薬投与 66 日目に発現）、嘔吐（治験薬投与 161 日目に発現）、浮動性めまい（治験薬投与 176 日目に発現）および 4 分の 1 盲（治験薬投与 508 日目に発現）が認められた。咳嗽と治験薬との因果関係は「おそらく関連あり」、食欲減退、口腔咽頭痛、潮紅、嘔吐、浮動性めまいおよび 4 分の 1 盲と治験薬との因果関係はいずれも「関連あるかもしれない」と判断された。いずれの事象も治験薬に対する処置は要さなかった。咳嗽に対しメントールおよび pectin、口腔咽頭痛に対しメントールが投与された。口腔咽頭痛は治験薬投与初日、潮紅は治験薬投与 67 日目、浮動性めまいは治験薬投与 176 日目に回復した。咳嗽、嘔吐および 4 分の 1 盲の転帰はいずれも未回復、食欲減退の転帰は軽快であった。

治験依頼者による治験全体の終了のため、治験薬投与 742 日目に治験中止された。

被験者番号：[redacted]（呼吸困難）

RIN-PH-201 試験の投与群 ：MD-711 群
人種 ：白人
性別 ：男性
年齢 ：6[redacted] 歳
間質性肺疾患の臨床分類 ：慢性過敏性肺炎
既往歴・合併症 ：睡眠時無呼吸症候群、慢性閉塞性肺疾患
投与期間中の併用治療 ：AMLODIPINE BESILATE、ASCORBIC ACID; RETINOL; TOCOPHEROL、COLECALCIFEROL、FLUTICASONE FUROATE; VILANTEROL TRIFENATATE 、 IPRATROPIUM BROMIDE; SALBUTAMOL SULFATE、MELATONIN、MONTELUKAST SODIUM、NICOTINAMIDE、NYSTATIN、OXYGEN、PARACETAMOL、PREDNISONE、SALBUTAMOL、SALBUTAMOL SULFATE

経過、重篤な有害事象に対する治験責任医師／治験依頼者の見解

本被験者は、6[redacted] 歳、体重 7[redacted].0 kg の白人男性であった。重篤な有害事象として呼吸困難が発現した。本事象に対し、治験薬が投与中止された。

ベースラインの 6 分間歩行距離は 419 m であった。

治験薬投与 44 日目（治験薬投与 55 日目に重篤と判断）に重篤な呼吸困難が発現した。発現時における治験薬の用法・用量は、午前中に 1 回 10 吸入を 2 回および夕方以降に 1 回 11 吸入を 2 回であった。治験薬投与 46 日目に、ガス性疼痛、息切れおよび血圧上昇を訴えた。治験薬の 1 回投与量は 10 吸入に減量された。治験薬投与 49 日目に、息切れの悪化および血圧上昇の持続を訴え、体調不良も懸念された。治験薬の 1 回投与量は 9 吸入に減量された。治験薬投与 52 日目に、息切れの持続およびふくらはぎ痛を認めたため、救急外来を受診した。検査の結果、問題は認められなかった。治験薬投与 53 日目に負荷試験を実施し、問題は認められなかった。アムロジピンの投与が開始された。治験薬投与 55 日目に、息切れの悪化およびふくらはぎ痛の持続を認めたため入院した。同日、治験薬の 1 回投与量は 6 吸入に減量された。治験薬投与 56 日目に、フルチカゾンおよび Prednisone が投与された。治験薬投与 61 日目の胸部造影 CT では、肺の気腫性変化および肺底部の依存性変化が認められた。肺動脈瘤および肺塞栓症の所見は認められなかった。安定した容体で退院し、酸素 3～4 L/min 投与下で歩行可能であった。呼吸困難に対し、治験薬投与 64 日目に治験薬が投与中止された。呼吸困難は治験薬投与 66 日目に回復した。治験責任医師および治験依頼者により、呼吸困難と治験薬との因果関係は「関連あるかもしれない」と判断された。その他の関連については報告されなかった。

関連する非重篤な有害事象として、下痢（治験薬投与 2 日目に発現）、咳嗽（治験薬投与 15 日目に発現）、眼球乾燥症（治験薬投与 27 日目に発現）、血圧上昇および鼓腸（治験薬投与 44 日目に発現）ならびに四肢痛（治験薬投与 52 日目に発現）が認められた。咳嗽と治験薬との因果関係は「おそらく関連あり」、下痢、眼球乾燥症、血圧上昇、鼓腸および四肢痛と治験薬との因果関係はいずれも「関連あるかもしれない」と判断された。咳嗽、血圧上昇および鼓腸に対して治験薬が減量されたものの、その他の事象はいずれも治験薬に対する処置を要さなかった。血圧上昇に対し、アムロジピンが投与された。下痢は治験薬投与 5 日目、咳嗽は治験薬投与 25 日目に回復した。眼球乾燥症、血圧上昇、鼓腸および四肢痛の転帰はいずれも未回復であった。

重篤な呼吸困難を理由に、治験薬投与 75 日目に治験中止された。

被験者番号：[redacted]

（慢性胃炎、胸痛、食道潰瘍、痔出血、クロストリジウム・ディフィシレ感染）

RIN-PH-201 試験の投与群 ：MD-711 群
人種 ：白人
性別 ：女性
年齢 ：9[redacted] 歳
間質性肺疾患の臨床分類 ：特発性間質性肺炎（特発性間質性肺炎の臨床分類：特発性肺線維症）
既往歴・合併症 ：うっ血性心不全、アレルギー性鼻炎、カルチノイド腫瘍、プロラクチン産生性下垂体腫瘍、滑液嚢腫、冠動脈疾患、関節炎、気管気管支炎、急性腎障害、憩室炎、甲状腺腫、甲状腺障害、高血圧、高脂血症、骨減少症、子宮摘出、心房細動、睡眠時無呼吸症候群、胆嚢切除、痛風、尿失禁、肺炎、肺気腫、肺切除、皮膚生検、不安定狭心症、末梢性浮腫、慢性呼吸不全、慢性左室不全、扁平上皮癌
投与期間中の併用治療 ：AMLODIPINE、AMOXICILLIN、APIXABAN、ATORVASTATIN CALCIUM、BUDESONIDE、CEFALEXIN SODIUM、CLINDAMYCIN、COLCHICINE、DIGOXIN、DOFETILIDE、FUROSEMIDE、INFLUENZA VACCINE、ISOSORBIDE MONONITRATE、LORATADINE、MACROGOL 3350、METRONIDAZOLE、OXYGEN、PANTOPRAZOLE、PARACETAMOL、POLYCARBOPHIL CALCIUM、POTASSIUM CHLORIDE、SALBUTAMOL、SALBUTAMOL SULFATE、SIMETICONE、SODIUM CHLORIDE、SPIRONOLACTONE、SUCRALFATE、VANCOMYCIN

経過、重篤な有害事象に対する治験責任医師／治験依頼者の見解

本被験者は、9[redacted] 歳、体重 6[redacted].3 kg の白人女性であった。重篤な有害事象として、慢性胃炎、胸痛、食道潰瘍、痔出血およびクロストリジウム・ディフィシレ感染が発現した。非重篤な有害事象としてうっ血性心不全、肺炎および呼吸困難が発現し、これらの事象に対し治験薬が投与中止された。

ベースラインの 6 分間歩行距離は 176 m であった。

治験薬投与 38 日目（治験薬投与 40 日目に重篤と判断）に重篤な慢性胃炎および胸痛が発現した。発現時における治験薬の用法・用量は、1 回 13 吸入 1 日 4 回であった。治験薬投与 40 日目（同日に重篤と判断）に重篤な食道潰瘍が発現した。発現時における治験薬の用法・用量は、1 回 14 吸入 1 日 4 回であった。治験薬投与 40 日目に、食道潰瘍および慢性胃炎のため入院した。トロポニンの連続測定値はいずれも陰性であり、NT-proBNP は 4731 pg/mL（基準値 : 0～450 pg/mL）であった。腹部 X 線検査では、非閉塞性・非拡張性の腸内ガスおよびガスによる胃拡張が認められた。胃炎および軽度の食道潰瘍に対し、pantoprazole の投与が開始された。食道の単一造影検査では、老人性食道で見られるような非蠕動性収縮を伴う食道運動異常が認められた。食道は正常であったものの、わずかに拡張していた。三次性で非蠕動性収縮を伴う食道運動異常が認められた。低濃度バリウムを数回嚥下した後、バリウムは 1 分間以上食道の中部および遠位部で認められたものの、最終的に胃食道接合部を通過した。胃食道接合部の位置は正常であった。経胸壁超音波ドプラ法では、左室壁厚、壁運動、収縮機能および拡張機能は正常であった。軽度の求心性左室肥大が認められ、駆出率は 55%であった。心室中隔の扁平化が認められ、右室圧過負荷の所見と一致していた。中等度から重度の右室拡張、境界域右心肥大および中等度から重度の右室収縮機能低下が認められた。僧帽弁の構造および機能は正常であった。軽度から中等度の三尖弁逆流が認められた。右室収縮期圧は 103 mmHg であった。重度の肺高血圧症が認められた。心嚢液貯留は認められなかった。検査結果は非定型胸痛の所見と一致していた。胃液逆流を予防するため、軟らかい食事が提供された。食道胃十二指腸内視鏡検査では、軽度の食道潰瘍（5 cm 長、白色のフィブリン膜あり、出血なし）および中等度の慢性胃炎が認められた。軽度の食道潰瘍に対し、スクラルファート懸濁液の投与が開始された。治験薬投与 44 日目に、胸痛が回復し、本被験者は体調が改善したと報告した。同日夕方に退院した。経過観察のため、2 週後の来院が計画された。食道潰瘍に対し、治験薬投与 40 日目に治験薬が投与中断され、治験薬投与開始 45 日目に問題なく投与再開された。慢性胃炎、胸痛および食道潰瘍は治験薬投与 44 日目に回復した。治験責任医師により、胸痛と治験薬との因果関係は「関連なし」、慢性胃炎および食道潰瘍と治験薬との因果関係は「関連あるかもしれない」と判断された。また、胸痛および食道潰瘍の要因として合併症も関連する可能性があると報告された。慢性胃炎のその他の関連については報告されなかった。

治験薬投与 334 日目（治験薬投与 335 日目に重篤と判断）に重篤な痔出血が発現した。発現時における治験薬の用法・用量は、1 回 12 吸入 1 日 4 回であった。本被験者は直腸からの鮮血（腹部仙痛、悪心、嘔吐、発熱および悪寒は伴わない）に気付き（日付不明）、治験薬投与 335 日目に救急救命室を受診した。同日入院し、治験薬が投与中断された。治験薬が 6 回分投与されなかったため、投与量を漸増するように指示された。直腸出血の悪化を訴え、本被験者は、当初はトイレットペーパーに血液が付着し、昨夜（治験薬投与 334 日目）は凝血塊が認められていたと説明した。また、下痢および排便に伴う多少の腹部不快感も訴えた。排尿困難および発熱は認めなかった。容体は安定しており、少量の血便をさらに 1 回認めた。出血が持続していたため、抗凝固療法は当分行われない予定であった。肺 CT では、持続性の胸膜下線維化および肺底部無気肺が認められた。膵臓 CT では、直径 0.8 cm の小さな嚢胞性病巣が膵体部に沿って認められ、膵管内乳頭粘液性腫瘍であると判断された。腎臓 CT では、直径が直径 2.8 cm の腎皮質嚢胞が右腎下極で認められた。腸 CT で

は、S 状結腸に明らかな急性炎症性変化は伴わない憩室症が認められた。また、仙骨前下部および直腸周囲の脂肪に軽度の脂肪組織浸潤が認められた。拡張期血圧は 59 mmHg（低値）であった。臨床検査では、白血球数が 15.18×10^3/μL（基準値：4.30～11.00×10^3/μL）、好中球分画が 89.0%（基準値：47.0～82.0%）、リンパ球分画が 6.0%（基準値：12.0～44.0%）、好酸球分画が 0.1%（基準値：2.0～12.0%）、好中球数が 13.51×10^3/μL（基準値：1.50～7.80×10^3/μL）、未熟顆粒球数が 0.10×10^3/μL（基準値：0.00～0.02×10^3/μL）、血糖が 120 mg/dL（基準値：70～150 mg/dL）、ナトリウムが 132 mmol/L（基準値：136～145 mmol/L）、クロールが 90 mmol/L（基準値：96～107 mmol/L）、二酸化炭素が 33.5 mmol/L（基準値：22.0～29.0 mmol/L）、尿色調が琥珀色、尿蛋白が 2+（基準値：陰性）、尿中白血球数が 4～10/HPF（基準値：0～3/HPF）、プロトロンビン時間国際標準比が 1.1（高値）、総ビリルビンが 1.2 mg/dL（基準値：0.0～1.2 mg/dL）およびアルカリホスファターゼが 107 U/L（基準値：35～104 U/L）であった。軟性 S 状結腸鏡検査が行われ（合併症なし）、grade II の内痔核、肛門括約筋の緊張低下または弛緩および軽度の慢性直腸炎が認められた。治験薬投与 341 日目に回復し、退院した。治験責任医師および治験依頼者により、痔出血と治験薬との因果関係は「関連なし」と判断された。また、その他の関連については報告されなかった。

治験薬投与 525 日目（同日に重篤と判断）に重篤なクロストリジウム・ディフィシレ感染が発現した。発現時に治験薬は投与されていなかった。治験薬投与 525 日目（10 時 19 分）に、全身脱力のため救急外来を受診した。本被験者の娘は、本被験者が繰り返し転倒する可能性を懸念していた。本被験者は、調子が良く、力が少し戻ってきたように感じると話したものの、娘の希望により同日入院した。入院理由は、最近転倒したことによる進行性の全身脱力およびクロストリジウム・ディフィシレ大腸炎であった。診察では、呼吸音減弱が認められ、皮膚は温かく乾燥していた。尿検査では、尿中白血球エステラーゼが検出され（異常）、混濁尿であり、尿中白血球数が 4～10/HPF（異常）（基準値：0～3/HPF）、尿中赤血球数が 0～3/HPF（正常）（基準値：0～3/HPF）および尿中硝子円柱が 15～25 であった。尿培養では、20000 CFU/mL の混合細菌叢が認められた。コロニー数は少なく、有意ではないと判断された。分離された菌は 1 週間保存された。入院中の排便回数は 1 回であった。低酸素症に伴う慢性呼吸不全の急性増悪に対する治療が行われ、メトロニダゾールおよびバンコマイシンの抗生物質経口投与ならびに静脈内輸液が開始された。肺の基礎疾患に対し、ベースラインでの鼻カニューレによる酸素必要量は 4 L/min であった。治験責任医師によると、重篤なクロストリジウム・ディフィシレ感染に対して治験薬の投与量が変更されたものの、本被験者は後日（入院日と同月）投与を止め、現在の投与状況については、投与日誌が家族から提出されていないため不明とのことであった。本被験者の家族によると、治療薬の投与中断日は退院日（入院翌日）以降であり、重篤な有害事象との関連はなかった。臨床検査では、血糖が 89 mg/dL、カリウムが 3.7 mmol/L、二酸化炭素が 26.8 mmol/L、ナトリウムが 135 mmol/L、クロールが 101 mmol/L、血液尿素窒素が 16.0 mg/dL、カルシウムが 8.6 mg/dL、クレアチニンが 0.71 mg/dL、血液尿素窒素／クレアチニン比が 22.5、アニオンギャップが 8 mmol/L、白血球数が 4.58×10^3/μL、赤血球数が 4.33×10^6/μL、ヘモグロビンが 13.1 g/dL、ヘマトクリットが 42.0%、推定クレアチニンクリアランスが 50.11 mL/min および血小板数が 243×10^3/μL であった。入院翌日に回復し、退院した。治験責任医師および治験依頼者により、クロストリジウム・ディフィシレ感染と治験薬との因果関係は「関連なし」と判断された。治験責任医師により、併用薬が関連する可能性があると報告された。

治験薬投与 531 日目に非重篤なうっ血性心不全、肺炎および呼吸困難が発現した。発現時に治験薬は投与されていなかった。いずれの事象も、治験薬との因果関係は「関連なし」と判断され、転帰は未回復であった。

関連する非重篤な有害事象として、骨痛（RIN-PH-201 試験から持続）、不安、消化不良、背部痛、胸痛および呼吸困難（治験薬投与 2 日目に発現）、疲労（治験薬投与 27 日目に発現）、鼓腸（2 件）（治験薬投与 38 日目および治験薬投与 72 日目に発現）、慢性胃炎および食道潰瘍（治験薬投与 44 日目に発現）、下痢（2 件）（治験薬投与 69 日目および治験薬投与 515 日目に発現）、早期満腹、胃食道逆流性疾患および食道炎（治験薬投与 173 日目に発現）ならびに転倒（治験薬投与 516 日目に発現）が認められた。転倒および鼓腸（2 件目）と治験薬との因果関係は「おそらく関連あり」、鼓腸（1 件目）と治験薬との因果関係は「関連なし」、骨痛、不安、消化不良、背部痛、胸痛、呼吸困難、疲労、慢性胃炎、食道潰瘍、下痢、早期満腹、胃食道逆流性疾患および食道炎と治験薬との因果関係はいずれも「関連あるかもしれない」と判断された。鼓腸（1 件目）に対し、治験薬が投与中断された。不安、消化不良、背部痛、胸痛および呼吸困難に対し、治験薬が増量された。その他の事象はいずれも治験薬に対する処置を要さなかった。鼓腸（2 件目）に対し、simethicone が投与された。骨痛は治験薬投与 417 日目、不安、消化不良、背部痛および呼吸困難は治験薬投与 4 日目、胸痛は治験薬投与 2 日目、鼓腸（1 件目）は治験薬投与 75 日目、食道潰瘍は治験薬投与 173 日目、転倒は治験薬投与 516 日目に回復した。疲労、慢性胃炎、鼓腸（2 件目）、早期満腹、胃食道逆流性疾患、食道炎および下痢（2 件）の転帰はいずれも未回復であった。

うっ血性心不全、肺炎および呼吸困難を理由に、治験薬投与 537 日目に治験中止された。治験薬投与 539 日目に死亡した。

被験者番号：[redacted]

（硬膜下血腫、肺塞栓症、低カリウム血症、起立性低血圧、低ナトリウム血症）

RIN-PH-201 試験の投与群 ：MD-711 群
人種 ：白人
性別 ：女性
年齢 ：7[redacted] 歳
間質性肺疾患の臨床分類 ：慢性過敏性肺炎
既往歴・合併症 ：バニオン手術、胃バンディング術、顔面手術、基底細胞癌、結腸内視鏡検査、坐骨神経痛、脂肪腫、心カテーテル検査、胆嚢切除、乳房温存手術、肺炎、肺塞栓症、肺腫瘤、肥満、膝関節形成、変形性関節症、本態性高血圧症、扁桃摘出
投与期間中の併用治療 ：ACETYLSALICYLIC ACID、APIXABAN、ASCORBIC ACID; BETACAROTENE; BIOTIN; CALCIUM; CHLORINE; CHROMIUM; COPPER; CYANOCOBALAMIN; DL-ALPHA TOCOPHERYL ACETATE; FOLIC ACID; IODINE; MAGNESIUM; MANGANESE; MOLYBDENUM; NICKEL; NICOTINAMIDE; PANTOTHENIC ACID; 、CARVEDILOL、CEFALEXIN SODIUM、CEFTRIAXONE SODIUM、CITALOPRAM、DILTIAZEM、FACTOR II (PROTHROMBIN); FACTOR IX; FACTOR VII (PROCONVERTIN); FACTOR X (STUART PROWER FACTOR); PROTEIN C (COAGULATION INHIBITOR); PROTEIN S、FLUTICASONE; SALMETEROL、FUROSEMIDE、INFLUENZA VACCINE、IRON、LEVETIRACETAM、METHYLPREDNISOLONE、METOPROLOL SUCCINATE、NAPROXEN SODIUM、NICARDIPINE、OMEPRAZOLE、ONDANSETRON、OXYGEN、PANTOPRAZOLE、POTASSIUM CHLORIDE、PREDNISONE、SODIUM CHLORIDE、SULFAMETHOXAZOLE; TRIMETHOPRIM、TIOTROPIUM、VIRAL VACCINES、VITAMIN K NOS、WARFARIN、ZOLPIDEM

経過、重篤な有害事象に対する治験責任医師／治験依頼者の見解

本被験者は、7[redacted] 歳、体重 9[redacted].5 kg の白人女性であった。重篤な有害事象として、硬膜下血腫、肺塞栓症、低カリウム血症、起立性低血圧および低ナトリウム血症が発現した。

ベースラインの 6 分間歩行距離は 152 m であった。

治験薬投与 272 日目（治験薬投与 279 日目に重篤と判断）に重篤な硬膜下血腫が発現した。発現時における治験薬の用法・用量は、1 回 9 吸入 1 日 4 回であった。治験薬投与 272 日目に頭痛が増強した。治験薬投与 275 日目に、本被験者から治験コーディネーターに悪心および嘔吐を伴う頭痛の悪化が報告された。治験コーディネーターから治験責任医師に報告され、治験責任医師は本治験者に対し、悪心および嘔吐を伴う頭痛が持続した場合は救急外来を受診するように指示した。治験薬投与 279 日目に救急外来を受診した。脳と頭蓋骨の間に血液が認められ、除去するための手術が行われた。COVID-19 検査の結果は陰性であった。造影剤を用いない頭部／脳 CT では、左から右への正中線偏位を伴う慢性硬膜下血腫の急性増悪が両側で認められた。硬膜下ドレーンの位置に変化はなく、両側前頭気脳体は減少していた。また、両側硬膜下液貯留の大きさは治験薬投与 280 日目から変化なく、左から右への正中偏位の程度は改善していた。本被験者から治験コーディネーターに本事象の経過が報告された。緊急事態であったため、治験薬は持参されておらず、治験薬投与 282 日目に届けられた。その後も造影剤を用いない頭部／脳 CT が行われ、ドレーンによる硬膜下血腫除去の術後変化が認められた。両側硬膜下液貯留は安定しており、左前頭開頭部位では軽度の出血破片が認められた。頭蓋内出血の悪化は認められなかった。治験薬投与 283 日目の造影剤を用いない頭部／脳 CT では、硬膜下血腫除去のための両側開頭後の状態変化および気脳体（安定）が認められた。治療薬は、濃縮ヒトプロトロンビン複合体、セフトリアキソン、レベチラセタム、フィトナジオン、ニカルジピン、オンダンセトロン、pantoprazole および静脈内輸液であった。硬膜下血腫の発現前に、頭部外傷および転倒の既往はなかった。治験責任医師により、治験薬が血小板凝集を低下させる生理的特性を有しており、その特性が出血に寄与した可能性があることから、硬膜下血腫と治験薬との因果関係は「関連あるかもしれない」と判断された。脳動脈瘤は認められなかった。治験責任医師により、治験薬投与 280 日目から 305 日目までは、治験薬が投与中断されたことが確認された。1 回 3 吸入 1 日 4 回で投与再開された後、治験責任医師の管理下で漸増された。硬膜下血腫は治験薬投与 330 日目に回復した。治験責任医師により、硬膜下血腫と治験薬との因果関係は「関連あるかもしれない」と判断された。また、併用薬も関連する可能性があると報告された。

治験薬投与 366 日目（治験薬投与 367 日目に重篤と判断）に重篤な肺塞栓症が発現した。発現時における治験薬の用法・用量は、1 回 8 吸入 1 日 4 回であった。治験薬投与 376 日目（同日に重篤と判断）に重篤な低カリウム血症、起立性低血圧および低ナトリウム血症が発現した。発現時における治験薬の用法・用量は、1 回 8 吸入 1 日 4 回であった。治験薬投与 366 日目に、労作時の息切れの増加を伴う肺塞栓症の症状を認めた。治験薬投与 367 日目に肺塞栓症が発現した。救急救命室到着時の酸素飽和度は、鼻カニューレによる酸素 3 L/min 投与下で 89%であった。地域の呼吸器内科医により、胸部 CT および血液検査が勧められた。肺に凝血塊が認められたため、同日入院した。CT では再発肺塞栓症が認められ、両側性の肺塞栓症として報告された。バイタルサインは、体温が 97.6°F（口腔内）、心拍数が 69 回／分、酸素飽和

度が 97%、呼吸数が 18 回／分および血圧が 108/54 mmHg であった。胸部 CT では、air-trapping による両肺の膨張、肺結節および瘢痕が認められた。両側下肢の超音波検査では、左膝窩静脈における深部静脈血栓症が認められた。その他の深部静脈については許容範囲内であった。換気／血流スキャンでは、両側における肺塞栓症が認められた。臨床検査では、部分トロンボプラスチン時間が 26 秒、プロトロンビン時間国際標準比が 1.1、D ダイマーが 1.59（増加）、BNP が 32838、血小板数が $206\times10^3/\mu L$、ナトリウムが 136 mmol/L、カリウムが 3.8 mmol/L、血液尿素窒素が 36 mg/dL（高値）およびクレアチニンが 1.51 mg/dL（高値）であった。胸部 CT では、右肺門周囲の限局的所見が著しく改善し、以前は 1.7×0.8 cm の限局的な吸収が認められたのに対し、今回は非常に小さな急性気腔浸潤のようであった。慢性間質性肺所見が再度認められた。肺高血圧症に関連して、主肺動脈の拡張も再度認められた。体調がほぼ回復し、退院した。治験薬投与 376 日目に、起立性低血圧、低カリウム血症および低ナトリウム血症が発現した。本被験者によると、クリスマスの電飾を灯そうと立ち上がったところでめまいを感じ、虚脱し、意識消失したとのことであった。意識が戻ると、床に倒れている状態であった。失神症状後は、救急医療サービスに連絡し、救急外来へ搬送された。全身脱力および下痢に伴う 1 日 1 回の頭部ふらふら感を訴えた。失神寸前の胸痛、動悸、発汗、失神後の膀胱および腸の制御喪失ならびに錯乱は認めなかった。救急外来到着時のバイタルサインは、血圧が 112/169 mmHg、体温が 98.4°F、心拍数が 78 回／分、酸素飽和度が 95%（室内気）および呼吸数が 16 回／分であった。臨床検査では、ナトリウムが 129 mmol/L、カリウムが 2.7 mmol/L、血液尿素窒素が 34 mg/dL およびクレアチニンが 2.02 であった。胸部 X 線検査では、急性の心肺疾患は認められなかった。心電図検査では、正常洞調律であり、右室伝導遅延の可能性ならびに前下行肢誘導の ST 異常および T 波逆転が認められた。低カリウム血症に対し塩化カリウムが投与、脱水および低ナトリウム血症に対し生理食塩水がボーラス投与された。接触および飛沫予防下で COVID-19 検査が行われ、陰性であった。利尿薬および脱水に起因する起立性低血圧による失神のため入院した。尿酸値は 12.6 まで上昇し、急性腎障害および慢性腎臓病第 3 期が示唆された。BNP はわずかに増加し、2500 超であった。頭部 CT では、急性の頭蓋内異常は認められなかった。駆出率は 60～65%であり、軽度の肺高血圧症であった。診察では、呼吸器系については、聴診音は清明で、努力性呼吸は認められず、対称性の胸壁肥厚が認められた。心血管系については、心拍数は正常で、拍動は規則的であり、四肢の脈拍は一致していた。本被験者は覚醒状態であり、見当識も保たれていた。入院中はアセトアミノフェンが投与された。明らかな起立性低血圧であり、ループ利尿薬投与による積極的利尿に起因した起立性低血圧により失神が発現し、脱水も合併したと結論された。以前はフロセミドが 1 日 2 回投与されていた。利尿薬の使用は、プロトコルに沿って、フロセミドが必要に応じて 1 日 1 回投与、β 遮断薬は血圧パラメータを確認しながら継続するよう指示された。血液量減少性低ナトリウム血症は積極的利尿によるものと考えられ、静脈内輸液により回復した。NT-proBNP の増加は腎排泄の減少によると考えられた。急性うっ血性心不全の徴候・症状は認められなかった。出血の急性徴候は認められず、貧血検査の結果、ビタミンレベルは正常であった。治験薬投与 378 日目に、クレアチニンは 2.0 mg/dL から 1.1 mg/dL に顕著に改善した。安定した容体で退院し、無理のない範囲で活動を再開するように指示された。肺塞栓症は治験薬投与 526 日目、低カリウム血症、起立性低血圧および低ナトリウム血症はいずれも治験薬投与 378 日目に回復した。治験薬に対する処置は要さなかった。治験責任医師および治験依頼者により、肺塞栓症、低カリウム血症、起立性低血圧および低ナトリウム血症と治験薬との因果関係はいずれも「関連なし」と判断された。治験責任医師により、肺塞栓症の要因として合併症、起立性低血圧および低カリウム血症の要因として合併症および併用薬、低ナトリウム血症の要因として併用薬が関連する可能性があると報告された。

関連する非重篤な有害事象として、下痢、呼吸困難、無力症、失神寸前の状態、浮動性めまい、筋痙縮、咽喉刺激感および咳嗽（RIN-PH-201 試験から持続）、眼出血（治験薬投与 27 日目に発現）、視力障害（治験薬投与 85 日目に発現）ならびに血中クレアチニン増加（治験薬投与 169 日目に発現）が認められた。いずれの事象も治験薬との因果関係は「関連あるかもしれない」と判断された。呼吸困難に対して治験薬が減量されたものの、その他の事象はいずれも治験薬に対する処置を要さなかった。失神寸前の状態は治験薬投与 62 日目、眼出血は治験薬投与 48 日目、視力障害は治験薬投与 296 日目、血中クレアチニン増加は治験薬投与 526 日目に回復した。下痢、呼吸困難、無力症、浮動性めまい、筋痙縮、咽喉刺激感および咳嗽の転帰はいずれも未回復であった。

治験依頼者による治験全体の終了のため、治験薬投与 526 日目に治験中止された。

被験者番号：[redacted]（低酸素症、ウイルス性上気道感染、感覚鈍麻）

RIN-PH-201 試験の投与群 ：MD-711 群
人種 ：黒人またはアフリカ系アメリカ人
性別 ：女性
年齢 ：4[redacted] 歳
間質性肺疾患の臨床分類 ：膠原病（結合組織病）に伴う間質性肺疾患
既往歴・合併症 ：うつ病、ビタミン D 欠乏、胃食道逆流性疾患、強皮症、高血圧、高脂血症、全身性エリテマトーデス、鉄欠乏、肺塞栓症、慢性腎臓病
投与期間中の併用治療 ：ATORVASTATIN、CARVEDILOL、ERGOCALCIFEROL、FERROUS SULFATE、FUROSEMIDE、GABAPENTIN、LANSOPRAZOLE、LIDOCAINE、LISINOPRIL、METHYL SALICYLATE、MYCOPHENOLATE MOFETIL 、 ONDANSETRON 、 OXYGEN 、 PREDNISONE 、 RIVAROXABAN、SALBUTAMOL、SERTRALINE、WARFARIN

経過、重篤な有害事象に対する治験責任医師／治験依頼者の見解

本被験者は、4[redacted] 歳、体重 10[redacted].2 kg の黒人女性であった。重篤な有害事象として低酸素症、ウイルス性上気道感染および感覚鈍麻が発現した。

ベースラインの 6 分間歩行距離は 309 m であった。

治験薬投与 81 日目（治験薬投与 87 日目に重篤と判断）に重篤な低酸素症が発現した。発現時における治験薬の用法・用量は、1 回 10 吸入 1 日 4 回であった。治験薬投与 81 日目以降、低酸素症の症状を認めた。治験薬投与 87 日目に、息切れの悪化および酸素必要量の増加のため救急外来を受診し、入院した。胸部 X 線検査では、進行した間質性肺疾患が認められ、重症度は以前と同様であった。急性の所見は認められなかった。治験薬投与 88 日目（入院翌日）に、息切れに対し、フロセミドが投与された。胸部 CT では、肺線維症の所見は安定していた。換気／血流スキャンでは、血流が不均質であり、原因は CT で認めた複数の水疱および肺線維症と考えられた。臨床検査で特記すべき事項はなかった。胸部 CT では、以前の所見からの変化を認めず、換気／血流スキャンでは肺塞栓症の可能性が否定され、ウイルス疾患、水分過負荷またはループス再燃に罹患していると考えられた。息切れおよびループスに対し、prednisone、バクロフェンおよび噴霧式気管支拡張薬が投与され、容体は改善し、酸素は元の用量まで減量された。治験薬投与 89 日目に回復し、退院した。治験薬に対する処置は要さなかった。治験責任医師により、低酸素症と治験薬との因果関係は「関連あるかもしれない」と判断された。また、原疾患および合併症も関連する可能性があると報告された。

治験薬投与 121 日目（治験薬投与 128 日目に重篤と判断）に重篤なウイルス性上気道感染が発現した。発現時における治験薬の用法・用量は、1 回 12 吸入 1 日 4 回であった。治験薬投与 121 日目以降、ウイルス性上気道感染の症状を認め、労作性呼吸困難が悪化し始め、自宅での酸素必要量も増加し始めた。自覚的発熱、黄色痰を伴う湿性咳嗽、悪心および経口摂取減少を伴う嘔吐を認め、自宅で病人と接触したようであった。保険上の問題から、通常処方されているミコフェノール酸モフェチル、prednisone、セルトラリンおよびリバーロキサバンを服用することができなかった。本被験者によると、3 日間超にわたってミコフェノール酸が投与されなかったため息切れが増加した。治験薬投与 127 日目の胸部 X 線検査では、主に肺底部において、以前と同様の進行した間質性線維症および気管支拡張症が認められた。限局性コンソリデーションは認められず、慢性肺疾患の急性変化も認められなかった。治験薬投与 128 日目に、低酸素血症および安静時酸素の 3 L/min から 5 L/min への増量を要するウイルス性上気道感染のため入院した。呼吸器感染ウイルスパネルでは、ヒトライノウイルス陽性であった。息切れに対してフロセミドが静脈内投与、結合組織病に伴う間質性肺疾患に対して prednisone および悪心に対してオンダンセトロンが投与、息切れに対して albuterol が吸入投与された。クレアチニンが増加し、フロセミドが投与中止されたものの、クレアチニンはベースラインの数値まで減少した。脳核磁気共鳴画像検査では、新たな急性虚血性変化は認められず、陳旧性の左前頭葉、左後頭葉および左視床梗塞ならびに慢性虚血性小血管変化が認められた。治験薬投与 131 日目に回復し、退院した。治験薬に対する処置は要さなかった。治験責任医師および治験依頼者により、ウイルス性上気道感染と治験薬との因果関係は「関連なし」と判断された。治験責任医師からは、合併症、特定不能の併用薬および原疾患が関連する可能性があると報告された。

治験薬投与 181 日目（同日に重篤と判断）に重篤な感覚鈍麻が発現した。発現時に治験薬は投与されていなかった。治験薬投与 181 日目に、重度の脳卒中のため入院した。他院への入院であり、入院の詳細は不明であった。脳卒中に特化した治療は行われず、利尿薬、酸素および albuterol などの自宅での治療が継続された。脳の画像検査が行われた結果、脳卒中は認められなかった。本被験者は、治験薬の投与を何度も失念し、最終来院が予定されていることを知った後は、継続する気になれなかったと話した。治験薬投与 183 日目に回復し、退院した。治験薬に対する処置は要さなかった。治験責任医師および治験依頼者により、感覚鈍麻と治験薬との因果関係は「関連なし」と判断された。治験責任医師により、合併症が関連する可能性があると報告された。

関連する非重篤な有害事象として、湿性咳嗽（RIN-PH-201 試験から持続）ならびに乳房痛、筋骨格系胸痛およびびうつ病（治験薬投与 172 日目に発現）が認められた。湿性咳嗽と治験薬との因果関係は「関連あるかもしれない」と判断され、治験薬に対する処置を要さなかった。乳房痛、筋骨格系胸痛およびうつ病と治験薬との因果関係はいずれも「関連なし」と判断されたものの、治験薬が投与中断された。湿性咳嗽の転帰は軽快、乳房痛、筋骨格系胸痛およびうつ病の転帰

はいずれも未回復であった。
同意撤回を理由に、治験薬投与 214 日目に治験中止された。

被験者番号：[redacted]（急性呼吸不全、血液量増加症）

RIN-PH-201 試験の投与群 ：MD-711 群
人種 ：白人
性別 ：男性
年齢 ：7[redacted] 歳
間質性肺疾患の臨床分類 ：慢性過敏性肺炎
既往歴・合併症 ：胃食道逆流性疾患、冠動脈疾患、呼吸不全、甲状腺機能低下症、高血圧、心筋梗塞、低酸素症、糖尿病、不安
投与期間中の併用治療 ：ACETYLSALICYLIC ACID 、 ALPRAZOLAM 、 ATORVASTATIN 、 FUROSEMIDE 、 LEVOTHYROXINE SODIUM、LOSARTAN POTASSIUM、METFORMIN、METOPROLOL SUCCINATE、MYCOPHENOLATE MOFETIL、OMEPRAZOLE、OXYGEN、UBIDECARENONE、VITAMINS NOS

経過、重篤な有害事象に対する治験責任医師／治験依頼者の見解

本被験者は、7[redacted] 歳、体重 8[redacted].0 kg の白人男性であった。重篤な有害事象として急性呼吸不全および血液量増加症が発現した。

ベースラインの 6 分間歩行距離は 136 m であった。

治験薬投与 9 日目（同日に重篤と判断）に重篤な急性呼吸不全および血液量増加症が発現した。発現時に治験薬は投与されていなかった（後述の通り、治験薬投与 8 日目に心臓専門医から治験薬の投与中止を指示されていた）。治験薬投与 8 日目に、両下肢静脈に超音波ドプラ法が行われ、いずれの下肢も深部静脈血栓症の所見は認められなかった。治験薬投与 9 日目に、血液量増加症および急性呼吸不全が発現した。同日、息切れおよび低酸素症のため救急救命室を受診した。本被験者によると、夜間は BiPAP の人工呼吸器を装着し、起床時の酸素飽和度は 92%前後であった。その後、台所まで歩いたところ 70%台まで低下した。息切れおよび低下した酸素飽和度は、以前の早さでは回復しなかった。仰臥位などへの体位変換、靴を履くときの前傾姿勢およびシャワーを浴びるなどのわずかな労作に伴う息切れが増強した。本被験者は、他医療機関の呼吸器内科医により治療管理されていたものの、心臓専門医の拠点は他の都市であった。肺高血圧症および肺線維症に対して治験薬が投与されていたものの、治療効果が認められなかった。治療チームにより、RIN-PH-201 試験ではプラセボが投与されていた可能性が高いと判断され、RIN-PH-202 試験移行後は実薬（MD-711）が投与されていたものの、息切れおよび酸素飽和度低下が徐々に悪化し始めた。前日に本被験者から心臓専門医に症状が伝えられ、投与中止を指示されていた。肺線維症に対し、酸素は投与継続されていた。自宅では、短時間の低酸素症の症状が認められ、通常は回復していたものの、救急外来を受診した夕方にシャワー室から出た後に発現した際は、重度で呼吸困難を伴った。下肢腫脹も認めた。息切れを認め、パルスオキシメトリの測定値は 60%台であり、SpO_2 は 80%台であった。同日、息切れが増加した。フロセミドを内服し、精査のため救急救命室を受診した。先週までは、フロセミドは継続投与されていたものの、臨床検査で脱水症状が疑われたことから、週 3 回ほど下肢腫脹を認めた場合には、必要に応じてフロセミドを服用するよう呼吸器内科医に指示されていた。過去数日間は尿量減少を認め、脱水気味であったため、下肢腫脹に対する利尿薬を減量するように主治医により指示された。今回（治験薬投与 9 日目）より前のフロセミド服用は、治験薬投与 5 日目であったと報告した。発熱、悪寒、胸部圧迫感、咳嗽、腹痛、悪心、嘔吐および下痢は認めなかった。自立歩行が可能であり、最近の転倒もなかった。数年前にステント留置されて以来、ミコフェノール酸モフェチルおよびアセチルサリチル酸（最大用量）が投与されていた。救急救命室では発熱は認められず、バイタルサインは、血圧が 155/79 mmHg、心拍数が 98 回／分、呼吸数が 29 回／分および鼻カニューレによる酸素 4 L/min 投与下での酸素飽和度が 60%であった。全身所見では、息切れ、咳嗽、喀痰（褐色透明）、末梢性浮腫および尿量減少が認められた。診察では、軽度の苦悩、頻呼吸を伴う軽度の呼吸窮迫および両側下肢浮腫が認められた。皮膚は温かく、乾燥していた。その後入院し、特発性肺線維症による慢性呼吸不全の急性増悪に対する管理が行われ、BNP 増加（809、単位・基準値不明）および急性血液量増加症の所見と一致する両側肺すりガラス様陰影を伴う慢性拡張期心不全および右心不全の急性増悪に対する管理も行われた。非再呼吸式リザーバーマスクが装着され、酸素飽和度は 97%まで改善後、鼻カニューレに戻された。ポータブル撮影装置を用いた胸部 X 線検査では、両側肺におけるびまん性のすりガラス様陰影および網状影ならびに肺線維症が認められた。心電図検査では、洞性頻脈、右脚ブロックおよび T 波異常ならびに下側壁虚血の可能性が認められた。フロセミドが静脈内投与された。本被験者によると、その後、下肢腫脹が改善した。フロセミドの静脈内投与により、呼吸状態は徐々に改善した。呼吸は大幅に改善し、退院前にフロセミドは経口投与に変更された。カリウムは、入院中には利尿薬の静脈内投与で 2.9 まで減少したものの、退院前には 4.3 に改善した。臨床検査では、白血球増加症、軽度の貧血および脳性ナトリウム利尿ペプチド増加が認められ、トロポニンは陰性であった。バイタルサインは、体温が 97.6°F、心拍数が 91 回／分、呼吸数が 19 回／分、血圧が 145/78 mmHg および SpO_2 が 94%であった。診察では、両側肺底部の断続性ラ音が認められ、足背動脈脈拍が 1+および圧痕性足部浮腫が 1+であった。皮膚は温かく、乾燥していた。慢性低酸素血症性呼吸不全の急性増悪が認められ、肺の基礎疾患によるフラッシュ肺水腫が原因である可能性が考えられた。発熱は認められず、胸部 X 検査で浸潤影は認められなかった。軽度の白血球増加症が認められた。経胸壁心臓超音波検査では、収縮期・拡張期における軽度の左室肥大および中隔の扁平化が認められ、右室圧および血液量増加症の所見と一致していた。左室

収縮機能は全体的に正常であり、左室駆出率は 55%超と推定された。中等度の拡張機能障害が認められ、左房圧上昇（グレード II）の所見と一致した。軽度の僧帽弁逆流が認められ、大動脈狭窄の所見は認められなかった。また、軽度の大動脈弁逆流症の瘢痕が認められた。三尖弁逆流は中等度から重度であった。重度の肺高血圧症が認められ、右室収縮期圧は推定 67.5 mmHg であった。抗生物質が投与され、フロセミドの静脈内投与に対する反応は良好であった。治験薬投与 12 日目に退院した。急性呼吸不全は治験薬投与 12 日目、血液量増加症は治験薬投与 9 日目に回復した。治験薬投与 9 日目に治験薬が投与中止された。治験責任医師により、急性呼吸不全および血液量増加症と治験薬との因果関係は「関連あるかもしれない」と判断された。治験責任医師および治験依頼者により、フロセミドも関連する可能性があると報告された。

関連する非重篤な有害事象として、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および呼吸困難（RIN-PH-201 試験から持続）が発現した。いずれの事象も治験薬との因果関係は「関連あるかもしれない」と判断された。呼吸困難に対して治験薬が減量されたものの、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に対して治験薬に対する処置は要さなかった。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および呼吸困難の転帰は未回復であった。

原疾患悪化を理由に、治験薬投与 8 日目に治験中止された。

被験者番号：[redacted]（気管支炎、ライノウイルス感染）

RIN-PH-201 試験の投与群 ：MD-711 群
人種 ：白人
性別 ：女性
年齢 ：5[redacted] 歳
間質性肺疾患の臨床分類 ：膠原病（結合組織病）に伴う間質性肺疾患
既往歴・合併症 ：レイノー現象、胃食道逆流性疾患、乾癬、基底細胞癌、季節性アレルギー、強皮症、呼吸困難、甲状腺機能低下症、高血圧、高脂血症、骨粗鬆症、脂肪肝、肺炎、不安、変形性関節症、毛巣洞修復、扁桃摘出
投与期間中の併用治療 ：AMOXICILLIN; CLAVULANIC ACID、AZITHROMYCIN、BENZONATATE、BUDESONIDE、CALCIUM 、 CEFEPIME 、 CETIRIZINE HYDROCHLORIDE 、 CLONAZEPAM 、 COLECALCIFEROL、CORTISONE、DILTIAZEM、DIPHENHYDRAMINE HYDROCHLORIDE、ERYTHROMYCIN 、 FENOFIBRATE 、 FLUTICASONE PROPIONATE 、 GABAPENTIN 、 GUAIFENESIN、IBUPROFEN、LEVOTHYROXINE、LIDOCAINE、METHYLPREDNISOLONE、METRONIDAZOLE 、 MYCOPHENOLATE MOFETIL 、 NAPROXEN 、 OMEPRAZOLE 、 PAROXETINE HYDROCHLORIDE、PROBIOTICS NOS、PROTEIN KINASE INHIBITORS、SALBUTAMOL 、 SALBUTAMOL SULFATE 、 SODIUM CHLORIDE 、 TRIAMCINOLONE ACETONIDE、VANCOMYCIN、ZOLEDRONIC ACID

経過、重篤な有害事象に対する治験責任医師／治験依頼者の見解

本被験者は、5[redacted] 歳、体重 5[redacted].7 kg の白人女性であった。重篤な有害事象として気管支炎およびライノウイルス感染が発現した。

ベースラインの 6 分間歩行距離は 479 m であった。

治験薬投与 176 日目（治験薬投与 187 日目に重篤と判断）に重篤な気管支炎が発現した。発現時における治験薬の用法・用量は、1 回 15 吸入 1 日 4 回であった。治験薬投与 176 日目に、99.4°F の微熱、咳嗽、喘鳴および労作時の息切れの増加が発現した。本被験者によると、症状は中等度から重度であり、労作時に悪化した。治験薬投与 187 日目に、他の症状として、うっ血、食欲減退、透明な痰、低血圧および頭痛を認めたため救急外来を受診し、急性気管支炎のため入院した。受診時の心拍数は 88 回／分、呼吸数は 16 回／分、体温は 98.4°F、酸素飽和度は 97%および血圧は 169/81 mmHg であった。主治医により、セフジニルが以前から処方されていたものの、容体は悪化し続けた。albuterol およびイプラトロピウム臭化物が吸入投与、デキサメタゾンが投与された。臨床検査では、リンパ球が 19.1%、酸モニター値が 1.06、ナトリウムが 134、アニオンギャップが 16、二酸化炭素が 22、クロールが 96、白血球数が 8.9、ヘモグロビンが 14.2、ヘマトクリットが 45.2、血小板数が 353、好酸球絶対数が 0.4、カリウムが 3.8、グルコースが 99、血液尿素窒素が 9、クレアチニンが 0.64、カルシウムが 10、マグネシウムが 1.7、トロポニンが 0.01 未満（陰性）および BNP が 127 であった。尿検査では、白血球エステラーゼがわずかに認められ、細菌は 1+であった。胸部 X 線検査では、以前の胸部 CT の所見と同様に、慢性間質性肺疾患を示唆する間質性所見の拡大が認められた。浸潤影および滲出液は認められなかった。心電図検査では異常が認められた。洞調律は 84 で、ST 上昇型心筋梗塞は認められず、ST 偏位および中等度の T 波異常ならびに前壁心筋虚血正常軸が認められた。生理食塩水、ipratropium bromide/albuterol、アジスロマイシンおよびメチルプレドニゾロンが投与された。入院翌日に回復し、退院した。治験薬に対する処置は要さなかった。治験責任医師により、気管支炎と治験薬との因果関係は「関連あるかもしれない」と判断された。その他の関連については報告されなかった。

治験薬投与 340 日目（同日に重篤と判断）に重篤なライノウイルス感染が発現した。発現時における治験薬の用法・用量は、1 回 15 吸入 1 日 4 回であった。治験薬投与 340 日目に、咳嗽のため救急外来を受診した。自覚的発熱も認めた。同日、咽喉痛が発現し、鼻漏および緑色痰を伴う咳嗽に発展したため入院した。入院前の 10 日間は、アモキシシリン／クラブラン酸が投与されていた。本被験者の報告によると、アモキシシリン／クラブラン酸の投与中、左眼に結膜炎が発現した。痂皮、発赤および膿を認めたため急病診療所を受診し、エリスロマイシンが点眼投与され、回復した。一方、アモキシシリン／クラブラン酸を投与完了したにもかわらず、持続性咳嗽が認められ、労作性息切れが発現し始めたため急病診療所を受診した。アジスロマイシンが処方され投与完了したものの、症状はあまり改善されず、胸部 CT の結果、救急外来を受診するように指示された。本被験者は、他の症状として、抗生物質投与以降の悪臭を伴う下痢を訴えた。呼吸器系については息切れ、咳嗽、痰および喘鳴が認められ、消化器系については市販薬では効果のない下痢が認められた。同日（救急外来初診時）のバイタルサインは、体温が 97.9°F、脈拍数が 79 回／分、呼吸数が 14 回／分、血圧が 115/72 mmHg および酸素飽和度が 99%であった。頚部診察では、甲状軟骨付近で散在性の低音性連続性ラ音および断続性ラ音を伴う両側性喘鳴が認められた。腹部は柔らかく、膨満は認められなかった。胸部 CT では、散在性のすりガラス様陰影および主に下葉における気管支壁肥厚が認められた。救急救命室では、バンコマイシンおよびセフェピムが投与された。また、同日の臨床検査では、二酸化炭素が 22 mmol/L（低値）、血液尿素窒素が 3 mg/dL（低値）、クレアチニンが 0.57 mg/dL（低値）、アルブミン／グロブリン比が 1.0（低値）、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼが 52 U/L（高値）、白血球数が 4.43×10^3/μL、ヘモグロビンが 15.1 g/dL（高値）、ヘマトクリットが 46.7%（高値）および血小板数が 388×10^3/μL（高値）

であった。PCR 法による検査では、ライノウイルス／エンテロウイルスが検出された。呼吸器感染ウイルスパネルでは、ライノウイルス陽性であった。喀痰培養では、口咽頭の細菌叢が確認された。その後も検査が行われ、バイタルサインは、体温が 97.0°F、脈拍数が 88 回／分、呼吸数が 18 回／分、血圧が 147/90 mmHg および酸素飽和度が 98%であった。治験薬投与 366 日目に回復し、治験薬投与 373 日目に退院した。治験薬に対する処置は要さなかった。治験責任医師および治験依頼者により、ライノウイルス感染と治験薬との因果関係は「関連なし」と判断された。その他の関連については報告されなかった。

関連する非重篤な有害事象として、脱毛症、頭痛および咳嗽（RIN-PH-201 試験から持続）ならびに呼吸困難（治験薬投与 100 日目に発現）が認められた。いずれの事象も治験薬との因果関係は「関連あるかもしれない」と判断されたものの、治験薬に対する処置は要さなかった。頭痛に対し、イブプロフェンが投与された。呼吸困難は治験薬投与 100 日目に回復した。脱毛症、頭痛および咳嗽の転帰はいずれも未回復であった。

治験薬投与 802 日目に本治験を完了した。

被験者番号：[redacted]

（急性呼吸不全、感染による気管支拡張症の増悪、嵌頓臍ヘルニア、肺炎、急性腎障害）

RIN-PH-201 試験の投与群 ：MD-711 群
人種 ：黒人またはアフリカ系アメリカ人
性別 ：女性
年齢 ：5[redacted] 歳
間質性肺疾患の臨床分類 ：特発性間質性肺炎（特発性間質性肺炎の臨床分類：分類不能型特発性間質性肺炎）
既往歴・合併症 ：気管支拡張症、結核、高血圧、睡眠時無呼吸症候群、肺塞栓症、肺線維症、末梢性浮腫、喘息
投与期間中の併用治療 ：ALPRAZOLAM、APIXABAN、DILTIAZEM、FAMOTIDINE、FORMOTEROL FUMARATE; MOMETASONE FUROATE、FUROSEMIDE、GUAIFENESIN、IPRATROPIUM; SALBUTAMOL、LEVOFLOXACIN、MACITENTAN、MACROGOL 3350、METOPROLOL、MONTELUKAST SODIUM、ONDANSETRON、OXYGEN、PIPERACILLIN SODIUM; TAZOBACTAM SODIUM、POTASSIUM CHLORIDE 、 PREDNISONE 、 RIOCIGUAT 、 SALBUTAMOL SULFATE 、 VANCOMYCIN、ZOLPIDEM

経過、重篤な有害事象に対する治験責任医師／治験依頼者の見解

本被験者は、5[redacted] 歳、体重 10[redacted].9 kg の黒人女性であった。重篤な有害事象として、急性呼吸不全、感染による気管支拡張症の増悪、嵌頓臍ヘルニア、肺炎および急性腎障害が発現した。

ベースラインの 6 分間歩行距離は 274 m であった。

治験薬投与 75 日目（同日に重篤と判断）に重篤な急性呼吸不全が発現した。発現時における治験薬の用法・用量は、1 回 11 吸入 1 日 4 回であった。入院前の 3 日間に、息切れおよび左側胸膜痛の悪化を認めた。痛みは持続性で鋭く、咳嗽および深呼吸で悪化した。気管支拡張症に関連した湿性咳嗽を認め、喀痰は膿性であった。喀血を伴う激しい発作性咳嗽も認めた。主治医により、かかりつけの呼吸器内科医による治療管理を勧められた。治験薬投与 74 日目に、主治医の診療所でステロイドが筋肉内注射された。1 週間以内にかかりつけの呼吸器内科医に診てもらう予定であったものの、症状は徐々に悪化し、予定日まで待てない状態となった。救急外来での評価では、感染所見と一致する両側肺浸潤が認められ、気管支拡張症を合併していた。白血球数は $15.8\times10^3/\mu L$ であった。治験薬投与 75 日目に、気管支拡張症の急性増悪のため入院した。積極的な肺洗浄ならびにステロイドおよび抗生物質の静脈内投与が開始された。胸部 X 線検査では、左肺底部の斑状浸潤および／または無気肺、慢性上葉間質性変化ならびに肺高血圧症に関連する主肺動脈拡張が認められた。治療に対する反応は良好であり、呼吸状態の改善および膿性喀痰の減少を認め、発熱および悪寒は認められなかった。本被験者は、元の状態まで回復したように感じた。治験薬投与 78 日目に回復し、退院した。治験薬に対する処置は要さなかった。治験責任医師および治験依頼者により、急性呼吸不全と治験薬との因果関係は「関連なし」と判断された。治験責任医師からは、慢性気管支拡張症が関連する可能性があると報告された。

治験薬投与 428 日目（治験薬投与 429 日目に重篤と判断）に、重篤な感染による気管支拡張症の増悪が発現した。発現時における治験薬の用法・用量は、1 回 12 吸入 1 日 4 回であった。治験薬投与 428 日目に、感染による気管支拡張症の増悪が初めて発現し、同日、呼吸困難および胸痛のため他医療機関に入院した。入院中、詳細不明の抗生物質およびステロイドが静脈内投与された。入院と同月（日付不明）に、抗生物質およびステロイドの経口投与下で退院した。感染による気管支拡張症の増悪は治験薬投与 431 日目に回復した。治験薬に対する処置は要さなかった。治験責任医師および治験依頼者により、感染による気管支拡張症の増悪と治験薬との因果関係は「関連なし」と判断された。その他の関連については報告されなかった。

治験薬投与 485 日目（治験薬投与 486 日目に重篤と判断）に、重篤な嵌頓臍ヘルニアが発現した。発現時における治験薬の用法・用量は、1 回 12 吸入 1 日 4 回であった。治験薬投与 482 日目に、軽度の腹部不快感が発現した。治験薬投与 484 日目に悪心、嘔吐および腹痛を認め、地元の救急外来を受診したところ、嵌頓臍ヘルニアが認められた。脱出部位が減少すると疼痛は消失した。治験薬投与 485 日目に疼痛が再発し、嵌頓臍ヘルニアのため他医療機関の救急外来を受診した。医師のマッサージにより脱出部位が減少し、帰宅した。治験薬投与 486 日目に同じ救急外来を再受診し、前回と同じ医師の処置により脱出部位は再び減少した。本医療機関の外科を受診したところ、肺高血圧症の病状を考慮すると手術を容易に行うことはできないと判断された。同日、嵌頓臍ヘルニアの精査および治療のため、本医療機関から治験実施医療機関に転院し、入院した。治験薬の投与は継続されていた。治験薬投与によって臨床的には改善したものの、WHO 機能分類はクラス III であり、身体活動の著しい制限は持続していた。胸痛および失神は認められなかった。本被験者の肺高血圧症の原因は多岐にわたり、間質性肺疾患、閉塞性睡眠時無呼吸症候群、拡張期心不全および慢性血栓塞栓性疾患が考えられ、WHO 分類は第 2 群、第 3 群および第 4 群が混合した状態と考えられた。右心カテーテル検査では、CI が悪化しており、注意が必要であった。緊急手術を要する所見は認めなかったため、嵌頓臍ヘルニア修復を検討する前に、肺高血圧症に対する治療を最適化するよう勧められた。現在の治験薬による治療が継続され、手術の延期可否が検討されることとなった。入院翌日に、肺疾患が改善するまで手術を延期することとなった。嵌頓臍ヘルニアの転帰は未回復であった。治験薬に対する処置は要さなかった。治験責任医師および治験依頼者により、嵌頓臍ヘルニアと治験薬との因果関係は

「関連なし」と判断された。その他の関連については報告されなかった。

治験薬投与 499 日目（治験薬投与 502 日目に重篤と判断）に重篤な肺炎が発現した。発現時における治験薬の用法・用量は、1 回 12 吸入 1 日 4 回であった。治験薬投与 499 日目に肺炎の症状が初めて発現した。治験薬投与 502 日目（同日に重篤と判断）に急性腎障害が発現した。同日に腎臓関連症状が初めて発現し、入院に至った。カリウムおよびマグネシウムの低値も認めた。本被験者からの詳細な情報は得られなかった。治験薬投与 506 日目に退院した。肺炎および急性腎障害は治験薬投与 506 日目に回復した。治験薬に対する処置は要さなかった。治験責任医師および治験依頼者により、急性腎障害と治験薬との因果関係は「関連なし」と判断され、肺炎と治験薬との因果関係は「関連あるかもしれない」と判断された。その他の関連については報告されなかった。

関連する非重篤な有害事象として、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（治験薬投与初日に発現）が認められた。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と治験薬との因果関係は「関連あるかもしれない」と判断されたものの、治験薬に対する処置は要さなかった。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の転帰は未回復であった。

治験薬投与 778 日目に、本治験を完了した。

被験者番号：[redacted]

（非心臓性胸痛、腸間膜リンパ節炎、腎結石症、呼吸困難、濾胞性リンパ腫）

RIN-PH-201 試験の投与群 ：MD-711 群
人種 ：黒人またはアフリカ系アメリカ人
性別 ：男性
年齢 ：6[redacted] 歳
間質性肺疾患の臨床分類 ：特発性間質性肺炎（特発性間質性肺炎の臨床分類：特発性肺線維症）
既往歴・合併症 ：胃食道逆流性疾患、冠動脈疾患、関節痛、傾眠、結核、高血圧、脂質異常症、睡眠時無呼吸症候群、爪真菌症、動悸、尿閉、背部痛、白内障、不安、便秘、末梢性浮腫、緑内障、臍ヘルニア
投与期間中の併用治療 ：AMLODIPINE、AMOXICILLIN; CLAVULANIC ACID、ATORVASTATIN、AZITHROMYCIN、BETAXOLOL、BRINZOLAMIDE、CLOPIDOGREL、COLECALCIFEROL、DORZOLAMIDE、DULAGLUTIDE、ECONAZOLE、ERGOCALCIFEROL、FERROUS SULFATE、FLUTICASONE FUROATE; UMECLIDINIUM BROMIDE; VILANTEROL TRIFENATATE、FUROSEMIDE、GENTAMICIN、GLYCERYL TRINITRATE、HYDRALAZINE、IPRATROPIUM BROMIDE、LATANOPROST、LIDOCAINE; PRILOCAINE、LINACLOTIDE、LOSARTAN、MELATONIN、METFORMIN、METOPROLOL、MYCOPHENOLATE MOFETIL、NALOXONE HYDROCHLORIDE、OXYCODONE; PARACETAMOL、OXYGEN、PANTOPRAZOLE、PIRFENIDONE、POTASSIUM CHLORIDE、PREDNISONE、SALBUTAMOL、SERTRALINE、SPIRONOLACTONE、SULFAMETHOXAZOLE; TRIMETHOPRIM、TAMSULOSIN、TIZANIDINE、UMECLIDINIUM BROMIDE; VILANTEROL TRIFENATATE、VANCOMYCIN

経過、重篤な有害事象に対する治験責任医師／治験依頼者の見解

本被験者は、6[redacted] 歳、体重 10[redacted].6 kg の黒人男性であった。重篤な有害事象として、非心臓性胸痛、腸間膜リンパ節炎、腎結石症、呼吸困難（2 件）および濾胞性リンパ腫が発現した。

ベースラインの 6 分間歩行距離は 275 m であった。

治験薬投与 202 日目（同日に重篤と判断）に重篤な非心臓性胸痛が発現した。発現時における治験薬の用法・用量は、1 回 12 吸入 1 日 4 回であった。治験薬投与 202 日目に、救急救命室を受診し、非定型胸痛のため入院した。心電図検査で虚血性変化は認められなかった。以前の核医学検査の結果においても、虚血は認められていなかった。急性胸痛の原因は非心臓性であり、筋骨格痛であると判断された。入院のため治験薬が 2 日間投与中断された。治験薬投与 204 日目に回復し、退院した。治験責任医師により、非心臓性胸痛と治験薬との因果関係は「関連あるかもしれない」と判断された。また、合併症が関連する可能性があると報告された。

治験薬投与 276 日目（同日に重篤と判断）に重篤な腸間膜リンパ節炎および腎結石症が発現した。発現時における治験薬の用法・用量は、1 回 12 吸入 1 日 4 回であった。治験薬投与 276 日目に、腎結石症および腸間膜リンパ節炎の症状が発現した。脱力、悪心、嘔吐および腹痛のため来院した。重度の腸間膜リンパ節炎または腎結石および重度の腎結石症と診断され、入院した。経口摂取が禁止され、静脈内輸液およびオンダンセトロンが投与された。腹部・骨盤部造影 CT では、強度の腸間膜浮腫および腸間膜中央部の不明瞭なリンパ節腫脹が認められ、腸間膜リンパ節炎と考えられるものの、リンパ腫の可能性も懸念された。膀胱の右尿管膀胱移行部のすぐ内側には 3 mm 大の結石があり、右尿管上流に軽度の水腎水尿管症および最近の閉塞性尿路疾患と一致する徴候が認められた。小さな脾嚢胞および腎嚢胞が認められたものの、良性と考えられた。良性副腎腺腫または肥大性変化が認められた。膵管拡張が認められたものの、急性膵炎、結石および腫瘤は認められなかった。軽度から中等度の前立腺腫大が認められた。軽度の膀胱壁肥厚が認められ、膀胱出口の慢性的抵抗と考えられるものの、膀胱炎の可能性も考えられた。CT を 2～3 ヵ月以内に再度実施するように勧められた。入院を判断した消化器内科医の診察では、リンパ節炎が認められ、ウイルス性と考えられた。泌尿器科医による診察では、疼痛管理は良好であり、右遠位尿管結石は通過すると考えられた。治験薬投与 278 日目に回復し、退院した。腸間膜リンパ節炎および腎結石症に対し、治験薬の投与が中断された。治験責任医師および治験依頼者により、腸間膜リンパ節炎および腎結石症と治験薬との因果関係は「関連なし」と判断された。その他の関連については報告されなかった。

治験薬投与 465 日目（同日に重篤と判断）に重篤な呼吸困難（1 件目）が発現した。発現時における治験薬の用法・用量は、1 回 12 吸入 1 日 4 回であった。治験薬投与 465 日目に、息切れの悪化のため入院し、ステロイド（特定不能）および prednisone が投与された。来院理由は、数日間にわたる息切れおよび咳嗽の悪化であった。到着時の酸素飽和度は 80%台前半であり、ステロイドの静脈内投与および通常のネブライザ療法が行われた。白血球数は正常であった。プロカルシトニンが陰性であったため、抗生物質は投与中止された。フロセミドが増量され、PAH 治療薬が投与再開された。呼吸器系の症状は快方に向かい、退院が許可され、治験薬投与 467 日目に回復し、退院した。治験薬に対する処置は要さなかった。治験責任医師および治験依頼者により、呼吸困難と治験薬との因果関係は「関連なし」と判断された。治験責任医師からは、合併症が関連する可能性があると報告された。

治験薬投与 482 日目（同日に重篤と判断）に重篤な濾胞性リンパ腫が発現した。発現時における治験薬の用法・用量

は、1 回 12 吸入 1 日 4 回であった。以前、慢性閉塞性肺疾患再燃のため入院したことはあったものの、現在は状態が良くなっていた。酸素は 5〜6 L/min に増量された。疲労および呼吸困難は安定していた。不安および抑うつ感は健康問題を理由に増強していた。治験薬投与 455 日目に、前後方向の CT では、持続性の腸間膜リンパ節症および左副腎腺腫が認められた。治験薬投与 482 日目に、腸間膜リンパ節の CT ガイド下生検が行われ、濾胞性リンパ腫グレード 1（B 細胞性リンパ腫）陽性であった。臨床検査では、クレアチニンが 0.77、ナトリウムが 139、カリウムが 4.5、クロールが 102、二酸化炭素が 30、血液尿素窒素が 9、カルシウムが 10.8、総蛋白が 6.2、アルブミンが 3.8、グロブリンが 2.4、アルカリホスファターゼが 108、アラニンアミノトランスフェラーゼが 30、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼが 15、総ビリルビンが 0.4、LDH が 214 および β2 ミクログロブリンが 1.52 であった。疼痛スケール 7 であり、疼痛は非常に強かった。臨床的には安定しており、陽電子放出断層撮影／CT の所見も安定していた。濾胞性リンパ腫の Groupe d'Etude des Lymphomes Folliculaires スコアは 0 であった。直ちに治療する必要はなかった。治験責任医師により、本被験者が入院せず、薬物治療も行われていなかったことが確認された。濾胞性リンパ腫について、治験薬に対する処置は要さなかった。濾胞性リンパ腫の転帰は未回復であった。治験責任医師および治験依頼者により、濾胞性リンパ腫と治験薬との因果関係は「関連なし」と判断された。その他の関連については報告されなかった。

治験薬投与 529 日目（治験薬投与 531 日目に重篤と判断）に重篤な呼吸困難（2 件目）が発現した。発現時における治験薬の用法・用量は、1 回 12 吸入 1 日 4 回であった。治験薬投与 531 日目に、息切れのため救急科へ搬送された。同科によると、本被験者は 2 日前から息切れを認めていたものの、来院を拒否していた。搬送当日、息切れが悪化し、救急車を呼ぶように妻から説得され、到着した救急車により搬送された。全身所見では、全身状態について脱力が認められ、呼吸器系について息切れが認められた。臨床検査では、呼吸数は 24、20 および 18 回／分、パルスオキシメトリの測定値は 64、72 および 81%、血圧は 173/70 mmHg であった。同日の胸部 X 線検査では、肺容量は正常範囲内であり、右肺門周辺および左肺底部の陰影ならびに右上肺野の持続性間質性陰影が認められた。両側ともに有意な胸水および気胸の所見は認められなかった。軽度の心拡大、血管石灰化、全身性骨減少症ならびに脊椎および肩の変性が認められた。胸部 CT では、肺線維症が以前より軽度に進行した所見およびガラス様陰影が認められた。右上葉優位であり、通常の間質性肺炎の所見とは一致しなかった。診察では、警戒心、中等度の苦悩および肥満が認められた。酸素、albuterol、イプラトロピウム臭化物、マグネシウムおよびメチルプレドニゾロンナトリウムが投与された。酸素は、準集中治療室への移送中は BiPAP の人工呼吸器により投与され、その後はオキシマイザーにより 15 L/min で投与された後、元の用量まで減量された。肺炎は認められなかった。治験責任医師により、本被験者は慢性閉塞性肺疾患とは診断されず、入院理由は慢性閉塞性肺疾患の増悪ではなかったことが確認された。治験薬投与 535 日目に回復し、退院した。治験薬に対する処置は要さなかった。治験責任医師および治験依頼者により、呼吸困難と治験薬との因果関係は「関連なし」と判断された。また、合併症が関連する可能性があると報告された。

関連する非重篤な有害事象として、嚥下障害（治験薬投与 87 日目に発現）および労作性呼吸困難（治験薬投与 107 日目に発現）が認められた。嚥下障害および労作性呼吸困難と治験薬との因果関係は「関連あるかもしれない」と判断されたものの、治験薬に対する処置は要さなかった。嚥下障害および労作性呼吸困難の転帰は未回復であった。

治験薬投与 771 日目に本治験を完了した。

被験者番号：[redacted]（インフルエンザ性肺炎、慢性呼吸不全）

RIN-PH-201 試験の投与群 ：プラセボ群
人種 ：白人
性別 ：男性
年齢 ：6[redacted] 歳
間質性肺疾患の臨床分類 ：気腫合併肺線維症
既往歴・合併症 ：うつ病、ヘルニア修復、冠動脈硬化症、呼吸不全、甲状腺機能低下症、高血圧、高脂血症、酸素飽和度異常、振戦、赤血球増加症、白血球増加症、肥満、労作性呼吸困難
投与期間中の併用治療 ：ACETYLSALICYLIC ACID、BUDESONIDE、BUDESONIDE; FORMOTEROL FUMARATE、COLECALCIFEROL 、 DIPHENHYDRAMINE 、 DOCUSATE SODIUM 、 DOXYCYCLINE 、 DULOXETINE HYDROCHLORIDE、ENOXAPARIN SODIUM、FENTANYL、FUROSEMIDE、GUAIFENESIN 、 HEPARIN 、 IOPAMIDOL 、 IPRATROPIUM BROMIDE; SALBUTAMOL SULFATE 、 IPRATROPIUM; SALBUTAMOL 、 LEVOFLOXACIN 、 LEVOTHYROXINE 、 MACROGOL、METHYLPREDNISOLONE SODIUM SUCCINATE、MIDAZOLAM、MORPHINE、MYCOPHENOLATE MOFETIL、OSELTAMIVIR PHOSPHATE、OXYCODONE、OXYGEN、PARACETAMOL、PREDNISONE、PRIMIDONE、SALBUTAMOL SULFATE、SIMVASTATIN、SULFAMETHOXAZOLE; TRIMETHOPRIM 、 TIOTROPIUM BROMIDE MONOHYDRATE 、 VERAPAMIL

経過、重篤な有害事象に対する治験責任医師／治験依頼者の見解

本被験者は、6[redacted] 歳、体重 9[redacted].8 kg の白人男性であった。重篤な有害事象としてインフルエンザ性肺炎および慢性呼吸不全が発現した。

ベースラインの 6 分間歩行距離は 244 m であった。

治験薬投与 113 日目（同日に重篤と判断）に重篤なインフルエンザ性肺炎が発現した。発現時における治験薬の用法・用量は、1 回 12 吸入 1 日 4 回であった。自宅での酸素投与量は安静時 5 L/min および労作時 8 L/min であった。1 週間にわたって息切れおよび悪寒が悪化していたため受診し、A 型インフルエンザウイルス感染と診断され、重度の急性低酸素血症性呼吸不全の兆候も認められたため、入院した。入院時、FiO_2 50%での酸素飽和度は 70%であった。重度の頻呼吸を認め、文章を最後まで話すことができず、BiPAP の人工呼吸器を要した。オセルタミビル、レボフロキサシンおよびステロイドの投与ならびに積極的なネブライザ療法が開始された。容体は徐々に改善した。入院時、インフルエンザ発症後に敗血症を認め、白血球数増多（11800）で、体温は 38.2°C、心拍数は 123 回／分、呼吸数は 22 回／分であった。インフルエンザに対する治療および急性呼吸不全に対する支持療法で回復した。胸部 X 線検査では、無気肺または肺浸潤、肺うっ血および間質性浮腫の可能性を示唆する両側肺底部の陰影が認められ、心拡大は安定していた。血管造影 CT では、肺塞栓症の所見は認められず、陳旧性肉芽腫性疾患およびウイルス性肺臓炎と考えられる間質の進行性変化が認められたものの、他の原因は除外できなかった。背部から胸部方向および側面から照射した胸部 X 線検査では、肺過膨張、血管紋理増強および末梢性線状肺紋理が認められ、臨床的に、びまん性肺臓炎または肺静脈うっ血および間質性浮腫の所見と一致し、心拡大の安定状態とも一致していた。治験薬投与 118 日目に回復し、退院した。治験薬に対する処置は要さなかった。治験責任医師により、インフルエンザ性肺炎と治験薬との因果関係は「関連あるかもしれない」と判断された。また、合併症および原疾患も関連する可能性があると報告された。

治験薬投与 212 日目（同日に重篤と判断）に重篤な慢性呼吸不全が発現した。発現時における治験薬の用法・用量は、1 回 6 吸入 1 日 4 回であった。治験薬投与 212 日目に慢性低酸素血症性呼吸不全のため入院した。治験薬投与 220 日目に回復し、退院した。本事象に対し、治験薬投与 212 日目に治験薬の投与が中断された。治験責任医師および治験依頼者により、呼吸不全と治験薬との因果関係は「関連なし」と判断された。治験責任医師からは、原疾患が関連する可能性があると報告された。

関連する非重篤な有害事象は認められなかった。

治験薬投与 806 日目に本治験を完了した。

被験者番号：[redacted]（特発性肺線維症、ウイルス性肺炎、急性呼吸不全）

RIN-PH-201 試験の投与群 ：プラセボ群
人種 ：白人
性別 ：男性
年齢 ：7[redacted] 歳
間質性肺疾患の臨床分類 ：特発性間質性肺炎（特発性間質性肺炎の臨床分類：特発性肺線維症）
既往歴・合併症 ：下痢、結合組織障害、高血圧、高血圧性心疾患、糖尿病、肺性心、慢性閉塞性肺疾患
投与期間中の併用治療 ：ACETYLSALICYLIC ACID 、 AMOXICILLIN; CLAVULANIC ACID 、 AZITHROMYCIN 、 CEFEPIME、ENOXAPARIN、FISH OIL、FUROSEMIDE、IPRATROPIUM; SALBUTAMOL、 LIDOCAINE 、 LOSARTAN 、 MAGNESIUM SULFATE 、 METHYLPREDNISOLONE 、 NINTEDANIB 、 OXYGEN 、 PANTOPRAZOLE 、 PIPERACILLIN SODIUM; TAZOBACTAM SODIUM 、 POTASSIUM CHLORIDE 、 PREDNISONE 、 SODIUM CHLORIDE 、 SPIRONOLACTONE、VANCOMYCIN

経過、重篤な有害事象に対する治験責任医師／治験依頼者の見解

本被験者は、7[redacted] 歳、体重 9[redacted].2 kg の白人男性であった。重篤な有害事象として、特発性肺線維症（医師記載名：Worsening idiopathic pulmonary fibrosis）、ウイルス性肺炎および急性呼吸不全が発現した。

ベースラインの 6 分間歩行距離は 335 m であった。

治験薬投与 367 日目（治験薬投与 371 日目に重篤と判断）に重篤な特発性肺線維症およびウイルス性肺炎が発現した。発現時における治験薬の用法・用量は、1 回 15 吸入 1 日 4 回であった。特発性肺線維症およびウイルス性肺炎の症状は治験薬投与 367 日目から認めた。2 日間の発熱（自宅での最高体温は 100.8°F）、息切れおよび疲労の訴えがあったことから肺炎が疑われ、主治医により救急救命室へ搬送された。倦怠感および無気力（4～5 日間）も訴えた。治験薬投与 371 日目に入院した。血液検査では肺炎が疑われた。入院時の診断は、特発性肺線維症再燃、肺高血圧症、発熱を伴う白血球増加症および慢性低酸素血症性呼吸不全の急性増悪であった。胸部 X 線検査では、両側肺底部の無気肺が認められた。血液培養、呼吸器ウイルスパネル、A 型インフルエンザ、B 型インフルエンザおよびレジオネラ肺炎球菌尿中抗原は陰性であった。造影剤を用いない胸部 HRCT では、間質性疾患の悪化が認められた。臨床検査では、白血球数が $12.57\times10^3/mm^3$（高値）（基準値：$4.00\sim11.00\times10^3/mm^3$）であった。ウイルス肺炎および呼吸器感染に対して広域抗生物質のアジスロマイシン、セフェピム、タゾバクタム／ピペラシリンおよびバンコマイシンが投与され、特発性肺線維症に対して prednisone が投与された。メチルプレドニゾロンおよび ipratropium-albuterol が静脈内投与された。全身所見では、呼吸音は両側均等で努力性呼吸は認められず、両側肺底部の断続性ラ音の悪化が認められ、喘鳴は認められなかった。心拍数および調律は正常であり、心雑音、ギャロップ音および浮腫は認められなかった。体温は 36.7°C、心拍数は 68 回／分および呼吸数は 16 回／分であった。非観血血圧は平均 89 mmHg であった。SpO_2 は 7 時 45 分に 97%、14 時 19 分に 92%であった。疼痛スコアは 0 であった。アモキシシリン-クラブラン酸が投与された。入院中に外科的処置は行われなかった。退院時の診断は、特発性肺線維症再燃、肺高血圧症、発熱を伴う白血球増加症および慢性低酸素血症性呼吸不全であった。退院当日までに微生物学的結果は明らかにならなかったものの、特発性肺線維症再燃および上気道感染の疑いに対して抗生物質およびステロイドが投与され、臨床的に改善していた。入院当初の酸素は自宅での 2 L/min よりやや増量されたものの、退院当日までに自宅での投与量に減量された。治験薬投与 375 日目に、ウイルス性肺炎が回復し、退院した。治験薬に対する処置は要さなかった。治験責任医師および治験依頼者により、特発性肺線維症およびウイルス性肺炎と治験薬との因果関係は「関連なし」と判断された。また、合併症が関連する可能性があると報告された。

治験薬投与 594 日目（治験薬投与 690 日目に重篤と判断）に重篤な急性呼吸不全が発現した。発現時における治験薬の用法・用量は、1 回 15 吸入 1 日 4 回であった。治験薬投与 594 日目以降、本被験者は息切れの悪化および酸素必要量の増加を訴えていた。治験薬投与 673 日目に、失神症状を認め、呼吸器内科医に報告していた。救急救命室および急病診療所は受診しなかった。治験薬投与 690 日目、失神症状を 2 回認めたため、入院した。発現時には吐き気があり、目の前が暗く感じられた後、転倒して頭部を打った。外傷、骨折、胸痛および動悸は認めなかった。心臓病歴および深部静脈血栓症の報告もなかった。主に午前中に軽度の咳嗽を認めたものの、乾性咳嗽であり、本被験者には日常的な症状であった。呼吸器症状、発熱、悪寒、寝汗、体重変化、喘鳴、喀血、鼻閉、起坐呼吸、発作性夜間呼吸困難、ふくらはぎ痛、下肢腫脹、潮紅、腹痛、嘔吐、便秘、下痢、関節痛、筋肉痛、新たな発疹、頭部ふらふら感、頭痛および発作は認めなかった。COVID-19 の流行以来、本被験者は隔離され、旅行は最近しておらず、病人との接触もなかった。治験薬投与 691 日目の右心カテーテル検査では、軽度の右室充満圧上昇を認め、PAWP 上昇（23 mmHg）、肺動脈圧が 73/28 mmHg、酸素飽和度が 77%で、PVR 上昇（260 $dyn\cdot sec/cm^5$）を伴う重度の肺高血圧症であった。左室充満圧も上昇し、CI は維持されていた。入院中は理学療法士および作業療法士による指導を受けた。また、蘇生処置も挿管も行わないと記録されていた。同日の心電図検査では、第一度房室ブロックを伴う洞調律、右房拡大、不定軸および右脚ブロックならびに右室肥大の可能性が認められた。ST 偏位および顕著な異常 T 波も認められた。胸部 X 線検査では、急性の異常所見は認められなかった。フロセミド、ipratropium-albuterol およびスピロノラクトンが投与された。治験薬投与 692 日目に、急性呼吸不全に対し、治験薬が 1 回 13 吸入に減量され、退院時も継続された。退院時に、呼吸器内科医により心肺リハビリテーションが勧めら

れ、緩和ケアクリニックでのケア確立を検討することも勧められた。治験薬投与 694 日目に退院した。治験責任医師により、急性呼吸不全と治験薬との因果関係は「関連あるかもしれない」と判断された。また、原疾患も関連する可能性があると報告された。

関連する非重篤な有害事象は認められなかった。

治験薬投与 756 日目に本治験を完了した。

被験者番号：[redacted]（死亡）

RIN-PH-201 試験の投与群 ：プラセボ群
人種 ：白人
性別 ：男性
年齢 ：5[redacted] 歳
間質性肺疾患の臨床分類 ：特発性間質性肺炎（特発性間質性肺炎の臨床分類：急性間質性肺炎）
既往歴・合併症 ：胃食道逆流性疾患、咳嗽、関節炎、急性呼吸窮迫症候群、胸痛、結腸癌、呼吸困難、心電図異常、動悸、肺気腫、慢性閉塞性肺疾患
投与期間中の併用治療 ：DIPHENHYDRAMINE 、 FLUTICASONE FUROATE; VILANTEROL 、 OMEPRAZOLE 、 OXYGEN、SALBUTAMOL、SUCRALFATE、TIOTROPIUM BROMIDE

経過、重篤な有害事象に対する治験責任医師／治験依頼者の見解

本被験者は、5[redacted] 歳、体重 7[redacted].1 kg の白人男性であった。重篤な有害事象として死亡が発現した。

ベースラインの 6 分間歩行距離は 334 m であった。

治験薬投与 35 日目（同日に重篤と判断）に死亡した。死亡時における治験薬の用法・用量は、1 回 3 吸入 1 日 2 回であった。自宅で死亡した状態で発見され、死因は不明であった。治験責任医師により、死亡と治験薬との因果関係は「関連あるかもしれない」と判断された。また、合併症および原疾患も関連する可能性があると報告された。

関連する非重篤な有害事象として、味覚不全（RIN-PH-201 試験から持続）が認められた。味覚不全と治験薬との因果関係は「関連あるかもしれない」と判断されたものの、治験薬に対する処置は要さなかった。味覚不全の転帰は未回復であった。

被験者番号：[redacted]（急性呼吸不全、うっ血性心不全、肺炎）

RIN-PH-201 試験の投与群 ：プラセボ群
人種 ：白人
性別 ：男性
年齢 ：8[redacted] 歳
間質性肺疾患の臨床分類 ：特発性間質性肺炎（特発性間質性肺炎の臨床分類：特発性肺線維症）
既往歴・合併症 ：うつ病、胃食道逆流性疾患、咳嗽、冠動脈バイパス、狭心症、筋痙縮、血中コレステロール増加、高血圧、体液貯留、糖尿病、末梢性ニューロパチー
投与期間中の併用治療 ：ACETYLSALICYLIC ACID、ESCITALOPRAM OXALATE、FUROSEMIDE、GABAPENTIN、ISOSORBIDE MONONITRATE、LEVOFLOXACIN、LOSARTAN、MAGNESIUM OXIDE、METFORMIN、METOPROLOL、OMEPRAZOLE、OXYGEN、PIRFENIDONE、PREDNISONE、ROSUVASTATIN、VITAMINS NOS

経過、重篤な有害事象に対する治験責任医師／治験依頼者の見解

本被験者は、8[redacted] 歳、体重 9[redacted].6 kg の白人男性であった。重篤な有害事象として急性呼吸不全（4 件）、うっ血性心不全（2 件）および肺炎が発現した。重篤なうっ血性心不全（2 件目）および急性呼吸不全（4 件目）の転帰は死亡であった。

ベースラインの 6 分間歩行距離は 100 m であった。

治験薬投与 6 日目（同日に重篤と判断）に重篤な急性呼吸不全（1 件目）が発現した。発現時における治験薬の用法・用量は、1 回 4 吸入 1 日 4 回であった。同日、入院した。以前は、中等度の労力で 50 ヤードほど歩くことができたが、最近では、起立して数歩歩くのみで激しく息切れした。手足腫脹の悪化および空気飢餓感を伴う胸部圧迫感も認めた。呼吸器内科および循環器内科を受診し、ステロイドの静脈内投与、イプラトロピウム臭化物、albuterol sulfate およびレボフロキサシンの投与が開始された。循環器内科では、労作時の心拍数が増加すれば右室の CO が増加するとして、メトプロロールを投与中止するように勧められた。また、長時間作用型硝酸塩も投与中止するように勧められた。体調は徐々に改善し、歩行も大きく改善した。治験薬投与 10 日目に回復し、退院した。退院時のクレアチニンは 1.35（高値）、血液尿素窒素は 33（高値）、ナトリウムは 134（低値）、カリウムは 5.3（高値）、血糖は 159、血圧は 158/92（高値）であった。急性呼吸不全に対し、治験薬が投与中断された。治験責任医師により、急性呼吸不全と治験薬との因果関係は「関連あるかもしれない」と判断された。また、合併症も関連する可能性があると報告された。

治験薬投与 23 日目（同日に重篤と判断）に重篤な急性呼吸不全（2 件目）が発現した。発現時における治験薬の用法・用量は、1 回 8 吸入 1 日 4 回であった。治験薬投与 23 日目に、息切れおよび浮腫が増強したため救急救命室を受診し、同日入院した。本被験者は、塩分過多の食事後、軽度の息切れを感じ、手がむくみ始め、状態が最も悪いときは、安静にしてもベッドで横になっても息切れを認めたと報告した。病院到着後は、フロセミドの利尿作用で体調が改善したと話した。息切れは持続していたものの、労作時のみであった。少し前にも同様の症状のため入院し、prednisone およびレボフロキサシンが漸減され、退院していた。本被験者は、容量過負荷をある程度感じ、間質性肺疾患増悪が懸念されたことから、prednisone が漸減された。酸素は、自宅では通常、鼻カニューレにより 5 L/min 投与されていた。病院到着直後に増量されたものの、通常量に戻された。本被験者は、体調が多少改善したと報告した。下肢浮腫はやや増強したが、浮腫および挫傷を伴う腓腹筋の肉離れも影響していた。塩分過多の食事によって、体液貯留および呼吸困難の軽度増強が認められたと判断された。臨床検査では、白血球数が 12.4（高値）、ヘモグロビンが 12.9（低値）、血液尿素窒素が 31（高値）、血糖が 199（高値）およびクレアチニンが 1.39（高値）であった。全身所見では、心血管系および呼吸器系については労作性呼吸困難が、皮膚については両側下肢に複数の斑状出血が認められた。胸部 X 線検査では、心拡大および実質性変化が持続していた。本被験者は、利尿薬を一晩投与しただけで、元の状態の 60～70%まで回復したと感じていた。右下肢浮腫の持続を認めたものの、原因は腓腹筋の肉離れであると考えられた。治験薬投与 24 日目に回復し、退院した。治験薬に対する処置は要さなかった。治験責任医師により、急性呼吸不全と治験薬との因果関係は「関連あるかもしれない」と判断された。また、肺高血圧症および合併症も関連する可能性があると報告された。

治験薬投与 31 日目（同日に重篤と判断）に重篤な急性呼吸不全（3 件目）が発現した。発現時における治験薬の用法・用量は、1 回 10 吸入 1 日 4 回であった。治験薬投与 31 日目に、息切れの悪化を認め、労作時の悪化を訴え、入院した。胸部 X 線検査では急性変化は認められなかった。呼吸器内科を受診し、より高用量のステロイド投与および利尿薬の静注内投与が開始され、容体は改善した。緩和ケア科を受診し、モルヒネの夜間投与が開始され、症状は大幅に改善し、QOL も改善した。心電図検査では、第一度房室ブロックおよび右脚ブロックが認められたが、これらは 2015 年以降、慢性化していた。洞性徐脈を約 3 秒間認めたものの、酸素が投与中止された。酸素飽和度は 70%であった。24 時間以上経過観察され、重大な徐脈や不整脈の発作は認められなかった。房室伝導抑制薬は服用していなかった。治験薬投与 33 日目に、SpO_2 は 94 であり、両側肺で乾性ラ音が認められた。臨床検査では、パラアミノ馬尿酸-クリアランスが 43.96、ナトリウムが 134（低値）、カリウムが 4.7、クロールが 98、二酸化炭素が 30.2（高値）、血液尿素窒素が 38（高値）、クレアチニンが 1.35（高値）、推算糸球体濾過量が 60 超、血糖が 105（高値）、カルシウムが 9.0、白血球数が 8.0、赤血球数が 4.05、ヘモグロビンが 12.7（低値）、ヘマトクリットが 37.7（低値）、平均赤血球容積が 93.1、平均赤血球ヘモグロビン量が 31.4、平均赤血球ヘモグロビン濃度が 33.7、赤血球分布幅が 15.7（高値）、血小板数が 185、平均血小板容積が 7.2、好中球が

69.9%、リンパ球が 21.3%、単球が 5.3%、好酸球が 3.3%、好塩基球が 0.2%、好中球が 5.6、リンパ球が 1.7、単球が 0.4、好酸球が 0.3 および有核赤血球が 0.1%であった。血小板の算定結果および形態は正常で、変形赤血球症および赤血球大小不同症は軽度、楕円赤血球はわずかであった。治験薬投与 33 日目に回復し、退院した。急性呼吸不全に対し、治験薬が投与中断された。治験責任医師および治験依頼者により、急性呼吸不全と治験薬との因果関係は「関連なし」と判断された。治験責任医師により、間質性肺線維症、肺高血圧症および合併症が関連する可能性があると報告された。

治験薬投与 40 日目（同日に重篤と判断）に重篤なうっ血性心不全（1 件目）および肺炎が発現した。発現時における治験薬の用法・用量は、1 回 12 吸入 1 日 4 回であった。治験薬投与 40 日目に、頚部に放散する軽度の胸部不快感に伴う息切れを認め、息切れの悪化を精査するため救急救命室を受診した。本被験者は、息切れが不安によるものであるかは分からなかった。痛みは中等度で鋭かったものの、救急車内での呼吸療法で改善し、救急救命室に到着した。本被験者は強い不安を感じ、抗不安薬の投与を希望した。体温は 100.1°F であり、抗生物質およびフロセミドが静脈内投与された。入院中、治験薬が投与中断された。胸部 X 線検査では間質浸潤影の拡大が認められた。呼吸療法ならびに酸素およびアルプラゾラム投与が行われた。容体は改善し始め、発熱は認められなかった。酸素が 4.5 L/min で投与され、酸素飽和度が改善した。自宅では、酸素の用量は 5 L/min であった。治験薬投与 41 日目の迅速検査での血糖は 163 であった。臨床検査では、ナトリウムが 133（低値）、クロールが 93（低値）、二酸化炭素が 30.4（高値）、血液尿素窒素が 25（高値）、クレアチニンが 1.51（高値）、血糖が 121（高値）、赤血球数が 3.86（低値）、ヘモグロビンが 11.8（低値）、ヘマトクリットが 35.2（低値）および赤血球分布幅が 15.5（高値）であった。血圧は 92/55 mmHg（低値）であった。胸部検査では、肺底部における乾性ラ音が数回認められた。肺炎に対し、抗生物質およびレボフロキサシンが投与された。治験薬投与 42 日目に回復し、退院した。うっ血性心不全および肺炎に対し、治験薬が投与中断された。治験責任医師および治験依頼者により、肺炎と治験薬との因果関係は「関連なし」と判断された。治験責任医師により、うっ血性心不全と治験薬との因果関係は「関連あるかもしれない」と判断された。また、合併症も関連する可能性があると報告された。

治験薬投与 55 日目（同日に重篤と判断）に、重篤なうっ血性心不全（2 件目）および急性呼吸不全（4 件目）が発現し、これらの事象の転帰は死亡であった。発現時における治験薬の用法・用量は、1 回 12 吸入 1 日 4 回であった。治験薬投与 55 日目に、重度の呼吸困難および低酸素症が発現し、救急救命室を受診した。低酸素症による慢性呼吸不全の急性増悪と診断され、同日入院した。翌日退院し、緩和ケア／在宅ホスピスケアが開始された。本被験者は、治験中止を希望すること、既に治験薬を投与中止していたことを報告した。治験中止日は治験薬投与 59 日目であった。治験薬投与 64 日目に死亡した。治験責任医師により、うっ血性心不全および急性呼吸不全と治験薬との因果関係は「関連あるかもしれない」と判断された。治験責任医師および治験依頼者により、原疾患も関連する可能性があると報告された。

関連する非重篤な有害事象として、労作性呼吸困難（RIN-PH-201 試験から持続）が認められた。本事象と治験薬との因果関係は「関連あるかもしれない」と判断されたものの、治験薬に対する処置は要さなかった。労作性呼吸困難の転帰は未回復であった。

被験者番号：[redacted]（心房細動）

RIN-PH-201 試験の投与群 ：プラセボ群
人種 ：白人
性別 ：男性
年齢 ：7[redacted] 歳
間質性肺疾患の臨床分類 ：気腫合併肺線維症
既往歴・合併症 ：2 型糖尿病、うつ病、悪性黒色腫、右脚ブロック、冠動脈疾患、季節性アレルギー、高血圧、消化不良、肺腫瘤、肺線維症、発疹、副鼻腔炎、便秘、慢性腎臓病、慢性閉塞性肺疾患
投与期間中の併用治療 ：ACETYLSALICYLIC ACID、AMOXICILLIN、ATORVASTATIN、CEFALEXIN SODIUM、COLESTYRAMINE、DILTIAZEM、DOXYCYCLINE、FLUOXETINE HYDROCHLORIDE、FLUTICASONE PROPIONATE、FUROSEMIDE、GLIMEPIRIDE、INSULIN LISPRO、MAGNESIUM HYDROXIDE、METFORMIN、NINTEDANIB ESILATE、NUTRIENTS NOS、OXYGEN、PANTOPRAZOLE SODIUM SESQUIHYDRATE、PARACETAMOL、PREDNISONE、SALBUTAMOL、UMECLIDINIUM BROMIDE; VILANTEROL TRIFENATATE

経過、重篤な有害事象に対する治験責任医師／治験依頼者の見解

本被験者は、7[redacted] 歳、体重 9[redacted].8 kg の白人男性であった。重篤な有害事象として心房細動が発現した。

ベースラインの 6 分間歩行距離は 210 m であった。

治験薬投与 2 日目（同日に重篤と判断）に重篤な心房細動が発現した。発現時における治験薬の用法・用量は、1 回 3 吸入 1 日 4 回であった。治験薬投与 2 日目に、規定来院が行われ、明らかな心拍数増加が認められた。同日、頻脈の終夜観察のため入院した。頻脈および全身性高血圧に対し、ジルチアゼムが増量投与された。心窩部に胃部不快感の訴えもあった。ニンテダニブの投与開始以降、軟便であった。他の消化管症状は認められなかった。Prednisone は漸減されたが、1 日 3 mg から 2 mg に減量された時点で、労作性呼吸困難増悪の訴えがあった。血管造影 CT では、肺塞栓症、心拡大およびリンパ節症は認められなかった。治験薬投与 3 日目に退院した。心房細動に対して治験薬が投与中断され、治験薬投与 3 日目に 1 回 3 吸入 1 日 4 回で再開された。治験責任医師により、心房細動と治験薬との因果関係は「関連あるかもしれない」と判断された。また、合併症および治験薬の投与中止も関連する可能性があると報告された。

関連する非重篤な有害事象として、上腹部痛および下痢（RIN-PH-201 試験から持続）、呼吸困難（治験薬投与 44 日目に発現）ならびに悪心（治験薬投与約 1 年 9 ヵ月後に発現［日付不明］）が認められた。上腹部痛、下痢および悪心と治験薬との因果関係はいずれも「関連あるかもしれない」と判断されたものの、治験薬に対する処置は要さなかった。呼吸困難と治験薬との因果関係は「関連なし」と判断されたものの、治験薬が減量された。下痢に対しコレスチラミン、上腹部痛に対し pantoprazole が投与された。上腹部痛は治験薬投与 3 日目に回復した。下痢、呼吸困難および悪心の転帰はいずれも軽快であった。

治験薬投与 770 日目に本試験を完了した。

被験者番号：[redacted]（失神、低血圧）

RIN-PH-201 試験の投与群 ：プラセボ群
人種 ：白人
性別 ：男性
年齢 ：7[redacted] 歳
間質性肺疾患の臨床分類 ：気腫合併肺線維症
既往歴・合併症 ：基底細胞癌、季節性アレルギー、元タバコ使用者、高血圧、高脂血症、失神、低酸素症、毒性物質曝露、疲労、鼻出血、慢性腎臓病、薬物過敏症、扁平上皮癌
投与期間中の併用治療 ：ACETYLSALICYLIC ACID、AMIODARONE、AMOXICILLIN TRIHYDRATE; CLAVULANATE POTASSIUM、APIXABAN、AZELASTINE HYDROCHLORIDE; FLUTICASONE PROPIONATE、BACITRACIN ZINC; POLYMYXIN B SULFATE 、 CETIRIZINE HYDROCHLORIDE 、 CINNAMOMUM VERUM BARK 、 CITRIC ACID; POTASSIUM BICARBONATE 、 COLECALCIFEROL 、 CYANOCOBALAMIN 、 DIPHENHYDRAMINE HYDROCHLORIDE 、 ENOXAPARIN、FAMOTIDINE、FISH OIL、FOLIC ACID、INDAPAMIDE、INFLUENZA VACCINE INACT SPLIT 3V、LOPERAMIDE HYDROCHLORIDE、MAGNESIUM SULFATE、MELATONIN、METOPROLOL、MIDODRINE、MOMETASONE FUROATE、ONDANSETRON、OXYGEN、PREDNISONE、ROSUVASTATIN CALCIUM、SILDENAFIL、SOTALOL、TRIAMCINOLONE ACETONIDE、UBIDECARENONE、VITAMIN B12 NOS

経過、重篤な有害事象に対する治験責任医師／治験依頼者の見解

本被験者は、7[redacted] 歳、体重 9[redacted].1 kg の白人男性であった。重篤な有害事象として失神および低血圧が発現した。

ベースラインの 6 分間歩行距離は 256 m であった。

治験薬投与 447 日目（同日に重篤と判断）に重篤な失神および低血圧が発現した。発現時における治験薬の用法・用量は、1 回 9 吸入 1 日 4 回であった。治験薬投与 447 日目に、低血圧、頻回心室応答を伴う心房細動および低酸素症のため入院した。心電図検査では、洞性頻脈または心房粗動、右脚ブロックおよび左軸偏位が認められた。上室性頻脈は、心房粗動と考えられた。トロポニンは陰性であった。胸部 X 線検査では、巣状影は認められず、下葉網状影が認められた。クレアチニンは 1.80 であった。血圧は 90/59 mmHg、酸素飽和度は 92%であった。治験薬投与 450 日目の血圧は 98/62 mmHg および 93/57 mmHg であり、酸素飽和度は 100%であった。アミオダロン、エノキサパリンナトリウム（最高用量）および心拍コントロールのため β 遮断薬の投与が開始された。乾燥気味であったため、水分補給が緩やかに行われた。ミドドリンも投与され、効果は良好であった。洞調律に回復した。抗凝固療法への耐性は良好であり、自覚症状の改善も得られた。急性腎障害も改善し、アピキサバン投与に変更された。同日（治験薬投与 450 日目）、アピキサバン、ミドドリンおよびアミオダロン投与下で退院し、追跡調査が慎重に行われた。治験薬に対する処置は要さなかった。治験責任医師により、失神および低血圧と治験薬との因果関係は「関連あるかもしれない」と判断された。また、頻回心室応答を伴う心房細動、軽度の血液量減少症および肺高血圧症も関連する可能性があると報告された。

関連する非重篤な有害事象として、咳嗽（治験薬投与 32 日目）、肛門失禁（治験薬投与 56 日目）、下痢（治験薬投与約 11 ヵ月後［日付不明］）、浮動性めまい（治験薬投与 369 日目）および発疹（治験薬投与 494 日目）が認められた。咳嗽、下痢および浮動性めまいと治験薬との因果関係はいずれも「おそらく関連あり」、肛門失禁および発疹と治験薬との因果関係は「関連あるかもしれない」と判断された。下痢に対して治験薬が減量されたものの、その他の事象はいずれも治験薬に対する処置を要さなかった。下痢に対し、diphenoxylate/atropine およびロペラミドが投与された。肛門失禁は治験薬投与 541 日目に回復した。咳嗽、下痢、浮動性めまいおよび発疹の転帰はいずれも未回復であった。

治験薬投与 770 日目に本治験を完了した。

被験者番号：[redacted]

（急性呼吸不全、慢性呼吸不全、低ナトリウム血症、COVID-19、頻脈、心房粗動、肺炎、COVID-19 肺炎、心停止）

RIN-PH-201 試験の投与群 ：プラセボ群
人種 ：黒人またはアフリカ系アメリカ人
性別 ：女性
年齢 ：7[redacted] 歳
間質性肺疾患の臨床分類 ：膠原病（結合組織病）に伴う間質性肺疾患
既往歴・合併症 ：レイノー現象、胃食道逆流性疾患、高血圧、骨減少症、心筋症、心房細動、全身性強皮症、皮膚エリテマトーデス
投与期間中の併用治療 ：AMITRIPTYLINE、AMLODIPINE BESILATE、APIXABAN、AZATHIOPRINE、BENZONATATE、BUMETANIDE、FUROSEMIDE、GLYCERYL TRINITRATE、METOLAZONE、METOPROLOL SUCCINATE、OXYGEN、PANTOPRAZOLE SODIUM SESQUIHYDRATE、PREDNISONE、SALBUTAMOL、SULFAMETHOXAZOLE; TRIMETHOPRIM

経過、重篤な有害事象に対する治験責任医師／治験依頼者の見解

本被験者は、7[redacted] 歳、体重 6[redacted].6 kg の黒人女性であった。重篤な有害事象として、急性呼吸不全（3 件）、慢性呼吸不全、低ナトリウム血症、COVID-19、頻脈、心房粗動、肺炎、COVID-19 肺炎および心停止が発現した。重篤な心停止の転帰は死亡であった。

ベースラインの 6 分間歩行距離は 122 m であった。

治験薬投与 85 日目（同日に重篤と判断）に、重篤な急性呼吸不全（1 件目）が発現した。発現時における治験薬の用法・用量は、1 回 6 吸入 1 日 4 回であった。同日、急性呼吸不全のため入院した。バイタルサインは、体温（口腔内）が 36.8ºC、心拍数が 88 回／分、呼吸数が 20 回／分、血圧が 99/63 mmHg および SpO_2 が 94%であった。胸部検査では、基底部の両側に乾燥した乾性ラ音が認められた。発現同月（日付不明）には、重度の肺高血圧症に伴い、心臓超音波検査で駆出率が 60～65%であった。ステロイドが静脈内投与された後、経口ステロイドに切り替えられた。酸素投与を続け、外来で治験薬投与が継続された。急性拡張期心不全の増悪の疑いがあり来院した際に、フロセミドも静脈内投与された。本被験者からは、治験薬投与 89 日目に、過去数週間にわたって自宅でフロセミドが経口投与されていたものの、治療効果が充分に得られていないと報告された。医師が bumetanide の経口投与に切り替えたところ、良好な結果が得られた。利尿は順調で、呼吸状態が改善した。1 週間以内に呼吸器内科医の診察を受けるまでの間、prednisone が 40 mg 投与され、帰宅する方針となった。治験薬投与 90 日目に回復し、退院した。治験薬投与 86 日目に、治験薬が投与中断されていた。治験責任医師および治験依頼者により、急性呼吸不全と治験薬との因果関係は「関連なし」と判断された。治験責任医師からは、原疾患が関連する可能性があると報告された。

治験薬投与 133 日目（同日に重篤と判断）に、重篤な肺炎および急性呼吸不全（2 件目）が発現した。発現時における治験薬の用法・用量は、1 回 6 吸入 1 日 4 回であった。治験薬投与 133 日目に、呼吸不全および肺炎が発現し、数日間にわたって呼吸困難および胸膜の不快感を呈していた。慢性低酸素血症性呼吸不全を認め、慢性的に鼻カニューレにより酸素 2～3 L/min が投与された。重度の肺高血圧症に悩まされていたが、1 ヵ月以上前にも同じ病態で入院し、ニンテダニブの投与が開始されていた。代償不全の主な原因は、容量過負荷の可能性があった。受診時に発熱は認めず、呼吸数は 21 回／分への軽度増加を認めた。酸素飽和度は低かった。血圧は 84/57 mmHg（低値）であったが、受診時には 101/60mmHg（高値）に上昇した。初回臨床検査は正常で、白血球数の変化もわずかであった。慢性高血圧に伴う二次的な呼吸不全、および心臓超音波検査で右室圧の明らかな上昇を認めたことによる右心不全を理由に入院した。また、マイコプラズマ陽性であることが判明し、アジスロマイシンの投与が開始された。また、心房細動および急速な心室拍数／心室反応が認められた。自宅で投与されていたアピキサバンが継続され、心拍数コントロールのためジルチアゼムが追加された。心拍数は有意な改善を認め、ジルチアゼムが投与継続された。進行した肺疾患（強皮症を伴う重度の肺高血圧症および肺線維症）について、呼吸器内科に相談した。何度か低血圧症状を示したため、輸液を行い、最終的にはミドドリンが投与され、血圧が安定した。抗生物質は、セフトリアキソンとアジスロマイシンが投与された。マイコプラズマに対し、アジスロマイシンが 5 日間投与された。経験的にタゾバクタム／ピペラシリンが投与され、呼吸器内科の助言に従い治療を完了した。継続されていた経口ステロイドは漸減を開始された。指先穿刺による血糖測定では 10～11 の低値であり、低血糖と指摘された。低血糖の原因は不明であり、当初は無症状と考えられていた。精査の結果、本被験者はレイノー症を合併していることから、指先穿刺による血糖測定では不正確で、偽性低血糖であった可能性が認められた。正中皮静脈から採取した末梢血を用いて測定した血糖は、正常範囲内であった。5%ブドウ糖輸液中止後も末梢性血糖は正常であった。呼吸状態も良好であった。Prednisone を漸減して自宅と同様の用量に戻し、呼吸器内科医が再診の上で退院する方針とされた。臨床検査値は、血液尿素窒素／クレアチニン比が 19/091、乳酸が 25 および BNP が 9330、動脈血液ガス分析では 7475/33/74（測定項目不明）であった。トロポニンは、慢性所見として軽度増加を認めた。RIN-PH-201 試験参加の約 4 年前に実施された心臓カテーテル検査では、軽度の冠動脈疾患が認められていた。慢性的に増加したトロポニンのため、RIN-PH-201

試験参加後に核ストレステストが実施されていたが、誘導性虚血の領域はなく、異常を認めなかった。造影剤を用いない胸部 CT では、肺線維症の安定が確認され、急性合併症は認めず、PAH および冠動脈疾患を伴う心拡大が示唆された。胸部造影 CT でも肺線維症の変化は認めず、肺塞栓症も確認されなかった。治験薬投与 143 日目に退院した。退院時投薬は、ジルチアゼム、ミドドリン、prednisone などであった。治験薬投与 146 日目に肺炎（治験薬投与 133 日目に発現した事象と同一）のため再入院したものの、治験薬投与 149 日目に回復し、退院した。治験薬に対する処置は要さなかった。治験責任医師および治験依頼者により、肺炎および急性呼吸不全と治験薬との因果関係は「関連なし」と判断された。治験責任医師からは、原疾患が関連する可能性があると報告された。

治験薬投与 301 日目（同日に重篤と判断）に、重篤な低ナトリウム血症、慢性呼吸不全、頻脈および心房粗動が発現した。治験薬投与 309 日目（同日に重篤と判断）に、重篤な急性呼吸不全（3 件目）および COVID-19 肺炎が発現した。治験薬投与 312 日目（同日に重篤と判断）に、重篤な心停止が発現した。これらの事象の発現時における治験薬の用法・用量は、1 回 15 吸入 1 日 4 回であった。治験薬投与 301 日目に、頻脈、慢性呼吸不全、低ナトリウム血症および COVID-19 のため入院した。実際の発現日は不明だが、心房粗動も発現していた。高血圧、慢性うっ血性心不全および右室機能不全を伴う肺高血圧症の既往を含む複数の医学的問題があった。自宅では、シルデナフィルおよび酸素が投与されていた。動悸を訴えて救急外来を受診した。最初の診察では、高頻度の心房粗動を認めた。救急外来で循環器専門医の診察を受け、アミオダロンが点滴投与された。精査および治療のため、集中治療室に移された。治験薬投与 307 日目に、血中リン酸が 4.8（高値）であった。治験薬投与 310 日目に、血中マグネシウムが 2.30、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼが 147.0（高値）およびアラニンアミノトランスフェラーゼが 275（高値）であった。治験薬投与 309 日目（同日に重篤と判断）に、COVID-19 肺炎および急性呼吸不全が発現した。回復者血漿が投与された。身体検査では、覚醒および頻呼吸が認められた。副鼻腔の打診で圧痛は認めず、肺下葉にラ音と呼気性喘鳴を認めた。肺および心臓の病態が悪化しており、四肢の冷えを認め、低潅流が懸念された。バイタルサインは、血圧が 109/58 mmHg、脈拍数が 106 回／分、体温が 36.4°C、呼吸数が 18 回／分、酸素飽和度が 28%および BMI が 24.90 kg/m^2 であった。関連する臨床検査値は、白血球数が 18.06（高値）、ヘモグロビンが 15.0、ヘマトクリットが 44.50、血小板数が 227.0、血中ナトリウムが 120（低値）、血中カリウムが 4.5、血中クロールが 82.0（低値）、二酸化炭素が 23.0 および血液尿素窒素が 70（高値）であった。フェニレフリン、pantoprazole、重炭酸ナトリウム、エピネフリン、グルコン酸カルシウム、バソプレシン、ノルエピネフリン、フロセミド、タゾバクタム／ピペラシリン、benzocaine-menthol、塩化ナトリウム、コハク酸メチルプレドニゾロンナトリウム、アミオダロン、dronabinol、乳酸リンゲル液（ボーラス投与）、ニトログリセリン、モルヒネ、ジルチアゼム、アセトアミノフェン、アミトリプチリン、塩化カリウム、硫酸マグネシウム、アピキサバン、metolazone、prednisone、シルデナフィル、エノキサパリンおよびアデノシンが投与された。容体は落ち着いていたが、悪化した。息切れが増加し、体調が悪く、疲労感を訴え、ナトリウム値が低下した。呼吸困難の症状が強く、時々咳込むようになった。呼吸状態が悪化したため、鼻カニューレにより酸素が投与された、呼吸困難はさらに悪化した。治験薬投与 312 日目に、心停止が発現した。突然脈拍低下を起こし、心肺蘇生された。集中治療室に移動し、急性呼吸不全に対して気管内挿管を行い、心肺蘇生が行われた。医療措置は継続されたが、呼吸不全、心停止および多臓器不全が悪化していたことから、本被験者の家族は蘇生を希望しなかった。

治験薬投与 312 日目に挿管され、治験薬が投与中止された。翌日（治験薬投与 313 日目）、死亡した。治験責任医師及び治験依頼者により、肺炎、低ナトリウム血症、慢性呼吸不全、COVID-19、急性呼吸不全、心房粗動、COVID-19 肺炎および心停止と治験薬との因果関係は「関連なし」と判断された。頻脈と治験薬との因果関係は「関連あるかもしれない」と判断された。また、合併症が関連する可能性があると報告された。

関連する非重篤な有害事象として、頭痛および口腔咽頭痛（治験薬投与 3 日目に発現）ならびに味覚障害（治験薬投与 287 日目に発現）が認められた。頭痛、口腔咽頭痛および味覚障害と治験薬との因果関係はいずれも「関連あるかもしれない」と判断されたものの、治験薬に対する処置は要さなかった。頭痛および口腔咽頭痛は治験薬投与 21 日目、味覚障害は治験薬投与 294 日目に回復した。

被験者番号：[redacted]（特発性肺線維症、硬膜下血腫）

RIN-PH-201 試験の投与群 ：プラセボ群
人種 ：白人
性別 ：男性
年齢 ：7[redacted] 歳
間質性肺疾患の臨床分類 ：特発性間質性肺炎（特発性間質性肺炎の臨床分類：特発性肺線維症）
既往歴・合併症 ：胃食道逆流性疾患、咳嗽、冠動脈疾患、元タバコ使用者、呼吸困難、高血圧、高脂血症、胆石症、痛風、慢性呼吸不全、脾臓動脈瘤
投与期間中の併用治療 ：ACETYLCYSTEINE、ALLOPURINOL、ARFORMOTEROL、ATORVASTATIN、BISACODYL、BUDESONIDE、CANDESARTAN、CEFAZOLIN、DEXAMETHASONE、DOCUSATE; SENNA ALEXANDRINA、ENALAPRILAT、ENOXAPARIN SODIUM、FLUTICASONE FUROATE; VILANTEROL TRIFENATATE、FLUTICASONE PROPIONATE、FUROSEMIDE、HYDRALAZINE、HYDROCODONE BITARTRATE; PARACETAMOL、IPRATROPIUM BROMIDE; SALBUTAMOL SULFATE、LABETALOL、LACTOBACILLUS ACIDOPHILUS、LACTULOSE、LEVETIRACETAM、LEVOFLOXACIN、LORAZEPAM、LOSARTAN、MACROGOL、MAGNESIUM CITRATE; SODIUM CITRATE、MAGNESIUM SULFATE、METHYLPREDNISOLONE SODIUM SUCCINATE、MORPHINE、NAPROXEN、NICARDIPINE、OMEPRAZOLE、ONDANSETRON、OXYGEN、PANTOPRAZOLE SODIUM SESQUIHYDRATE、PARACETAMOL、PIPERACILLIN SODIUM; TAZOBACTAM SODIUM、PIRFENIDONE、POTASSIUM CHLORIDE、PREDNISONE、SALBUTAMOL SULFATE、TRAMADOL、UMECLIDINIUM; VILANTEROL、VALSARTAN、VANCOMYCIN、VITAMINS NOS

経過、重篤な有害事象に対する治験責任医師／治験依頼者の見解

本被験者は、7[redacted] 歳、体重 8[redacted].5 kg の白人男性であった。重篤な有害事象として特発性肺線維症（医師記載名：IPF exacerbation）および硬膜下血腫が発現した。重篤な特発性肺線維症に対し、治験薬が投与中止された。

ベースラインの 6 分間歩行距離は 255 m であった。

治験薬投与 12 日目（同日に重篤と判断）に重篤な特発性肺線維症が発現した。発現時における治験薬の用法・用量は、1 回 6 吸入 1 日 4 回であった。治験薬投与 37 日目（同日に重篤と判断）に重篤な硬膜下血腫が発現した。発現時に治験薬は投与されていなかった。本治験に移行後、治験薬は 1 回 6 吸入まで漸増された。治験薬に対する本被験者の忍容性は良好であったものの、本被験者は症状があまり改善していないと感じていた。過去 3 週間にわたって息切れが悪化し、酸素必要量は 4 L/min から 6 L/min に増加した。治験薬投与 12 日目に、進行性の息切れの悪化、乾性咳嗽の増加、副鼻腔うっ血、酸素飽和度低下および酸素必要量の増加のため来院し、同日入院した。ごく軽度の労作での息切れも認めた。これらの症状は 7 日前から認められていた。以前は、1 ブロックほどの距離であれば休憩せずに犬を散歩させられたのに対し、現在は、廊下を歩くだけで極度の息切れを認めた。特発性肺線維症増悪に伴う急激な呼吸機能低下が認められた。臨床的に明らかな感染、左心不全、肺塞栓症および他の特定可能な原因は認められなかった。息切れの増悪、酸素飽和度低下および酸素必要量の増加を認め、X 線検査では新たな陰影が認められた。臨床検査では、トロポニンが 0.006 ng/mL（基準値：0.000～0.040 ng/mL）、白血球数が 7.88×10^3/μL（基準値：4.50～11.00×10^3/μL）、BNP が 24 pg/mL（基準値：0～100 pg/mL）、アラニンアミノトランスフェラーゼが 27 およびアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼが 31 であった。A/B 型インフルエンザウイルス抗原は陰性であり、呼吸器ウイルスパネルも陰性であった。胸部 X 線検査では、心拡大が認められたものの、急性浸潤影および機能不全は認められず、軽度の肺線維化が認められた。肺炎は認められなかった。血管造影 CT では、間質性肺疾患の所見が認められ、急性浸潤影は認められなかった。間質性肺臓炎の所見は、特発性肺線維症と一致しており、重篤な有害事象の定義には該当しなかった。入院時の心臓超音波検査では、ベースラインからの変化は認められなかった。入院時合併症は、肺水腫、低血圧、息切れの持続および痛風であった。筋力低下に対して理学療法が行われた。以前から肺移植適応評価が開始されていたが、年齢および保険を理由に中止された。リハビリテーションを行わないように医師から指導され、治験中止を検討していた。抗生物質（バンコマイシン、レボフロキサシン）が予防的に静脈内投与され、気管支拡張薬（サルブタモール、ipratropium-albuterol、フルチカゾンフランカルボン酸エステル／ビランテロール）も投与された。また、不安に対しアルプラゾラム、高血圧に対しバルサルタンが投与された。インフルエンザ抗原検査の結果が陰性であったことから、抗生物質は投与中止された。心合併症、肺塞栓症および感染の可能性が否定された後、深部静脈血栓症予防のため、ステロイド（メチルプレドニゾロン）および胃腸薬（エノキサパリン、pantoprazole）が投与開始された。慢性呼吸不全の急性増悪に対し酸素 4～5 L/min、末期肺疾患に対しピルフェニドンが投与された。治験責任医師により、軽度の心拡大は重篤な有害事象の定義に該当しないと判断された。また、息切れの悪化、乾性咳嗽の増強および酸素必要量の増加は特発性肺線維症によるものと判断され、進行性の息切れの悪化も重篤な有害事象の定義に該当しないと判断された。同日、特発性肺線維症増悪のため転院し、肺移植適応評価が行われた。治験薬投与 13 日目に、両側肺底部の半分の領域に乾性ラ音が認められた。フロセミドが静脈内投与された。呼吸状態が改善し、バルサルタンが投与された。心電図検査では、正常洞調律であり、左房拡大の可能性、不完全右脚ブロックおよび R 波増

高不良が認められた。治験薬投与 19 日目に、起立性低血圧の症状を認めた。意識消失は認めなかったものの、頭部ふらふら感、発汗および息切れが認められた。利尿薬が投与開始され、収縮期血圧が 120 mmHg 超となるまで継続された。治験薬投与 25 日目に、肺移植適応評価を完了し、特発性肺線維症の評価のため転院した。移植希望者として承認され、移植待機リストに登録された。脳性麻痺は認めなかったものの、慢性の息切れが認められた。その後、呼吸状態および咳嗽について自覚症状が改善した。発熱、悪寒、硬直、胸痛および乾性咳嗽は認められなかった。カテーテル検査は問題なく行われた。全身所見では、労作性呼吸困難、咳嗽、息切れおよび左手首痛が認められた。治験薬投与 32 日目に、肺移植評価のため転院した。診察では、両側肺底部におけるびまん性の後壁断続性ラ音の悪化および弱い腸音が認められた。バイタルサインは、血圧が 134/77 mmHg、体温が 36.3°C、脈拍数が 78 回／分、呼吸数が 18 回／分および SpO_2 が 96%であった。同日、退院して在宅医療に移行する予定であったものの、高流量酸素デバイスの準備が間に合わず、翌朝に延期された。特発性肺線維症は治験薬投与 33 日目、硬膜下血腫は治験薬投与 42 日目に回復した（転帰はいずれも回復したが後遺症あり）。硬膜下血腫に対し、治験薬が投与中断された。治験責任医師および治験依頼者により、特発性肺線維症と治験薬との因果関係は「関連なし」と判断され、硬膜下血腫と治験薬との因果関係は「関連あるかもしれない」と判断された。また、合併症も関連する可能性があると報告された。

関連する非重篤な有害事象は認められなかった。

重篤な特発性肺線維症を理由に、治験薬投与 61 日目に治験中止された。

被験者番号：[redacted]（頭痛、脳出血、脳血管発作、痙攣発作）

RIN-PH-201 試験の投与群 ：プラセボ群
人種 ：黒人またはアフリカ系アメリカ人
性別 ：女性
年齢 ：5[redacted] 歳
間質性肺疾患の臨床分類 ：膠原病（結合組織病）に伴う間質性肺疾患
既往歴・合併症 ：2 型糖尿病、うつ病、胃食道逆流性疾患、高血圧、全身性エリテマトーデス、肺水腫、慢性閉塞性肺疾患
投与期間中の併用治療 ：ACETYLSALICYLIC ACID、ATORVASTATIN CALCIUM、BUDESONIDE; FORMOTEROL FUMARATE、CODEINE PHOSPHATE; GUAIFENESIN、DEXAMETHASONE、ESCITALOPRAM OXALATE、FAMOTIDINE、FLUTICASONE PROPIONATE、FUROSEMIDE、HOMATROPINE METHYLBROMIDE; HYDROCODONE BITARTRATE、HYDROXYCHLOROQUINE、IBUPROFEN、INSULIN DEGLUDEC、INSULIN LISPRO、IPRATROPIUM BROMIDE、IPRATROPIUM BROMIDE; SALBUTAMOL SULFATE、LACOSAMIDE、LEVETIRACETAM、LEVOTHYROXINE、LOSARTAN POTASSIUM、METOCLOPRAMIDE、MONTELUKAST SODIUM、MYCOPHENOLATE MOFETIL、NIFEDIPINE、OMEPRAZOLE、OXCARBAZEPINE、OXYGEN、PANCREATIN、PIOGLITAZONE HYDROCHLORIDE、PREDNISONE、SULFAMETHOXAZOLE; TRIMETHOPRIM

経過、重篤な有害事象に対する治験責任医師／治験依頼者の見解

本被験者は、5[redacted] 歳、体重 9[redacted].8 kg の黒人女性であった。重篤な有害事象として頭痛、脳出血、脳血管発作および痙攣発作が発現した。重篤な痙攣発作の転帰は死亡であった。

ベースラインの 6 分間歩行距離は 110 m であった。

治験薬投与 21 日目（同日に重篤と判断）に、重篤な頭痛が発現した。発現時における治験薬の用法・用量は、1 回 5 吸入 1 日 4 回であった。治験薬投与 21 日目に、数分間にわたって突然強い頭痛が発現したため、救急救命室を受診し、入院した。過去に頭痛の既往はなく、神経学的欠損も認めなかった。本被験者の鑑別には、くも膜下出血（頭部 CT で陰性であり、血管造影 CT でも動脈瘤は認められなかった）、可逆性後白質脳症症候群（ミコフェノール酸モフェチル、ヒドロキシクロロキン硫酸塩および prednisone を服用していたため挙げられた）、感染症および可能性は低かったもののループス脳炎などが挙げられた。本被験者は、腰椎穿刺を拒否した。翌日（治験薬投与 22 日目）、頭痛は回復し、退院した。甲状腺刺激ホルモン値は 28（高値）であった。レボチロキシンの増量を勧められ、かかりつけ医および内分泌専門医の受診を勧められた。治験薬の投与は変更なく継続された。治験責任医師および治験依頼者により、頭痛と治験薬との因果関係は「関連なし」と判断された。その他の関連については報告されなかった。

治験薬投与 146 日目（同日に重篤と判断）に、重篤な脳出血が発現した。発現時における治験薬の用法・用量は、1 回 7 吸入 1 日 4 回であった。脳卒中、悪心、嘔吐および重度の頭痛で救急外来を受診した。本被験者は高血圧であり、左側の半側空間無視および広域の頭頂部出血を訴えた。重度の脳内出血のため入院した。意識はあり、容易に覚醒することができた。さらなる治療のため集中治療室に移され、頻回の神経学的検査による慎重な観察が行われた。ニカルジピンが点滴投与された。ナトリウムは高張食塩水では変動せず、朝に点滴の投与速度が上げられた。関連する臨床検査では、ナトリウムが 137、カリウムが 5.4、クロールが 98、二酸化炭素が 28、血液尿素窒素が 16、クレアチニンが 0.78、ブドウ糖が 184、カルシウムが 9.5、白血球数が 6.51、ヘモグロビンが 12.9、ヘマトクリット値が 41.6、血小板数が 195、プロトロンビン時間国際標準比が 1.1、活性化部分トロンボプラスチン時間が 23.9 およびブドウ糖が 138～163 であった。入院中は、1 時間ごとの神経学的検査が計画され、ヘパリン皮下注射、抗血小板薬および抗凝固薬は投与されなかった。収縮期血圧は、目標 140～150 mmHg とされた。一次診断は、右大脳半球の非外傷性皮質出血であった。入院中は薬剤処方が禁忌とされ、深部静脈血栓症予防として静脈圧迫装置が装着された。最終的に、投薬不遵守を原因とした高血圧緊急症によって急性脳内出血が発現したと判断された。嘔吐が高血圧と出血のいずれが原因であったかは不明であった。咳嗽予防のため、治験薬は投与中断されていた。治験薬投与 147 日目のバイタルサインは、体温が 36.6°C、血圧が 143/83 および 189/23 mmHg、心拍数が 73 回／分、SpO_2 が 100%ならびに呼吸数が 24 回／分でった。米国国立衛生研究所脳卒中スケールスコアは 5 であった。傾眠状態であったが、言語刺激に対して覚醒可能であり、指示にも従うことができた。会話中は、傾眠または注意力散漫の状態であった。瞳孔検査は正常であった。顔面の感覚も異常は認められず、左右対称で、顔面下垂や眼瞼下垂はなかった。聴覚は両側とも指こすり音に対し正常に反応した。構語障害はなく、口蓋は左右対称に隆起していた。舌は正中に突出し、肩すくみの徴候はなく、対称であった。運動機能に支障はなく、筋緊張も正常であった。左同名性半盲、左側無視、左側注視麻痺が認められた。運動強度の評価では、左右ともに上肢および下肢で 5/5 であり、上下肢反射も等しく認められた。感覚は軽い接触、ピンプリックを用いた二点弁別閾検査で正常であった。歩行評価は実施しなかった。神経学的検査では左側の半側空間無視が認められたが、その他の脳神経は正常であった。上肢や下肢に巣状障害は認められなかった。頭部 CT では、広域の右頭頂部実質性出血ならびに狭域の右前頭弁蓋部および左帯状脳回の出血が確認され、肉眼では変化は認められなかった。出血の安定性を評価するため、頭部 CT が繰り返し行われた。6 時

間後の頭部 CT でも、出血の程度は安定していた。朝、様態は安定していた。軽度の限局性圧排効果と正中線偏位を伴わない血管原性浮腫が認められた。頭頚部 CT では、右近位部に軽度の頚動脈狭窄を伴う広範の右頭頂部実質性出血により、Spot Sign 陽性であった。近位頭蓋内動脈閉塞、動脈瘤および狭窄は認められなかった。出血の原因は不明であったが、鑑別診断として高血圧性出血、腫瘤性病変、血管炎などが挙げられた。治験薬投与 155 日目に回復し、退院した。治験薬に対する処置は要さなかった。治験責任医師および治験依頼者により、脳出血と治験薬との因果関係は「関連なし」と判断された。その他の関連については報告されなかった。

治験薬投与 202 日目（同日に重篤と判断）に、重篤な脳血管発作が発現した。発現時における治験薬の用法・用量は、1 回 7 吸入 1 日 4 回であった。頭痛の症状に対し、薬剤は投与されなかった。治験薬投与 205 日目に回復し、治験薬投与 207 日目に退院した。治験薬に対する処置は要さなかった。治験責任医師により、脳血管発作と治験薬との因果関係は「関連あるかもしれない」と判断された。その他の関連については報告されなかった。

治験薬投与 355 日目（同日に重篤と判断）に、重篤な痙攣発作が発現した。発現時に治験薬は投与されていなかった。36 週時の来院時（治験薬投与 251 日目）には、発熱、悪寒、胸痛および寝汗は認めなかった。わずかに黄色がかった中程度の膿性痰を伴う湿性咳嗽が認められた。本被験者からは、前回の来院以降、浮動性めまい、頭痛および悪心が発現し、嘔吐に至ったことがあり、直近では、治験薬投与 240 および 247 日目に発現したと報告された。また、降圧薬が投与されていたにもかかわらず、血圧の上昇を認め、1 日に 2 回ほど血圧の変動があった。血清甲状腺刺激ホルモンは高値であった。治験薬投与 355 日目に、本被験者の父親から、痙攣発作が発現し、心肺蘇生術が行われたことが報告された。父親が救急を呼び、病院に搬送された。本被験者の夫に連絡を取り、48 週時の来院について尋ねたところ、本被験者が治験薬投与 355 日目（連絡の 4 日前）に死亡していたことが判明した。治験薬は、死亡の前に投与中止されていた。治験責任医師および治験依頼者により、痙攣発作と治験薬との因果関係は「関連なし」と判断された。治験責任医師および治験依頼者からは、神経疾患が関連する可能性があると報告された。

関連する非重篤な有害事象として、湿性咳嗽および呼吸困難（治験薬投与 105 日目に発現）が発現した。湿性咳嗽および呼吸困難と治験薬との因果関係は「関連なし」と判断されたものの、治験薬が減量された。湿性咳嗽の転帰は軽快、呼吸困難の転帰は未回復であった。

被験者番号：[redacted]

（脱水、呼吸困難、高カリウム血症、低ナトリウム血症、高トランスアミナーゼ血症、急性腎障害、低血圧、急性呼吸不全）

RIN-PH-201 試験の投与群 ：MD-711 群
人種 ：白人
性別 ：女性
年齢 ：7[redacted] 歳
間質性肺疾患の臨床分類 ：特発性間質性肺炎（特発性間質性肺炎の臨床分類：特発性肺線維症）
既往歴・合併症 ：ポリープ切除、胃食道逆流性疾患、関節痛、骨減少症、子宮摘出、歯科補てつ物使用者、痔核手術、手根管除圧、帝王切開、白内障手術、半月板除去、変形性関節症、本態性高血圧症、末梢性浮腫、扁桃摘出
投与期間中の併用治療 ：ACETYLCYSTEINE、ACETYLSALICYLIC ACID、ASCORBIC ACID; CALCIUM、ATENOLOL、AZITHROMYCIN、BACLOFEN、CIPROFLOXACIN、CLOTRIMAZOLE、COLECALCIFEROL、DEXAMETHASONE; TOBRAMYCIN 、 DILTIAZEM 、 FAMOTIDINE 、 FISH OIL 、 FLUCONAZOLE 、 FLUTICASONE PROPIONATE 、 FUROSEMIDE 、 GUAIFENESIN 、 HAMAMELIS VIRGINIANA 、 HEPARIN 、 IBUPROFEN 、 IPRATROPIUM BROMIDE; SALBUTAMOL SULFATE、LIDOCAINE、LYSINE; MELALEUCA ALTERNIFOLIA OIL; ZINC OXIDE、METOPROLOL SUCCINATE、METRONIDAZOLE、NEOMYCIN; POLYMYXIN B、OXYGEN、PARACETAMOL、PREDNISONE、SODIUM CHLORIDE、SPIRONOLACTONE、SULFAMETHOXAZOLE; TRIMETHOPRIM、TRAMADOL、VITAMIN B12 NOS

経過、重篤な有害事象に対する治験責任医師／治験依頼者の見解

本被験者は、7[redacted] 歳、体重 5[redacted].8 kg の白人女性であった。重篤な有害事象として、脱水、呼吸困難、高カリウム血症、低ナトリウム血症、高トランスアミナーゼ血症、急性腎障害、低血圧および急性呼吸不全が発現した。重篤な急性呼吸不全の転帰は死亡であった。

ベースラインの 6 分間歩行距離は 326 m であった。

治験薬投与 9 日目（治験薬投与 12 日目に重篤と判断）に、重篤な脱水が発現した。発現時における治験薬の用法・用量は、1 回 4 吸入を朝に 1 回、以降 1 回 5 吸入を 1 日 3 回であった。治験薬投与 10 日目（治験薬投与 12 日目に重篤と判断後）に、重篤な呼吸困難が発現した。発現時における治験薬の用法・用量は、1 回 5 吸入 1 日 2 回および 1 回 4 吸入 1 日 2 回であった。治験薬投与 12 日目（同日に重篤と判断）に、重篤な高カリウム血症、低ナトリウム血症、高トランスアミナーゼ血症、急性腎障害および低血圧が発現した。発現時における治験薬の用法・用量は、1 回 4 吸入 1 日 4 回であった。治験薬投与 8 日目に、頻回の排便により疲労が発現した。また、同日、治験薬の 1 回投与量が 3 吸入から 4 吸入に増量され、翌日（治験薬投与 9 日目）、5 吸入に増量された。治験薬投与 10 日目に、本被験者が、呼吸困難、下痢（前の週から 2 回）、息切れの増加、既存の痔核からの出血、食欲減退および悪寒ならびに疲労の持続および酸素必要量の増加を訴えた。鼻カニューレによる酸素 3 L/min では酸素飽和度が 77%であり、90%以上を維持するために、4 L/min に増量した。治験薬の 1 回投与量は、4 吸入に減量された。治験薬投与 12 日目に、救急外来受診を勧められ、脱水、急性腎障害、高トランスアミナーゼ血症、低ナトリウム血症、高カリウム血症、低血圧および呼吸困難のため入院した。依然として疲労感および息切れの訴えがあり、足にはかゆみを伴わない赤い斑点（隆起なし）が発現した。排尿減少、乾燥感および経口摂取減少が認められた。救急外来では、体液と電解質のバランスが崩れた状態で低血圧であり、脱水、肝酵素増加、急性腎障害、トロポニン出現、白血球増加症および呼吸困難が認められたが、支持療法により改善した。入院下で、夜通し穏やかな水分補給が行われ、治験薬は投与中断された。臨床検査では、アラニンアミノトランスフェラーゼが 200 U/L（基準値：5～55 U/L)、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼが 167 U/L（基準値：5～34 U/L)、アルブミンが 3 g/dL（基準値：3.5～5 g/dL)、アルカリホスファターゼが 180 U/L（基準値：40～150 U/L)、ビリルビンが 1.7 mg/dL（基準値：0.2～1.2 mg/dL)、クレアチニンが 1.8 mg/dL（基準値：0.57～1.11 mg/dL)、血糖が 156 mg/dL（基準値：70～110 mg/dL)、カリウムが 5.2 mEq/L（基準値：3.5～5.3 mEq/L)、ナトリウムが 131 mEq/L（基準値：135～148 mEq/L)、血液尿素窒素が 60 mg/dL（基準値：6～20 mg/dL)、BNP が 4374 pg/mL（基準値：100 pg/mL 未満)、リンパ球が 4.3%（基準値：15～47%)、総好中球数が $15.26\times10^3/\mu L$（基準値：$1.79\sim7.85\times10^3/\mu L$)、好中球比分画が 90.3%（基準値：39～77%)、総有核赤血球数が $0.03\times10^3/\mu L$、トロポニンが 0.099 ng/mL（基準値：0～0.028 ng/mL）および白血球数が $16.91\times10^3/\mu L$（基準値：$4.6\sim10.2\times10^3/\mu L$）であった。胸部 X 線検査の所見は安定していた。心電図の異常所見は、洞調律、心房期外収縮、右軸偏位、低電位、前胸部誘導、非特異的異常 T 波およびびまん性誘導であった。治験薬投与 13 日目の心電図では、洞調律、左房拡大の可能性、非特異的心室内伝導遅延、下壁梗塞、年代測定結果が報告された。治験薬投与 13 日目の所見を前日の心電図と比較すると、心室内伝導遅延および心筋梗塞が現在でも存在し、心房期外収縮、右軸偏位および非特異的異常 T 波が消失していた。鼻咽頭ウイルスパネルおよび肝炎パネルは陰性であった。2D 心臓超音波検査では、左室腔サイズは正常であったが、壁厚が増加し軽度左室肥大の状態であった。心筋重量の中等度の増加、相対的壁肥厚の著しい増加に伴う

求心性左室肥大が認められた。収縮能は正常で、推定駆出率は 55～60%であった。わずかに大動脈弁逆流を認め、僧帽弁には、軽度の僧帽弁輪石灰化、前尖・後尖の逸脱および軽度から中等度の逆流が認められた。右室腔は著しく拡張し、収縮能の重度低下および右房の拡張を認めた。重度の三尖弁の逆流も認めた。systolic PAP は重度の上昇を認め、最大 86 mmHg であった。右上腹部超音波検査では、肝細胞疾患を示唆する肝臓の粗大で不均一なエコー像と非特異的な胆嚢壁の肥厚を認めた。造影剤を用いない CT では、線維性の過敏性肺臓炎に一致する所見を認め、通常の間質性肺炎の可能性（8 月に行った検査と比較して所見は肉眼的に安定）や、気管前方の非特異的な気縦隔症および PAH で認められる主肺動脈拡大が鑑別として考慮された。脱水および低血圧に対して 0.9%塩化ナトリウムが投与された。アテノロールは、1 回 50 mg から 25 mg の 1 日 1 回投与に減量された。塩酸シプロフロキサシン、ファモチジン、prednisone、スピロノラクトン、アセチルサリチル酸およびヘパリンの投与が開始された。肝機能検査の軽度増加から、肺高血圧症によるうっ血性肝障害の可能性が高いと考えられた。白血球数は増加傾向にあった。腎臓超音波検査（右上腹部超音波検査との比較）では、右腎中極に内部の剥離物および中隔形成を伴う複雑な嚢胞が認められた。胃腸の不調軽減のため prednisone が投与された。造影剤の有無によらず、腹部の核磁気共鳴画像は腎盂腎炎と一致しており、尿分析を行う方針とされた。右腎極に 1.2 cm の病変を認め、画像診断から、完全な嚢胞と初期の腎膿瘍が混在していた可能性があった。胆嚢は正常であった。血圧は 102/61 mmHg であった。基礎代謝パネルは、利尿薬再開の 1 週間前に行う方針とされた。核磁気共鳴画像は、6 ヵ月後に再実施の方針とされた。治験薬投与 16 日目に退院し、在宅ケア（熟練看護師による）は退院翌日から開始された。治験薬投与 14 日目に、治験薬が 1 回 3 吸入で投与再開された。脱水、呼吸困難、高カリウム血症、低ナトリウム血症、急性腎障害および低血圧は治験薬投与 16 日目、高トランスアミナーゼ血症は治験薬投与 29 日目に回復した。治験責任医師により、脱水、呼吸困難、高カリウム血症、低ナトリウム血症、高トランスアミナーゼ血症、急性腎障害および低血圧と治験薬との因果関係はいずれも「おそらく関連あり」と判断された。治験責任医師からは、原疾患および治験手順も関連する可能性があると報告された。

治験薬投与 610 日目（同日に重篤と判断）に、重篤な急性呼吸不全が発現した。発現時における治験薬の用法・用量は、1 回 15 吸入 1 日 4 回であった。治験薬投与 610 日目の起床後に頻脈が発現し、心拍数は 140 回／分で原因は不明であった。家族によって、救急医療サービスを介し地元の病院に搬送され、他院に入院した。COVID-19 は陰性であったが、息切れを認めた。抗生物質、ステロイド、気管支拡張薬および去痰薬が投与された。また、慢性閉塞性肺疾患および尿路感染の疑いから、抗生物質も投与された。心拍数は 140 回／分であった。退院当日のバイタルサインは、酸素飽和度が 94%、血圧が 121/76 mmHg（平均 91.3 mmHg）、体温が 97.9° F、脈拍数が 111 回／分および呼吸数が 20 回／分であり、酸素流量は 3.5、FiO_2 は 50%、体重は 7[redacted].5 kg であった。症状の改善は遅く、治療のために入院期間が延長された。プロピオン酸フルチカゾン、リドカイン、コレカルシフェロール、イプラトロピウム臭化物／サルブタモール、metoprolol succinate、ジルチアゼムおよびグアイフェネシンが投与された。体調は良好で、症状は改善し、治験薬投与 622 日目に退院した。退院時所見として、肺線維症が原因と考えられる慢性呼吸不全の急性増悪が認められたが、血管造影 CT では、肺塞栓症は否定された。肺の薬物治療を提案され、必要に応じて酸素を使用するように指示された。精査と管理のため、リハビリテーションに転院した。治験薬投与 637 日目に死亡した。治験責任医師および治験依頼者により、急性呼吸不全と治験薬との因果関係は「関連なし」と判断された。治験責任医師からは、合併症が関連する可能性があると報告された。

関連する非重篤な有害事象として、点状出血、鼻漏、分泌物分泌および咳嗽（RIN-PH-201 試験から持続）、下痢（治験薬投与 7 日目に発現）、疲労（治験薬投与 8 日目に発現）、悪寒、食欲減退および痔出血（治験薬投与 10 日目に発現）、斑状皮疹（治験薬投与 12 日目に発現）、尿路感染（治験薬投与 15 日目に発現）、カンジダ感染（治験薬投与 19 日目に発現）ならびに潮紅（治験薬投与 24 日目に発現）が認められた。咳嗽、下痢および斑状皮疹と治験薬との因果関係は「おそらく関連あり」、点状出血、鼻漏、分泌物分泌、疲労、悪寒、食欲減退、痔出血、尿路感染、カンジダ感染および潮紅と治験薬との因果関係は「関連あるかもしれない」と判断された。疲労に対し治験薬が投与中断されたものの、その他の事象はいずれも治験薬に対する処置を要さなかった。痔出血に対し preparation H、フルコナゾールおよびメトロニダゾール、尿路感染に対しシプロフロキサシン、カンジダ感染に対しクロトリマゾールおよびアジスロマイシン、点状出血に対し vitamin C/calcium が投与された。下痢、疲労、食欲減退および斑状皮疹は治験薬投与 16 日目、悪寒は治験薬投与 13 日目、尿路感染は治験薬投与 17 日目、カンジダ感染は治験薬投与 26 日目に回復した。点状出血、鼻漏、分泌物分泌、咳嗽、痔出血および潮紅の転帰はいずれも未回復であった。

被験者番号：[redacted]（脳症、肺炎）

RIN-PH-201 試験の投与群 ：プラセボ群
人種 ：白人
性別 ：女性
年齢 ：7[redacted] 歳
間質性肺疾患の臨床分類 ：慢性過敏性肺炎
既往歴・合併症 ：うつ病、胃食道逆流性疾患、胃潰瘍、咳嗽、肝嚢胞、胸痛、甲状腺機能亢進症、甲状腺摘除、骨減少症、子宮摘出、胆嚢切除、白内障手術、不安、慢性副鼻腔炎、慢性閉塞性肺疾患、卵管卵巣摘除
投与期間中の併用治療 ：AZELASTINE 、 CALCIUM CARBONATE; COLECALCIFEROL 、 COLECALCIFEROL 、 FLUTICASONE; FORMOTEROL 、 FUROSEMIDE 、 GADOBENIC ACID MEGLUMINE 、 GUAIFENESIN、HALOPERIDOL、HEPARIN、IBUPROFEN、IOHEXOL、IPRATROPIUM; SALBUTAMOL、LEVOTHYROXINE、LORAZEPAM、MAGNESIUM OXIDE、MIDODRINE、MIRTAZAPINE、MORPHINE、MUPIROCIN、MYCOPHENOLATE MOFETIL、NYSTATIN、OMEPRAZOLE、OXYGEN、PREDNISONE、SALBUTAMOL、SODIUM BICARBONATE、SODIUM CHLORIDE、SUCRALFATE、TRIAMCINOLONE、VANCOMYCIN、VITAMIN B COMPLEX、VITAMIN B12 NOS、VITAMIN E NOS

経過、重篤な有害事象に対する治験責任医師／治験依頼者の見解

本被験者は、7[redacted] 歳、体重 4[redacted].9 kg の白人女性であった。重篤な有害事象として脳症および肺炎が発現した。重篤な脳症に対し、治験薬が投与中止された。

ベースラインの 6 分間歩行距離は 162 m であった。

治験薬投与 21 日目（治験薬投与 64 日目に重篤と判断）に重篤な脳症が発現した。発現時に治験薬は投与されていなかった。治験薬投与 64 日目（同日に重篤と判断）に重篤な肺炎が発現した。発現時に治験薬は投与されていなかった。治験薬投与 60 日目に、本被験者は精神状態の異変を感じ始めた。錯乱状態であり、治験薬の投与有無は不明であった。治験薬投与 64 日目に、精神状態の異変のため他医療機関に入院した。胸痛、悪寒、悪心／嘔吐および腹部愁訴は認めなかった。拠点病院に転院した（日付不明）。転院前の体温は 100.4°F であった。頻呼吸および激越が増強し、慎重に観察するため集中治療室に移された。本被験者の娘によると、薬物療法により呼吸器の状態は良好であったものの、副作用のため調整を何度も要した。尿検査では、ケトンが 5 および蛋白が 100 であり、赤血球数は 6～10 と陽性であった。臨床検査では、重炭酸塩が 19、炭酸ガス分圧が 22、pH が 7.53 および酸素分圧が 59 であった。胸部 X 線検査では、広範性の間質性肺疾患および左肺野上部の高吸収域が認められ、肺動脈拡張が関連していると考えられ、小さな無気肺の合併も考えられた。不安に対し、ハロペリドールが投与された。好中球数は 13.35 および白血球数は 15.61 であった。鼻腔のメチシリン耐性黄色ブドウ球菌に対してムピロシンが投与され、肺炎に対してバンコマイシンが投与された。治験薬投与 66 日目の胸部 X 線検査では、びまん性の間質性肺疾患が認められ、左肺底部の空隙病変増大が疑われた。胸水および気胸は認められず、心縦隔影の外観は安定しており、骨性胸郭の損傷は認められなかった。脳核磁気共鳴画像検査では、モーションアーチファクトおよび軽度から中等度の小血管病変が認められ、急性の異常および異常強調は認められなかった。経胸壁心臓超音波検査では、以前の結果との比較が行われ、左心は、左室腔サイズおよび収縮能は正常で、推定駆出率は 55%であった。軽度の僧帽弁輪石灰化および軽度の僧帽弁尖肥厚が認められた。右心は、右室の拡大を認めたが壁厚は正常であり、心室中隔が扁平化し、右室圧過負荷の所見と一致していた。また、収縮能は著しく低下していた。右房拡大も認めた。重度の三尖弁逆流が認められ、最大圧較差は 93.70 mmHg であった。肺動脈圧は最大 109 mmHg であり、重度の肺高血圧症が示唆された。治験薬投与 68 日目の胸部 X 線検査では、びまん性の慢性間質性肺変化は安定していた。メチシリン耐性黄色ブドウ球菌検査の結果は陰性であった。血管造影 CT では、急性肺塞栓は認められず、肺炎などの感染症の合併を示唆する左下葉のコンソリデーション、広範性の気腫性変化、蜂巣状化および両側肺の気管支拡張症が認められた。これらの所見は、以前の所見と比べて気腫性変化がやや進行した間質性肺炎、肺高血圧症に伴う中心肺動脈拡大およびわずかな胸水を伴う中等度の心拡大と一致していた。治験薬投与 72 日目に退院した。肺炎は治験薬投与 71 日目に回復したものの、脳症の転帰は未回復であった。重篤な脳症を理由に、治験薬投与 72 日目に治験中止され、治験薬投与 100 日目に死亡した。治験薬投与 58 日目に、重篤な脳症に対し、治験薬は投与中止されていた。治験責任医師および治験依頼者により、脳症と治験薬との因果関係は「関連なし」と判断され、肺炎と治験薬との因果関係は「関連あるかもしれない」と判断された。治験責任医師からは、合併症も関連する可能性があると報告された。

関連する非重篤な有害事象として、湿性咳嗽、悪心、浮動性めまい、咳嗽および下痢（RIN-PH-201 試験から持続）、胸痛、呼吸困難および咽喉刺激感（治験薬投与初日に発現）、高カリウム血症（治験薬投与 2 日目に発現）、腹痛、無力症および背部痛（治験薬投与 3 日目に発現）ならびに頭痛および食欲減退（治験薬投与 21 日目に発現）が認められた。いずれの事象も治験薬との因果関係は「関連あるかもしれない」と判断された。腹痛、無力症および背部痛に対し、治験薬が投与中断された。その他の事象はいずれも治験薬に対する処置を要さなかった。胸痛は治験薬投与 4 日目、咽喉刺激感および頭痛は治験薬投与 35 日目、高カリウム血症、腹痛、無力症および背部痛はいずれも治験薬投与 3 日目に回復した。湿性咳嗽、悪心、浮動性めまい、咳嗽、下痢、呼吸困難および食欲減退の転帰はいずれも未回復であった。

被験者番号：[redacted]（血液量増加症、出血性十二指腸潰瘍）

RIN-PH-201 試験の投与群 ：プラセボ群
人種 ：白人
性別 ：男性
年齢 ：7[redacted] 歳
間質性肺疾患の臨床分類 ：気腫合併肺線維症
既往歴・合併症 ：2 型糖尿病、タバコ使用者、胃食道逆流性疾患、冠動脈疾患、胸痛、胸部損傷、高脂血症、食道運動障害、心カテーテル検査、睡眠時無呼吸症候群、脊柱管狭窄症、低酸素症、乳突洞手術、背部痛、肺気腫、肺腫瘤、慢性閉塞性肺疾患、労作性呼吸困難、肋骨骨折、臍ヘルニア
投与期間中の併用治療 ：ACETYLSALICYLIC ACID 、 ASCORBIC ACID; BETACAROTENE; CUPRIC OXIDE; TOCOPHERYL ACETATE; ZINC OXIDE、AZITHROMYCIN、CARVEDILOL、FLUTICASONE; VILANTEROL、FUROSEMIDE、HYDROCHLOROTHIAZIDE; LOSARTAN POTASSIUM、KRILL OIL 、 NINTEDANIB 、 OXYGEN 、 PREDNISONE 、 RANITIDINE HYDROCHLORIDE 、 ROSUVASTATIN、SALBUTAMOL、TRAMADOL、VITAMIN B12 NOS、VITAMIN D NOS

経過、重篤な有害事象に対する治験責任医師／治験依頼者の見解

本被験者は、7[redacted] 歳、体重 8[redacted].1 kg の白人男性であった。重篤な有害事象として、血液量増加症および出血性十二指腸潰瘍が発現した。また、RIN-PH-201 試験から持続していた血中クレアチニン増加が、本治験移行後に重篤と判断された。重篤な出血性十二指腸潰瘍の転帰は死亡であった。

ベースラインの 6 分間歩行距離は 61 m であった。

治験薬投与 2 日目（同日に重篤と判断）に重篤な血液量増加症および血中クレアチニン増加が発現した。発現時における治験薬の用法・用量は、1 回 3 吸入 1 日 4 回であった。RIN-PH-201 試験における治験薬投与 86 日目に、血液量増加症の徴候・症状を認め始めていた。本治験における治験薬投与初日の規定来院時に、血液量増加症のため入院するように勧められ、居住地域での入院を希望した。治験責任医師は居住地域の呼吸器内科に相談し、利尿薬を静脈内投与するための入院先が決定され、翌日入院した。入院時所見は、発作性心房細動に最も重要な寄与を持つ広範の進行性黄斑メラニン減少症、慢性閉塞性肺疾患／肺気腫、間質性肺疾患、肺高血圧症、adaptive servo ventilation 適応の中枢性睡眠時無呼吸症候群および自動チューブ補正による酸素投与（安静時 4～5 L/min、労作時 7～8 L/min）を要する慢性低酸素症であった。また、エリテマトーデス浮腫、起坐呼吸および腹部膨満の悪化も認め、フロセミドの増量では改善しなかった。下肢浮腫が約 3 週間前から悪化し、腹部膨満感および腹部不快感を訴えた。フロセミドが増量されたものの、浮腫は悪化し続けた。また、起坐呼吸を認め、労作時の息切れおよび呼吸困難が元の状態より悪化したことも訴えた。食欲がなく、あまり食べていないにもかかわらず、体重増加が認められた。重要な点は、重度の間質性肺疾患に伴う肺高血圧症患者であることであった。初期評価では、鼻カニューレによる酸素 6 L/min 投与で SpO_2 は 92%に上昇した。フロセミドの 1 日 2 回の静脈内投与が開始された。初期の臨床検査では、軽度の大球性貧血が認められ、ヘモグロビンは 13.7、平均赤血球容積は 100 であった。電解質は、低リン血症（2.4）を除き正常範囲内であった。初期の診察では容量過負荷と考えられ、30 度で視認可能な頚静脈怒張が認められた。また、2+の両側下肢圧痕浮腫、腹部膨満、圧痛を伴う肝腫大および両側肺底部の断続性ラ音も認められた。胸部 X 線検査の重要所見は、びまん性両側網状粒状影、斑状影および心拡大であった。治験薬投与 2 日目のポータブル X 線撮影装置による胸部 X 線検査においても、びまん性両側網状粒状影、斑状影および心拡大が認められ、重要所見として心拡大は変化が認められなかった。治験薬投与 5 日目に退院した。血液量増加症および血中クレアチニン増加の転帰は未回復であった。血液量増加症に対し、治験薬が減量された。治験責任医師により、血液量増加症および血中クレアチニン増加と治験薬との因果関係は「関連あるかもしれない」と判断された。また、原疾患、治験手順および併用薬も関連する可能性があると報告された。

治験薬投与 67 日目（治験薬投与 68 日目に重篤と判断）に重篤な出血性十二指腸潰瘍が発現した。発現時における治験薬の用法・用量は、1 回 3 吸入 1 日 4 回であった。治験薬投与 67 日目以降、出血性十二指腸潰瘍の症状を認めた。治験薬投与 68 日目に、下痢のため救急外来を受診した。本被験者の息子によると、2 日前に下痢、嘔吐、脱力および皮膚色の蒼白が発現していた。肛門周囲には暗黒色タール様便が認められ、ヘモカルト陽性であったため、イプラトロピウム臭化物／サルブタモールおよびアデノシンが投与された。息切れの悪化を認め、酸素は自宅の通常用量である 6～7 L/min から 8 L/min に増量された。体重は過去 10 日間で 1[redacted]0 ポンドから 1[redacted]1 ポンドに減少した。バイタルサインは、体温が 36.8°C、心拍数が 124 回／分、呼吸数が 25 回／分および血圧が 113/69 mmHg であり、鼻カニューレによる酸素 7 L/min 投与下での酸素飽和度は 86%（低値）であった。血液検査では、ヘモグロビンが入院時の 8.9 g/dL から 6.0 g/dL に減少したため、濃厚赤血球 2 単位が投与され、7.2 g/dL に回復した。血糖は 150 mg/dL（基準値 : 70～99 mg/dL）、血液尿素窒素は 104 mg/dL（高値）、クレアチニンは 1.8 mg/dL（基準値 : 0.6～1.3 mg/dL）、カルシウムは 7.3 mg/dL（低値）（基準値 : 8.5～10.1 mg/dL）、ヘモグロビン A1c は 6.7%（基準値 : 4～6%）、乳酸は 7.4（基準値 : 0.4～2.0）であった。胸部 X 線検査では、慢性間質性変化および急性の心肺病変を伴わない動脈硬化性心疾患の合併が認められた。腹・骨盤部 CT では、膵臓に嚢胞性腫瘤が認められ、慢性膵炎による仮性嚢胞であると考えられたものの、嚢胞性新生物である可能性も否定できなかった。また、軽度の非特異的びまん性イレウスが認められ、急性憩室炎の所見のない憩室変化が下行および S 状結腸で認められた。

心電図検査では、心拍数は 162 回／分であり、上室性頻脈、右脚ブロック、T 波異常およびアデノシン投与前の上室性頻脈が認められた。心電図検査がさらに行われ、心拍数は 119 回／分であり、変行伝導を伴う心房性期外収縮による洞性頻脈、左房拡大の可能性、不完全右脚ブロックによる ST 波および T 波異常ならびにアデノシン投与後の上室性頻脈が認められた。治験薬投与 71 日目に死亡した。治験責任医師および治験依頼者により、出血性十二指腸潰瘍と治験薬との因果関係は「関連なし」と判断された。治験責任医師により、合併症および十二指腸潰瘍が関連する可能性があると報告された。

関連する非重篤な有害事象として、労作性呼吸困難、下痢および末梢性浮腫（RIN-PH-201 試験から持続）、血中尿素増加（治験薬投与初日に発現）、浮動性めまい（治験薬投与 10 日目に発現）、上腹部痛（治験薬投与 16 日目に発現）ならびに咳嗽（治験薬投与 41 日目に発現）が認められた。いずれの事象も治験薬との因果関係は「関連あるかもしれない」と判断された。労作性呼吸困難および末梢性浮腫に対し、治験薬が減量された。その他の事象はいずれも治験薬に対する処置を要さなかった。末梢性浮腫に対してフロセミド、上腹部痛に対して ranitidine、咳嗽に対してアジスロマイシンが投与された。末梢性浮腫の転帰は回復、労作性呼吸困難、下痢、血中尿素増加、浮動性めまい、上腹部痛および咳嗽の転帰はいずれも未回復であった。

被験者番号：[redacted]（虚血性脳卒中、間質性肺疾患）

RIN-PH-201 試験の投与群 ：プラセボ群
人種 ：白人
性別 ：男性
年齢 ：8[redacted] 歳
間質性肺疾患の臨床分類 ：特発性間質性肺炎（特発性間質性肺炎の臨床分類：特発性肺線維症）
既往歴・合併症 ：ビタミン D 欠乏、悪心、胃食道逆流性疾患、一過性脳虚血発作、下痢、回転性めまい、咳嗽、冠動脈狭窄、冠動脈疾患、関節痛、胸痛、元タバコ使用者、呼吸困難、甲状腺機能低下症、高コレステロール血症、高血圧、心房細動、体重減少、大動脈狭窄、変形性関節症、膀胱癌
投与期間中の併用治療 ：ACETYLSALICYLIC ACID、APIXABAN、AZITHROMYCIN、BENZONATATE、CARVEDILOL、CYANOCOBALAMIN 、 DEXLANSOPRAZOLE 、 ERGOCALCIFEROL 、 HEPARIN 、 HYDROCHLOROTHIAZIDE; LOSARTAN POTASSIUM、LEVOTHYROXINE、LOPERAMIDE HYDROCHLORIDE 、 MEGESTROL ACETATE 、 MORPHINE SULFATE 、 NAFTIFINE HYDROCHLORIDE 、 NINTEDANIB 、 ONDANSETRON 、 OXYGEN 、 PROPAFENONE 、 SIMVASTATIN、TERAZOSIN HYDROCHLORIDE、TRAMADOL HYDROCHLORIDE

経過、重篤な有害事象に対する治験責任医師／治験依頼者の見解

本被験者は、8[redacted] 歳、体重 6[redacted].1 kg の白人男性であった。重篤な有害事象として虚血性脳卒中および間質性肺疾患（医師記載名：Worsening interstitial lung disease）が発現した。重篤な間質性肺疾患の転帰は死亡であった。非重篤な有害事象として湿性咳嗽、胸痛および低酸素症が発現し、これらの事象に対し、治験薬が投与中止された。

ベースラインの 6 分間歩行距離は 316 m であった。

治験薬投与 8 日目（同日に重篤と判断）に重篤な虚血性脳卒中が発現した。発現時における治験薬の用法・用量は、1 回 4 吸入 1 日 4 回であった。治験薬投与 8 日目の午前 9 時 15 分に、左側頭部における拍動性の激しい痛みで目が覚めた。頭部が爆発するような痛みを覚え、起床時は非常に不安定でふらついた。浮動性めまいおよび頭部ふらふら感は認めず、脚が弱っていると感じた。症状が改善せず、救急救命室を受診した。悪心を認めたものの、嘔吐、発熱、胸痛および息切れは認められず、失神や発作様活動も認められなかった。難治性頭痛および運動失調の徴候・症状を伴う、急性から亜急性の左小脳虚血のため入院した。造影剤を用いない頭部核磁気共鳴画像では、急性から亜急性の左小脳虚血が認められた。造影剤を用いない頭部 CT では、慢性微小血管性白質虚血ならびに急性所見を伴わない左上顎および篩骨洞に副鼻腔炎が認められた。心電図検査では、洞調律は正常であった。臨床検査では、アルブミンが 2.7 g/dL（基準値：3.4～5.0 g/dL）、クレアチニンが 1.4 mg/dL（基準値：0.6～1.3 mg/dL）、血糖が 100 mg/dL（基準値：74～106 mg/dL）、鉄が 122 µg/dL（基準値：65～175 µg/dL）、カリウムが 4.3 mEq/L（基準値：3.5～5.1 mEq/L）、ヘマトクリットが 40.2%（基準値：37～50%）、ヘモグロビンが 13.7 g/dL（基準値：12.4～17.2 g/dL）、血小板数が $282\times10^3/mm^3$（基準値：$140\sim450\times10^3/mm^3$）、プロトロンビン時間が 12.6 秒（基準値：10.2～12.9 秒）、プロトロンビン時間国際標準比が 1.1（基準値：0.1～1.1）および白血球数が $7.9\times10^3/mm^3$（基準値：$4\sim11\times10^3/mm^3$）であった。頚動脈ドプラ法では、左椎骨動脈に高抵抗性の逆流を認めた。また、動脈内膜切除術後であるにもかかわらず、右内頚動脈および左頚動脈球でそれぞれ 80～99%および 70～79%の狭窄が認められ、これらのアテローム動脈硬化性疾患が脳卒中に関連している可能性が考えられた。脳卒中の好発部位は後方循環であり、左椎骨動脈の閉塞と関連していると考えられ、頚動脈狭窄は無症候性であった。入院以降、心房細動の発作は認められなかった。治療計画は、深部静脈血栓症予防のヘパリン静脈内投与および必要に応じた頻回の神経学的検査の継続であった。ヒドロクロロチアジド／ロサルタンおよびアピキサバンも投与された。容体が安定すれば抗凝固薬も投与される可能性があった。治験薬投与 11 日目に回復し、退院した。治験薬に対する処置は要さなかった。治験責任医師および治験依頼者により、虚血性脳卒中と治験薬との因果関係は「関連なし」と判断された。また、アテローム動脈硬化性心血管疾患および高コレステロール血症が関連する可能性があると報告された。

治験薬投与 67 日目（治験薬投与 81 日目に重篤と判断）に重篤な間質性肺疾患が発現した。発現時における治験薬の用法・用量は、1 回 6 吸入 1 日 4 回であった。治験薬投与 67 日目に間質性肺線維症が増悪した。間質性肺線維症増悪は医学的に重要であると判断された。間質性肺線維症増悪に対し、治験薬が投与中止された。治験薬投与 82 日目に、間質性肺線維症増悪のため死亡した。治験責任医師により、間質性肺疾患と治験薬との因果関係は「関連あるかもしれない」と判断された。また、合併症も関連する可能性があると報告された。

治験薬投与 74 日目に非重篤な湿性咳嗽および胸痛が発現し、治験薬投与 79 日目に低酸素症が発現した。発現時における治験薬の用法・用量は、1 回 6 吸入 1 日 4 回であり、治験薬との因果関係は「関連あるかもしれない」と判断された。湿性咳嗽に対し、アジスロマイシンが投与された。湿性咳嗽、胸痛および低酸素症の転帰はいずれも未回復であった。湿性咳嗽、胸痛および低酸素症に対し、治験薬が投与中止されたと判断された。

関連する非重篤な有害事象として、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、咳嗽および筋骨格痛（RIN-PH-201 試験から持続）ならびに頭痛（治験薬投与 8 日目に発現）が認められた。咳嗽と治験薬との因果関係は「おそらく関連あり」と判断されたものの、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、筋骨格痛および頭痛と治験薬との因果関係はいずれも「関連あるかもしれない」と判断された。筋骨格痛に対して治験薬が減量されたもの

の、その他の事象はいずれも治験薬に対する処置を要さなかった。筋骨格痛に対し、トラマドールが投与された。頭痛は治験薬投与 8 日目に回復した。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の転帰は未回復、咳嗽および筋骨格痛の転帰は軽快であった。

被験者番号：[redacted]（慢性閉塞性肺疾患）

RIN-PH-201 試験の投与群 ：プラセボ群
人種 ：白人
性別 ：女性
年齢 ：6[redacted] 歳
間質性肺疾患の臨床分類 ：特発性間質性肺炎（特発性間質性肺炎の臨床分類：特発性非特異性間質性肺炎）
既往歴・合併症 ：混合性結合組織病、睡眠時無呼吸症候群、末梢性浮腫、慢性呼吸不全、慢性閉塞性肺疾患
投与期間中の併用治療 ：ACETYLSALICYLIC ACID、CEFTRIAXONE、ENOXAPARIN、FAMOTIDINE、FLUTICASONE PROPIONATE、FLUTICASONE PROPIONATE; SALMETEROL XINAFOATE、FUROSEMIDE、HYDROCODONE BITARTRATE; PARACETAMOL、HYDROXYCHLOROQUINE SULFATE、IBUPROFEN、INULA HELENIUM ROOT; SENNA ALEXANDRINA LEAF、IOPAMIDOL、MAGNESIUM SULFATE、METHYLPREDNISOLONE SODIUM SUCCINATE、MUPIROCIN、OXYGEN、PARACETAMOL、PERFLUTREN、POTASSIUM、PREDNISONE、SALBUTAMOL SULFATE、SODIUM CHLORIDE

経過、重篤な有害事象に対する治験責任医師／治験依頼者の見解

本被験者は、6[redacted] 歳、体重 9[redacted].4 kg の白人女性であった。重篤な有害事象として慢性閉塞性肺疾患（医師記載名：COPD exacerbation）が発現した。

ベースラインの 6 分間歩行距離は 217 m であった。

治験薬投与 47 日目（治験薬投与 51 日目に重篤と判断）に重篤な慢性閉塞性肺疾患が発現した。発現時における治験薬の用法・用量は、1 回 9 吸入 1 日 4 回であった。治験薬投与 47 日目に、息切れおよび深呼吸に伴う疼痛が悪化した。同月（日付不明）における酸素飽和度は酸素 5 L/min 投与下で 66%であった。息切れを感じずに文章を最後まで話すことはできなかった。ネブライザ療法が行われていた。酸素療法では、鼻カニューレからマスクに変更され、安静時酸素飽和度は 94%に改善した。息切れの悪化を精査するため来院するように指示されたものの、非常に感情的で、本被験者は難色を示した。本被験者は、夫が最近手術を受け回復途上であること、また、13 年間飼っていたイヌが死んだことから、夫を世話する責任があるため非常に感情的になっていると話した。医師とよく話し合い、夫とも電話で話した後、来院することに同意した。治験薬投与 51 日目に、息切れの悪化のため入院した。酸素飽和度は 66%であった。入院翌日、酸素飽和度は 94%であった。臨床検査では、pH が 7.40、二酸化炭素分圧が 49.7 mmHg、酸素分圧が 70 mmHg、重炭酸塩が 29.8、血液尿素窒素が 16、クレアチニンが 0.696、ヘモグロビンが 9.2、ヘマトクリットが 31.1 および赤血球沈降速度が 38 であった。メチルプレドニゾロンコハク酸エステルナトリウムおよびフロセミドが投与された。治験薬投与 54 日目に回復し、退院した。慢性閉塞性肺疾患に対し、治験薬が投与中断された。治験責任医師により、慢性閉塞性肺疾患と治験薬との因果関係は「関連あるかもしれない」と判断された。また、原疾患および合併症も関連する可能性があると報告された。

関連する非重篤な有害事象として、頭痛および呼吸困難（RIN-PH-201 試験から持続）ならびに霧視および口腔咽頭痛（治験薬投与初日に発現）が認められた。頭痛および呼吸困難と治験薬との因果関係は「関連あるかもしれない」、霧視および口腔咽頭痛と治験薬との因果関係は「おそらく関連あり」と判断された。いずれの事象も治験薬に対する処置は要さなかった。頭痛に対し、イブプロフェンが投与された。頭痛は治験薬投与 80 日目に回復した。呼吸困難、霧視および口腔咽頭痛の転帰はいずれも未回復であった。

同意撤回を理由に、治験薬投与 150 日目に治験中止された。

被験者番号：[redacted]（呼吸困難）

RIN-PH-201 試験の投与群 ：プラセボ群
人種 ：白人
性別 ：男性
年齢 ：7[redacted] 歳
間質性肺疾患の臨床分類 ：特発性間質性肺炎（特発性間質性肺炎の臨床分類：特発性肺線維症）
既往歴・合併症 ：下痢、咳嗽、冠動脈疾患、呼吸困難、高血圧、睡眠時無呼吸症候群、低酸素症、変形性関節症
投与期間中の併用治療 ：ACETYLSALICYLIC ACID、ATORVASTATIN、CLOPIDOGREL BISULFATE、FUROSEMIDE、LISINOPRIL、LOPERAMIDE HYDROCHLORIDE、METOPROLOL、NINTEDANIB ESILATE、OXYGEN、PARACETAMOL、RIOCIGUAT、SPIRONOLACTONE、TRAMADOL

経過、重篤な有害事象に対する治験責任医師／治験依頼者の見解

本被験者は、7[redacted] 歳、体重 6[redacted].0 kg の白人男性であった。重篤な有害事象として呼吸困難が発現した。

ベースラインの 6 分間歩行距離は 234 m であった。

治験薬投与 31 日目（同日に重篤と判断）に重篤な呼吸困難が発現した。発現時における治験薬の用法・用量は、1 回 12 吸入 1 日 4 回であった。治験薬投与 31 日目に、4 週時の規定来院で 6 分間歩行試験が行われたものの、息切れのため 4 回中断し、激しい息切れのため完了することができなかった。呼吸困難の重症度は III 度であった。また、本被験者は、治験薬投与は遵守していると主張した。生化学、電解質および血液学的検査の結果は正常範囲内であった。室内気における酸素飽和度は 95%であった。処方薬の投与が完了した後、clopidogrel bisulfate は再処方されなかった。同日、回復した。呼吸困難に対し、治験薬が減量された。治験責任医師および治験依頼者により、呼吸困難と治験薬との因果関係は「おそらく関連あり」と判断された。治験責任医師により、合併症も関連する可能性があると報告された。また、治験薬の 1 回投与量が 6 吸入から 9 吸入に増量された際、同時期に症状の悪化が認められたことを考慮すると、治験薬自体が原因である可能性が指摘された。治験薬の 1 回投与量が 9 吸入から 12 吸入に増量された際も、同時期に症状が悪化した。治験責任医師により、治験薬の 1 回投与量を 9 吸入に減量して 1 週間投与した後、6 吸入に減量して投与継続する方針とされた。

関連する非重篤な有害事象として、頭痛（治験薬投与 31 日目に発現）および咳嗽（治験薬投与 170 日目に発現）が認められた。いずれの事象も治験薬との因果関係は「関連あるかもしれない」と判断された。頭痛に対し、治験薬が減量された。咳嗽について、治験薬に対する処置は要さなかった。頭痛に対し、アセトアミノフェンが投与された。頭痛および咳嗽は、それぞれ治験薬投与 57 日目および 199 日目に回復した。

治験薬投与 696 日目に本治験を完了した。

被験者番号：[redacted]（血液量増加症、右室不全）

RIN-PH-201 試験の投与群 ：プラセボ群
人種 ：黒人またはアフリカ系アメリカ人
性別 ：女性
年齢 ：5[redacted] 歳
間質性肺疾患の臨床分類 ：特発性間質性肺炎（特発性間質性肺炎の臨床分類：特発性肺線維症）
既往歴・合併症 ：右室肥大、気管支拡張症、胸部手術、高血圧、骨病変部切除、低酸素症、帝王切開、不眠症、末梢性浮腫、慢性呼吸不全
投与期間中の併用治療 ：ALPRAZOLAM 、 AMIODARONE 、 BISACODYL 、 CALCIUM GLUCONATE 、 COLECALCIFEROL、DIGOXIN、DOCUSATE SODIUM、ENOXAPARIN、EPOPROSTENOL、FAMOTIDINE 、 FUROSEMIDE 、 GLUCOSE 、 HEPARIN 、 HYDROCHLOROTHIAZIDE 、 HYDROCORTISONE、INSULIN、LOPERAMIDE、LORATADINE、MAGNESIUM OXIDE、METOLAZONE、METOPROLOL TARTRATE、NICOTINIC ACID、ONDANSETRON、OXYGEN、PANTOPRAZOLE、PARACETAMOL、PATIROMER、POTASSIUM CHLORIDE、SALBUTAMOL、SILDENAFIL、TREPROSTINIL SODIUM、VITAMIN B12 NOS、VITAMINS NOS

経過、重篤な有害事象に対する治験責任医師／治験依頼者の見解

本被験者は、5[redacted] 歳、体重 6[redacted].0 kg の黒人女性であった。重篤な有害事象として血液量増加症および右室不全が発現した。重篤な右室不全に対し、治験薬が投与中止された。

ベースラインの 6 分間歩行距離は 91 m であった。

治験薬投与 16 日目（治験薬投与 77 日目に重篤と判断）に重篤な血液量増加症が発現した。発現時に治験薬は投与されていなかった。治験薬投与 16 日目に、息切れを伴う血液量増加症が発現した。治験薬投与 77 日目に、血液量増加症および息切れのため入院した。BNP は 4092 pg/mL（基準値：0～100 pg/mL）であった。フロセミドおよび metolazone が投与開始され、反応は良好であった。5 日間入院し、治験薬の 1 回投与量は 4 吸入に増量された。退院時（治験薬投与 82 日目）の体重は 5[redacted].5 kg に減少し、浮腫は回復した。鼻カニューレによる酸素は、自宅と同様の 6 L/min に減量され、酸素飽和度は 95%超であった。胸部 X 線検査では、左下葉にコンソリデーションの拡大が認められ、間質性肺疾患に肺炎が合併したことが示唆された。また、少量の左胸水が認められた。回復し、治験薬投与 82 日目に退院した。退院時には、1 日あたり 2 ポンド超または 1 週間あたり 5 ポンド超の体重増加に対し、フロセミドおよび metolazone が投与されていた。治験薬に対する処置は要さなかった。治験責任医師により、血液量増加症と治験薬との因果関係は「関連あるかもしれない」と判断された。また、原疾患も関連する可能性があると報告された。

治験薬投与 292 日目（同日に重篤と判断）に重篤な右室不全が発現した。発現時における治験薬の用法・用量は、1 回 4 吸入 1 日 1 回であった。治験薬投与 292 日目に慢性右心不全の急性増悪の徴候・症状が発現した。BNP は 7327 pg/mL（基準値：0～100 pg/mL）であった。発現翌日、息切れ、低酸素血症および下腿浮腫増強などの急性症状を伴う慢性右心不全の急性増悪のため入院した。血液量増加症および息切れに対し、フロセミドおよび metolazone が静脈内投与された。治験薬投与 310 日目に回復し、退院した。右室不全に対し、治験薬が投与中止された。治験責任医師および治験依頼者により、右室不全と治験薬との因果関係は「関連なし」と判断された。治験責任医師により、原疾患が関連する可能性があると報告された。

関連する非重篤な有害事象として、呼吸困難および咳嗽（治験薬投与初日に発現）が認められた。いずれの事象も治験薬との因果関係は「関連あるかもしれない」と判断され、治験薬の投与が中断された。咳嗽および呼吸困難に対し、フロセミドが投与された。咳嗽は治験薬投与 244 日目に回復した。呼吸困難の転帰は回復であった。

重篤な右室不全を理由に、治験薬投与 314 日目に治験中止された。

被験者番号：[redacted]（肺嚢胞、皮下気腫、気縦隔症、気胸、呼吸不全）

RIN-PH-201 試験の投与群 ：プラセボ群
人種 ：アジア人
性別 ：男性
年齢 ：6[redacted] 歳
間質性肺疾患の臨床分類 ：慢性過敏性肺炎
既往歴・合併症 ：2 型糖尿病、アレルギー性鼻炎、ビタミン D 欠乏、胃食道逆流性疾患、胃腸出血、過敏性肺臓炎、冠動脈疾患、近視、高脂血症、紫斑、心筋梗塞、大動脈硬化症、椎間板変性症、痛風、低酸素症、糖尿病網膜症、背部痛、貧血、慢性閉塞性肺疾患
投与期間中の併用治療 ：ARTIFICIAL TEARS [UMBRELLA TERM]、CLOPIDOGREL BISULFATE、FLUTICASONE PROPIONATE、IBUPROFEN、LOSARTAN POTASSIUM、METFORMIN、MYCOPHENOLATE MOFETIL、NUTRIENTS NOS、OXYGEN、PANTOPRAZOLE SODIUM SESQUIHYDRATE、PREDNISONE 、 RANITIDINE HYDROCHLORIDE 、 ROSUVASTATIN CALCIUM 、 SALBUTAMOL

経過、重篤な有害事象に対する治験責任医師／治験依頼者の見解

本被験者は、6[redacted] 歳、体重 7[redacted].9 kg のアジア人男性であった。重篤な有害事象として、肺嚢胞、皮下気腫、気縦隔症、気胸および呼吸不全が発現した。これらの事象に対し、治験薬が投与中止された。

ベースライン来院時の 6 分間歩行距離は 240 m であった。

治験薬投与 11 日目（同日に重篤と判断）に、重篤な肺嚢胞、皮下気腫、気縦隔症、気胸および呼吸不全が発現した。発現時における治験薬の用法・用量は、1 回 4 吸入 1 日 4 回であった。治験薬投与 11 日目に、気胸および気縦隔症を伴う肺嚢胞破裂による慢性呼吸不全の急性増悪が認められた。息切れおよび酸素飽和度低下のため、救急外来を受診した。胸部 X 線検査を含む最近の診断および臨床検査では、右胸壁に皮下気腫を伴う小さな右肺尖部気胸、以前と同様のびまん性間質性瘢痕および大動脈アテローム硬化症が認められた（微小な左肺尖部気胸も認められた）。胸部 CT では、過敏性肺臓炎の既往と一致するびまん性肺変化が認められ、RIN-PH-201 試験における治験薬投与 13 日前の所見とほぼ同様であった。新たに小さな両側気胸、首の付け根および胸壁の軟部組織においては広範囲に空気が認められ、その大部分は胸壁の右側に認められた。原因は、肺嚢胞が 1 つ以上破裂したためと考えられた。また、大動脈および冠動脈の病変を伴う軽度から中等度のアテローム動脈硬化性石灰化、PAH を示唆する中心肺動脈拡張および胆石症が認められた。心電図検査では、洞性頻脈、多発性心室性期外収縮、陳旧性下壁梗塞および陳旧性前壁中隔梗塞が認められた。約 2.5 時間後に行われた 2 回目の胸部 X 線検査では、胸壁の軟部組織で認められた空気はごくわずかとなり、その他の変化は認められなかった。3 時間後に行われた胸部 X 線検査においても同様の所見であった。ヒドララジン注射剤、アセチルサリチル酸、インスリン、エノキサパリン注射剤、オンダンセトロン、乳酸リンゲル液輸液、塩化ナトリウム 0.9%注射剤、pantoprazole、モルヒネ、albuterol およびメチルプレドニゾロンが投与された。治験薬投与 12 日目（入院日）に、グルコースが 187 mg/dL（基準値：60～159 mg/dL）、好中球数が 92%（基準値：42～76%）およびリンパ球数（手動計測）が 5%（基準値：15～47%）であった。呼吸器内科医により、慎重に観察するため集中治療室への移送が勧められた。治験薬投与 13 日目に容体が安定し、一般病棟へ移された。治験薬投与 14 日目に、呼吸器症状および皮下気腫は平常時に近いレベルまで改善していた。同日退院し、主治医および呼吸器内科医により経過観察された。治験薬投与 33 日目に回復した。治験薬は投与中止された。治験責任医師により、肺嚢胞、皮下気腫、気縦隔症、気胸および呼吸不全と治験薬との因果関係は「関連あるかもしれない」と判断された。また、過敏性肺臓炎も関連する可能性があると報告された。

関連する非重篤な有害事象として、口腔咽頭痛および咳嗽（RIN-PH-201 試験から持続）が認められた。いずれの事象も、治験薬との因果関係は「おそらく関連あり」と判断されたものの、治験薬に対する処置は要さなかった。口腔咽頭痛および咳嗽は、治験薬投与 12 日目に回復した。

重篤な肺嚢胞、皮下気腫、気縦隔症、気胸および呼吸不全を理由に、治験薬投与 65 日目に治験中止された。