2.7.6. 個々の試験のまとめ

全臨床試験の一覧を表 2.7.6-1～表 2.7.6-3 に示す。

表 2.7.6-1　臨床薬理試験一覧表

試験番号	試験の目的	試験デザイン	対象患者	治験薬 （用量、用法、投与経路） 投与期間 用量の単位：μg	投与群別被験者数 投与例数／ 完了例数	試験の進行状況 （報告書の種類）
健康被験者における PD および PK/PD 試験						
HZA115199	単回及び反復投与したときの、PK、PD、安全性及び忍容性の評価	R, DB, PC, 4 期 XO	中国人健康被験者	FF/VI 50/25 SD, OD, IH FF/VI 100/25 SD, OD, IH FF/VI 200/25 SD, OD, IH プラセボ SD, OD, IH 各期間 7 日間	16/15	完了 （完全な報告書）
患者における PK 及び初期忍容性試験報告書						
HZA114624	朝投与及び夜投与の有効性	R, DB, PC, 3 期 XO	FEV_1 が予測値の≥60%の喘息患者	FF/VI 100/25（朝）OD, IH FF/VI 100/25（夜）OD, IH プラセボ, OD, IH 14 日間	26/24	完了 (完全な報告書)

DB = 二重盲検、IH = 吸入、FF = フルチカゾンフランカルボン酸エステル、FF/VI = FF/VI 配合剤、OD = 1 日 1 回、PC = プラセボ対照、PD = 薬力学、PK = 薬物動態、R = ランダム化、VI = ビランテロールトリフェニル酢酸塩、XO = クロスオーバー

表 2.7.6-2　臨床試験一覧表（COPD）

試験番号	試験の目的	試験デザイン	対象患者	治験薬 （用量、用法、投与経路） 投与期間 用量の単位：μg	投与群別被験者数 投与例数／ 完了例数	試験の進行状況 （報告書の種類）
FF/VI 投与試験–ステアリン酸マグネシウム及び乳糖含有のエリプタ使用						
主要な試験						
HZC112206	24 週間の有効性、安全性、PK および PD の評価	R, DB, PG, PC, S（喫煙状況）	・COPD 患者（≥40 歳） ・気管支拡張剤吸入後の FEV_1 が予測値の≤70%、FEV_1/FVC 比≤0.70 ・スクリーニング時点で呼吸困難（mMRC スコア≥2）	FF/VI 50/25 OD, IH FF/VI 100/25 OD, IH FF 100 OD, IH VI 25 OD, IH プラセボ, IH 6 ヵ月	206/147 206/151 206/145 205/142 207/138	完了 （完全な報告書）
HZC112207	24 週間の有効性、安全性、PK および PD の評価	R, DB, PG, PC, S（喫煙状況）	・COPD 患者（≥40 歳） ・気管支拡張剤吸入後の FEV_1 が予測値の≤70%、FEV_1/FVC 比≤0.70 ・スクリーニング時点で呼吸困難（mMRC スコア≥2）	FF/VI 100/25 OD, IH FF/VI 200/25 OD, IH FF 100 OD, IH FF 200 OD, IH VI 25 OD, IH プラセボ, IH 6 ヵ月	204/144 205/158 204/155 203/160 203/161 205/146	完了 （完全な報告書）
HZC102871	52 週間における中等度／重度の増悪の年間発現率を含む有効性、安全性の評価	R, DB, PG, AC	・COPD 患者（≥40 歳） ・気管支拡張剤吸入後の FEV_1 が予測値の≤70%、FEV_1/FVC 比≤0.70 ・COPD の増悪歴（過去 12 ヵ月間の増悪≥1）	FF/VI 50/25 OD, IH FF/VI 100/25 OD, IH FF/VI 200/25 OD, IH VI 25 OD, IH 12 ヵ月	408/315 403/312 402/301 409/294	完了 （完全な報告書）
HZC102970	52 週間における中等度／重度の増悪の年間発現率を含む有効性、安全性の評価	R, DB, PG, AC	・COPD 患者（≥40 歳） ・気管支拡張剤吸入後の FEV_1 が予測値の≤70%、FEV_1/FVC 比≤0.70 ・COPD の増悪歴（過去 12 ヵ月間の増悪≥1）	FF/VI 50/25 OD, IH FF/VI 100/25 OD, IH FF/VI 200/25 OD, IH VI 25 OD, IH 12 ヵ月	412/303 403/291 409/306 409/284	完了 （完全な報告書）

試験番号	試験の目的	試験デザイン	対象患者	治験薬 （用量、用法、投与経路） 投与期間 用量の単位：μg	投与群別被験者数 投与例数／ 完了例数	試験の進行状況 （報告書の種類）
200820	12 週間の肺機能における FF/VI に対する FF の上乗せ効果を含む有効性及び安全性の評価	R, DB, S（可逆性）, PG	・COPD 患者（≥40 歳） ・気管支拡張薬投与後の FEV_1 が予測値の≥30%、≤70%及び FEV_1/FVC 比≤0.70 ・COPD の増悪歴（過去 12 ヵ月間の増悪≥1） ・Visit2（無作為化時）前の 7 日間のうち 5 日以上で患者日記の症状スコアの合計が 4 点以上	FF/VI 100/25 OD, IH VI 25 OD, IH 3 ヵ月	806/764 814/756	完了 （完全な報告書）
補完する試験						
HZC111348	4 週間の安全性および忍容性の評価	R, DB, PG, PC	・COPD 患者（40～80 歳） ・気管支拡張剤吸入後の FEV_1 が予測値の 40～80%、FEV_1/FVC 比≤0.70	FF/VI 400/25 OD, IH プラセボ, IH 1 ヵ月	40/39 20/16	完了 （完全な報告書）
HZC110946	24 時間スパイロメトリー測定への影響（FEV_1）、4 週間後の連続 PK の評価	R, DB, PC, XO（3 期不完全ブロック）	・COPD 患者（≥40 歳） ・気管支拡張剤吸入後の FEV_1 が予測値の≤70%、FEV_1/FVC 比≤0.70	FF/VI 50/25 OD, IH FF/VI 100/25 OD, IH FF/VI 200/25 OD, IH プラセボ, IH 各期間 1 ヵ月	54/42[1]	完了 （完全な報告書）
HZC113107	COPD 患者を対象とした 12 週間の治療が、24 時間スパイロメトリー測定に与える影響（FEV_1）の評価	R, DB, DD, PG, AC, S（サルブタモールに対する可逆性）	・COPD 患者（≥40 歳） ・気管支拡張剤吸入後の FEV_1 が予測値の≤70%、FEV_1/FVC 比≤0.70 ・スクリーニング前の過去 3 年間に COPD 増悪のため入院、または OCS／抗生物質による治療経験のある被験者	FF/VI 100/25 OD, IH FP/SALM 500/50 BD, IH 3 ヵ月	266/243 262/246	完了 （完全な報告書）
HZC113109	COPD 患者を対象とした 12 週間の治療が、24 時間スパイロメトリー測定に与える影響（FEV_1）の評価	R, DB, DD, PG, AC, S（サルブタモールに対する可逆性）	・COPD 患者（≥40 歳） ・気管支拡張剤吸入後の FEV_1 が予測値の≤70%、FEV_1/FVC 比≤0.70	FF/VI 100/25 OD, IH FP/SALM 250/50 BD, IH 3 ヵ月	260/239 259/235	完了 （完全な報告書）

試験番号	試験の目的	試験デザイン	対象患者	治験薬 （用量、用法、投与経路） 投与期間 用量の単位：μg	投与群別被験者数 投与例数／ 完了例数	試験の進行状況 （報告書の種類）
HZC112352	COPD 患者を対象とした 12 週間の治療が、24 時間スパイロメトリー測定に与える影響（FEV_1）の評価	R, DB, DD, PG, AC, S（サルブタモールに対する可逆性）	・COPD 患者（≥40 歳） ・気管支拡張剤吸入後の FEV_1 が予測値の≤70%、FEV_1/FVC 比≤0.70	FF/VI 100/25 OD, IH FP/SALM 250/50 BD, IH 3 ヵ月	259/239 252/237	完了 （完全な報告書）
VI 投与試験–ステアリン酸マグネシウムおよび乳糖含有のエリプタ使用						
B2C111045	4 週間の有効性および安全性、用量設定	R, DB, PG, PC	・COPD 患者（40～80 歳） ・気管支拡張剤吸入後の FEV_1 が予測値の 35～70%、FEV_1/FVC 比≤0.70 ・併用薬として ICS（FP≤1000 μg または同等量）の継続投与を許可された被験者	VI 3 OD, IH VI 6.25 OD, IH VI 12.5 OD, IH VI 25 OD, IH VI 50 OD, IH プラセボ, IH 1 ヵ月	99/88 101/91 101/92 101/92 99/91 101/85	完了 （完全な報告書）
心血管系疾患の既往もしくはリスクをもつ中等度の COPD 患者を対象とした試験（補完する試験）						
HZC113782	心血管系疾患の既往もしくはリスクをもつ中等度の COPD 患者を対象とした死亡までの期間の評価	R、DB、PG、PC	・COPD 患者（≥40 歳、≤80 歳） ・気管支拡張薬投与後の FEV_1 が予測値の≥50%、≤70%及び FEV_1/FVC 比≤0.70 ・心血管系疾患の既往症もしくは合併症	FF/VI 100/25 OD, IH FF 100 OD, IH VI 25 OD, IH プラセボ, OD, IH 本試験は必要な数のイベントに達し次第終了する。	4140/3153 4157/3047 4140/3057 4131/2887	完了 （完全な報告書）
GW642444H 投与試験–乳糖含有のディスカス使用						
B2C108562	安全性、忍容性、PK、PD	R, DB, PG, PC	・COPD 患者（≥40 歳） ・気管支拡張剤吸入後の FEV_1 が予測値の 50～<80%、FEV_1/FVC 比≤0.70	GW642444H 100 OD, IH GW642444H 400 OD, IH SALM 50 BD, IH プラセボ, IH 15 日	16/15 17/13 18/14 17/16	完了 （完全な報告書）

試験番号	試験の目的	試験デザイン	対象患者	治験薬 （用量、用法、投与経路） 投与期間 用量の単位：μg	投与群別被験者数 投与例数／ 完了例数	試験の進行状況 （報告書の種類）
国内の長期安全性試験：COPD 患者を対象とした非対照試験						
FF/VI 投与試験–乳糖含有のストリップおよび乳糖とステアリン酸マグネシウム含有のストリップからなるエリプタ使用						
HZC114156	安全性、忍容性	R, DB, PG	・COPD 患者（≥40 歳） ・気管支拡張剤吸入後の FEV_1 が予測値の≤80%、FEV_1/FVC 比≤0.70	FF/VI 100/25 OD, IH FF/VI 200/25 OD, IH 12 ヵ月	60/49 127/106	完了 （完全な報告書）

AC = 実薬対照、BD = 1 日 2 回、DB = 二重盲検、DD = ダブルダミー、FEV_1 = 1 秒量、FF = フルチカゾンフランカルボン酸エステル、FP = フルチカゾンプロピオン酸エステル、FVC = 努力性肺活量、GW642444H = ビランテロール α-フェニルケイ皮酸塩、ICS = 吸入ステロイド薬、IH = 吸入、mMRC = 呼吸困難評価指標、OCS = 経口ステロイド薬、OD = 1 日 1 回、PC = プラセボ対照、PD = 薬力学、PG = 並行群間、PK = 薬物動態、R = 無作為化、S = 層別化、SALM = サルメテロール、VI = ビランテロールトリフェニル酢酸塩、XO =クロスオーバー

1. HZC110946 試験：被験者 54 例を無作為に割り付けた。不完全ブロックデザインにより、各被験者は 3 用量のうち 2 用量とプラセボの組み合わせに割り付けられた。

表 2.7.6-3　臨床試験一覧表（喘息）

試験番号	試験の目的	試験デザイン	対象患者	治験薬（用量、用法、投与経路） 投与期間 用量の単位：記載がない限り μg	投与群別被験者数 投与例数／完了例数	試験の進行状況 （報告書の種類）
海外の有効性および安全性試験：喘息患者を対象とした比較対照試験						
FF/VI 投与試験－ステアリン酸マグネシウムおよび乳糖含有のエリプタ使用						
HZA106827	有効性、安全性	R, DB, PC, PG	FEV_1 が予測値の 40～90%の喘息患者	FF/VI 100/25 OD, IH FF 100 OD, IH プラセボ, IH 84 日	FF/VI 100/25: 201/179 FF 100: 205/185 プラセボ:203/151	完了 （完全な報告書）
HZA106839	安全性	R, DB, DD, AC, PG	FEV_1 が予測値の≥50%の喘息患者	FF/VI 100/25 OD, IH FF/VI 200/25 OD, IH FP 500 BD, IH 364 日	FF/VI 100/25: 201/161 FF/VI 200/25: 202/161 FP 500: 100/71	完了 （完全な報告書）
FF 投与試験－乳糖含有のストリップおよびステアリン酸マグネシウムと乳糖含有のストリップからなるエリプタ使用						
FFA112202	1 日 1 回投与と 1 日 2 回投与の比較	R, DB, XO	FEV_1 が予測値の 40～85%の喘息患者	FF 200 OD, IH FF 100 BD, IH FP 200 OD, IH FP 100 BD, IH プラセボ, IH 各 28 日	FF: 147/134 FP: 43/41	完了 （完全な報告書）
FFA109684	用量設定	R, DB, DD, PC, PG	FEV_1 が予測値の 40～85%(朝)または 40～90% (夜)の喘息患者	FF 200 OD, IH FF 400 OD, IH FF 600 OD, IH FF 800 OD, IH FP 500 BD, IH プラセボ, IH 56 日	FF 200: 99/81 FF 400: 101/93 FF 600: 107/94 FF 800: 102/85 FP 500: 110/97 プラセボ: 103/65	完了 （完全な報告書）

試験番号	試験の目的	試験デザイン	対象患者	治験薬（用量、用法、投与経路） 投与期間 用量の単位：記載がない限り μg	投与群別被験者数 投与例数／完了例数	試験の進行状況 （報告書の種類）
FFA109685	用量設定	R, DB, DD, PC, PG	FEV_1 が予測値の 40～85%(朝)または 40～90% (夜)の喘息患者	FF 100 OD, IH FF 200 OD, IH FF 300 OD, IH FF 400 OD, IH FP 250 BD, IH プラセボ, IH 56 日	FF 100: 105/88 FF 200: 101/87 FF 300: 103/92 FF 400: 99/86 FP 250: 100/81 プラセボ: 107/66	完了 （完全な報告書）
FFA109687	用量設定	R, DB, DD, PC, PG	FEV_1 が予測値の 40～85%(朝)または 40～90% (夜)の喘息患者	FF 25 OD, IH FF 50 OD, IH FF 100 OD, IH FF 200 OD, IH FP 100 BD, IH プラセボ, IH 56 日	FF 25: 97/83 FF 50: 100/91 FF 100: 110/98 FF 200: 95/86 FP 100: 102/84 プラセボ: 94/76	完了 （完全な報告書）
FF 投与試験－乳糖含有のエリプタ使用						
FFA112059	有効性、安全性	R, DB, DD, PC, PG	FEV_1 が予測値の 40～90%の喘息患者	FF 100 OD, IH FP 250 BD, IH プラセボ, IH 168 日	FF 100: 114/92 FP 250: 114/88 プラセボ: 115/75	完了 （完全な報告書）
VI 投与試験－ステアリン酸マグネシウムと乳糖含有のストリップおよび乳糖含有のストリップからなるエリプタ使用						
HZA113310	1 日 1 回投与と 1 日 2 回投与の比較	R, DB, PC, XO	FEV_1 が予測値の 40～85%の喘息患者	VI 6.25 OD, IH VI 12.5 OD, IH VI 25 OD, IH VI 6.25 BD, IH プラセボ, IH 各 7 日	75/72	完了 （完全な報告書）

試験番号	試験の目的	試験デザイン	対象患者	治験薬（用量、用法、投与経路） 投与期間 用量の単位：記載がない限り μg	投与群別被験者数 投与例数／完了例数	試験の進行状況 （報告書の種類）
B2C109575	用量設定	R, DB, PC, PG, S （ベースラインにおける FEV_1 の予測値に対する割合）	FEV_1 が予測値の 40～90%の喘息患者	VI 3 OD, IH VI 6.25 OD, IH VI 12.5 OD, IH VI 25 OD, IH VI 50 OD, IH プラセボ, IH 28 日	VI 3: 101/84 VI 6.25: 101/91 VI 12.5: 100/88 VI 25: 101/93 VI 50: 102/97 プラセボ: 102/86	完了 （完全な報告書）

AC = 実薬対照、BD = 1 日 2 回、DB = 二重盲検、DD = ダブルダミー、FEV_1 = 1 秒量、FF = フルチカゾンフランカルボン酸エステル、FP = フルチカゾンプロピオン酸エステル、HPA-axis = 視床下部－下垂体－副腎皮質系、ICS = 吸入ステロイド薬、IH = 吸入、NDPI= 新規ドライパウダー吸入器、OD = 1 日 1 回、OL = 非盲検、PC = プラセボ対照、PEF = 最大呼気流量、PG = 並行群間、R = 無作為化、S = 層別化、SALM = サルメテロール、VI = ビランテロールトリフェニル酢酸塩、XO = クロスオーバー

HZA115199試験

HZA115199 試験

1. 治験の標題

A randomized, double-blind, placebo-controlled, four-way crossover study to evaluate and compare the pharmacodynamics and pharmacokinetics of fluticasone furoate /vilanterol in different dose combinations (50/25mcg, 100/25mcg and 200/25mcg) after single and repeat dose administration from a Dry Powder Inhaler in healthy Chinese subjects

2. 報告書番号

2013N165492_00

3. 治験責任医師

[redacted]

4. 実施医療機関

[redacted]

5. 公表文献

本報告書作成時点では該当なし

6. 治験期間

2012 年 11 月 21 日～2013 年 6 月 4 日

7. 開発のフェーズ

第 I 相

8. 目的

主要目的

中国人健康被験者にフルチカゾンフランカルボン酸エステル/ビランテロールトリフェニル酢酸塩（FF/VI）吸入用散剤を異なる用量で単回及び反復投与したときの FF の全身性ステロイドの薬力学的影響（血清中コルチゾールの Day 7 における 24 時間加重平均値）及び VI の全身性 β アドレナリンの薬力学的影響［Day 1 及び 7 における最大 QTc(F)(0-4 h)及び全血中カリウム(0-4 h)］を評価する。

副次目的

- 中国人健康被験者に FF/VI 吸入用散剤を異なる用量で単回及び反復投与したときの FF 及び VI の薬物動態（PK）を評価する。

- 中国人健康被験者に FF/VI 吸入用散剤を単回及び反復投与したときの安全性及び忍容性を検討する。

9. 治験方法

単施設、二重盲検、プラセボ対照、4 期クロスオーバー、無作為化、単回及び反復投与試験

症例数：

評価可能例数 10 例を確保するために、組入れ例数を 16 例とした。

16 例が組み入れられ、15 例が試験を完了した。全 16 例のデータは薬力学（PD）及び安全性解析対象とした。プラセボのみが投与された 1 例は PK 解析を実施しなかったため、15 例を PK 解析対象とした。

10. 診断及び主要な組入れ基準

年齢が 18～45 歳の中国人健康男性又は女性被験者、体重 50 kg 以上（BMI：19～24 kg/m^2）。

11. 治療及び投与

治験薬投与：

投与	治験薬	用量/剤形/投与経路	頻度/期間	バッチ番号
FF/VI 50/25 µg	FF/VI 50/25 µg	50/25 µg/エリプタ/吸入投与	1 日 1 回 1 吸入、7 日間	111321562
FF/VI 100/25 µg	FF/VI 100/25 µg	100/25 µg/エリプタ/吸入投与	1 日 1 回 1 吸入、7 日間	111321563
FF/VI 200/25 µg	FF/VI 200/25 µg	200/25 µg/エリプタ/吸入投与	1 日 1 回 1 吸入、7 日間	121351718
プラセボ	FF プラセボ/VI プラセボ	NA/エリプタ/吸入投与	1 日 1 回 1 吸入、7 日間	111286131

12. 評価基準

評価基準：

主要評価項目

- 全身性ステロイドの薬力学的影響
  - 血清中コルチゾール（24 時間加重平均値、Day 7）
- 全身性 β アドレナリンの薬力学的影響
  - 12 誘導心電図（ECG）での 0～4 時間の QTc(F)の最大値（Day 1 及び 7）
  - 0～4 時間の全血中カリウム（加重平均値及び最小値）（Day 1 及び 7）

副次評価項目

- FF 及び VI の血漿中濃度及び PK パラメータ

- 単回投与：Cmax、tmax、AUC(0-t)（投与後 0 時間から最終測定時点までの AUC）及び AUC(0-t')（投与後 0 時間から投与群毎の共通の最終測定時点までの AUC）
- 反復投与：
  - FF：Cmax、tmax、AUC(0-t）及び AUC(0-t')、Ro 及び RCmax、Css_min 及び AUCss、Css_av、DF
  - VI：Cmax、tmax、AUC(0-t)及び AUC(0-t')

- FF/VI 吸入用散剤の安全性及び忍容性
  - バイタルサイン、血圧（BP）及び心拍数（HR）
  - ECG
  - 臨床検査（臨床化学、血液学及び尿検査）
  - 有害事象

13. 統計手法

正式な症例数の算出はしなかった。薬物動態試験における各投与群の評価可能例数を少なくとも 10 例とする中国食品医薬品局（CFDA）の規制要件を満たすため、18～45 歳の健康被験者 16 例が組み入れられた。

全被験者集団は治験薬を少なくとも 1 回投与されたすべての被験者と定義され、PK 及び PD データを除いてすべての解析で使用された。PD 集団は PD データが得られたすべての被験者集団の被験者と定義し、PD 解析に用いられた。PK 集団は PK 検体が得られ、解析されたすべての被験者集団の被験者と定義し、PK データの解析に用いられた。

血清中コルチゾールの 24 時間加重平均値（Day 7）、ECG の 0～4 時間の最大 QTc(F)（Day 1 及び 7）及び 0～4 時間の全血中カリウムの加重平均値及び最小値（それぞれ Day 1 及び 7）を要約した。対数変換した Day 7 の血清中コルチゾールの 24 時間加重平均値について、混合効果モデルを用い、期間、投与を固定効果として、被験者をランダム効果として解析した。ECG の 0～4 時間の最大 QTc(F)及び 0～4 時間の全血中カリウムの加重平均値及び最小値について、混合効果モデルを用い、期間、投与、投与日（Day 1 及び 7）、投与ごとの日を固定効果として、被験者をランダム効果として解析した。反復測定の解析を期間ごとの被験者をブロック効果として実施した。

すべての PK パラメータを要約した。投与日（Day 1 及び 7）を固定効果、被験者をランダム効果とした混合効果モデルを用いて、蓄積比を評価した。用量比例性を評価するためパワーモデルを用いて予備的な解析を実施した。また、用量比例性について分散分析（ANOVA）法を用いて評価した。

14. 治験対象集団の結果

計 16 例が本試験で無作為化された。大多数の被験者（94%）が試験を完了した。1 例（6%）が有害事象により試験を中止した。本被験者（10014）は本試験の唯一の女性被験者であり、初回投与 2 日前に左側中耳炎及び鼓膜穿孔を発現し、2 回のプラセボ投与後に状態が悪化し、その後本被験者は第 1 期の Day 3 に試験を中止した。

被験者の平均年齢は 30.4 歳であった。すべての被験者が中国人であり、大多数の被験者（94%）は男性であった。

15. 安全性の結果

FF/VI 50/25、100/25 及び 200/25 µg の単回及び反復投与は安全であり、良好な忍容性がみられた。死亡及び重篤な有害事象の報告はなかった。試験中に計 13 例（81%）で 1 件以上の有害事象がみられ、有害事象の程度はすべて軽度であった。FF/VI 100/25 及び 200/25 µg 投与でみられた有害事象の発現率はプラセボ投与と比べて同程度又はプラセボ投与より低く、FF の用量増加に伴う有害事象の増加は確認されなかった。発現頻度の高い有害事象は血中カリウム減少（4 例、25%）、口腔内潰瘍形成（4 例、25%）、上気道感染（3 例、19%）、咽頭炎（2 例、13%）及び白血球数減少（2 例、13%）であった。本試験の唯一の女性被験者（被験者 10014）で初回投与 2 日前に左側中耳炎及び鼓膜穿孔を発現し、2 回のプラセボ投与後に状態が悪化し、その後本被験者は第 1 期の Day 3 に試験を中止した。有害事象の転帰は消失／回復であった。臨床検査データから臨床的に関連する傾向はみられなかった。バイタルサイン、ECG 及び理学検査において臨床的に関連する知見は確認されなかった。

16. ヘルスアウトカム、薬物動態、薬力学、薬理遺伝学　等

薬物動態

FF/VI 50/25、100/25 及び 200/25 µg を単回（Day 1）及び反復投与（Day 7）したときの FF の PK パラメータを以下に示す。

パラメータ	投与	日	N	n	n*	幾何平均値 (CVb%)	幾何平均値の 95% CI
AUC(0-t) (pg･h/mL)	FF/VI 50/25	1	15	14	3	11.2 (136)	(6.19, 20.2)
	FF/VI 50/25	7	15	15	0	64.8 (67.9)	(46.1, 91.1)
	FF/VI 100/25	1	15	15	1	48.8 (156)	(26.4, 90.3)
	FF/VI 100/25	7	15	14	0	382 (36.1)	(312, 468)
	FF/VI 200/25	1	15	15	0	118 (19.6)	(106, 131)
	FF/VI 200/25	7	15	15	0	691 (19.8)	(620, 770)
AUC(0-4) (pg･h/mL)	FF/VI 50/25	1	15	14	14	NA	NA
	FF/VI 50/25	7	15	15	3	55.8 (45.3)	(43.9, 70.9)
	FF/VI 100/25	1	15	15	3	61.7 (50.4)	(47.4, 80.3)
	FF/VI 100/25	7	15	14	0	129 (20.4)	(115, 145)
	FF/VI 200/25	1	15	15	0	118 (19.6)	(106, 131)
	FF/VI 200/25	7	15	15	0	193 (19.2)	(173, 214)
Cmax (pg/mL)	FF/VI 50/25	1	15	14	0	22.6 (32.5)	(18.8, 27.1)
	FF/VI 50/25	7	15	15	0	30.6 (29.0)	(26.2, 35.8)
	FF/VI 100/25	1	15	15	0	26.8 (42.1)	(21.4, 33.5)
	FF/VI 100/25	7	15	14	0	43.6 (22.9)	(38.2, 49.6)
	FF/VI 200/25	1	15	15	0	36.4 (19.6)	(32.7, 40.5)
	FF/VI 200/25	7	15	15	0	55.5 (21.2)	(49.4, 62.3)
tmax (h)[1]	FF/VI 50/25	1	15	14	0	0.08 (0.08-0.08)	-
	FF/VI 50/25	7	15	15	0	0.08 (0.08-0.08)	-
	FF/VI 100/25	1	15	15	0	0.08 (0.08-1.50)	-
	FF/VI 100/25	7	15	14	0	0.08 (0.08-0.08)	-
	FF/VI 200/25	1	15	15	0	1.00 (0.08-1.50)	-
	FF/VI 200/25	7	15	15	0	1.00 (0.08-1.50)	-

NA：該当せず、NC：算出せず、NQ：定量できず、NR：報告なし、CI：信頼区間
$CVb\%=100*\sqrt{\exp(\log SD^2)-1}$
1：中央値（範囲）
n=欠測のない被験者数（補完した NC 値を含む）
n*=NQ 濃度のためパラメータを得られなかった被験者数
全濃度値が NQ 又は NR の場合、AUC(0-4)は欠測とした。いくつかの濃度値が NQ 又は NR の場合、tlast が 4 超であれば、AUC(0-4)を算出し、それ以外では NC とした。
Cmax 及び AUC について、NC の割合が被験者の 1/3 未満であった場合、NC を要約統計量の算出前に補完した。AUC は実測の AUC の最低値の 1/2、Cmax は LLOQ（5 pg/mL）の 1/2 を補完した。NC の割合が被験者の 100%であった場合、要約統計量を NA とした。

FF/VI 50/25、100/25 及び 200/25 µg を単回（Day 1）及び反復投与（Day 7）したときの VI の PK パラメータの要約を以下に示す。

パラメータ	投与	日	N	n	n*	幾何平均値 (CVb%)	幾何平均値の 95% CI
AUC(0-t) (pg･h/mL)	FF/VI 50/25	1	15	15	0	61.7 (25.0)	(53.8, 70.7)
	FF/VI 50/25	7	15	15	0	94.5 (36.5)	(77.7, 115)
	FF/VI 100/25	1	15	15	0	66.0 (23.1)	(58.2, 74.9)
	FF/VI 100/25	7	15	15	0	82.9 (39.1)	(67.3, 102)
	FF/VI 200/25	1	15	15	0	71.8 (42.6)	(57.2, 90.0)
	FF/VI 200/25	7	15	15	0	91.9 (39.0)	(74.6, 113)
AUC(0-1.5) (pg･h/mL)	FF/VI 50/25	1	15	15	3	53.0 (44.3)	(41.9, 67.0)
	FF/VI 50/25	7	15	15	0	73.0 (20.0)	(65.4, 81.4)
	FF/VI 100/25	1	15	15	3	55.1 (45.7)	(43.3, 70.1)
	FF/VI 100/25	7	15	15	1	66.4 (31.6)	(56.0, 78.8)
	FF/VI 200/25	1	15	15	3	61.0 (52.5)	(46.4, 80.2)
	FF/VI 200/25	7	15	15	0	72.6 (23.5)	(63.9, 82.6)
Cmax (pg/mL)	FF/VI 50/25	1	15	15	0	144 (19.8)	(129, 160)
	FF/VI 50/25	7	15	15	0	155 (24.7)	(136, 178)
	FF/VI 100/25	1	15	15	0	147 (26.3)	(127, 169)
	FF/VI 100/25	7	15	15	0	151 (25.3)	(132, 174)
	FF/VI 200/25	1	15	15	0	155 (36.7)	(127, 188)
	FF/VI 200/25	7	15	15	0	157 (25.7)	(136, 180)
tmax (h)[1]	FF/VI 50/25	1	15	15	0	0.08 (0.08-0.08)	-
	FF/VI 50/25	7	15	15	0	0.08 (0.08-0.08)	-
	FF/VI 100/25	1	15	15	0	0.08 (0.08-0.08)	-
	FF/VI 100/25	7	15	15	0	0.08 (0.08-0.08)	-
	FF/VI 200/25	1	15	15	0	0.08 (0.08-0.25)	-
	FF/VI 200/25	7	15	15	0	0.08 (0.08-0.08)	-

NA：該当せず、NC：算出せず、NQ：定量できず、NR：報告なし、CI：信頼区間
$CVb\%=100*\sqrt{(\exp(\log SD^2)-1)}$
1：中央値（範囲）
n=欠測のない被験者数（補完した NC 値を含む）
n^* = NQ 濃度のためパラメータを得られなかった被験者数
全濃度値が NQ 又は NR の場合、AUC(0-1.5)は欠測とした。いくつかの濃度値が NQ 又は NR の場合、tlast が 1.5 超であれば、AUC(0-1.5)を算出し、それ以外では NC とした。
Cmax 及び AUC について、NC の割合が被験者の 1/3 未満であった場合、NC を要約統計量の算出前に補完した。AUC は実測の AUC の最低値の 1/2、Cmax は LLOQ（5 pg/mL）の 1/2 を補完した。NC の割合が被験者の 100%であった場合、要約統計量を NA とした。

FF/VI（50/25～200/25 µg）を 7 日間反復投与したとき、Cmax 及び AUC(0-4）に基づく FF の蓄積はそれぞれ 38～54%及び 63～71%の範囲であった。蓄積の 90%信頼区間は Cmax で 20～68%及び AUC(0-4)で 52～85%であった。

Day 1 及び 7 のいずれにおいても FF（50～200 µg）の用量範囲では、傾きは 1 未満であり、傾きの 90%信頼区間の上限は Cmax 及び AUC(0-4)のいずれにおいても 1 未満であった。また、FF 100 と 50 µg、及び FF 200 と 50 µg をペアワイズ比較したときの点推定値は 1 未満であり、比の 90%信頼区間の上限は Cmax 及び AUC(0-4)において、いずれも 1.0 未満であった［FF 100 と 50 µg を比較したときの AUC(0-4)を除く］。この結果は単回及び反復投与のいずれも用量増加による曝露量の増加は用量比例性を下回ることを示している。

薬力学

血清中コルチゾールの 24 時間加重平均値において、プラセボと比べて FF/VI 50/25 µg 投与による影響はみられなかったものの、FF/VI 100/25 及び 200/25 µg 投与ではそれぞれ 15 及び 25%の統計学的に有意な減少が見られた。

Day 1 では 0～4 時間の最大 QTc(F)に対する FF/VI 50/25、100/25 又は 200/25 µg 投与による影響はなかった。Day 7 では 0～4 時間の最大 QTc(F)にプラセボと比べて FF/VI 50/25 又は 100/25 µg 投与により 3.69 及び 5.25 msec の統計学的に有意な増加がみられたものの、この増加はごくわずかであり臨床的に有意とは考えられなかった。

プラセボと比べて、0～4 時間の全血中カリウムの加重平均値の統計学的に有意な減少が FF/VI 50/25 µg 投与の Day 1（0.118 mmol/L）及び Day 7（0.087 mmol/L）、並びに FF/VI 200/25 µg 投与の Day 7（0.088 mmol/L）でみられた。しかしながらこの減少はごくわずかであり臨床的に有意とは考えられなかった。

プラセボと比べて、0～4 時間の全血中カリウムの最小値について、Day 7 の FF/VI 50/25 µg 投与での 0.084 mmol/L の統計学的に有意な減少を除き、FF/VI 50/25、100/25 又は 200/25 µg 投与の影響はなく、この減少も臨床的に有意であると考えられなかった。

17. 結論

中国人健康被験者において、FF/VI 50/25 µg 投与ではプラセボと比べて血清中コルチゾールの 24 時間加重平均値に対する統計学的に有意な影響は確認されなかったものの、FF/VI 100/25 及び 200/25 µg 投与ではそれぞれ 15 及び 25%の統計学的に有意な減少が見られた。しかしながら、これらの作用は健康被験者と比較して FF の全身曝露量が低い中国人の喘息又は COPD 患者ではみられる可能性は低いと考えられる。

FF/VI 50/25、100/25 及び 200/25 µg を投与したときのβアドレナリンの薬力学的作用で臨床的に有意な影響は認められなかった。

FF/VI（50/25～200/25 µg）を 7 日間反復投与したときの Cmax 及び AUC(0-4)に基づく FF の累積はそれぞれ 38～54%及び 63～71%の範囲であった。FF/VI 50/25～200/25 µg の用量範囲では、FF の AUC(0-4)及び Cmax の増加は用量比例性を下回った。FF/VI（50/25、100/25 及び 200/25 µg）の投与において、VI の PK パラメータに差はみられなかった。

中国人健康被験者において、FF/VI 50/25、100/25 及び 200/25 µg 投与は安全であり、忍容性は良好であった。FF/VI 投与後に重篤な有害事象の発現はなく、試験を中止した症例もなかった。ECG、バイタルサイン及び臨床検査の結果に懸念すべき傾向はみられなかった。

18. 報告書の日付

[redacted]年[redacted]月[redacted]日

HZA114624試験

HZA114624 試験の概要

報告書番号：
2011N113105_01

治験の標題：
男性および女性の喘息患者を対象にフルチカゾンフランカルボン酸エステル/ビランテロールトリフェニル酢酸塩配合剤を朝または夜に投与したときの有効性を評価および比較するランダム化、反復投与、プラセボ対照、二重盲検試験

治験責任医師：
Dr [redacted], MBChB.

実施医療機関：
[redacted], New Zealand.

公表文献：
本報告書の作成時点においてなし

治験期間：
2010 年 10 月 31 日～2011 年 9 月 24 日

開発のフェーズ：
第Ⅱa 相

目的：

主要目的

- 持続型気管支喘息患者を対象にフルチカゾンフランカルボン酸エステル/ビランテロールトリフェニル酢酸塩（FF/VI）配合剤 100/25 µg を新規ドライパウダー吸入器（NDPI）で反復吸入投与したときの投与時間（朝または夜）が有効性（投与 14 日目の 0～24 時間 1 秒量（FEV_1）の加重平均値）に及ぼす影響を検討する。

副次目的

- 持続型気管支喘息患者を対象に FF/VI 配合剤 100/25 µg を NDPI で反復吸入投与したときの投与時間（朝または夜）が投与 1～12 日目の投与前の朝および夜の PEF に及ぼす影響を検討する。
- 持続型気管支喘息患者を対象に FF/VI 配合剤 100/25 µg を NDPI で反復吸入投与したときの投与時間（朝または夜）が投与 14 日目の投与前の朝および夜の FEV_1 トラフ値に及ぼす影響を検討する。

- 持続型気管支喘息患者を対象にFF/VI配合剤100/25 μgをNDPIで反復吸入投与したときの朝および夜の安全性（有害事象（AE）の発現のみ）を検討する。

治験方法：

本治験は持続型気管支喘息患者を対象とした反復投与、二重盲検、ランダム化、プラセボ対照、3 期クロスオーバー試験であった。初回投与の 14～28 日前にスクリーニングを実施し、続いて14日間の前観察期間を実施した。前観察期間中に治験実施医療機関が交付する短時間作用性吸入β_2刺激薬以外のすべての喘息治療薬の使用を中止した。

各投与期間の初回投与は投与1日目の夜投与とし、治験実施医療機関で行った。その後の投与は投与14日目の朝投与まで被験者自身が自宅で行った。投与14日目の夜投与と最終投与15日目の朝投与は治験実施医療機関で行った。

各投与期間（14日間±2日間）に以下の投与を行った。

- FF/VI配合剤100/25 μg朝およびプラセボ夜の吸入投与
- FF/VI配合剤100/25 μg夜およびプラセボ朝の吸入投与
- プラセボの朝および夜投与

各治験薬投与期間の間に14～21日間の休薬期間を設けた。後観察期間は最終投与後の7～14日間とした。被験者の全試験期間は約13～18週間であった。

被験者数：

約20例が投与および主要評価を完了するように24例を組み入れることとした。

被験者の内訳および人口統計学的特性：

被験者数	計
計画時の被験者数、N:	24
ランダム化された被験者数、N:	26
全被験者集団の被験者数、n (%):	26 (100)
ITT 集団の被験者数、n (%):	26 (100)
予定どおり治験を完了した被験者数、n (%):	24 (92)
治験を中止した被験者数（理由にかかわらず）、n (%):	2 (8)
SAE により治験を中止した被験者数、n (%):	0
AE により治験を中止した被験者数、n (%):	1 (4)
中止理由、n (%)	
同意の撤回	1 (4)
有害事象	1 (4)
人口統計学的特性	
年齢（歳）、平均値（範囲）	38.1 (24–64)
性別、n (%)	
女性:	8 (31)
男性:	18 (69)
BMI（kg/m^2）、平均値（範囲）	25.9 (19.3–29.9)
身長（cm）、平均値（範囲）	171.5 (153–186)
体重（kg）、平均値（範囲）	76.3 (54.6–102.2)
民族、n (%)	
ヒスパニック/ラテン系:	2 (8)
非ヒスパニック/ラテン系:	24 (92)
人種、n (%)	
ハワイまたはその他の太平洋諸島原住民	1 (4)
白人 - 白人/コーカサス人/欧州人	25 (96)

診断および主要な組入れ基準：

持続型喘息と診断され、気管支拡張剤投与前の FEV_1 の予測値が 60%以上の 18～70 歳の男性または女性の喫煙習慣のない患者が本治験に参加した。吸入ステロイド薬（ICS）をスクリーニングの 12 週間以上前から使用している患者（短時間作用性吸入 β_2 刺激薬使用の有無は問わない）とした。また、スクリーニングの 4 週間前から ICS（FP の 100～250 µg を 1 日 2 回（1 日用量が 200～500 µg）またはそれと同等の ICS 用量）を使用し、臨床的に状態が安定しており、気道の可逆性（サルブタモール投与後 10～30 分以内の FEV_1 にベースラインから 12%以上、かつ 200 mL 以上の増加がみられた場合と定義）が認められた患者とした。

投与方法：

- NDPI による FF/VI 配合剤 100/25 µg 吸入用散剤投与（バッチ番号：R462428; ロット番号：101239532、バッチ番号：R476898; ロット番号：101250224）
- NDPI によるプラセボ（第 1 ストリップ：乳糖、第 2 ストリップ：乳糖およびステアリン酸マグネシウム（MgSt））投与（バッチ番号：R435809; ロット番号：091228895、バッチ番号：R468566; ロット番号：101238397）

評価基準：

主要評価項目

- FEV_1 加重平均値（0～24 時間：投与 14 日目の 21 時頃～投与 15 日目の 21 時）

副次評価項目

- 投与 1～12 日目の投与前 PEF（朝および夜）
- 投与 14 日目の投与前 FEV_1 トラフ値（朝および夜）
- 有害事象

統計手法：

被験者数は実施可能性に基づき設定した。本治験では仮説検定は行わず、正式な被験者数の算出も実施しなかった。本治験では 20 例が治験薬の投与と主要な評価を完了するように約 24 例を組み入れることとした。

FEV_1 および PEF を要約・集計し、図示した。FEV_1 および PEF のパラメータを解析計画書の定義どおりデータから求め、要約・集計し、パラメータを正式に統計解析した。

主要評価項目である FEV_1 の加重平均値（0～24 時間）を線形台形法を用いて各被験者について治療別に求めた。投与群（朝・夜投与、プラセボ投与）を固定効果、期間、被験者のベースライン、各投与期のベースライン、性別、および年齢を共変量、被験者を変量効果として、投与 14 日目の FEV_1 加重平均値（0～24 時間）を混合効果モデルの共分散分析を用いて算出した。これらの解析から、各投与について、点推定値および関連する 95% CI を求めた。朝投与－プラセボ投与、夜投与－プラセボ投与および朝投与－夜投与について、調整済平均値の差および対応する両側 90% CI を算出して示した。各被験者の FEV_1 の加重平均値（0～24 時間）のデータを調整済平均値とともに投与別にプロットした。投与差も図示した。

副次的評価項目（投与 14 日目の投与前の FEV_1 および投与 1～12 日目の投与前の PEF）についても同様のモデルを使用した。

安全性データは必要に応じて要約した。統計解析は行わなかった。

要約：

有効性：

FEV_1

FF/VI 配合剤 100/25 μg の朝投与群および夜投与群の FEV_1 はいずれの時点（投与 14 日目の 21 時頃～投与 15 日目の 21 時）でもプラセボ群よりも臨床的に有意に増加した。最終的な朝投与が 12 時間目の直後であったにもかかわらず、夜投与と朝投与の FEV_1 には明確な差はみられなかった。朝投与および夜投与のいずれも FF/VI 投与後の日内変動はほとんどみられず、投与後約 6～12 時間（3 時頃および 9 時頃に相当）にプラセボでみられた早朝の最下点は認められなかった。

解析結果から、FF/VI 配合剤 100/25 μg の朝投与群および夜投与群のいずれも FEV_1 の加重平均値（投与 14 日目の 0～24 時間）はプラセボ群と比べて臨床的に有意に高い値を示し、FF/VI 配合剤の朝投与群と夜投与群の値は同程度であった。プラセボ群と比較した FEV_1 の

加重平均値は FF/VI 配合剤の朝投与群では 0.377 L、夜投与群では 0.422 L 高かった。FF/VI 配合剤の朝投与群と夜投与群の差は-0.044 L であった。

比較	調整済平均値 被検薬 / 対照	調整済 平均値の差	90% CI の差
FF/VI 配合剤の朝投与群―プラセボ投与群	3.188 / 2.811	0.377	(0.293, 0.462)
FF/VI 配合剤の夜投与群―プラセボ投与群	3.233 / 2.811	0.422	(0.337. 0.507)
FF/VI 配合剤の朝投与群―FF/VI 配合剤の夜投与群	3.188 / 3.233	-0.044	(-0.125, 0.036)

投与 14 日目の朝および夜の投与前の FEV_1 の解析結果を以下に示す。
FF/VI 配合剤の朝投与群および夜投与群の FEV_1 はプラセボ投与群と比べて臨床的に有意に高く、FF/VI 配合剤の朝投与群および夜投与群の値は同程度であった。朝の投与前の FEV_1 はプラセボと比べて FF/VI 配合剤の朝投与群では 0.403 L、夜投与群では 0.496 L 高かった。夜の投与前の FEV_1 はプラセボと比べて、FF/VI 配合剤の朝投与群では 0.275 L、夜投与群では 0.309 L 高かった。朝および夜の投与前 FEV_1 はいずれの投与群でも夜投与群よりも朝投与群のほうが低く、朝の投与前の FEV_1 の差は-0.094 L、夜の投与前の FEV_1 の差は-0.034 L であった。

	比較	調整済平均値 被検薬 / 対照	調整済 平均値の差	差の 90% CI
朝の投与前 FEV_1（L）	FF/VI 朝投与群―プラセボ投与群	3.191 / 2.788	0.403	(0.272, 0.533)
	FF/VI 夜投与群―プラセボ投与群	3.285 / 2.788	0.496	(0.369, 0.624)
	FF/VI 朝投与群―FF/VI 夜投与群	3.191 / 3.285	-0.094	(-0.221, 0.034)
夜の投与前 FEV_1（L）	FF/VI 朝投与群―プラセボ投与群	3.153 / 2.879	0.275	(0.169, 0.380)
	FF/VI 夜投与群―プラセボ投与群	3.188 / 2.879	0.309	(0.205, 0.413)
	FF/VI 朝投与群―FF/VI 夜投与群	3.153 / 3.188	-0.034	(-0.138, 0.070)

PEF

FF/VI 配合剤 100/25 μg の朝および夜投与の投与 1 日目から 14 日目の PEF はプラセボと比べて臨床的に有意に高かった。FF/VI 配合剤を投与後の PEF の増加は速やか（初回投与後に全作用がみられた）で、14 日間の投与期間中を通して持続した（タキフィラキシーの兆候なし）。
朝および夜の平均 PEF（投与 2～12 日目）を各被験者について求めた。解析結果を以下に示す。FF/VI 配合剤の朝投与群および夜投与群のいずれも朝および夜の投与前の平均 PEF が臨床的に有意に増加した。朝および夜の平均 PEF はいずれの投与群でも夜投与よりも朝投与の方が低く、朝の PEF の差は-25.0 L/min、夜の PEF の差は-3.7 L/min であった。

	比較	調整済平均値 被検薬 / 対照	調整済平均値の差	90% CI の差
朝の PEF 平均値（L）	FF/VI 朝投与―プラセボ	510.4 / 466.3	44.0	(31.2, 56.9)
	FF/VI 夜投与―プラセボ	535.3 / 466.3	69.0	(55.9, 82.1)
	FF/VI 朝投与―FF/VI 夜投与	510.4 / 535.3	-25.0	(-37.9, -12.0)
夜の PEF 平均値（L）	FF/VI 朝投与―プラセボ	517.6 / 453.2	64.4	(52.9, 76.0)
	FF/VI 夜投与―プラセボ	521.4 / 453.2	68.2	(56.5, 79.8)
	FF/VI 朝投与―FF/VI 夜投与	517.6 / 521.4	-3.7	(-15.2, 7.7)

安全性：

治療期間中に発現したすべての有害事象を下表に示す。

	プラセボ N = 23 n (%)	FF/VI (100/25 µg) 朝投与 N = 24 n (%)	FF/VI (100/25 µg) 夜投与 N = 25 n (%)	計 N = 26 n (%)
全事象	8 (35)	11 (46)	12 (48)	20 (77)
頭痛	6 (26)	6 (25)	8 (32)	13 (50)
鼻咽頭炎	3 (13)	3 (13)	2 (8)	6 (23)
口腔咽頭痛	1 (4)	1 (4)	0	2 (8)
月経困難症	0	1 (4)	1 (4)	2 (8)
胃腸炎	0	0	2 (8)	2 (8)
鼻出血	0	0	1 (4)	1 (4)
インフルエンザ様疾患	0	1 (4)	0	1 (4)
筋痙縮	0	1 (4)	0	1 (4)
筋肉痛	0	1 (4)	0	1 (4)
口腔ヘルペス	1 (4)	0	0	1 (4)
錯感覚	0	1 (4)	0	1 (4)
発疹	0	0	1 (4)	1 (4)
季節性アレルギー	1 (4)	0	0	1 (4)
歯痛	0	1 (4)	0	1 (4)
上気道感染	0	1 (4)	0	1 (4)
嘔吐	0	0	1 (4)	1 (4)

予め規定した特に注目すべき AE（ステロイドによる作用、または長時間作用性 β_2 刺激薬による薬力学作用）が、第 3 期の治験薬投与期間中に各投与群につき 1 例ずつ、計 3 例に認められた。その内訳は、2 例の口腔咽頭痛（局所ステロイド作用：プラセボ群で 1 例、FF/VI 100/25 µg 朝投与群で 1 例）および 1 例の発疹（過敏症：FF/VI 100/25 µg 夜投与群で 1 例）であった。口腔咽頭痛はいずれも軽度であり、治験責任医師により治験薬と関連なしと判断された。発疹は中等度であり、治験薬と関連ありと判断された。3 件の AE はすべて回復した。いずれの被験者もこれらの事象に対して治療薬を使用しなかった。

FF/VI 配合剤の夜投与群で 1 例が頭痛および鼻出血の AE により治験薬の投与を 1 回受けた後に治験を中止した。いずれの事象も軽度であり、治験責任医師により治験薬と関連ありと判断された。本治験では SAE は報告されなかった。

12～16 週間 ICS を中止し短時間作用性 β_2 刺激薬に切り替え、実薬投与はそのうち 4 週間のみであったにもかかわらず、喘息の悪化や喘息の AE による中止例はみられなかった。

結論：

- FF/VI 配合剤 100/25 μg の朝および夜の反復投与のいずれも投与 14 日目の FEV_1 の加重平均値（0～24 時間）はプラセボ群と比べて臨床的に有意に増加した（平均値の差：380～420 mL）。朝投与と夜投与との間に明らかな差は認められなかった。
- FF/VI 配合剤 100/25 μg の朝および夜投与のいずれも投与 1～14 日目の朝および夜の投与前の PEF が増加した。増加は初回投与後にみられ、14 日間の治験薬投与期間を通して持続した。
- FF/VI 配合剤 100/25 μg の朝および夜投与のいずれも朝および夜の投与前の平均 PEF（投与 2～12 日目）はプラセボ群と比べて臨床的に有意に増加した。夜の PEF に朝投与と夜投与との間で明らかな差は認められなかったが、朝の PEF は朝投与よりも夜投与で大きく増加した。
- FF/VI 配合剤 100/25 μg の朝および夜の反復投与のいずれも投与 14 日目の朝および夜の投与前の FEV_1 はプラセボ群と比べて臨床的に有意に増加した。朝投与と夜投与との間で明らかな差は認められなかった。
- 肺機能データから、持続型喘息患者に FF/VI 配合剤 100/25 μg を投与したときの有効性は朝投与と夜投与で同程度であることが示された。
- 喘息患者に FF/VI 配合剤 100/25 μg を 14 日間朝投与および夜投与したときの忍容性はいずれも良好であった。また、SAE は報告されなかった。
- 12～16 週間 ICS を中止し、短時間作用性吸入 β_2 刺激薬に切り替え、実薬投与はそのうち 4 週間のみであったにもかかわらず、喘息の悪化や喘息の AE による治験中止例はなかった。

報告書の日付：

[redacted]年[redacted]月

HZC112206試験

HZC112206 試験

治験の標題：

慢性閉塞性肺疾患（COPD）患者を対象として新規ドライパウダー吸入器（NDPI）によりフルチカゾンフランカルボン酸エステル（GW685698）／GW642444 吸入用散剤およびその各成分を 1 日 1 回朝投与したときの有効性および安全性をプラセボと比較して評価する 24 週間試験

治験責任医師：

多施設共同試験

実施医療機関：

合計 9 ヵ国（チリ、エストニア、ドイツ、日本、韓国、フィリピン、ポーランド、ロシア連邦および米国）221 施設の医療機関で被験者を投与群に無作為に割り付けた。

公表文献：

本報告書の作成時点においてなし

治験期間：

2009 年 10 月 19 日から 2011 年 2 月 16 日

開発のフェーズ：

第Ⅲ相

目的：

本治験の主要目的は、COPD 患者を対象として 24 週間の治療期間中に NDPI によりフルチカゾンフランカルボン酸エステル（GW685698：以下、FF）／GW642444（ビランテロール：以下、VI）吸入用散剤の 50/25 μg および 100/25 μg、FF 吸入用散剤 100 μg、VI 吸入用散剤 25 μg ならびにプラセボを 1 日 1 回（QD）投与したときの有効性および安全性を評価することであった。

副次目的は、COPD 患者に FF/VI 吸入用散剤を 24 週間投与後に FF および VI の母集団薬物動態（PK）を検討し、FF および VI の曝露量と薬力学（PD）評価項目との間に PK-PD 関係がみられる場合には、その関係を評価することであった。

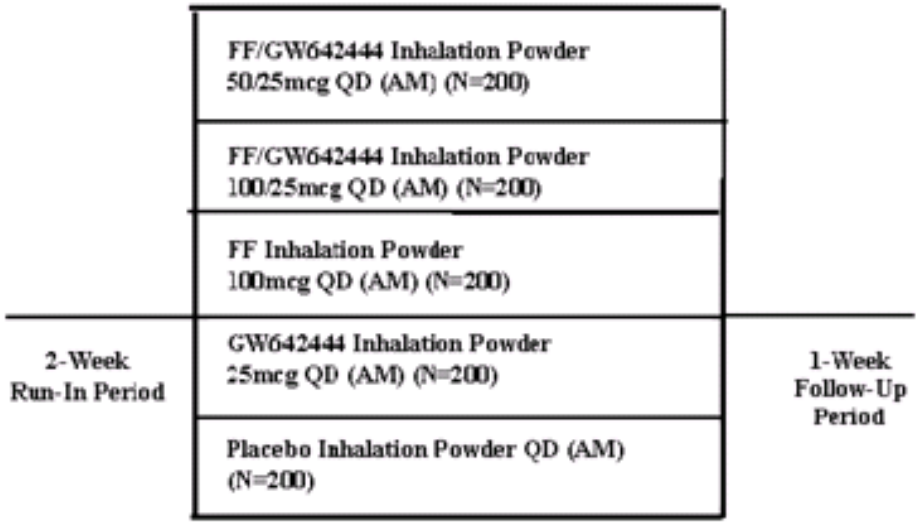
治験方法：

本治験は、NDPI により FF/VI 吸入用散剤（50/25 μg および 100/25 μg）、FF 吸入用散剤（100 μg）、VI 吸入用散剤（25 μg）およびプラセボを 1 日 1 回朝投与したときの安全性および有効性を評価する多施設共同、無作為化（1：1：1：1：1）、層別化（喫煙状況）、プラセボ対照、二重盲検、並行群間試験であった。治験中の来院スケジュールを図 1 に示す。

Visit 1 ですべての組入れ基準を満たした被験者を対象に 2 週間の前観察期間として単盲検下におけるプラセボ投与を行った。治験期間中は COPD の症状緩和のために必要に応じて使用するサルブタモール吸入エアゾール剤（短時間作用性 β_2 刺激薬）を提供した。Visit 1 から一定用量で使用し、治験期間中を通じて一定用量で投与を続ける条件で臭化イプラトロピウムの使用を可能とした。ただし、各来院時 4 時間前から来院中は臭化イプラトロピウムを使用しないこととした。

無作為割付け基準を満たした被験者を、5 つの投与群のいずれかに無作為に割り付け、二重盲検下で 24 週間、治験薬を投与した。無作為化は、被験者を Visit 1 における喫煙状況（喫煙者または喫煙歴を有する者）に基づいて層別化した。

最終来院時（Visit 12、または早期中止時）から約 7 日後に電話連絡により後観察評価を実施した。本治験を完了した被験者の全治験期間（スクリーニングから後観察期間まで）は、約 27 週間であった。



Clinic Visit:	1	2*	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	Phone Contact
Day:	-14	1	2	7	14	28	56	84	112	140	168	169	7 (±2)

* Randomization Visit

図 1　　来院スケジュール

診断およびおもな選択／除外、中止基準：

＜選択基準＞

- 米国胸部学会／欧州呼吸器学会の診断基準に従って COPD と診断されている患者

- 男性および妊娠中または授乳中でない女性患者（妊娠可能な女性は適切な避妊方法を実施すること）
- スクリーニング時に喫煙しているまたは過去に 10 pack-years 以上の喫煙歴がある 40 歳以上の患者
- スクリーニング時（Visit 1）に米国健康栄養試験調査（NHANES）Ⅲの基準方程式を用いた計算で、サルブタモール吸入エアゾール剤投与後における 1 秒量（FEV_1）／努力性肺活量（FVC）比が 0.70 以下、かつサルブタモール投与後における FEV_1 が NHANES Ⅲの基準方程式を用いて算出した予測正常値の 70%以下の患者
- スクリーニング時に英国医学研究協議会の呼吸困難評価指標（mMRC)でスコア 2 以上の患者

＜除外基準＞
- 喘息と診断されている患者。喘息の既往を有する患者は現在 COPD と診断されていれば組入れ対象とした。
- COPD の原因として α1-アンチトリプシン欠乏症を有する患者
- スクリーニング（Visit 1）の来院前 12 週間以内にコントロール不良な COPD のため入院した患者
- スクリーニング（Visit 1）来院前 6 週間以内に、以下の定義のいずれかに該当するコントロール不良な COPD がみられた患者
  - 患者自身がステロイド薬または抗生物質の投与により対処した COPD の急性の悪化
  - 医師からの薬剤の処方が必要となった COPD の急性の悪化

＜無作為割付け時の選択基準＞
- 前観察期間中に COPD の増悪または下気道感染がみられなかった患者
- スクリーニング（Visit 1）時の肝機能検査、血液学的検査または血液生化学的検査で臨床的に重要な異常所見が認められなかった患者
- スクリーニング時の 24 時間ホルターモニタリングで臨床的に重要な活動性の異常を示す所見または Visit 2 来院時（無作為割付け時）の投与前の 12 誘導心電図（ECG）で臨床的に重要な活動性の異常を示す所見がみられなかった患者
- 患者日記に記入があり（来院前 7 日間のうちの 4 日以上で患者日記のすべての記入がある）、前観察期間の単盲検投与の遵守率が 80%以上で、抗 COPD 薬を控え、来院予約を守るという、十分な規定遵守を確認できた患者

＜中止基準＞
- COPD の増悪（治験薬や救済用のサルブタモール吸入エアゾール剤以外の治療薬の使用が必要となった COPD の急性の悪化を COPD の増悪と定義）がみられた患者
- 推定診断もしくは X 線による確認により肺炎と診断された患者

治療および投与：

Visit 2 で被験者を各層（喫煙／非喫煙）において以下の 5 投与群のいずれかに均等に無作為に割り付け、QD 朝吸入投与を 24 週間行った。

- FF/VI 50/25 µg 群
- FF/VI 100/25 µg 群
- FF 100 µg 群
- VI 25 µg 群
- プラセボ群

評価基準：

有効性評価項目

＜主要評価項目＞

- 投与 168 日目（Visit 11）の来院時に測定する投与後 0～4 時間の FEV_1 加重平均値
- 投与 169 日目（Visit 12）の来院時に測定する FEV_1 トラフ値（気管支拡張薬および治験薬投与前）のベースラインからの変化量

＜副次評価項目＞

- Chronic Respiratory Questionnaire Self-Administered Standardized（CRQ-SAS）呼吸困難ドメイン*

*FDA 以外のすべての新薬申請では副次評価項目としたが、FDA への申請では、「その他」の評価項目とした。

- 投与 1 日目の FEV_1 ピーク値
- 投与 1 日目（Visit 2）の効果発現（FEV_1 値がベースラインを 100 mL 上回る）までの時間

＜その他の評価項目＞

- 投与 1 日目に FEV_1 値がベースラインから 12%変化するまでの時間
- 治療期間中の各週および 24 週間の治療期間全体での 24 時間無症状期間の割合
- 治療期間中の各週および 24 週間の治療期間全体での 24 時間救済薬未使用期間の割合
- 治療期間中の各週および 24 週間の治療期間全体での症状スコア（息切れ、咳および喀痰）の平均値
- 治療期間中の各週および 24 週間の治療期間全体での救済薬サルブタモール吸入エアゾール剤の 24 時間の使用回数の平均値
- 治療期間中の各週および 24 週間の治療期間全体でのサルブタモール吸入エアゾール剤が必要な夜間覚醒がない夜の割合
- 治療期間中の各週および 24 週間の治療期間全体でのサルブタモール吸入エアゾール剤が必要な夜間覚醒の回数の平均値
- 治療期間中の各週および 24 週間の治療期間全体での朝の最大呼気流量（PEF）平均値
- CRQ-SAS のその他のドメインのスコアおよび総スコア

安全性評価項目

- 有害事象の発現頻度
- COPD の増悪の発現頻度
- すべての肺炎の発現頻度
- 投与 1 日目（治験薬投与後）、投与 2 日目、7 日目、14 日目、28 日目、56 日目（治験薬投与前）、投与 84 日目（治験薬の投与前後）、投与 112、140、168 日目（治験薬投与前）および投与 169 日目の脈拍数、収縮期血圧および拡張期血圧のベースラインからの変化量
- 投与 1 日目（治験薬投与後）、投与 84 日目（治験薬の投与前後）、投与 168 日目（治験薬投与前）の 12 誘導心電図の評価項目［心拍数、QTc (F) ］のベースラインからの変化量、および各来院時ならびに評価時点で臨床的に重大と考えられる所見
- 投与 84 日目および 168 日目の血液生化学的および血液学的パラメータのベースラインからの変化量
- 各来院時の口腔咽頭検査所見にみられるベースラインからの変化
- 投与 1 日目、84 日目および 168 日目に一部の被験者で行うホルター心電図評価
- 投与 168 日目の一部の被験者で測定する尿中コルチゾール排泄量

PD

- 投与 84 日目および 168 日目の血清中グルコース濃度のベースラインからの変化量
- 投与 84 日目および 168 日目の血清中カリウム濃度のベースラインからの変化量

PK

投与 84 日目および 168 日目に血液検体を採取し、FF および VI の母集団 PK を解析した。

健康状態に関する指標－医療資源の利用状況

- 医師の診療所、緊急治療施設、救急診療を予定外に訪れた COPD 関連の来院回数
- COPD の増悪による COPD 関連の入院回数

統計手法：

＜被験者数と設定根拠＞

被験者数の計算は、治療期間終了時の投与 0～4 時間後の FEV_1 加重平均値およびトラフ FEV_1 値という 2 つの主要評価項目に基づいて行った。被験者数の計算において、FEV_1 トラフ値および加重平均値のいずれについても検出力 90%、両側有意水準 5%、残差標準偏差の推定値 210 mL と仮定した。このような仮定で、投与 169 日目の FEV_1 トラフ値に FF/VI 投与と VI 投与間で 80 mL の差を検出するには、1 群あたりに評価可能な被験者 146 例が含まれる試験とする必要があった。この治療差は、この比較において妥当と考えられた。VI 投与とプラセボ投与との比較および FF/VI 投与とプラセボ投与の比較では FEV_1 トラフ値および投与 0～4 時間後の FEV_1 の加重平均値の両方に、FF/VI 投与と FF 投与の比較では投与 0～4 時間後の FEV_1 の加重平均値に、100 mL の差がみられることが妥当と考えられた。1 群

当たりの評価可能な被験者が 146 例である場合、このような比較で 100 mL の治療差を検出する試験の検出力は 98%になった。脱落率を 27%として、各治療群に 200 例を無作為化する計画とした。

＜解析対象集団の定義＞

- 全登録被験者（ASE）集団：登録され、治験データベース上に記録があり、1 つ以上の状態（スクリーニング脱落例、前観察期間脱落例、早期中止例、治験完了例）が記録されている被験者集団
- 無作為化集団：無作為化され、割付け番号を割り当てられた被験者集団
- Intent-to-Treat（ITT）集団：無作為化され、治療期間中に二重盲検治験薬を少なくとも 1 回投与された被験者集団
- Per Protocol（PP）集団：ITT 集団のうち、解析計画書に規定された基準である主要有効性解析に影響を与えると考えられる治験実施計画書からの逸脱に該当しなかった集団
- 尿中コルチゾール（UC）集団：指定医療機関の ITT 集団に含まれ、尿検体採取を行い、検体には、結果の解釈に影響する交絡因子が含まれないと考えられた集団
- ホルター集団：ITT 集団のうち、ホルターモニタリングの評価を受けた集団
- FF PK 集団：ITT 集団のうち、PK 検体を採取して、FF の結果が報告されている集団
- VI PK 集団：ITT 集団のうち、PK 検体を採取して、VI の結果が報告されている集団

ITT 集団を、すべての有効性／安全性評価項目の主要対象集団とした。PP 集団は、主要有効性評価項目の確認解析のみに使用した。

＜有効性＞

すべての治療比較および重要な評価項目でみられる多重性を考慮するため、ステップダウン検定法を適用して、事前に定義した階層で行う検定のための推定は、階層における前段階の検定で達成された統計学的な有意性に従うものとした。2 つの主要評価項目で対象とする主要比較は、投与後 0～4 時間の FEV_1 加重平均値については VI 投与とプラセボ投与の比較、各用量の FF/VI 投与とプラセボ投与の比較および各用量の FF/VI 投与と FF 単独投与との比較とし、FEV_1 トラフ値については、VI 投与とプラセボ投与との比較、各用量の FF/VI 投与とプラセボ投与との比較および各用量の FF/VI 投与と VI 単独投与との比較とした。

特に、FF/VI 50/25 µg 投与での 2 つの主要評価項目の比較に関する推定および副次評価項目のための FF/VI 100/25 µg 投与とプラセボ投与の比較の推定に進むには、FF/VI 100/25 µg、VI 25 µg および FF 100 µg 群を用いた全 6 種類の上述の比較で有意水準 5%を達成する必要があった。

有効性の主要評価項目の FEV_1 トラフ値および FEV_1 加重平均値は反復測定の混合効果モデル法（MMRM）で解析した。解析には、すべての関連来院で得られた欠測のない FEV_1 トラフ値および FEV_1 加重平均値を含めた。この解析で欠測データの補完は行わなかったが、

治療期間終了時の治療効果の解析では、欠測のない全データを使用した。各モデルは、ベースラインの FEV_1 値、喫煙状況（層）、投与日、医療機関のグループ、治療、投与日×ベースライン値の交互作用および投与日×治療の交互作用について調整した。ただし、投与日は、名目上の日数とした。分散共分散行列は非構造的と仮定した。副次評価項目の CRQ-SAS 呼吸困難スコアならびに CRQ-SAS のその他のドメインのスコアと総スコアを含む他の評価項目および患者日記の評価項目も同様に解析した。

投与 1 日目の FEV_1 ピーク値という副次評価項目は、ベースラインの FEV_1 値、喫煙状況、医療機関のグループおよび治療を共変量として含めた共分散分析（ANCOVA）モデルで解析した。FEV_1 値がベースラインを 100 mL 上回るまでの時間という副次評価項目は、喫煙状況で層別化した log-rank 検定で解析した。FEV_1 値がベースラインを 12%上回るまでの時間というその他の評価項目も同様に解析した。

投与前脈拍数、収縮期／拡張期血圧、心拍数および QTc (F) の安全性評価項目について、ベースライン、喫煙状況（層）、投与日、医療機関のグループ、治療、投与日×ベースライン値の交互作用および投与日×治療の交互作用に由来する効果を含めた MMRM モデルで統計解析した（投与日は名目上の日数とした）。これらの評価項目の投与後測定値および尿中コルチゾール値はベースライン、喫煙状況（層）、医療機関のグループおよび治療に由来する効果を含めた ANCOVA で解析した。

結果：

被験者の内訳：

被験者の内訳を表 1 に示す。合計 1804 例がスクリーニングされ、ITT 集団は 1030 例となった。ITT 集団のうち 723 例が治験を完了した。

表 1　被験者の内訳（ITT）

	プラセボ群 (N = 207)	FF 100 群 (N = 206)	VI 25 群 (N = 205)	FF/VI 50/25 群 (N = 206)	FF/VI 100/25 群 (N = 206)	合計 (N = 1030)
完了						
完了 [1]	138 (67)	145 (70)	142 (69)	147 (71)	151 (73)	723 (70)
治療期間完了 [2]	138 (67)	145 (70)	143 (70)	146 (71)	151 (73)	723 (70)
中止	69 (33)	61 (30)	63 (31)	59 (29)	55 (27)	307 (30)
おもな中止理由 [3]						
有害事象	15 (7)	23 (11)	24 (12)	17 (8)	14 (7)	93 (9)
効果不十分	20 (10)	18 (9)	15 (7)	12 (6)	12 (6)	77 (7)
増悪	17 (8)	16 (8)	13 (6)	9 (4)	12 (6)	67 (7)
治験実施計画書からの逸脱	3 (1)	4 (2)	2 (<1)	1 (<1)	4 (2)	14 (1)
治験実施計画書で規定された治験中止基準に合致	11 (5)	5 (2)	8 (4)	13 (6)	9 (4)	46 (4)
治験の終了／中止	0	0	0	0	0	0
追跡不能	4 (2)	0	2 (<1)	1 (<1)	3 (1)	10 (<1)
治験責任医師の判断	5 (2)	2 (<1)	5 (2)	5 (2)	4 (2)	21 (2)
同意撤回	11 (5)	9 (4)	7 (3)	10 (5)	9 (4)	46 (4)

n (%)

1. 治験終了時の記録に基づく。
2. 最終来院（Visit 12）を実施した被験者を、治療期間完了例とみなした。
3. 治験責任医師は、中止のおもな理由を 1 つのみ記録し、その他の理由を示す必要はなかった。

Source: HZC112206 CSR Table 5.04

解析対象集団：

解析対象集団の内訳を表 2 に示す。

表 2　解析対象集団の内訳

集団	プラセボ群	FF 100 群	VI 25 群	FF/VI 50/25 群	FF/VI 100/25 群	合計
全登録被験者(ASE)集団	－	－	－	－	－	1804
スクリーニングおよび前観察期間脱落	－	－	－	－	－	774 (43)
無作為化集団[1]	207	206	205	206	206	1031
ITT[2]	207	206	205	206	206	1030
PP	196 (95)	204 (>99)	191 (93)	195 (95)	197 (96)	983 (95)
UC	62 (30)	59 (29)	59 (29)	55 (27)	59 (29)	294 (29)
ホルター心電図集団	95 (46)	98 (48)	97 (47)	98 (48)	87 (42)	475 (46)
FF PK 集団	0	163 (79)	0	170 (83)	165 (80)	498 (48)
VI PK 集団	0	0	164 (80)	167 (81)	166 (81)	497 (48)

n (%)

1. 規定されていない集団－無作為化され、割付け番号を割り当てられた被験者から成る。1 例（被験者識別コード：131143）は、無作為化集団とスクリーニングおよび前観察期間脱落集団のいずれにおいても集計された。
2. ITT は、それ以下に示す集団（PP、UC、ホルター心電図集団、FF PK 集団および VI PK 集団）の割合計算のための分母とした。

注：前観察期間脱落 1 例（被験者識別コード：137077）は前観察期間中に実薬（FF 100 µg）の投与を受けた。
Source: HZC112206 CSR Table 5.01, Table 8.01

人口統計学的および他の基準値の特性：

人口統計学的特性を表 3 に示す。ITT の 72%は白人であり、67%は男性であった。平均年齢はおよそ 63 歳であった。ボディマス指数（体格指数）（BMI）は 26.1 kg/m^2 であったことから、被験者にはわずかに体重超過の傾向がみられた。

表 3　人口統計学的特性（ITT）

	プラセボ群 (N = 207)	FF 100 群 (N = 206)	VI 25 群 (N = 205)	FF/VI 50/25 群 (N = 206)	FF/VI 100/25 群 (N = 206)	合計 (N = 1030)
年齢 (歳)						
n	207	206	205	206	206	1030
平均値	62.1	62.7	63.4	62.8	62.3	62.7
SD	8.80	9.47	9.58	9.13	8.49	9.09
中央値	63.0	63.0	64.0	62.5	62.0	63.0
最小値－最大値	41－85	42－83	40－84	43－84	42－85	40－85
性別, n (%)						
n	207	206	205	206	206	1030
女性	66 (32)	74 (36)	65 (32)	71 (34)	69 (33)	345 (33)
男性	141 (68)	132 (64)	140 (68)	135 (66)	137 (67)	685 (67)
人種, n (%)						
n	207	206	205	206	206	1030
アフリカ系アメリカ人／アフリカ系統	7 (3)	3 (1)	7 (3)	6 (3)	9 (4)	32 (3)
アメリカ先住民またはアラスカ原住民	1 (<1)	0	0	1 (<1)	1 (<1)	3 (<1)
アジア人	44 (21)	64 (31)	57 (28)	43 (21)	46 (22)	254 (25)
中央／南アジア系統	0	0	1 (<1)	0	0	1 (<1)
白人	155 (75)	139 (67)	141 (69)	156 (76)	150 (73)	741 (72)
民族, n (%)						
n	207	206	205	206	206	1030
ヒスパニックまたはラテン系	10 (5)	9 (4)	6 (3)	12 (6)	9 (4)	46 (4)
非ヒスパニックまたはラテン系	197 (95)	197 (96)	199 (97)	194 (94)	197 (96)	984 (96)
身長 (cm)						
n	207	206	205	206	206	1030
平均値	168.8	166.1	167.7	167.7	167.9	167.7
SD	8.16	8.46	9.09	9.24	9.66	8.96
中央値	169.0	166.0	167.0	167.0	168.0	168.0
最小値－最大値	150－190	145－189	143－191	147－190	140－189	140－191
体重 (kg)						
n	206	206	205	206	206	1029
平均値	74.5	71.4	72.2	73.7	76.5	73.7
SD	18.45	17.32	18.51	18.68	22.51	19.22
中央値	71.9	70.0	69.0	71.1	71.0	70.5
最小値－最大値	42－157	39－125	35－140	37－146	36－160	35－160
BMI (kg/m^2)						
n	206	206	205	206	206	1029
平均値	26.0	25.7	25.6	26.1	26.9	26.1
SD	5.61	5.44	5.98	5.73	6.80	5.94
中央値	25.3	25.3	24.7	25.5	26.0	25.3
最小値－最大値	15－54	16－47	14－45	16－49	13－50	13－54

SD：標準偏差
Source: HZC112206 CSR Table 5.14, Table 5.17

有効性の結果：

＜主要評価項目＞

投与 168 日目における投与後 0～4 時間の FEV_1 加重平均値

解析結果を表 4 および図 2 に示す。主要な比較である FF/VI 100/25 μg 群とプラセボ群の比較の結果、FF/VI 100/25 μg 群における FEV_1 の変化量の最小二乗平均値はプラセボ群に比べて 173 mL［95%信頼区間（CI）：123～224］大きく、FF/VI 100/25 μg 群が肺機能を臨床的かつ統計学的に有意に改善することが示された。また、VI 25 μg 群でもプラセボ群と比較して臨床的かつ統計学的に有意な差がみられ、最小二乗平均値の改善量は 103 mL（95% CI：52～153）であった。さらに、FF/VI 100/25 μg 群は、FF 100 μg 群と比較しても、最小二乗平均値の改善量は 120 mL（95% CI：70～170）大きく、FEV_1 を臨床的かつ統計学的に有意に改善することが示された。これらのことから、FF/VI 100/25 μg 配合剤の効果における VI の相対的な寄与が確認された。

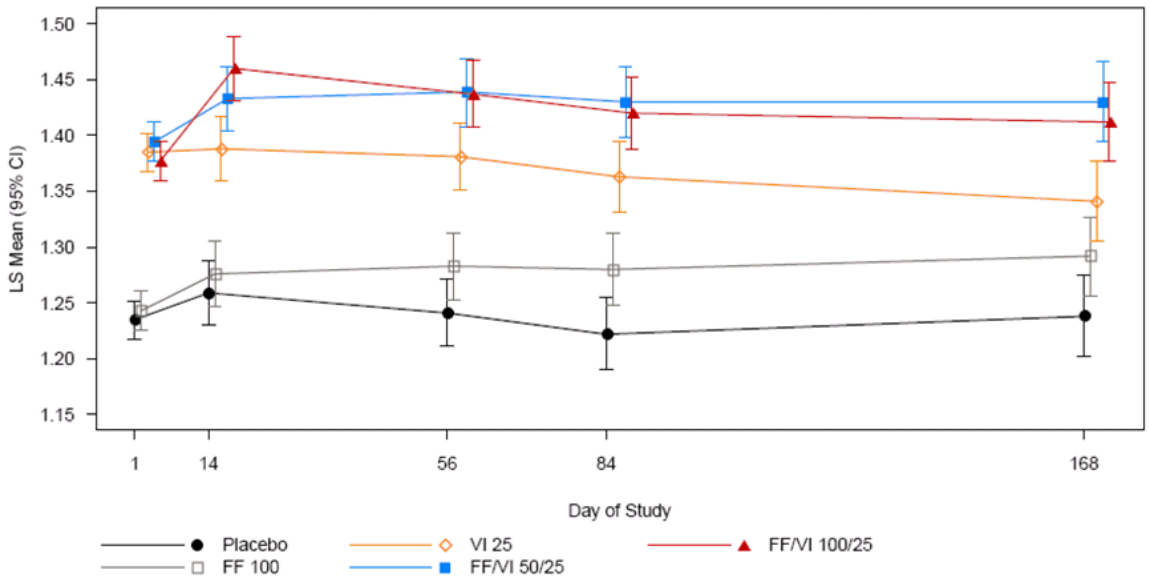
FF/VI 50/25 μg 配合剤については「主要評価項目に関する補足および考察」の項に後述する。

表 4　投与 168 日目における投与後 0～4 時間の FEV1 加重平均値（L）の統計解析（ITT）

	プラセボ群 (N = 207)	FF 100 群 (N = 206)	VI 25 群 (N = 205)	FF/VI 50/25 群 (N = 206)	FF/VI 100/25 群 (N = 206)
投与 168 日目					
n[1]	207	206	205	205	206
n[2]	139	145	144	146	151
最小二乗平均値	1.238	1.292	1.341	1.430	1.412
変化量の最小二乗平均値	0.026	0.080	0.129	0.218	0.200
(SE[3])	(0.0184)	(0.0182)	(0.0182)	(0.0181)	(0.0179)
プラセボ群との比較					
プラセボ群との差	－	0.053	0.103	0.192	0.173
95% CI	－	(0.003, 0.104)	(0.052, 0.153)	(0.141, 0.243)	(0.123, 0.224)
p 値	－	0.040	<0.001	<0.001	<0.001
FF 100 群との比較					
FF 100 群との差	－	－	－	－	0.120
95% CI	－	－	－	－	(0.070,0.170)
p 値	－	－	－	－	<0.001
VI 25 群との比較					
VI 25 群との差	－	－	－	0.090	0.071
95% CI	－	－	－	(0.039,0.140)	(0.021,0.121)
p 値	－	－	－	<0.001	0.006

1. 1 つ以上の評価時点のデータが分析可能な被験者数。
2. 投与 168 日目時点のデータが分析可能な被験者数。
3. 標準誤差（SE）は最小二乗平均値および変化量の最小二乗平均値のいずれにも該当する。

CI：信頼区間
Source: HZC112206 CSR Table 6.05



Source: HZC112206 CSR Figure 6.03

図 2　投与後 0～4 時間の FEV1 加重平均値の最小二乗平均値（95% CI）（ITT、MMRM）

投与 169 日目における FEV_1 トラフ値のベースラインからの変化量

解析結果を表 5 および図 3 に示す。主要な比較である FF/VI 100/25 µg 群とプラセボ群の比較の結果、FF/VI 100/25 µg 群で認められた FEV_1 トラフ値のベースラインからの最小二乗平均変化量はプラセボと比べて 115 mL（95% CI：60～169）大きく、臨床的かつ統計学的に有意に大きな改善が認められた。さらに、FF/VI 100/25 µg 群で認められた改善量は VI 25 µg 群とプラセボ群の間にみられた統計学的に有意な改善量［67 mL（95% CI：12～121）］よりも 48 mL 大きかった。一方、FF/VI 100/25 µg 群と VI 25 µg 群の改善量に統計学的な有意差は認められなかった（48 mL、95% CI：-6～102）。

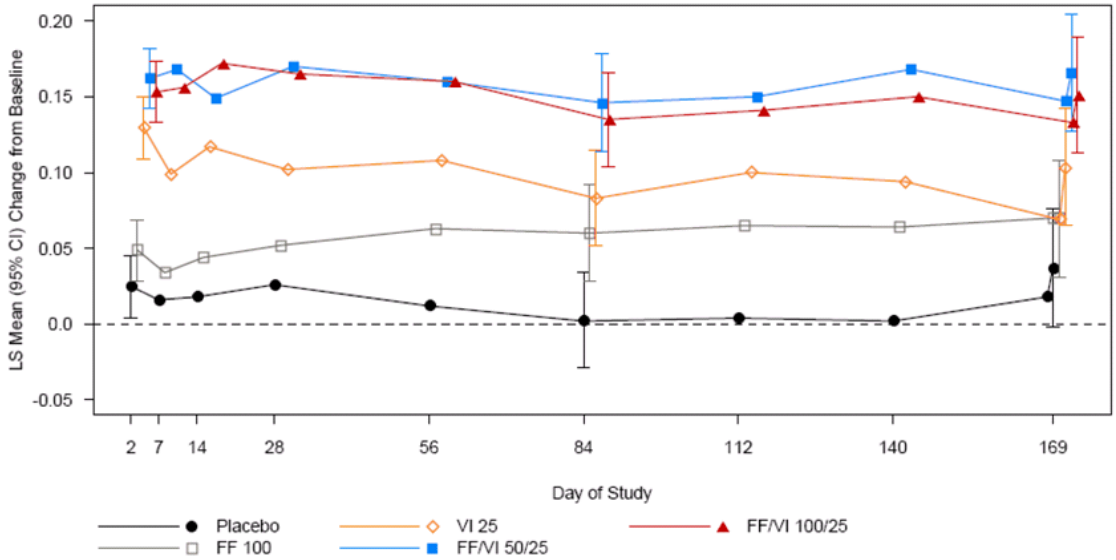
FF/VI 50/25 µg 配合剤については「主要評価項目に関する補足および考察」の項に後述する。

表 5　投与 169 日目における FEV1 トラフ値（L）の統計解析（ITT）

	プラセボ群 (N = 207)	FF 100 群 (N = 206)	VI 25 群 (N = 205)	FF/VI 50/25 群 (N = 206)	FF/VI 100/25 群 (N = 206)
投与 169 日目					
n[1]	205	202	202	204	206
n[2]	136	143	143	144	146
最小二乗平均値	1.249	1.282	1.316	1.378	1.364
変化量の最小二乗平均値	0.037	0.070	0.103	0.166	0.151
(SE[3])	(0.0199)	(0.0196)	(0.0196)	(0.0196)	(0.0194)
プラセボ群との比較					
プラセボ群との差	—	0.033	0.067	0.129	0.115
95% CI	—	(-0.022, 0.088)	(0.012, 0.121)	(0.074, 0.184)	(0.060, 0.169)
p 値	—	0.241	0.017	<0.001	<0.001
FF 100 群との比較					
FF 100 群との差	—	—	—	—	0.082
95% CI	—	—	—	—	(0.028,0.136)
p 値	—	—	—	—	0.003
VI 25 群との比較					
VI 25 群との差	—	—	—	0.062	0.048
95% CI	—	—	—	(0.008, 0.117)	(-0.006, 0.102)
p 値	—	—	—	0.025	0.082

1. 1 つ以上の評価時点のデータが分析可能な被験者数。
2. 投与 169 日目時点のデータが分析可能な被験者数。
3. SE は最小二乗平均値および最小二乗平均変化量のいずれにも該当する。

Source: HZC11206 CSR Table 6.19



Source: HZC112206 CSR Figure 6.13

図 3　FEV1 トラフ値（L）にみられたベースラインからの変化量の最小二乗平均値（95% CI）（ITT）

主要評価項目に関する補足および考察

本試験の解析では特定のステップダウン検定法を用いた。FEV_1 トラフ値についての FF/VI 100/25 µg 投与と VI 25 µg 投与との比較で統計学的な有意性が達成されなかったため、以下の主要評価項目に関する記述および以降に示す副次評価項目に関するすべての統計解析は報告するものの、厳密には推定に基づくものではない。

治療終了時（投与 168 日目）に得られたひとつめの主要評価項目である投与後 0～4 時間の FEV_1 加重平均値の主要な比較結果によると、FF/VI 50/25 µg 投与は肺機能を改善し、プラセボ投与と比べた最小二乗平均値の改善量は 192 mL（95% CI：141～243）であり、臨床的に有意であった（$p<0.001$）。

治療期間終了時（投与 169 日目）に得られたもう一方の主要評価項目である FEV_1 トラフ値の主要な比較結果によると、FF/VI 50/25 µg 投与は、プラセボ投与と比べて FEV_1 トラフ値のベースラインからの最小二乗平均変化量を臨床的に有意に改善し、改善量は 129 mL（95% CI：74～184、$p<0.001$）であった。さらに、FF/VI 50/25 µg 投与では VI 25 µg 投与と比べても改善が認められた（62 mL、95% CI：8～117、$p=0.025$）。また、主要治療比較としてデザインされていなかったが、FF/VI 100/25 µg 投与では、FF 100 µg 投与との比較でも、FEV_1 トラフ値にみられるベースラインからの最小二乗平均変化量に改善が認められた（$p=0.003$）。

今回の治験では、いずれの FF/VI 投与も、プラセボ投与と比べて肺機能を臨床的に有意に改善すると考えられた。いずれも、COPD 患者を対象とした VI の第Ⅱ相用量設定試験（B2C111045 試験）で有効性が認められている VI 25 µg を含んでいる。上述のとおり、いずれの FF/VI 投与でも、プラセボ投与と比較して臨床的に有意な改善が得られ、FF/VI 100/25 µg 投与では FF 100 µg 投与と比較して両主要評価項目で臨床的に有意な改善が得られた。以上のように、これらの結果は FF/VI 配合剤における VI の効果の寄与を裏付けている。

一方、FF/VI 配合剤における FF の効果の寄与を評価するために選択した投与 169 日目（Visit 12）における FEV_1 トラフ値のベースラインからの変化量という主要評価項目で、FF/VI 配合剤における FF の統計学的に有意な効果の寄与が確認できなかった。前述のとおり、FF/VI 100/25 µg 投与および 50/25 µg 投与はいずれも、プラセボ投与と比較して、トラフ FEV_1 値のベースラインからの最小二乗平均変化量を臨床的に有意に改善した（それぞれ、115 mL および 129 mL）。一方で、2 つの用量の FF/VI の各投与と VI 25 µg 投与の比較に一致はみられなかった。FF/VI 100/25 µg 投与は、VI 25 µg 投与と比べて FEV_1 トラフ値のベースラインからの最小二乗平均変化量を数値的に著しく改善したが、差（48 mL、95% CI：-6～102、$p=0.082$）は統計学に的有意ではなかった。対照的に、FF/VI 50/25 µg 投与は、VI 25 µg 投与と比べて FEV_1 トラフ値のベースラインからの最小二乗平均変化量を数値的に著しく改善し、差（62 mL、95% CI：8～117）は $p=0.025$ となった。後者の結果は $p<0.05$ であるが、2 用量の FF/VI 投与群と VI 25 µg 投与群との間でみられた治療終了時（投与 168 日

目）における FEV_1 トラフ値のベースラインからの最小二乗平均変化量の差 14 mL（48 mL 対 62 mL）は臨床的に有意とは考えられず、肺機能改善という点で、一方の用量の FF/VI 投与の効果がもう一方を上回っているとも言えなかった。バラツキが計画されていた値よりも大きく、治療群間差も予測されていた値より小さかったため、本治験には VI 単独投与と FF/VI 投与の比較で観測される程度の大きさの治療差を検出するには十分な検出力がなく、そのために、FF/VI 100/25 µg 投与と VI 25 µg 投与の比較についても統計学的な有意性が達成されなかった可能性が考えられた。

現在承認されている吸入ステロイド薬（ICS）／長時間作用性 β_2 刺激薬（LABA）配合剤の試験で認められた有効性結果と比較したところ、この HZC112206 試験の FF/VI 配合剤の結果は、フルチカゾンプロピオン酸エステル／サルメテロール（FP/SAL）配合剤の試験で認められた結果と同程度の大きさであった。

本治験には 2 用量の FF/VI 投与を直接統計学的に比較できる検出力はなかった。治療終了時（投与 168 日目）に投与後 0～4 時間の FEV_1 加重平均値にみられた差（FF/VI 100/25 µg とプラセボ投与との差 173 mL と、FF/VI 50/25 µg 投与とプラセボ投与との差 192 mL）である 19 mL は、臨床的に有意とは考えられなかった。同様に、治療終了時（投与 168 日目）に FEV_1 トラフ値のベースラインからの最小二乗平均変化量にみられた差（FF/VI 100/25 µg 投与とプラセボ投与との差 115 mL と、FF/VI 50/25 µg 投与とプラセボ投与との差 129 mL）である 14 mL も、治療終了時（投与 168 日目）に FEV_1 トラフ値のベースラインからの最小二乗平均変化量にみられた差（FF/VI 100/25 µg 投与と VI 25 µg 投与との差 48 mL と、FF/VI 50/25 µg 投与と VI 25 µg 投与との差 62 mL）である 14 mL も臨床的に有意とは考えられなかった。COPD 患者において、肺機能変化は ICS の用量設定に適した評価項目ではないと認められているから、今回いずれの有効性の主要評価項目においても FF の用量関係が認められなかったことは予測外のことではない。

＜副次評価項目＞

CRQ-SAS 呼吸困難ドメイン

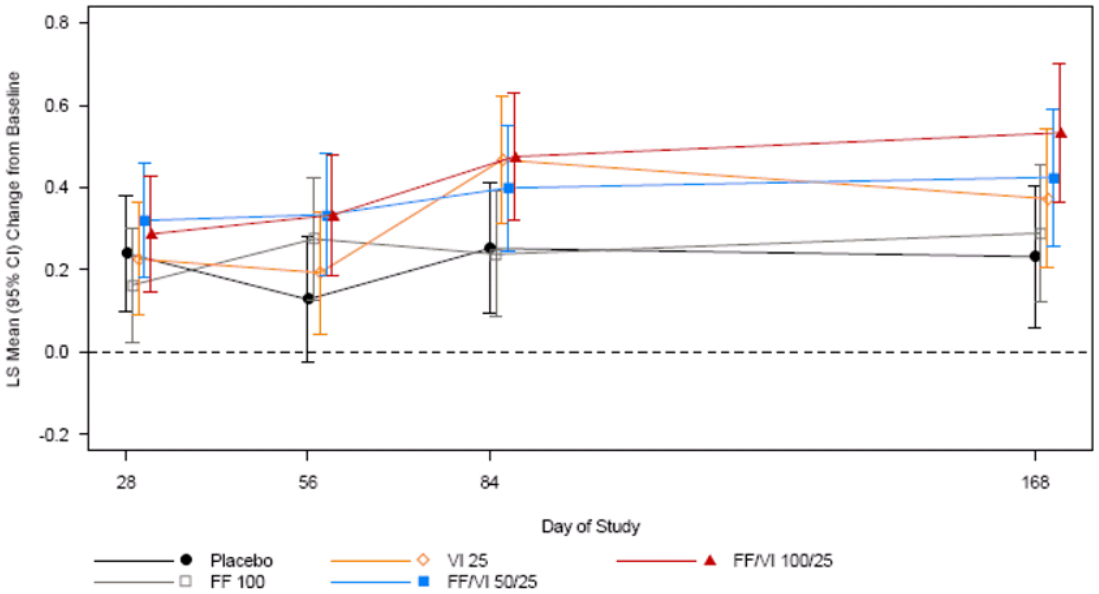
投与 168 日目における CRQ-SAS 呼吸困難ドメインに関する解析結果を表 6 に示す。主要な比較の結果、FF/VI 100/25 µg 群におけるベースラインからの最小二乗平均変化量はプラセボ群に比べて大きかった（0.30、p=0.014）。また、FF/VI 100/25 µg 群における変化量は FF 100 µg 群に比べても大きかった（0.24、p=0.044）。しかしながら、FF/VI 50/25 µg 群とプラセボ群の間には同様な差は認められなかった（0.19、p=0.117）。いずれの治療群間の比較も臨床的に意味のある最小重要差（MCID）を達成しなかった。ただし、過去に実施した FP/SAL 250/50 の試験でも、この評価項目でベースラインからの改善が認められたものの、今回の治験と同様に MCID は達成されなかった。

表 6　CRQ-SAS 呼吸困難ドメインの統計解析（ITT）

	プラセボ群 (N = 207)	FF 100 群 (N = 206)	VI 25 群 (N = 205)	FF/VI 50/25 群 (N = 206)	FF/VI 100/25 群 (N = 206)
投与 168 日目					
n[1]	178	187	188	181	182
n[2]	135	143	140	145	147
最小二乗平均値	4.86	4.92	5.00	5.05	5.16
(SE)	(0.088)	(0.086)	(0.086)	(0.085)	(0.085)
変化量の最小二乗平均値	0.23	0.29	0.37	0.42	0.53
(SE)	(0.088)	(0.086)	(0.086)	(0.085)	(0.085)
プラセボ群との比較					
プラセボ群との差	—	0.06	0.14	0.19	0.30
95% CI	—	(-0.18, 0.30)	(-0.10, 0.38)	(-0.05, 0.43)	(0.06, 0.54)
p 値	—	0.644	0.253	0.117	0.014
FF 100 群との比較					
FF 100 群との差	—	—	—	—	0.24
95% CI	—	—	—	—	(0.01,0.48)
p 値	—	—	—	—	0.044
VI 25 群との比較					
VI 25 群との差	—	—	—	0.05	0.16
95% CI	—	—	—	(-0.19,0.29)	(-0.08,0.40)
p 値	—	—	—	0.673	0.188

1. 1 つ以上の評価時点のデータが分析可能な被験者数。
2. 投与 168 日目時点のデータが分析可能な被験者数。

Source: HZC112206 CSR Table 6.35



Source: HZC112206 CSR Figure 6.21

図 4　CRQ-SAS 呼吸困難ドメインにおけるベースラインからの変化量の最小二乗平均値（95% CI）（ITT）

さらに、CRQ-SAS 呼吸困難ドメインについて奏効例解析（responder analysis）を行った。規定の来院時に CRQ-SAS 呼吸困難スコアが、ベースラインから 0.5 を超える改善（臨床的に意味のある最小重要差）がみられた被験者をその来院時における奏効例とみなした。規定の来院に被験者が奏効を示さなかった場合、過去の奏効時の成績を解析に使用した。投与 168 日目において VI 25 μg 群では、無効例に対する奏効例のオッズ比は、プラセボ群に比較して 1.57 倍高く（p=0.045）、FF/VI 100/25 μg 投与群ではプラセボ投与群に比較して 2.04 倍高かった（p=0.002）。その他の投与群間比較についてはいずれも p>0.05 であった。

投与 1 日目の投与後 0～4 時間に得られた FEV_1 ピーク値

解析結果を表 7 に示す。FF/VI の両用量群および VI 25 μg 群における FEV_1 値の最小二乗平均増加量はプラセボ群に比べて 139 mL 以上大きく（すべて p<0.001）、1 回のみの投与によって FEV_1 が改善するという点から配合剤の効果における VI の寄与が裏付けられた。

表 7　投与 1 日目の FEV1 ピーク値（L）の統計解析（ITT）

	プラセボ群 (N = 207)	FF 100 群 (N = 206)	VI 25 群 (N = 205)	FF/VI 50/25 群 (N = 206)	FF/VI 100/25 群 (N = 206)
投与 1 日目					
n	207	206	205	205	206
最小二乗平均値	1.318	1.330	1.460	1.466	1.457
(SE)	(0.0098)	(0.0099)	(0.0099)	(0.0099)	(0.0099)
変化量の最小二乗平均値	0.106	0.118	0.247	0.253	0.245
(SE)	(0.0098)	(0.0099)	(0.0099)	(0.0099)	(0.0099)
プラセボ群との比較					
プラセボ群との差	―	0.012	0.142	0.148	0.139
95% CI	―	(-0.015, 0.039)	(0.114, 0.169)	(0.120, 0.175)	(0.112, 0.166)
p 値	―	0.393	<0.001	<0.001	<0.001
FF 100 群との比較					
FF 100 群との差	―	―	―	―	0.127
95% CI	―	―	―	―	(0.100, 0.154)
p 値	―	―	―	―	<0.001
VI 25 群との比較					
VI 25 群との差	―	―	―	0.006	-0.003
95% CI	―	―	―	(-0.022, 0.033)	(-0.030, 0.025)
p 値	―	―	―	0.672	0.844

Source: HZC112206 CSR Table 6.42

投与 1 日目における効果発現（FEV_1 値がベースラインを 100 mL 上回る）までの時間

解析結果を表 8 および図 5 に示す。FF/VI の両用量群と VI 25 μg 群における効果発現までの時間の中央値は 16～17 分であり、これらの投与群の症例の半数は 1 回のみの投与後 0～16 分あるいは 17 分以内に FEV_1 値がベースラインよりも 100 mL 増加することが確認された。これらのデータから、1 回のみの投与により急速に気管支が拡張するという点から配合剤の効果における VI の寄与が裏付けられた。

表 8　投与 1 日目の投与 0～4 時間後において FEV1 値がベースラインを 100 mL 以上上回るまでの時間のログランク解析（ITT）

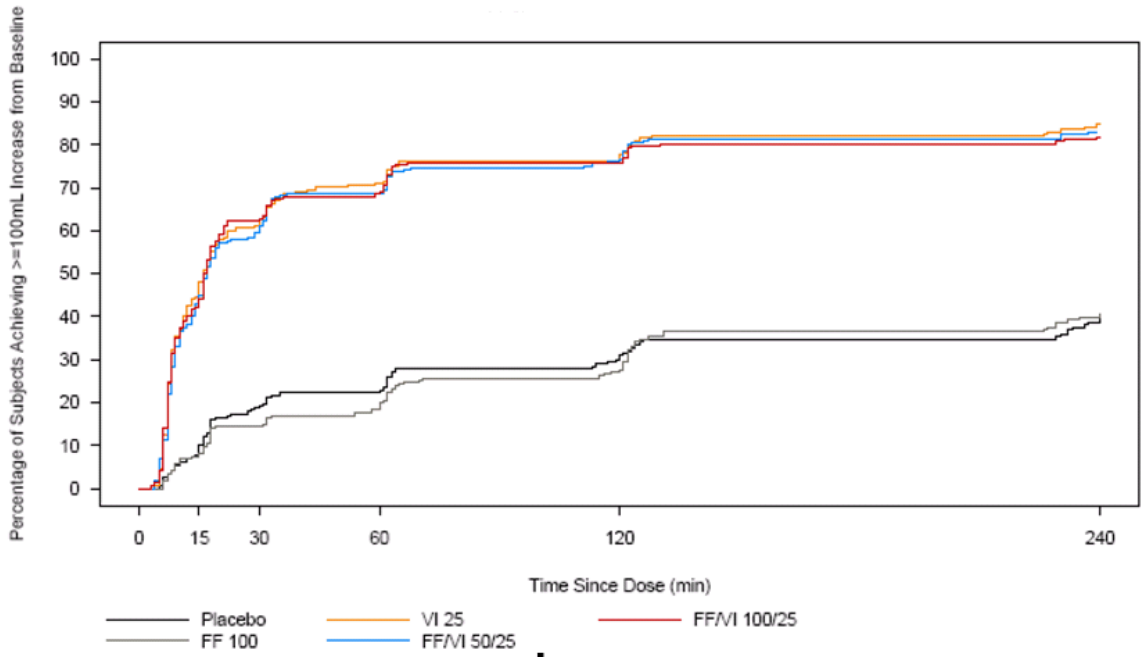
	プラセボ群 (N = 207)	FF 100 群 (N = 206)	VI 25 群 (N = 205)	FF/VI 50/25 群 (N = 206)	FF/VI 100/25 群 (N = 206)
投与 1 日目					
n	207	206	205	205	206
事象数, n (%)	90 (43)	97 (47)	175 (85)	174 (85)	175 (85)
打ち切り数 [1], n (%)	117 (57)	109 (53)	30 (15)	31 (15)	31 (15)
中央値 (分)	NA	NA	16	17	17
プラセボ群との比較					
p 値	―	0.697	<0.001	<0.001	<0.001
FF 100 群との比較					
p 値	―	―	―	―	<0.001
VI 25 群との比較					
p 値	―	―	―	0.762	0.848

注：ベースライン値は、投与 1 日目の投与 30 分前と投与直前に測定した 2 測定値の平均とした。

1. 投与 1 日目に FEV_1 値が 1 回以上測定されているが、投与 4 時間後までのいずれの予定評価時点でも、FEV_1 値がベースラインを 100 mL 以上上回らなかった被験者は、打ち切りとした。50%を超える被験者が打ち切りとなった場合、FEV_1 値が 100 mL 以上上回るまでの時間の中央値は示さない。

NA：該当なし

Source: HZC112206 CSR Table 6.44



Source: HZC112206 CSR Figure 6.24

図 5　投与 1 日目の投与後 0～4 時間において FEV1 値（L）がベースラインを 100 mL 以上上回るまでの Kaplan-Meier 推定時間（ITT）

＜その他の評価項目＞

「その他」の有効性評価項目の結果は FF/VI の有効性を裏付けた。投与 1 日目に FEV_1 値がベースラインから 12%増加するまでの時間において、両用量の FF/VI 投与と VI 25 µg 投与はプラセボを上回る改善を示し、さらに、FF/VI 100/25 µg 投与は FF 100 µg 投与を上回る改善を示した。両 FF/VI 投与ではプラセボ投与と比較して咳嗽、喀痰および息切れ症状のスコアが改善した。さらに、咳嗽スコアは、プラセボ投与と比較して VI 投与で改善し、FF 100 µg 投与と比較して FF/VI 100/25 µg 投与で改善した。息切れスコアは、プラセボ投与と比較して VI 25 µg 投与および FF 100 µg 投与で改善し、FF 100 µg 投与および VI 25 µg 投与と比較して FF/VI 100/25 µg 投与で改善した。治療期間をとおしてその他の患者日記評価項目（救済薬使用回数、救済薬を使用する必要がある夜間の覚醒回数、朝の PEF）の平均値は、両用量の FF/VI 投与の有効性を裏付けた。

＜安全性評価項目＞

曝露期間

予定された治療期間は 168 日間であった。平均曝露期間は 138～142 日間であったが、プラセボ群でわずかに短かった（132 日間）。曝露期間の中央値はいずれの投与群でも同様であった。大半の被験者（いずれの投与群においても 79%超）は、治験薬の曝露期間が 84 日を超えていた。

有害事象

6 ヵ月間の治療期間中、FF、VI および FF/VI 配合剤は良好な忍容性を示した。治療期間中にいずれかの投与群で 3%以上で発現した有害事象を表 9 に示す。また、すべての有害事象を表 HZC112206-1 に示す。

β_2 刺激薬に関連すると考えられる個別の有害事象の発現頻度はすべての投与群で低かった。振戦の発現頻度に増加はみられなかった。実薬群でみられた心血管事象の発現頻度は、プラセボ群と比較して同程度またはそれ以下であった。血圧、頻脈、動悸、またはその他の不整脈の増加はみられなかった。ECG 所見から、いずれの投与群でも、QTc (F) 間隔および QTc (B) 間隔のベースラインからの変化量は軽微かつ同程度であることが認められ、実薬群でみられたベースライン後における QTc (F) の最大平均変化量はプラセボ投与群と同程度であった。ECG および 24 時間ホルターモニタリングによる評価の結果、いずれの投与群でも心拍数に軽微な変化しかみられず、実薬群での心律動異常の発現頻度がプラセボ群よりも高くなる所見はみられなかった。これらの心血管系に関連する評価では治療群またはその投与量の違いによる影響はみられなかった。

FF 単独または FF/VI 配合剤の投与群で、局所ステロイドの副作用として一般的に知られている中咽頭カンジダ症、口腔カンジダ症およびカンジダ症が有害事象として認められた。一方で、これらの事象の発現頻度に用量依存性はみられず、中咽頭カンジダ症および口腔カンジダ症の発現頻度は FF/VI 50/25 µg 群で最も高く（それぞれ、5%および 4%）、FF 100 µg 群（2%および<1%）および FF/VI 100/25 µg 群（3%および 2%）のほうが低かった。すべての投与群で発声障害の発現頻度は低かった（0～<1%）。

実薬群で、下気道感染または肺炎の発現増加はみられず、肺炎以外の下気道感染の発現頻度は実薬群（1～4%）よりもプラセボ群（4%）で同程度もしくは高かった（CSR Table 48）。肺炎の発現頻度はいずれの実薬群でも 1～2%であり、プラセボ群（1%）と同程度であった（CSR Table 48）。

FF 投与群および FF/VI 投与群の骨または眼障害の発現頻度にプラセボ群と比較して増加はみられなかった。

表 9　いずれかの投与群で 3%以上で発現した有害事象（治療期間）（ITT）

器官別大分類 基本語	プラセボ群 (N = 207)	FF 100 群 (N = 206)	VI 25 群 (N = 205)	FF/VI 50/25 群 (N = 206)	FF/VI 100/25 群 (N = 206)
有害事象発現例数 (%)	100 (48)	123 (60)	111 (54)	114 (55)	111 (54)
感染症および寄生虫症	44 (21)	62 (30)	58 (28)	61 (30)	70 (34)
鼻咽頭炎	14 (7)	18 (9)	22 (11)	14 (7)	22 (11)
上気道感染	8 (4)	13 (6)	11 (5)	16 (8)	21 (10)
中咽頭カンジダ症	2 (<1)	4 (2)	2 (<1)	10 (5)	6 (3)
口腔カンジダ症	1 (<1)	2 (<1)	3 (1)	8 (4)	4 (2)
副鼻腔炎	2 (<1)	7 (3)	3 (1)	1 (<1)	4 (2)
下気道感染	7 (3)	1 (<1)	4 (2)	3 (1)	1 (<1)
筋骨格系および結合組織障害	11 (5)	28 (14)	19 (9)	20 (10)	26 (13)
背部痛	4 (2)	5 (2)	7 (3)	7 (3)	6 (3)
関節痛	2 (<1)	7 (3)	2 (<1)	1 (<1)	2 (<1)
神経系障害	11 (5)	24 (12)	20 (10)	20 (10)	23 (11)
頭痛	5 (2)	17 (8)	16 (8)	12 (6)	18 (9)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	17 (8)	24 (12)	21 (10)	17 (8)	15 (7)
咳嗽	6 (3)	5 (2)	1 (<1)	3 (1)	6 (3)
慢性閉塞性肺疾患	3 (1)	2 (<1)	6 (3)	0	4 (2)
口腔咽頭痛	3 (1)	6 (3)	0	2 (<1)	2 (<1)

MedDRA/J Ver. 13.1
Source: HZC112206 CSR Table 7.05, Table 7.07

治験薬と関連がある有害事象

治療期間中に発現した治験薬と関連がある有害事象を表 HZC112206-2 に示す。医師により治験薬と関連があると判断された有害事象の発現頻度は、FF/VI 50/25 μg 群でもっとも高く（12%）、FF 100 μg 群、VI 25 μg 群および FF/VI 100/25 μg 群では同程度であり（9～10%）、プラセボ群でもっとも低かった（6%）。

発現頻度がもっとも高かった器官別大分類は感染症および寄生虫症であり、この器官別大分類に含まれる治験薬と関連がある有害事象の全体的発現頻度は、FF/VI 50/25 μg 群でもっとも高く（8%）、FF 100 μg 群、VI 25 μg 群および FF/VI 100/25 μg 群では同程度であり（4～5%）、プラセボ群でもっとも低かった（<1%）。このうちもっとも発現頻度が高かった事象は、口腔カンジダ症、中咽頭カンジダ症、およびカンジダ症であった。感染症および寄生虫症の器官別大分類に含まれるその他の事象の発現頻度は 1%未満であった。

治験薬と関連がある心臓障害には、心室性頻脈、心室性期外収縮、および期外収縮などが含まれた。これらの事象の発現頻度は低く、VI 25 μg 群（2%）における心室性頻脈の発現頻度が他のすべての投与群（<1%）に比べて高かった点を除き、発現頻度はすべての投与群で同程度であった。

呼吸器、胸郭および縦隔障害の器官別大分類に含まれる治験薬と関連がある有害事象の発現頻度は、すべての実薬群とプラセボ群で同等であった。この器官別大分類にて報告頻度が高かった事象は、発声障害、慢性閉塞性肺疾患、咽喉乾燥および口腔咽頭痛であった。この

器官別大分類において報告されている個別の有害事象はそれぞれの群において 1 例以下であった。

治験薬と関連があるその他の器官別大分類の有害事象の発現頻度は低く、すべての実薬群およびプラセボ群で同等であった。

死亡

治験中、7 例の被験者が死亡した。内訳として、2 例は前観察期間（スクリーニング脱落 1 例、前観察期間脱落例 1 例）、3 例は治療期間中、2 例は治療後の後観察期間中に死亡した。治験責任医師は、これらのいずれの事象も治験参加と関連がある合理的な可能性はないと判断した。

重篤な有害事象

治療期間に発現した重篤な有害事象を表 10 に示す。

重篤な有害事象を認めた被験者の頻度はいずれの投与群でも低く、重篤な有害事象の発現頻度に治療またはその投与量の違いと関連する傾向は認められなかった。重篤な有害事象の発現頻度は、FF/VI 50/25 µg 群、FF/VI 100/25 µg 群およびプラセボ群で同様であり（3～5%）、FF 100 µg 群（8%）および VI 25 µg 群（7%）でわずかに高かった。慢性閉塞性肺疾患はもっとも発現頻度の高い重篤な有害事象であり、VI 25 µg 群（3%）および FF/VI 100/25 µg 群（2%）の頻度は他の投与群（<1%）およびプラセボ群（1%）よりもわずかに高かった。重篤な有害事象として報告された肺炎の発現頻度は低く、いずれの実薬群（<1～1%）およびプラセボ群（<1%）でも同程度の発現頻度であった。肺炎による死亡例はなかった。その他の個別の重篤な有害事象の報告はすべて 2 例以下であった。

治験薬と関連がある重篤な有害事象について症例の叙述の項に記載する。

表 10　　重篤な有害事象（治療期間）（ITT）

器官別大分類 基本語	プラセボ群 (N = 207)	FF 100 群 (N = 206)	VI 25 群 (N = 205)	FF/VI 50/25 群 (N = 206)	FF/VI 100/25 群 (N = 206)
有害事象発現例数 (%)	11 (5)	16 (8)	15 (7)	6 (3)	11 (5)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	3 (1)	2 (<1)	6 (3)	0	4 (2)
慢性閉塞性肺疾患	3 (1)	2 (<1)	6 (3)	0	4 (2)
感染症および寄生虫症	1 (<1)	3 (1)	3 (1)	1 (<1)	2 (<1)
肺炎	1 (<1)	2 (<1)	3 (1)	1 (<1)	1 (<1)
胃腸炎	0	0	0	0	1 (<1)
肺炎球菌性肺炎	0	1 (<1)	0	0	0
傷害、中毒および処置合併症	3 (1)	1 (<1)	2 (<1)	2 (<1)	1 (<1)
アルコール中毒	0	0	0	1 (<1)	0
尾骨骨折	1 (<1)	0	0	0	0
多発骨折	0	0	1 (<1)	0	0
多発性外傷	1 (<1)	0	0	0	0
橈骨骨折	1 (<1)	0	0	0	0
交通事故	0	0	1 (<1)	0	0
硬膜下血腫	0	0	0	0	1 (<1)

表 10　重篤な有害事象（治療期間）（ITT）（続き）

器官別大分類 基本語	プラセボ群 (N = 207)	FF 100 群 (N = 206)	VI 25 群 (N = 205)	FF/VI 50/25 群 (N = 206)	FF/VI 100/25 群 (N = 206)
移植不全	0	1 (<1)	0	0	0
血管偽動脈瘤	0	0	0	1 (<1)	0
神経系障害	0	4 (2)	1 (<1)	2 (<1)	2 (<1)
頚動脈狭窄	0	2 (<1)	0	0	0
虚血性脳卒中	0	0	0	0	2 (<1)
脳出血	0	0	0	1 (<1)	0
筋緊張亢進	0	1 (<1)	0	0	0
頭蓋内動脈瘤	0	1 (<1)	0	0	0
重症筋無力症	0	0	0	1 (<1)	0
くも膜下出血	0	1 (<1)	0	0	0
一過性脳虚血発作	0	0	1 (<1)	0	0
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	2 (<1)	2 (<1)	2 (<1)	0	1 (<1)
前立腺癌	1 (<1)	0	0	0	1 (<1)
声門癌	0	0	1 (<1)	0	0
口唇および口腔内癌	0	0	1 (<1)	0	0
上咽頭癌第 4 期	1 (<1)	0	0	0	0
小細胞肺癌、病期不明	0	1 (<1)	0	0	0
移行上皮癌	0	1 (<1)	0	0	0
心臓障害	1 (<1)	0	0	1 (<1)	1 (<1)
心筋梗塞	1 (<1)	0	0	0	1 (<1)
不安定狭心症	0	0	0	1 (<1)	0
冠動脈疾患	0	0	0	1 (<1)	0
上室性期外収縮	0	0	0	1 (<1)	0
胃腸障害	1 (<1)	0	0	1 (<1)	0
大腸炎	1 (<1)	0	0	0	0
胃腸出血	0	0	0	1 (<1)	0
一般・全身障害および投与部位の状態	0	1 (<1)	1 (<1)	0	0
胸部不快感	0	1 (<1)	0	0	0
心突然死	0	0	1 (<1)	0	0
代謝および栄養障害	1 (<1)	1 (<1)	0	0	0
脱水	1 (<1)	1 (<1)	0	0	0
筋骨格系および結合組織障害	0	2 (<1)	0	0	0
頚部脊柱管狭窄症	0	1 (<1)	0	0	0
椎間板障害	0	1 (<1)	0	0	0
腎および尿路障害	1 (<1)	0	1 (<1)	0	0
腎結石症	0	0	1 (<1)	0	0
急性腎不全	1 (<1)	0	0	0	0
血管障害	0	1 (<1)	0	1 (<1)	0
動脈硬化症	0	1 (<1)	0	0	0
末梢動脈閉塞性疾患	0	0	0	1 (<1)	0
耳および迷路障害	0	1 (<1)	0	0	0
感音性難聴	0	1 (<1)	0	0	0
肝胆道系障害	0	0	0	0	1 (<1)
胆管炎	0	0	0	0	1 (<1)

MedDRA/J Ver. 13.1
Source: HZC112206 CSR Table 7.13

治験中止または治験薬投与中止に至った有害事象

治験中止に至った有害事象を表 11 に示す。治験中止に至った有害事象の発現頻度は、各 FF/VI 群およびプラセボ群で同程度であり（9%）、FF 100 µg 群（12%）および VI 25 µg 群（13%）でわずかに高かった。治験中止に至ったもっとも高頻度でみられた有害事象は、感染症および寄生虫症の器官別大分類に含まれる項目であり、肺炎（治験実施計画書では、この事象のために治験を中止する必要があった）、上気道感染および下気道感染は、この器官別大分類に含まれるもっとも高頻度の事象であった。これら事象の発現頻度はいずれの実薬群およびプラセボ群でも同程度であった。

表 11　治験中止に至った有害事象（ITT）

器官別大分類 基本語	プラセボ群 (N = 207)	FF 100 群 (N = 206)	VI 25 群 (N = 205)	FF/VI 50/25 群 (N = 206)	FF/VI 100/25 群 (N = 206)
有害事象発現例数 (%)	19 (9)	25 (12)	27 (13)	19 (9)	18 (9)
感染症および寄生虫症	6 (3)	10 (5)	9 (4)	7 (3)	12 (6)
肺炎	3 (1)	2 (<1)	5 (2)	2 (<1)	4 (2)
上気道感染	3 (1)	3 (1)	1 (<1)	3 (1)	5 (2)
下気道感染	0	0	3 (1)	1 (<1)	0
気管支炎	0	2 (<1)	0	0	0
気管気管支炎	0	1 (<1)	1 (<1)	0	0
細菌性気管支炎	0	1 (<1)	0	0	0
カンジダ症	0	0	0	0	1 (<1)
ヘモフィルス感染	0	0	0	0	1 (<1)
帯状疱疹	0	0	0	1 (<1)	0
肺炎球菌性肺炎	0	1 (<1)	0	0	0
肺結核	0	0	0	0	1 (<1)
気道感染	0	0	0	0	1 (<1)
副鼻腔炎	0	1 (<1)	0	0	0
心臓障害	4 (2)	6 (3)	7 (3)	8 (4)	5 (2)
心室性頻脈	1 (<1)	2 (<1)	4 (2)	1 (<1)	2 (<1)
心室性期外収縮	0	2 (<1)	2 (<1)	3 (1)	1 (<1)
心房細動	0	2 (<1)	0	0	0
期外収縮	0	1 (<1)	0	0	1 (<1)
心筋梗塞	1 (<1)	0	0	0	1 (<1)
洞停止	1 (<1)	0	0	1 (<1)	0
上室性頻脈	0	1 (<1)	1 (<1)	0	0
不安定狭心症	0	0	0	1 (<1)	0
心房粗動	0	0	1 (<1)	0	0
房室ブロック	0	0	0	1 (<1)	0
第二度房室ブロック	0	0	0	1 (<1)	0
心不全	0	1 (<1)	0	0	0
冠動脈疾患	0	0	0	1 (<1)	0
上室性期外収縮	0	0	0	1 (<1)	0
心室性不整脈	1 (<1)	0	0	0	0

表 11　治験中止に至った有害事象（ITT）（続き）

器官別大分類 基本語	プラセボ群 (N = 207)	FF 100 群 (N = 206)	VI 25 群 (N = 205)	FF/VI 50/25 群 (N = 206)	FF/VI 100/25 群 (N = 206)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	3 (1)	6 (3)	6 (3)	0	3 (1)
慢性閉塞性肺疾患	3 (1)	2 (<1)	6 (3)	0	3 (1)
咳嗽	0	1 (<1)	0	0	0
呼吸困難	0	1 (<1)	0	0	0
口腔咽頭痛	0	1 (<1)	0	0	0
肺塞栓症	0	1 (<1)	0	0	0
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	2 (<1)	2 (<1)	2 (<1)	0	0
声門癌	0	0	1 (<1)	0	0
口唇および口腔内癌	0	0	1 (<1)	0	0
上咽頭癌第 4 期	1 (<1)	0	0	0	0
前立腺癌	1 (<1)	0	0	0	0
小細胞肺癌、病期不明	0	1 (<1)	0	0	0
移行上皮癌	0	1 (<1)	0	0	0
神経系障害	1 (<1)	1 (<1)	2 (<1)	2 (<1)	0
くも膜下出血	0	1 (<1)	1 (<1)	0	0
脳出血	0	0	0	1 (<1)	0
構語障害	0	0	0	1 (<1)	0
頭痛	0	1 (<1)	0	0	0
頭蓋内動脈瘤	0	1 (<1)	0	0	0
重症筋無力症	0	0	0	1 (<1)	0
一過性脳虚血発作	0	0	1 (<1)	0	0
第 7 脳神経麻痺	1 (<1)	0	0	0	0
胃腸障害	2 (<1)	1 (<1)	0	2 (<1)	0
大腸炎	1 (<1)	0	0	0	0
消化不良	1 (<1)	0	0	0	0
嚥下障害	0	0	0	1 (<1)	0
胃腸出血	0	0	0	1 (<1)	0
嘔吐	0	1 (<1)	0	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態	2 (<1)	0	2 (<1)	1 (<1)	0
線維症	0	0	0	1 (<1)	0
易刺激性	1 (<1)	0	0	0	0
非心臓性胸痛	0	0	1 (<1)	0	0
心突然死	0	0	1 (<1)	0	0
突然死	1 (<1)	0	0	0	0
傷害、中毒および処置合併症	0	0	2 (<1)	1 (<1)	0
アルコール中毒	0	0	0	1 (<1)	0
多発骨折	0	0	1 (<1)	0	0
交通事故	0	0	1 (<1)	0	0
硬膜下血腫	0	0	1 (<1)	0	0
筋骨格系および結合組織障害	1 (<1)	0	1 (<1)	0	0
背部痛	0	0	1 (<1)	0	0
筋痙縮	1 (<1)	0	0	0	0
精神障害	1 (<1)	1 (<1)	0	0	0
アルコール乱用	0	1 (<1)	0	0	0
神経過敏	1 (<1)	0	0	0	0
耳および迷路障害	0	1 (<1)	0	0	0
感音性難聴	0	1 (<1)	0	0	0

表 11　治験中止に至った有害事象（ITT）（続き）

器官別大分類 基本語	プラセボ群 (N = 207)	FF 100 群 (N = 206)	VI 25 群 (N = 205)	FF/VI 50/25 群 (N = 206)	FF/VI 100/25 群 (N = 206)
眼障害	1 (<1)	0	0	0	0
網膜静脈閉塞	1 (<1)	0	0	0	0
皮膚および皮下組織障害	0	0	0	0	1 (<1)
そう痒症	0	0	0	0	1 (<1)
血管障害	0	0	1 (<1)	0	0
虚血	0	0	1 (<1)	0	0

MedDRA/J Ver. 13.1
Source: HZC112206 CSR Table 7.18

COPD の増悪

全体として COPD の増悪を認めた被験者の割合は、プラセボ群、FF 100 µg 群、および VI 25 µg 群（10～13%）で同程度であり、FF/VI 50/25 µg 群（6%）および FF/VI 100/25 µg 群（9%）での COPD の増悪の割合は低かった。

肺炎

治験期間中の肺炎の要約を表 12 示す。有害事象として報告された肺炎の発現頻度は、いずれの投与群でも低値であった。治療期間中に肺炎を発現した被験者は、プラセボ群と FF/VI 50/25 µg 群では各 3 例（1%）であったのに対し、FF 100 µg 群では 4 例（2%）、VI 25 µg 群と FF/VI 100/25 µg 群では 5 例（それぞれ 2%）であった。胸部 X 線検査が実施され、肺炎が有害事象と報告された被験者 20 例中 16 例で治療期間中の肺炎が確認された。胸部 X 線検査を受けた 16 例中 13 例に浸潤が認められた。20 例中 9 例の肺炎は重篤とみなされたが、肺炎に関連する死亡例はなかった。被験者識別コード 137033 は後観察期間に誤嚥性肺炎の可能性があるとみなされ、その後死亡した。この被験者は顔面蒼白で意識を失っているところを親族に発見され、その後集中治療室で人工呼吸を受けていた。剖検時に、被験者の主要な死因は急性心筋梗塞であることが明らかとなった。全体的にみて、肺炎の発現頻度に投与群間の明らかな差は認められなかった。肺炎が有害事象として報告された被験者の割合は、投与 12 週目の最後および投与 24 週目の最後ともにいずれの投与群でも同程度であった。

表 12　治療期間中の肺炎の要約（ITT）

	プラセボ群 (N = 207)	FF 100 群 (N = 206)	VI 25 群 (N = 205)	FF/VI 50/25 群 (N = 206)	FF/VI 100/25 群 (N = 206)
肺炎					
肺炎が有害事象として報告された被験者の総数	3 (1)	4 (2)	5 (2)	3 (1)	5 (2)
肺炎が報告され胸部 X 線検査を受けた被験者	1 (<1)	4 (2)	4 (2)	3 (1)	4 (2)
胸部 X 線検査で浸潤が認められた被験者	1 (<1)	4 (2)	3 (1)	2 (<1)	3 (1)
胸部 X 線検査で浸潤が認められなかった被験者	0	0	1 (<1)	1 (<1)	1 (<1)
胸部 X 線検査で原因不明の浸潤が認められた被験者	0	0	0	0	0
胸部 X 線検査を受けなかった被験者	2 (<1)	0	1 (<1)	0	1 (<1)
肺炎が重篤な有害事象として報告された被験者	1 (<1)	3 (1)	3 (1)	1 (<1)	1 (<1)
致死的な肺炎が報告された被験者	0	0	0	0	0

n (%)
Source: HZC112206 CSR Table 7.29

尿中コルチゾール

24 時間尿中コルチゾール排泄量の解析結果を表 13 に示す。尿中コルチゾール排泄量に対する治験薬投与の影響はみられなかった。投与 168 日目における実薬群の尿中コルチゾール排泄量のプラセボ群に対する最小二乗平均比は 9%減少～15%増加であり、有意な差はみられず、95% CI は 1 を含んでいた。投与 168 日目の尿中コルチゾール排泄量について配合剤と各成分単剤を比較したデータにおいても比の 95% CI はすべて 1 を含んでいた。

表 13　24 時間尿中コルチゾール排泄量（nmol/24 時間）の統計解析（UC）

	プラセボ群 (N = 62)	FF 100 群 (N = 59)	VI 25 群 (N = 59)	FFVI 50/25 群 (N = 55)	FF/VI 100/25 群 (N = 59)
投与 168 日目					
n	62	59	59	55	59
最小二乗幾何平均値	52.26	54.53	47.67	54.71	60.24
最小二乗幾何平均値の比率	0.93	0.97	0.85	0.97	1.07
プラセボ群との比較					
比率	―	1.04	0.91	1.05	1.15
95% CI	―	(0.82, 1.33)	(0.71, 1.16)	(0.82, 1.34)	(0.90, 1.47)
p 値	―	0.733	0.459	0.717	0.254
FF 100 群との比較					
比率	―	―	―	―	1.10
95% CI	―	―	―	―	(0.86, 1.42)
p 値	―	―	―	―	0.437
VI 25 群との比較					
比率	―	―	―	1.15	1.26
95% CI	―			(0.89, 1.47)	(0.98, 1.62)
p 値	―	―	―	0.280	0.066

Source: HZC112206 CSR Table 7.63

臨床検査およびバイタルサインの評価

バイタルサインおよび臨床検査パラメータに治療と関連する明らかな変化はみられなかった。

口腔咽頭検査

治験中のいずれの時点でも、理学的検査に基づいたカンジダ症の徴候が認められた割合は低く（いずれの投与群でも 10%以下）、プラセボ群および VI 25 µg 群より、FF 100 µg 群、FF/VI 100/25 µg 群および FF/VI 50/25 µg 群でカンジダ症の徴候が認められた割合が高かった。

心電図およびホルターモニタリング

ECG 所見から、いずれの投与群でも、QTc (F) 間隔および QTc (B) 間隔のベースラインからの変化量は軽微かつ同程度であることが認められ、実薬群でみられたベースライン後における QTc (F) の最大平均変化量はプラセボ投与と同程度であった。ECG および 24 時間ホルターモニタリング評価によると、いずれの投与群でも心拍数に軽微な変化がみられ、ホルターモニタリング評価では、実薬群での心律動異常の発現頻度がプラセボ投与よりも高くなる所見はみられなかった。これらの心評価では治療または投与量による影響はみられなかった。

PK/PD：

本治験では、実薬を投与した被験者を対象に VI および FF の PK を評価した。VI または FF/VI 投与後の血漿中 VI 濃度は被験者の大部分（投与 0～4 時間後）で定量可能であった［定量限界（LLQ）：10 pg/mL］。検体採取時間別濃度（中央値）は低く（≤56 pg/mL）、投与群および採取日で同程度であった。投与前（トラフ値）の血漿中濃度はほとんどの被験者で定量できなかった。FF/VI 50/25 µg を投与後の血漿中 FF 濃度は一般的に定量限界

（LLQ：10 pg/mL）未満であった。FF 100 µg 投与後または FF/VI 100/25 µg 投与後の血漿中 FF 濃度はほとんどの症例（投与 0～4 時間後）で定量可能であった。検体採取時間別濃度（中央値）は低く（≤17 pg/mL）、投与群および検体採取日で同程度であった。また、投与前（トラフ値）の検体中濃度はほとんどの被験者で定量できなかった。

低カリウム血症および高血糖は β_2 刺激薬およびステロイド薬（高血糖のみ）による全身性作用として報告されており、一般的に全身への曝露と関連する。本治験での PD 評価では、24 週間の治療期間中の血清中カリウム濃度および血糖値に治療の影響はみられなかった。

結論：

FF/VI 50/25 µg および 100/25 µg は COPD 患者においてプラセボと比較して顕著に肺機能を改善することが示された。両用量の FF/VI 投与および VI 25 µg 単独投与に関する結果から、1 回の投与でも急速に気管支を拡張させるという点から配合剤の効果における VI の寄与が確認された。また、作用発現までの時間の中央値は 16～17 分であり、気管支拡張作用は 6 ヵ月間の投与期間中持続することが確認された。また、FEV_1 トラフ値の結果より FF/VI 配合剤の肺機能改善効果における FF の寄与は証明されなかったが、FF/VI 配合剤の 1 日 1 回投与の薬剤としての有効性が裏付けられた。安全性の結果から、6 ヵ月間の治療期間にわたって FF、VI および FF/VI の忍容性は良好であった。

報告書の日付：

[redacted]年[redacted]月

HZC112206 試験　症例の叙述

重篤な有害事象

本項に記載した重篤な有害事象に関する叙述と、他項における安全性に関する表との間に軽微な相違が認められる場合がある。この相違は、二つのデータベース（すなわち、本項の叙述については安全性データベース、他項の安全性に関する表については臨床試験データベース）に異なる目的で収集されたデータを基にそれぞれ作成されているためであり、また、データが収集された時期も異なるためである。ただし、これらに本質的に重要な相違は含まれず、重篤な有害事象の全体的な臨床上の意義や理解に影響を及ぼすものではないとみなす。

治験薬と関連があると判断された重篤な有害事象について簡単に叙述する。

治験実施計画書番号	HZC112206
治験責任医師番号	072935
被験者番号	138041
治験割付けコード	20412
安全性データベース管理番号	Z0004872A
投与群	プラセボ群
重篤な有害事象	慢性閉塞性肺疾患

74 歳男性被験者は、COPD 治療のための盲検試験に参加した。被験者は 2010 年 7 月 8 日から治験薬（プラセボ）を 1 日 1 回連日投与された。アセチルシステインを併用していた。

2010 年 7 月 12 日（治験薬投与開始 4 日後）、被験者はグレード 3 または重度の COPD の増悪を発現し、入院した。被験者は呼吸困難も併発した。胸部 X 線（側面像および正面像）を実施した結果、事象に関連する臨床的に有意な異常はなかった。臨床検査（血液学的検査、生化学的検査および尿検査）においては、好酸球数増加（11.2%、正常範囲 1～5%）および酸素分圧上昇（129 mmHg、正常範囲 80～90 mmHg）が認められ、これらは COPD の増悪に関連するものと考えられた。被験者は、サルブタモール硫酸塩、アミノフィリン、ヒドロコルチゾンコハク酸エステルナトリウム、FP/SALM、ドキソフィリンおよびプレドニゾロンで治療された。2010 年 7 月 12 日に治験薬の投与は中止し、被験者は治験から脱落した。2010 年 7 月 15 日に、COPD の増悪は回復した。

治験担当医師は、治験薬が COPD の増悪を引き起こした合理的可能性はあると判断した。また、治験に参加したことによって事象が発現した可能性もあり、治験薬の有効性欠如によるものとも考えられた。

治験担当医師の報告：

被験者は 2007 年に COPD と診断された。2010 年 6 月 24 日にスクリーニングを受け、2010 年 7 月 8 日に割り付けられた。治験薬は 2010 年 7 月 8 日から 2010 年 7 月 12 日の 5 日間に投与された。2010 年 7 月 12 日の午前中に 4 回目の来院があり、同日午後に COPD の増悪のために入院した。主な症状は呼吸困難であった。COPD 以外に関連する医学的状態または危険因子はなかった。胸部 X 線（側面像および正面像）を実施した結果、事象に関連する臨床的に有意な異常はなかった。臨床検査（血液学的検査、生化学的検査および尿検査）においては、好酸球数増加および酸素分圧上昇が認められ、これらは COPD に関連するものと考えられた。COPD の増悪は治験薬の有効性欠如によるものと考えられた。被験者の状態は軽快し、2010 年 7 月 15 日に退院した。

SAE 報告様式（eCRF、ECG／ホルター心電図データ、臨床検査データ等）以外の情報源から得た追加情報：

スクリーニング時（2010 年 6 月 24 日）、白内障が合併症として報告された。それ以外の既往・合併症は報告されなかった。被験者の COPD の分類は慢性気管支炎および肺気腫、喫煙歴あり（生涯喫煙量 50 pack-year、2006 年まで喫煙）と報告された。mMRC（Modified

Medical Research Council Dyspnea Scale、スケール 0～4）における被験者のスコアは 3（平坦な道を約 100M、あるいは数分歩くと息切れのために立ち止まる）であった。

被験者はスクリーニング前 12 ヵ月間に、経口／全身コルチコステロイドおよび／または抗生物質投与（入院を伴わない）を要する COPD の増悪を 9 回、入院を必要とする COPD の増悪を 1 回経験していた。

本症例は組み入れ除外基準[1]に合致するため、治験実施計画書からの逸脱として報告された。

COPD の治療のためにアセチルシステインおよび救済薬として提供されたサルブタモール（頓用）を併用していた。

COPD の増悪の主な原因として有効性欠如が報告された。

治験依頼者の見解：

本被験者はプラセボ投与群に組み入れられており、本剤は投与されていない。したがって、COPD の増悪と本剤との関連性はないと考える。

---

[1] 管理が良好でない COPD：管理が良好でない COPD 患者とは、1 回目の来院前の 6 週間に、患者自身がステロイド薬または抗生物質で症状を管理したり、医師による治療を要するよう COPD の急性増悪が発生した患者と定義する。

治験実施計画書番号	HZC112206
治験責任医師番号	069148
被験者番号	132464
治験割付けコード	20452
安全性データベース管理番号	Z0006060A
投与群	VI 25 群
重篤な有害事象	慢性閉塞性肺疾患、肺炎

64 歳男性被験者は、COPD 治療のための盲検試験に参加した。被験者は 2010 年 7 月 7 日から 2010 年 7 月 20 日までの前観察期間にプラセボを 1 日 1 回連日投与し、2010 年 7 月 21 日から治験薬（VI 25 μg）を 1 日 1 回連日投与された。リシノプリル、ヒドロクロロチアジドおよび FP/SALM を併用していた。

2010 年 10 月 5 日（治験薬投与開始 76 日後）、被験者はグレード 3 または重度の COPD の増悪および市中感染性肺炎を発現し、2010 年 10 月 6 日に入院した。被験者は右肺の細菌感染も併発した。2010 年 10 月 7 日に実施した臨床検査結果では、酸素飽和度 55 mmHg（正常範囲：35～45）、白血球数 15.6 K/CUMM（正常範囲 3.8-10.8）等がみられた。血液培養試験では混入物が確認された。サルブタモール硫酸塩、レボフロキサシン、メチルプレドニゾロンコハク酸エステルナトリウム、イプラトロピウム臭化物水和物・サルブタモール硫酸塩、チオトロピウムおよびプレドニゾンにより治療した。治験薬の投与は 2010 年 10 月 6 日に中止し、被験者は治験から脱落した。2010 年 11 月 22 日に事象は回復した。

治験担当医師は、治験薬が COPD の増悪および市中感染性肺炎を引き起こした合理的可能性はあると判断した。

問い合わせにより 2011 年 1 月 14 日に入手した追加情報：

治験担当医師は、右肺の細菌感染は事象に伴うものと判断した。

2011 年 3 月 22 日に入手した追加情報：

治験担当医師は、2010 年 10 月 7 日に実施した胸部 X 線検査では浸潤影は認められなかったことを確認した。右肺の細菌感染は肺炎によるもので、肺炎は重篤な有害事象と考えられた。

治験担当医師の報告：

2010 年 10 月 12 日に治験実施施設は被験者が受診しなかったため予約を変更するよう電話したが、被験者は応答しなかった。2010 年 10 月 13 日に治験実施施設が再度電話したところ、被験者は 2010 年 10 月 12 日の午後に退院したと述べた。被験者は 2010 年 10 月 6 日から 2010 年 10 月 13 日の間、右肺の細菌感染のために入院した。被験者によると、治験薬は診察医によって 2010 年 10 月 6 日に投与中止が判断された。またサルブタモールネブライザー、抗生物質およびステロイド剤を投与し、夜間に呼吸補助のために二相性陽圧呼吸器（bi-pap）を装着した。抗生物質は 2010 年 10 月 12 日まで投与された。ネブライザーは投与を継続し、ステロイド剤は 16 日間かけて漸減した。被験者によると、事象は 2010 年 11 月

22 日に回復した。体調は正常状態に向かい、以前よりかなり良好となった。サルブタモールネブライザーおよび FP/SALM500/50 µg 1 日 2 回の投与は継続した。

SAE 報告様式（eCRF、ECG／ホルター心電図データ、臨床検査データ等）以外の情報源から得た追加情報：

スクリーニング時（2010 年 7 月 7 日）、既往・合併症は報告されなかった。被験者の COPD の分類は慢性気管支炎、喫煙歴あり（生涯喫煙量 60 pack-year、2004 年まで喫煙）と報告された。mMRC（Modified Medical Research Council Dyspnea Scale、スケール 0～4）における被験者のスコアは 2（息切れのために同年代の人よりも平坦な道を歩くのが遅い）であった。被験者はスクリーニング前 12 ヵ月間に、COPD の増悪はみられていなかった。

心臓の状態維持のためにアスピリン（アセチルサリチル酸）および COPD のために救済薬として提供されたサルブタモール（頓用）も併用していた。前述のとおり、FP/SALM は 2010 年 10 月 12 日から COPD のために使用した。

eCRF の情報より、治験薬の最終投与日は 2010 年 10 月 5 日であった。また、COPD の増悪の主因は下気道感染症であった。

eCRF に記載された 2010 年 10 月 7 日に実施した胸部 X 線検査結果では浸潤影はみられず、左肺の胸水を除き、無気肺、腫瘤、心肥大または肺水腫の徴候もなかった。eCRF の胸部 X 線結果報告様式で報告された右肺過膨脹については以下のとおりである。

注：治験実施計画書に従い、肺炎が疑われた（胸部 X 線の結果にかかわらず）被験者は治験から脱落した。

重篤な有害事象と同時に、肝酵素上昇（2010 年 10 月 18 日に発現し、治験脱落時には軽快）、洞性頻脈（2010 年 10 月 5 日～25 日に発現、後遺症あり）、高血圧（2010 年 10 月 5 日に発現し、治験脱落時には軽快）およびストレスによる低血糖症（2010 年 10 月 5 日～25 日に発現、後遺症あり）が有害事象として報告された。スクリーニング時（2010 年 7 月 7 日）、2 回目の来院時（2010 年 7 月 21 日）および早期脱落時（2010 年 10 月 18 日）に実施した 12 誘導心電図で異常所見は検出されなかった。

治験依頼者の見解：

COPD の増悪および市中感染性肺炎は原疾患である COPD による可能性がある。したがって、COPD の増悪および市中感染性肺炎と本剤との関連性は「関連なし」に分類されると考える。

表HZC112206-1 すべての有害事象（治療期間）（ITT）

	すべての有害事象				
System Organ Class Preferred Term	プラセボ群 (N=207)	FF 100群 (N=206)	VI 25群 (N=205)	FF/VI 50/25群 (N=206)	FF/VI 100/25群 (N=206)
有害事象発現例数	100 (48%)	123 (60%)	111 (54%)	114 (55%)	111 (54%)
感染症および寄生虫症	44 (21%)	62 (30%)	58 (28%)	61 (30%)	70 (34%)
鼻咽頭炎	14 (7%)	18 (9%)	22 (11%)	14 (7%)	22 (11%)
上気道感染	8 (4%)	13 (6%)	11 (5%)	16 (8%)	21 (10%)
中咽頭カンジダ症	2 (<1%)	4 (2%)	2 (<1%)	10 (5%)	6 (3%)
口腔カンジダ症	1 (<1%)	2 (<1%)	3 (1%)	8 (4%)	4 (2%)
肺炎	3 (1%)	3 (1%)	5 (2%)	3 (1%)	4 (2%)
副鼻腔炎	2 (<1%)	7 (3%)	3 (1%)	1 (<1%)	4 (2%)
下気道感染	7 (3%)	1 (<1%)	4 (2%)	3 (1%)	1 (<1%)
ウイルス性上気道感染	3 (1%)	3 (1%)	1 (<1%)	3 (1%)	0
気管支炎	0	5 (2%)	1 (<1%)	0	3 (1%)
カンジダ症	1 (<1%)	3 (1%)	1 (<1%)	3 (1%)	1 (<1%)
咽頭炎	1 (<1%)	2 (<1%)	1 (<1%)	1 (<1%)	4 (2%)
急性副鼻腔炎	3 (1%)	3 (1%)	2 (<1%)	0	0
インフルエンザ	0	1 (<1%)	3 (1%)	0	2 (<1%)
鼻炎	1 (<1%)	1 (<1%)	2 (<1%)	0	2 (<1%)
歯膿瘍	1 (<1%)	2 (<1%)	1 (<1%)	1 (<1%)	0
喉頭炎	0	0	1 (<1%)	2 (<1%)	1 (<1%)
中耳炎	0	0	1 (<1%)	1 (<1%)	2 (<1%)
ウイルス性胃腸炎	0	0	1 (<1%)	2 (<1%)	0
帯状疱疹	0	1 (<1%)	0	2 (<1%)	0

n (%)
事象名: MedDRA/J Ver.13.1
評価期間：治療期間
Source: HZC112206 CSR Table 7.05
Population: Intent-to-Treat

[redacted]

表HZC112206-1 すべての有害事象（治療期間）（ITT）

	すべての有害事象				
System Organ Class Preferred Term	プラセボ群 (N=207)	FF 100群 (N=206)	VI 25群 (N=205)	FF/VI 50/25群 (N=206)	FF/VI 100/25群 (N=206)
歯感染	0	1 (<1%)	0	2 (<1%)	0
ウイルス感染	1 (<1%)	1 (<1%)	0	0	1 (<1%)
細菌性気管支炎	1 (<1%)	1 (<1%)	0	0	0
膀胱炎	1 (<1%)	1 (<1%)	0	0	0
憩室炎	0	0	0	1 (<1%)	1 (<1%)
耳感染	1 (<1%)	0	1 (<1%)	0	0
胃腸炎	0	1 (<1%)	0	0	1 (<1%)
ウイルス性気道感染	0	2 (<1%)	0	0	0
皮下組織膿瘍	0	0	0	1 (<1%)	1 (<1%)
癜風	0	0	1 (<1%)	0	1 (<1%)
気管気管支炎	0	1 (<1%)	1 (<1%)	0	0
尿路感染	0	0	0	1 (<1%)	1 (<1%)
ウイルス性咽頭炎	0	2 (<1%)	0	0	0
アデノイド咽頭炎	0	0	0	0	1 (<1%)
蜂巣炎	0	0	0	0	1 (<1%)
慢性副鼻腔炎	0	1 (<1%)	0	0	0
細菌性結膜炎	0	0	0	1 (<1%)	0
ウイルス性結膜炎	0	0	1 (<1%)	0	0
クリプトコッカス症	0	0	0	0	1 (<1%)
皮膚糸状菌症	0	0	0	1 (<1%)	0
丹毒	0	0	1 (<1%)	0	0

n (%)
事象名: MedDRA/J Ver.13.1
評価期間：治療期間
Source: HZC112206 CSR Table 7.05
Population: Intent-to-Treat
[redacted]

表HZC112206-1 すべての有害事象（治療期間）（ITT）

	すべての有害事象				
System Organ Class Preferred Term	プラセボ群 (N=207)	FF 100群 (N=206)	VI 25群 (N=205)	FF/VI 50/25群 (N=206)	FF/VI 100/25群 (N=206)
歯肉膿瘍	1 (<1%)	0	0	0	0
ヘモフィルス感染	0	0	0	0	1 (<1%)
限局性感染	0	0	0	1 (<1%)	0
爪真菌症	0	0	0	1 (<1%)	0
真菌性口腔咽頭炎	0	0	0	1 (<1%)	0
レンサ球菌性咽頭炎	0	0	0	1 (<1%)	0
肺炎球菌性肺炎	0	1 (<1%)	0	0	0
肺結核	0	0	0	0	1 (<1%)
気道感染	0	0	0	0	1 (<1%)
白癬感染	0	0	0	1 (<1%)	0
扁桃炎	0	0	0	0	1 (<1%)
気管炎	0	0	0	0	1 (<1%)
ウイルス性副鼻腔炎	0	0	0	0	1 (<1%)
外陰腟真菌感染	0	1 (<1%)	0	0	0
筋骨格系および結合組織障害	11 (5%)	28 (14%)	19 (9%)	20 (10%)	26 (13%)
背部痛	4 (2%)	5 (2%)	7 (3%)	7 (3%)	6 (3%)
関節痛	2 (<1%)	7 (3%)	2 (<1%)	1 (<1%)	2 (<1%)
筋痙縮	2 (<1%)	3 (1%)	2 (<1%)	0	3 (1%)
頚部痛	0	1 (<1%)	2 (<1%)	1 (<1%)	3 (1%)
変形性関節症	0	0	1 (<1%)	3 (1%)	3 (1%)
四肢痛	2 (<1%)	2 (<1%)	1 (<1%)	1 (<1%)	1 (<1%)

n (%)
事象名: MedDRA/J Ver.13.1
評価期間：治療期間
Source: HZC112206 CSR Table 7.05
Population: Intent-to-Treat

表HZC112206-1 すべての有害事象（治療期間）（ITT）

	すべての有害事象				
System Organ Class Preferred Term	プラセボ群 (N=207)	FF 100群 (N=206)	VI 25群 (N=205)	FF/VI 50/25群 (N=206)	FF/VI 100/25群 (N=206)
筋骨格痛	2 (<1%)	2 (<1%)	1 (<1%)	0	1 (<1%)
筋肉痛	0	3 (1%)	1 (<1%)	0	2 (<1%)
骨痛	0	1 (<1%)	1 (<1%)	2 (<1%)	1 (<1%)
関節炎	0	0	1 (<1%)	1 (<1%)	0
滑液包炎	0	2 (<1%)	0	0	0
肢径部痛	0	0	1 (<1%)	1 (<1%)	0
椎間板障害	0	1 (<1%)	0	1 (<1%)	0
椎間板突出	0	1 (<1%)	0	1 (<1%)	0
筋骨格系胸痛	0	1 (<1%)	0	0	1 (<1%)
骨減少症	0	1 (<1%)	0	1 (<1%)	0
関節障害	0	0	0	1 (<1%)	0
骨腫脹	0	0	0	0	1 (<1%)
頚部脊柱管狭窄症	0	1 (<1%)	0	0	0
肋軟骨炎	0	0	1 (<1%)	0	0
外骨腫	0	0	0	0	1 (<1%)
側腹部痛	0	1 (<1%)	0	0	0
椎間板変性症	0	0	0	0	1 (<1%)
関節腫脹	0	1 (<1%)	0	0	0
筋力低下	0	0	0	0	1 (<1%)
骨炎	0	1 (<1%)	0	0	0
骨端症	0	0	1 (<1%)	0	0

n (%)
事象名: MedDRA/J Ver.13.1
評価期間：治療期間
Source: HZC112206 CSR Table 7.05
Population: Intent-to-Treat

[redacted]

表HZC112206-1 すべての有害事象（治療期間）（ITT）

	すべての有害事象				
System Organ Class Preferred Term	プラセボ群 (N=207)	FF 100群 (N=206)	VI 25群 (N=205)	FF/VI 50/25群 (N=206)	FF/VI 100/25群 (N=206)
足底筋膜炎	0	1 (<1%)	0	0	0
肩回旋筋腱板症候群	0	0	0	1 (<1%)	0
仙腸骨炎	0	0	0	1 (<1%)	0
変形性脊椎症	0	1 (<1%)	0	0	0
滑液嚢腫	0	0	0	0	1 (<1%)
神経系障害	11 (5%)	24 (12%)	20 (10%)	20 (10%)	23 (11%)
頭痛	5 (2%)	17 (8%)	16 (8%)	12 (6%)	18 (9%)
浮動性めまい	0	1 (<1%)	0	1 (<1%)	3 (1%)
頚動脈狭窄	0	2 (<1%)	0	0	0
手根管症候群	0	1 (<1%)	1 (<1%)	0	0
感覚鈍麻	0	1 (<1%)	0	1 (<1%)	0
虚血性脳卒中	0	0	0	0	2 (<1%)
不随意性筋収縮	1 (<1%)	1 (<1%)	0	0	0
副鼻腔炎に伴う頭痛	2 (<1%)	0	0	0	0
くも膜下出血	0	1 (<1%)	1 (<1%)	0	0
脳出血	0	0	0	1 (<1%)	0
糖尿病性ニューロパチー	0	0	0	1 (<1%)	0
体位性めまい	0	0	0	1 (<1%)	0
構語障害	0	0	0	1 (<1%)	0
運動過多	0	0	1 (<1%)	0	0
筋緊張亢進	0	1 (<1%)	0	0	0

n (%)
事象名: MedDRA/J Ver.13.1
評価期間：治療期間
Source: HZC112206 CSR Table 7.05
Population: Intent-to-Treat
[redacted]

表HZC112206-1 すべての有害事象（治療期間）（ITT）

	すべての有害事象				
System Organ Class Preferred Term	プラセボ群 (N=207)	FF 100群 (N=206)	VI 25群 (N=205)	FF/VI 50/25群 (N=206)	FF/VI 100/25群 (N=206)
頭蓋内動脈瘤	0	1 (<1%)	0	0	0
片頭痛	1 (<1%)	0	0	0	0
重症筋無力症	0	0	0	1 (<1%)	0
神経痛	0	0	0	1 (<1%)	0
パーキンソン病	0	0	1 (<1%)	0	0
下肢静止不能症候群	0	0	0	1 (<1%)	0
坐骨神経痛	1 (<1%)	0	0	0	0
失神	0	1 (<1%)	0	0	0
一過性脳虚血発作	0	0	1 (<1%)	0	0
振戦	0	1 (<1%)	0	0	0
第７脳神経麻痺	1 (<1%)	0	0	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	17 (8%)	24 (12%)	21 (10%)	17 (8%)	15 (7%)
咳嗽	6 (3%)	5 (2%)	1 (<1%)	3 (1%)	6 (3%)
慢性閉塞性肺疾患	3 (1%)	2 (<1%)	6 (3%)	0	4 (2%)
口腔咽頭痛	3 (1%)	6 (3%)	0	2 (<1%)	2 (<1%)
鼻漏	2 (<1%)	1 (<1%)	3 (1%)	0	0
発声障害	0	2 (<1%)	0	1 (<1%)	2 (<1%)
呼吸障害	1 (<1%)	1 (<1%)	3 (1%)	0	0
呼吸困難	0	1 (<1%)	2 (<1%)	1 (<1%)	0
アレルギー性鼻炎	1 (<1%)	2 (<1%)	1 (<1%)	0	0
低酸素症	0	2 (<1%)	0	1 (<1%)	0

n (%)
事象名: MedDRA/J Ver.13.1
評価期間：治療期間
Source: HZC112206 CSR Table 7.05
Population: Intent-to-Treat

[redacted]

表HZC112206-1 すべての有害事象（治療期間）（ITT）

	すべての有害事象				
System Organ Class Preferred Term	プラセボ群 (N=207)	FF 100群 (N=206)	VI 25群 (N=205)	FF/VI 50/25群 (N=206)	FF/VI 100/25群 (N=206)
鼻閉	0	2 (<1%)	1 (<1%)	0	0
気道うっ血	1 (<1%)	0	1 (<1%)	1 (<1%)	0
副鼻腔うっ血	1 (<1%)	0	0	1 (<1%)	1 (<1%)
くしゃみ	0	1 (<1%)	0	1 (<1%)	1 (<1%)
咽喉刺激感	0	0	0	2 (<1%)	1 (<1%)
アレルギー性副鼻腔炎	0	1 (<1%)	0	1 (<1%)	0
咽喉乾燥	1 (<1%)	0	0	1 (<1%)	0
喀血	0	1 (<1%)	0	0	1 (<1%)
副鼻腔分泌過多	1 (<1%)	0	0	1 (<1%)	0
鼻出血	0	0	1 (<1%)	0	0
口腔咽頭不快感	0	0	1 (<1%)	0	0
肺動脈高血圧症	0	0	0	0	1 (<1%)
ラ音	0	1 (<1%)	0	0	0
逆流性喉頭炎	1 (<1%)	0	0	0	0
鼻痛	0	0	1 (<1%)	0	0
痰貯留	0	0	0	1 (<1%)	0
上気道うっ血	0	0	0	0	1 (<1%)
上気道咳症候群	0	0	0	1 (<1%)	0
胃腸障害	16 (8%)	23 (11%)	12 (6%)	14 (7%)	11 (5%)
悪心	1 (<1%)	4 (2%)	2 (<1%)	1 (<1%)	3 (1%)
歯痛	2 (<1%)	3 (1%)	2 (<1%)	2 (<1%)	1 (<1%)

n (%)
事象名: MedDRA/J Ver.13.1
評価期間：治療期間
Source: HZC112206 CSR Table 7.05
Population: Intent-to-Treat

[redacted]

表HZC112206-1 すべての有害事象（治療期間）（ITT）

	すべての有害事象				
System Organ Class Preferred Term	プラセボ群 (N=207)	FF 100群 (N=206)	VI 25群 (N=205)	FF/VI 50/25群 (N=206)	FF/VI 100/25群 (N=206)
嘔吐	3 (1%)	3 (1%)	0	0	4 (2%)
胃炎	2 (<1%)	2 (<1%)	3 (1%)	1 (<1%)	0
下痢	1 (<1%)	3 (1%)	0	1 (<1%)	1 (<1%)
腹痛	0	2 (<1%)	0	2 (<1%)	1 (<1%)
上腹部痛	1 (<1%)	0	2 (<1%)	1 (<1%)	1 (<1%)
消化不良	2 (<1%)	2 (<1%)	1 (<1%)	0	0
便秘	2 (<1%)	1 (<1%)	0	1 (<1%)	0
齲歯	2 (<1%)	2 (<1%)	0	0	0
胃食道逆流性疾患	1 (<1%)	2 (<1%)	0	1 (<1%)	0
大腸炎	2 (<1%)	0	0	0	0
口内乾燥	0	1 (<1%)	0	0	1 (<1%)
嚥下障害	0	1 (<1%)	0	1 (<1%)	0
アフタ性口内炎	0	0	0	1 (<1%)	0
憩室	0	0	1 (<1%)	0	0
変色便	1 (<1%)	0	0	0	0
鼓腸	0	0	0	1 (<1%)	0
食中毒	0	0	0	1 (<1%)	0
胃潰瘍	0	1 (<1%)	0	0	0
びらん性胃炎	0	1 (<1%)	0	0	0
胃腸出血	0	0	0	1 (<1%)	0
舌痛	0	0	0	1 (<1%)	0

n (%)
事象名: MedDRA/J Ver.13.1
評価期間：治療期間
Source: HZC112206 CSR Table 7.05
Population: Intent-to-Treat
[redacted]

表HZC112206-1 すべての有害事象（治療期間）（ITT）

	すべての有害事象				
System Organ Class Preferred Term	プラセボ群 (N=207)	FF 100群 (N=206)	VI 25群 (N=205)	FF/VI 50/25群 (N=206)	FF/VI 100/25群 (N=206)
痔核	0	0	1 (<1%)	0	0
鼠径ヘルニア	0	0	1 (<1%)	0	0
嚥下痛	0	0	0	0	1 (<1%)
口腔粘膜紅斑	0	0	0	1 (<1%)	0
口腔内痛	0	0	0	1 (<1%)	0
口の錯感覚	0	1 (<1%)	0	0	0
直腸出血	1 (<1%)	0	0	0	0
直腸ポリープ	0	0	1 (<1%)	0	0
逆流性食道炎	0	1 (<1%)	0	0	0
歯の障害	0	0	0	1 (<1%)	0
歯の脱落	0	1 (<1%)	0	0	0
臍ヘルニア	0	0	1 (<1%)	0	0
心臓障害	9 (4%)	13 (6%)	12 (6%)	11 (5%)	8 (4%)
心室性期外収縮	1 (<1%)	2 (<1%)	3 (1%)	4 (2%)	2 (<1%)
心室性頻脈	1 (<1%)	2 (<1%)	5 (2%)	1 (<1%)	2 (<1%)
期外収縮	1 (<1%)	1 (<1%)	1 (<1%)	0	1 (<1%)
狭心症	0	2 (<1%)	0	0	1 (<1%)
不整脈	0	1 (<1%)	0	0	2 (<1%)
心房細動	0	2 (<1%)	1 (<1%)	0	0
心筋梗塞	1 (<1%)	0	1 (<1%)	0	1 (<1%)
心房粗動	0	0	1 (<1%)	1 (<1%)	0

n (%)
事象名: MedDRA/J Ver.13.1
評価期間：治療期間
Source: HZC112206 CSR Table 7.05
Population: Intent-to-Treat

表HZC112206-1 すべての有害事象（治療期間）（ITT）

	すべての有害事象				
System Organ Class Preferred Term	プラセボ群 (N=207)	FF 100群 (N=206)	VI 25群 (N=205)	FF/VI 50/25群 (N=206)	FF/VI 100/25群 (N=206)
心不全	1 (<1%)	1 (<1%)	0	0	0
冠動脈疾患	1 (<1%)	0	0	1 (<1%)	0
洞停止	1 (<1%)	0	0	1 (<1%)	0
上室性頻脈	0	1 (<1%)	1 (<1%)	0	0
心室性不整脈	1 (<1%)	0	0	0	1 (<1%)
不安定狭心症	0	0	0	1 (<1%)	0
房室ブロック	0	0	0	1 (<1%)	0
第一度房室ブロック	0	1 (<1%)	0	0	0
第二度房室ブロック	0	0	0	1 (<1%)	0
左脚ブロック	0	0	0	1 (<1%)	0
右脚ブロック	1 (<1%)	0	0	0	0
伝導障害	0	1 (<1%)	0	0	0
動悸	1 (<1%)	0	0	0	0
洞性徐脈	0	1 (<1%)	0	0	0
洞性頻脈	0	0	1 (<1%)	0	0
上室性期外収縮	0	0	0	1 (<1%)	0
頻脈	0	1 (<1%)	0	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態	8 (4%)	15 (7%)	12 (6%)	7 (3%)	10 (5%)
発熱	0	1 (<1%)	5 (2%)	2 (<1%)	5 (2%)
疲労	2 (<1%)	3 (1%)	0	0	1 (<1%)
疼痛	2 (<1%)	2 (<1%)	0	1 (<1%)	1 (<1%)

n (%)
事象名: MedDRA/J Ver.13.1
評価期間：治療期間
Source: HZC112206 CSR Table 7.05
Population: Intent-to-Treat

[redacted]

表HZC112206-1 すべての有害事象（治療期間）（ITT）

	すべての有害事象				
System Organ Class Preferred Term	プラセボ群 (N=207)	FF 100群 (N=206)	VI 25群 (N=205)	FF/VI 50/25群 (N=206)	FF/VI 100/25群 (N=206)
胸痛	1 (<1%)	2 (<1%)	0	2 (<1%)	0
末梢性浮腫	0	1 (<1%)	1 (<1%)	1 (<1%)	2 (<1%)
胸部不快感	1 (<1%)	2 (<1%)	0	0	1 (<1%)
非心臓性胸痛	0	1 (<1%)	2 (<1%)	0	0
悪寒	0	0	1 (<1%)	0	1 (<1%)
インフルエンザ様疾患	0	0	0	0	2 (<1%)
適用部位そう痒感	0	1 (<1%)	0	0	0
無力症	0	0	1 (<1%)	0	0
嚢胞	0	0	1 (<1%)	0	0
運動耐性低下	1 (<1%)	0	0	0	0
異常感	1 (<1%)	0	0	0	0
線維症	0	0	0	1 (<1%)	0
硬結	0	0	1 (<1%)	0	0
炎症	0	0	1 (<1%)	0	0
易刺激性	1 (<1%)	0	0	0	0
限局性浮腫	0	1 (<1%)	0	0	0
倦怠感	0	0	0	0	1 (<1%)
浮腫	0	1 (<1%)	0	0	0
心突然死	0	0	1 (<1%)	0	0
口渇	0	1 (<1%)	0	0	0
傷害、中毒および処置合併症	9 (4%)	7 (3%)	6 (3%)	8 (4%)	6 (3%)

n (%)
事象名: MedDRA/J Ver.13.1
評価期間：治療期間
Source: HZC112206 CSR Table 7.05
Population: Intent-to-Treat

[redacted]

表HZC112206-1 すべての有害事象（治療期間）（ITT）

	すべての有害事象				
System Organ Class Preferred Term	プラセボ群 (N=207)	FF 100群 (N=206)	VI 25群 (N=205)	FF/VI 50/25群 (N=206)	FF/VI 100/25群 (N=206)
挫傷	2 (<1%)	2 (<1%)	0	0	2 (<1%)
処置による疼痛	0	2 (<1%)	1 (<1%)	2 (<1%)	0
皮膚裂傷	0	2 (<1%)	0	2 (<1%)	1 (<1%)
転倒	0	0	0	1 (<1%)	1 (<1%)
関節捻挫	0	1 (<1%)	0	1 (<1%)	0
肉離れ	1 (<1%)	0	0	1 (<1%)	0
骨格損傷	2 (<1%)	0	0	0	0
硬膜下血腫	0	0	1 (<1%)	0	1 (<1%)
アルコール中毒	0	0	0	1 (<1%)	0
胸部損傷	0	0	0	0	1 (<1%)
鎖骨骨折	0	0	1 (<1%)	0	0
擦過傷	0	0	0	1 (<1%)	0
毒物曝露	0	0	1 (<1%)	0	0
足骨折	0	1 (<1%)	0	0	0
尾骨骨折	1 (<1%)	0	0	0	0
頭部損傷	1 (<1%)	0	0	0	0
靭帯断裂	0	0	1 (<1%)	0	0
四肢損傷	0	0	0	1 (<1%)	0
下肢骨折	0	0	1 (<1%)	0	0
多発骨折	0	0	1 (<1%)	0	0
多発性外傷	1 (<1%)	0	0	0	0

n (%)
事象名: MedDRA/J Ver.13.1
評価期間：治療期間
Source: HZC112206 CSR Table 7.05
Population: Intent-to-Treat

[redacted]

表HZC112206-1 すべての有害事象（治療期間）（ITT）

	すべての有害事象				
System Organ Class Preferred Term	プラセボ群 (N=207)	FF 100群 (N=206)	VI 25群 (N=205)	FF/VI 50/25群 (N=206)	FF/VI 100/25群 (N=206)
膝蓋骨骨折	0	0	0	0	1 (<1%)
橈骨骨折	1 (<1%)	0	0	0	0
肋骨骨折	0	1 (<1%)	0	0	0
交通事故	0	0	1 (<1%)	0	0
移植不全	0	1 (<1%)	0	0	0
血管偽動脈瘤	0	0	0	1 (<1%)	0
創し開	1 (<1%)	0	0	0	0
手首関節骨折	1 (<1%)	0	0	0	0
臨床検査	10 (5%)	1 (<1%)	5 (2%)	12 (6%)	6 (3%)
血圧上昇	2 (<1%)	0	1 (<1%)	2 (<1%)	0
血中ブドウ糖増加	1 (<1%)	0	1 (<1%)	1 (<1%)	1 (<1%)
尿中遊離コルチゾール減少	2 (<1%)	0	0	1 (<1%)	0
血中カリウム増加	1 (<1%)	0	0	0	1 (<1%)
心電図ＰＲ短縮	2 (<1%)	0	0	0	0
心電図ＳＴ部分下降	0	0	0	1 (<1%)	1 (<1%)
体重減少	1 (<1%)	0	0	1 (<1%)	0
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	1 (<1%)	0	0	0	0
血中コルチゾール減少	0	0	0	0	1 (<1%)
血中クレアチン増加	0	0	0	1 (<1%)	0
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	0	0	1 (<1%)	0	0
血中クレアチニン増加	0	0	0	1 (<1%)	0

n (%)
事象名: MedDRA/J Ver.13.1
評価期間：治療期間
Source: HZC112206 CSR Table 7.05
Population: Intent-to-Treat

[redacted]

表HZC112206-1 すべての有害事象（治療期間）（ITT）

	すべての有害事象				
System Organ Class Preferred Term	プラセボ群 (N=207)	FF 100群 (N=206)	VI 25群 (N=205)	FF/VI 50/25群 (N=206)	FF/VI 100/25群 (N=206)
心雑音	0	0	1 (<1%)	0	0
心電図ＳＴ－Ｔ部分異常	0	0	0	1 (<1%)	0
心電図異常Ｔ波	0	0	0	1 (<1%)	0
心電図Ｔ波振幅減少	0	0	0	1 (<1%)	0
心電図２相性Ｔ波	0	0	0	0	1 (<1%)
好酸球数増加	1 (<1%)	0	0	0	0
γ－グルタミルトランスフェラーゼ	0	0	1 (<1%)	0	0
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	0	0	0	1 (<1%)	0
ヘマトクリット	0	0	1 (<1%)	0	0
ヘマトクリット増加	0	1 (<1%)	0	0	0
ヘモグロビン増加	0	1 (<1%)	0	0	0
脂質増加	0	0	0	1 (<1%)	0
体重増加	0	0	0	0	1 (<1%)
白血球数異常	0	0	1 (<1%)	0	0
白血球数増加	0	0	0	0	1 (<1%)
皮膚および皮下組織障害	5 (2%)	12 (6%)	5 (2%)	4 (2%)	6 (3%)
接触性皮膚炎	1 (<1%)	2 (<1%)	2 (<1%)	1 (<1%)	1 (<1%)
そう痒症	1 (<1%)	1 (<1%)	1 (<1%)	1 (<1%)	3 (1%)
発疹	1 (<1%)	2 (<1%)	1 (<1%)	0	0
脱毛症	1 (<1%)	2 (<1%)	0	0	0
湿疹	1 (<1%)	1 (<1%)	1 (<1%)	0	0

n (%)
事象名: MedDRA/J Ver.13.1
評価期間：治療期間
Source: HZC112206 CSR Table 7.05
Population: Intent-to-Treat

表HZC112206-1 すべての有害事象（治療期間）（ITT）

	すべての有害事象				
System Organ Class Preferred Term	プラセボ群 (N=207)	FF 100群 (N=206)	VI 25群 (N=205)	FF/VI 50/25群 (N=206)	FF/VI 100/25群 (N=206)
皮膚びらん	0	2 (<1%)	0	1 (<1%)	0
薬疹	0	1 (<1%)	0	0	0
皮脂欠乏性湿疹	0	0	0	1 (<1%)	0
過角化	0	0	0	1 (<1%)	0
皮膚変色	0	0	0	0	1 (<1%)
皮膚病変	0	0	0	1 (<1%)	0
皮膚反応	0	1 (<1%)	0	0	0
顔面腫脹	0	0	0	0	1 (<1%)
代謝および栄養障害	4 (2%)	7 (3%)	2 (<1%)	6 (3%)	8 (4%)
高血糖	0	4 (2%)	0	1 (<1%)	3 (1%)
高コレステロール血症	1 (<1%)	0	0	4 (2%)	1 (<1%)
脱水	1 (<1%)	1 (<1%)	0	0	0
痛風	0	1 (<1%)	0	0	1 (<1%)
低カリウム血症	1 (<1%)	1 (<1%)	0	0	0
食欲減退	0	0	1 (<1%)	0	0
糖尿病	0	0	0	1 (<1%)	0
脂質異常症	0	0	0	1 (<1%)	0
高脂血症	0	0	0	0	1 (<1%)
高尿酸血症	1 (<1%)	0	0	0	0
低血糖症	0	0	1 (<1%)	0	0
脂質代謝障害	1 (<1%)	0	0	0	0

n (%)
事象名: MedDRA/J Ver.13.1
評価期間：治療期間
Source: HZC112206 CSR Table 7.05
Population: Intent-to-Treat

[redacted]

表HZC112206-1 すべての有害事象（治療期間）（ITT）

	すべての有害事象				
System Organ Class Preferred Term	プラセボ群 (N=207)	FF 100群 (N=206)	VI 25群 (N=205)	FF/VI 50/25群 (N=206)	FF/VI 100/25群 (N=206)
多飲症	0	1 (<1%)	0	0	0
２型糖尿病	0	0	0	0	1 (<1%)
ビタミンＢ１２欠乏	0	0	0	0	1 (<1%)
血管障害	5 (2%)	7 (3%)	6 (3%)	5 (2%)	0
高血圧	4 (2%)	4 (2%)	1 (<1%)	3 (1%)	0
低血圧	1 (<1%)	2 (<1%)	1 (<1%)	0	0
血腫	0	0	1 (<1%)	2 (<1%)	0
動脈硬化症	0	1 (<1%)	1 (<1%)	0	0
潮紅	0	0	1 (<1%)	0	0
間欠性跛行	0	0	0	1 (<1%)	0
虚血	0	0	1 (<1%)	0	0
起立性低血圧	0	1 (<1%)	0	0	0
末梢動脈閉塞性疾患	0	0	0	1 (<1%)	0
末梢血管障害	0	0	0	1 (<1%)	0
血栓性静脈炎	0	0	0	1 (<1%)	0
精神障害	4 (2%)	5 (2%)	2 (<1%)	2 (<1%)	4 (2%)
不眠症	1 (<1%)	3 (1%)	1 (<1%)	1 (<1%)	1 (<1%)
うつ病	1 (<1%)	0	1 (<1%)	0	3 (1%)
不安	0	2 (<1%)	0	1 (<1%)	0
気分動揺	0	1 (<1%)	0	0	0
神経過敏	1 (<1%)	0	0	0	0

n (%)
事象名: MedDRA/J Ver.13.1
評価期間：治療期間
Source: HZC112206 CSR Table 7.05
Population: Intent-to-Treat
[redacted]

表HZC112206-1 すべての有害事象（治療期間）（ITT）

	すべての有害事象				
System Organ Class Preferred Term	プラセボ群 (N=207)	FF 100群 (N=206)	VI 25群 (N=205)	FF/VI 50/25群 (N=206)	FF/VI 100/25群 (N=206)
睡眠障害	1 (<1%)	0	0	0	0
眼障害	4 (2%)	4 (2%)	2 (<1%)	2 (<1%)	3 (1%)
白内障	1 (<1%)	2 (<1%)	1 (<1%)	1 (<1%)	0
結膜炎	0	2 (<1%)	0	1 (<1%)	0
霧視	1 (<1%)	0	0	0	1 (<1%)
眼の異常感	0	0	0	0	1 (<1%)
眼瞼炎	1 (<1%)	0	0	0	0
アレルギー性結膜炎	0	1 (<1%)	0	0	0
眼瞼下垂	0	0	1 (<1%)	0	0
緑内障	0	0	0	0	1 (<1%)
角膜炎	0	1 (<1%)	0	0	0
眼充血	0	0	0	0	1 (<1%)
網膜裂孔	0	0	1 (<1%)	0	0
網膜静脈閉塞	1 (<1%)	0	0	0	0
高血圧性網膜症	1 (<1%)	0	0	0	0
視力障害	0	1 (<1%)	0	0	0
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	2 (<1%)	4 (2%)	2 (<1%)	1 (<1%)	4 (2%)
肺新生物	0	0	0	0	3 (1%)
前立腺癌	1 (<1%)	0	0	0	1 (<1%)
甲状腺の良性新生物	0	1 (<1%)	0	0	0
声門癌	0	0	1 (<1%)	0	0

n (%)
事象名: MedDRA/J Ver.13.1
評価期間：治療期間
Source: HZC112206 CSR Table 7.05
Population: Intent-to-Treat

[redacted]

表HZC112206-1 すべての有害事象（治療期間）（ITT）

	すべての有害事象				
System Organ Class Preferred Term	プラセボ群 (N=207)	FF 100群 (N=206)	VI 25群 (N=205)	FF/VI 50/25群 (N=206)	FF/VI 100/25群 (N=206)
良性若年性黒色腫	0	1 (<1%)	0	0	0
口唇および口腔内癌	0	0	1 (<1%)	0	0
上咽頭癌第４期	1 (<1%)	0	0	0	0
小細胞肺癌、病期不明	0	1 (<1%)	0	0	0
皮膚有棘細胞癌	0	0	0	1 (<1%)	0
移行上皮癌	0	1 (<1%)	0	0	0
腎および尿路障害	3 (1%)	4 (2%)	3 (1%)	1 (<1%)	2 (<1%)
排尿困難	1 (<1%)	0	0	1 (<1%)	0
腎結石症	0	1 (<1%)	1 (<1%)	0	0
尿失禁	1 (<1%)	0	0	0	1 (<1%)
高窒素血症	0	1 (<1%)	0	0	0
遺尿	0	1 (<1%)	0	0	0
血尿	1 (<1%)	0	0	0	0
緊張性膀胱	0	0	1 (<1%)	0	0
失禁	0	0	0	0	1 (<1%)
白血球尿	0	1 (<1%)	0	0	0
頻尿	1 (<1%)	0	0	0	0
腎嚢胞	0	0	0	0	1 (<1%)
腎障害	0	0	1 (<1%)	0	0
急性腎不全	1 (<1%)	0	0	0	0
耳および迷路障害	1 (<1%)	3 (1%)	1 (<1%)	2 (<1%)	2 (<1%)

n (%)
事象名: MedDRA/J Ver.13.1
評価期間：治療期間
Source: HZC112206 CSR Table 7.05
Population: Intent-to-Treat
[redacted]

表HZC112206-1 すべての有害事象（治療期間）（ITT）

	すべての有害事象				
System Organ Class Preferred Term	プラセボ群 (N=207)	FF 100群 (N=206)	VI 25群 (N=205)	FF/VI 50/25群 (N=206)	FF/VI 100/25群 (N=206)
耳痛	1 (<1%)	1 (<1%)	0	0	1 (<1%)
回転性めまい	0	1 (<1%)	0	1 (<1%)	0
感音性難聴	0	1 (<1%)	0	0	0
片耳難聴	0	0	0	0	1 (<1%)
中耳滲出液	0	0	0	1 (<1%)	0
耳管炎	0	0	1 (<1%)	0	0
生殖系および乳房障害	0	0	2 (<1%)	2 (<1%)	4 (2%)
良性前立腺肥大症	0	0	0	0	3 (1%)
子宮内膜増殖症	0	0	1 (<1%)	0	0
勃起不全	0	0	0	1 (<1%)	0
女性化乳房	0	0	0	0	1 (<1%)
閉経後出血	0	0	0	1 (<1%)	0
前立腺腫大	0	0	1 (<1%)	0	0
免疫系障害	0	0	3 (1%)	1 (<1%)	2 (<1%)
節足動物刺傷アレルギー	0	0	1 (<1%)	0	0
化学物質アレルギー	0	0	1 (<1%)	0	0
薬物過敏症	0	0	0	0	1 (<1%)
食物アレルギー	0	0	1 (<1%)	0	0
過敏症	0	0	0	0	1 (<1%)
季節性アレルギー	0	0	0	1 (<1%)	0
血液およびリンパ系障害	1 (<1%)	1 (<1%)	0	0	0

n (%)
事象名: MedDRA/J Ver.13.1
評価期間：治療期間
Source: HZC112206 CSR Table 7.05
Population: Intent-to-Treat

[redacted]

表HZC112206-1 すべての有害事象（治療期間）（ITT）

	すべての有害事象				
System Organ Class Preferred Term	プラセボ群 (N=207)	FF 100群 (N=206)	VI 25群 (N=205)	FF/VI 50/25群 (N=206)	FF/VI 100/25群 (N=206)
鉄欠乏性貧血	0	1 (<1%)	0	0	0
白血球増加症	1 (<1%)	0	0	0	0
肝胆道系障害	0	1 (<1%)	0	0	1 (<1%)
胆管炎	0	0	0	0	1 (<1%)
胆嚢炎	0	1 (<1%)	0	0	0
内分泌障害	0	0	0	1 (<1%)	0
高コルチコイド症	0	0	0	1 (<1%)	0
社会環境	0	0	0	0	1 (<1%)
全歯欠損者	0	0	0	0	1 (<1%)

n (%)
事象名: MedDRA/J Ver.13.1
評価期間：治療期間
Source: HZC112206 CSR Table 7.05
Population: Intent-to-Treat

表HZC112206-2 治験薬と関連がある有害事象(治療期間）（ITT）

	関連がある有害事象				
System Organ Class Preferred Term	プラセボ群 (N=207)	FF 100群 (N=206)	VI 25群 (N=205)	FF/VI 50/25群 (N=206)	FF/VI 100/25群 (N=206)
有害事象発現例数	13 (6%)	21 (10%)	18 (9%)	25 (12%)	19 (9%)
感染症および寄生虫症	1 (<1%)	9 (4%)	8 (4%)	17 (8%)	10 (5%)
口腔カンジダ症	1 (<1%)	1 (<1%)	3 (1%)	7 (3%)	4 (2%)
中咽頭カンジダ症	0	2 (<1%)	2 (<1%)	8 (4%)	4 (2%)
カンジダ症	0	3 (1%)	1 (<1%)	2 (<1%)	1 (<1%)
肺炎	0	1 (<1%)	1 (<1%)	0	1 (<1%)
上気道感染	0	2 (<1%)	0	0	0
インフルエンザ	0	0	1 (<1%)	0	0
喉頭炎	0	0	0	1 (<1%)	0
真菌性口腔咽頭炎	0	0	0	1 (<1%)	0
咽頭炎	0	0	0	1 (<1%)	0
副鼻腔炎	0	1 (<1%)	0	0	0
心臓障害	4 (2%)	2 (<1%)	6 (3%)	4 (2%)	4 (2%)
心室性頻脈	1 (<1%)	1 (<1%)	4 (2%)	0	2 (<1%)
心室性期外収縮	1 (<1%)	2 (<1%)	1 (<1%)	1 (<1%)	2 (<1%)
期外収縮	1 (<1%)	1 (<1%)	0	0	0
洞停止	1 (<1%)	0	0	1 (<1%)	0
心房細動	0	0	1 (<1%)	0	0
心房粗動	0	0	0	1 (<1%)	0
房室ブロック	0	0	0	1 (<1%)	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	2 (<1%)	4 (2%)	2 (<1%)	4 (2%)	2 (<1%)

n (%)
事象名: MedDRA/J Ver.13.1
評価期間：治療期間
Source: HZC112206 CSR Table 7.09
Population: Intent-to-Treat

[redacted]

表HZC112206-2 治験薬と関連がある有害事象(治療期間）（ITT）

	関連がある有害事象				
System Organ Class Preferred Term	プラセボ群 (N=207)	FF 100群 (N=206)	VI 25群 (N=205)	FF/VI 50/25群 (N=206)	FF/VI 100/25群 (N=206)
発声障害	0	1 (<1%)	0	1 (<1%)	1 (<1%)
慢性閉塞性肺疾患	1 (<1%)	0	1 (<1%)	0	0
咽喉乾燥	1 (<1%)	0	0	1 (<1%)	0
口腔咽頭痛	0	1 (<1%)	0	1 (<1%)	0
アレルギー性副鼻腔炎	0	0	0	1 (<1%)	0
咳嗽	0	1 (<1%)	0	0	0
呼吸困難	0	0	1 (<1%)	0	0
喀血	0	1 (<1%)	0	0	0
副鼻腔うっ血	0	0	0	0	1 (<1%)
咽喉刺激感	0	0	0	1 (<1%)	0
臨床検査	3 (1%)	0	1 (<1%)	2 (<1%)	1 (<1%)
尿中遊離コルチゾール減少	2 (<1%)	0	0	1 (<1%)	0
血圧上昇	0	0	1 (<1%)	1 (<1%)	0
心電図ＰＲ短縮	1 (<1%)	0	0	0	0
白血球数増加	0	0	0	0	1 (<1%)
代謝および栄養障害	1 (<1%)	2 (<1%)	0	0	2 (<1%)
高血糖	0	0	0	0	2 (<1%)
低カリウム血症	1 (<1%)	1 (<1%)	0	0	0
高尿酸血症	1 (<1%)	0	0	0	0
多飲症	0	1 (<1%)	0	0	0
神経系障害	0	4 (2%)	1 (<1%)	0	0

n (%)
事象名: MedDRA/J Ver.13.1
評価期間：治療期間
Source: HZC112206 CSR Table 7.09
Population: Intent-to-Treat

[redacted]

表HZC112206-2 治験薬と関連がある有害事象(治療期間）（ITT）

	関連がある有害事象				
System Organ Class Preferred Term	プラセボ群 (N=207)	FF 100群 (N=206)	VI 25群 (N=205)	FF/VI 50/25群 (N=206)	FF/VI 100/25群 (N=206)
頭痛	0	3 (1%)	1 (<1%)	0	0
振戦	0	1 (<1%)	0	0	0
胃腸障害	0	1 (<1%)	0	0	2 (<1%)
口内乾燥	0	1 (<1%)	0	0	1 (<1%)
悪心	0	0	0	0	1 (<1%)
嘔吐	0	0	0	0	1 (<1%)
皮膚および皮下組織障害	1 (<1%)	1 (<1%)	0	0	1 (<1%)
脱毛症	1 (<1%)	0	0	0	0
薬疹	0	1 (<1%)	0	0	0
そう痒症	0	0	0	0	1 (<1%)
一般・全身障害および投与部位の状態	1 (<1%)	0	0	0	0
疲労	1 (<1%)	0	0	0	0
筋骨格系および結合組織障害	0	1 (<1%)	0	0	0
関節痛	0	1 (<1%)	0	0	0
血管障害	0	0	1 (<1%)	0	0
虚血	0	0	1 (<1%)	0	0

n (%)
事象名: MedDRA/J Ver.13.1
評価期間：治療期間
Source: HZC112206 CSR Table 7.09
Population: Intent-to-Treat

HZC112207試験

HZC112207 試験

治験の標題：

慢性閉塞性肺疾患（COPD）患者を対象に新規ドライパウダー吸入器（NDPI）でフルチカゾンフランカルボン酸エステル（FF）／GW642444 の吸入用散剤およびその各成分を 1 日 1 回朝投与したときの有効性および安全性をプラセボと比較する 24 週間試験

治験責任医師：

多施設共同試験

実施医療機関：

合計 8 ヵ国（チェコ共和国、ドイツ、日本、ポーランド、ルーマニア、ロシア連邦、ウクライナ、米国）の 138 施設

公表文献：

本報告書の作成時点においてなし

治験期間：

2009 年 10 月 19 日から 2011 年 3 月 16 日

開発のフェーズ：

第Ⅲ相

目的：

本治験の主要目的は、COPD 患者を対象として 24 週間の治療期間中に NDPI により FF/GW642444（ビランテロール、以下 VI）吸入用散剤の 100/25 μg および 200/25 μg、FF 吸入用散剤 100 μg および 200 μg、VI 吸入用散剤 25 μg ならびにプラセボを 1 日 1 回（QD）投与したときの有効性および安全性を評価することであった。

副次目的は、COPD 患者に FF/VI 吸入用散剤を 24 週間投与後に FF および VI の母集団薬物動態（PK）を検討し、FF および VI の曝露量と薬力学（PD）評価項目との間に PK－PD 関係がみられる場合には、その関係を評価することであった。

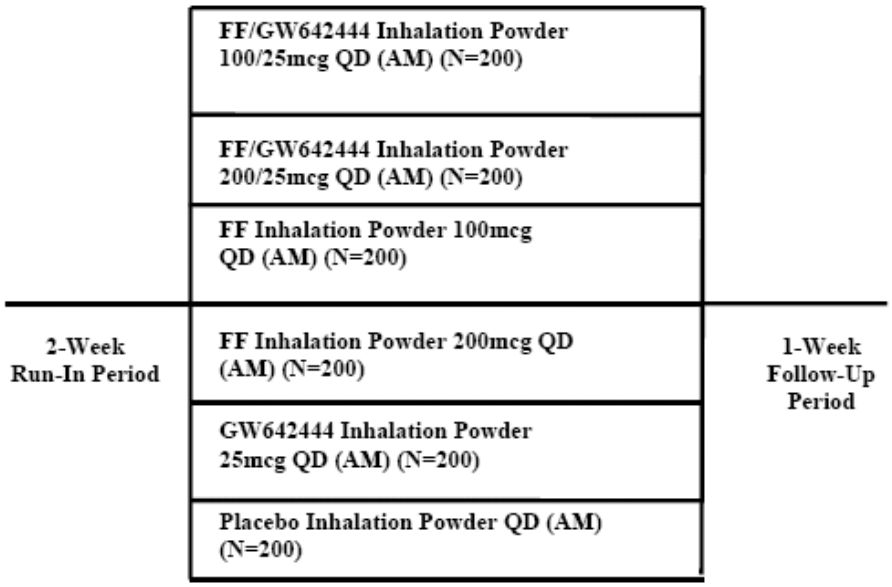
治験方法：

本治験は、NDPI により FF/VI 吸入用散剤（100/25 μg および 200/25 μg）、FF 吸入用散剤（100 μg および 200 μg）、VI 吸入用散剤（25 μg）およびプラセボを QD 朝投与したときの安全性および有効性を評価する多施設共同、無作為化（1：1：1：1：1：1）、層別化（喫煙状況）、プラセボ対照、二重盲検、並行群間試験であった。治験中の来院スケジュールを図 1 に示す。

Visit 1 ですべての組み入れ基準を満たし、いずれの除外基準にも該当しなかった被験者を 2 週間の前観察期間に組み入れて単盲検下でプラセボを投与した。前観察期間ではサルブタ

モールの使用状況や症状スコアのベースライン値を記録し、さらに被験者の治験薬および治験手順に対する遵守状況の評価、患者日記の記録ならびに疾患の安定性の評価を行った。また前観察期間および治療期間中はCOPDの症状緩和のために必要に応じて使用するサルブタモール［短時間作用性β_2刺激薬：定量噴霧式吸入用エアゾール剤（MDI）および／またはネブライザー用吸入剤］を被験者へ提供した。

サルブタモールの被験者の使用状況を各来院時に評価し、必要に応じて被験者に追加のサルブタモールを交付した。Visit 1から一定用量で使用し、治験期間中を通じて一定用量で投与を続ける条件で臭化イプラトロピウムの単独での使用を可能とした。ただし、各来院4時間前から来院中は臭化イプラトロピウムを使用しないこととした。前観察期間終了時であるVisit 2に被験者を来院させ、無作為割付け基準をすべて満たした被験者を、二重盲検治験薬に無作為に割り付けし、24週間の治療期間に組み入れた。無作為化は、Visit 1における喫煙状況（喫煙者または喫煙歴を有する者）に基づいて層別化した。治療期間終了時（Visit 12 または早期中止）に、被験者は治験責任医師が処方する従来の COPD 治験薬を再開した。治療期間終了時の来院（Visit 12または早期中止）から約7日後に電話連絡により後観察評価を実施した。本治験を完了した被験者の全治験期間（スクリーニングから後観察期間まで）は、約27週間であった。



Clinic Visit:	1	2*	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	Phone Contact
Day:	-14	1	2	7	14	28	56	84	112	140	168	169	7 (±2)

* Randomization Visit

図 1　来院スケジュール

診断およびおもな選択／除外、中止基準：

＜選択基準＞

- 米国胸部学会／欧州呼吸器学会の診断基準に従って COPD と診断されている患者
- 男性および妊娠中または授乳中でない女性患者（妊娠可能な女性は適切な避妊方法を実施すること）
- 現在または過去に 10 pack-years 以上の喫煙歴がある 40 歳以上の患者
- スクリーニング時（Visit 1）のサルブタモール投与後における 1 秒量（FEV_1）／努力性肺活量（FVC）比が 0.70 以下、かつサルブタモール投与後における FEV_1 が米国健康栄養試験調査（NHANES）Ⅲの基準方程式を用いて算出した予測値の 70%以下の患者
- スクリーニング時（Visit 1）における英国医学研究協議会の呼吸困難評価指標（mMRC）のスコアが 2 以上の患者

＜除外基準＞

- 喘息と診断されている患者。喘息の既往を有する患者は現在 COPD と診断されていれば組入れ対象とした。
- COPD の原因として α_1-アンチトリプシン欠乏症を有する患者
- スクリーニング（Visit 1）来院前 12 週間以内にコントロール不良な COPD のため入院した患者
- スクリーニング（Visit 1）来院前 6 週間以内に、以下の定義のいずれかに該当するコントロール不良な COPD がみられた患者
  - 患者自身がステロイド薬または抗生物質の投与により対処した COPD の急性の悪化
  - 医師からの薬剤の処方が必要となった COPD の急性の悪化

＜無作為割付け時の選択基準＞

以下のいずれかに該当する患者は、二重盲検治験薬の投与への無作為割付けから除外した。

- 前観察期間中に COPD の増悪または下気道感染に罹患した患者
- スクリーニング時（Visit 1）または無作為割付け前までの肝機能検査、血液学的検査または血液生化学的検査で臨床的に重要な異常所見が認められた患者
- スクリーニング時（Visit 1）の 24 時間ホルター心電図で臨床的に重要な異常を示す所見またはスクリーニング時（Visit 1）あるいは Visit 2 来院時（無作為割付け時）の投与前の 12 誘導心電図（ECG）で臨床的に重要な異常を示す所見がみられた患者
- 患者日記に記入があり（来院前 7 日間のうちの 4 日以上で患者日記のすべての記入がある）、前観察期間の単盲検投与の遵守率が 80%以上で、抗 COPD 薬を控え、来院予定を守るという規定を遵守できなかった患者

＜中止基準＞

- COPD の増悪（治験薬や救済用のサルブタモール以外の治療薬の使用が必要となった COPD の悪化を COPD の増悪と定義）がみられた患者
- 推定診断もしくは X 線による確認により肺炎と診断された患者

治療および投与：

Visit 2 で各層（喫煙者／喫煙歴を有する者）において以下の 6 投与群のいずれかに均等に無作為に割り付け、QD 朝吸入投与を 24 週間行った。

- FF/VI 100/25 μg 群
- FF/VI 200/25 μg 群
- FF 100 μg 群
- FF 200 μg 群
- VI 25 μg 群
- プラセボ群

評価基準：

主要評価項目

- 投与 168 日目（Visit 11）の来院時に測定する投与後 0～4 時間の FEV_1 加重平均値
- 投与 169 日目（Visit 12）の来院時に測定する（気管支拡張剤および治験薬投与前）FEV_1 トラフ値のベースラインからの変化量

副次評価項目

- Chronic Respiratory Questionnaire Self-Administered Standardized（CRQ-SAS）呼吸困難ドメイン*

*FDA 以外のすべての新薬申請では副次評価項目としたが、FDA への申請では、「その他」の評価項目とした。

- 投与 1 日目の FEV_1 ピーク値
- 投与 1 日目（Visit 2）における効果発現（FEV_1 がベースラインから 100 mL 以上上回る）までの時間

その他の評価項目

- 投与 1 日目に FEV_1 がベースラインから 12%変化するまでの時間
- 投与 1、14、56 および 84 日目の来院時に測定する投与後 0～4 時間の FEV_1 加重平均値
- 投与 2、7、14、28、56、84、112 および 140 日目の来院時に測定する FEV_1 トラフ値のベースラインからの変化量
- 治療期間の各週および全 24 週における 24 時間無症状期間の割合
- 治療期間の各週および全 24 週における 24 時間救済薬未使用期間の割合
- 治療期間の各週および全 24 週における症状スコア（息切れ、咳および喀痰）の平均値
- 治療期間の各週および全 24 週における救済用サルブタモールの 24 時間の使用回数の平均値
- 治療期間の各週および全 24 週においてサルブタモールが必要な夜間覚醒がない夜間の割合
- 治療期間の各週および全 24 週においてサルブタモールが必要な夜間覚醒の回数の平均値

- 治療期間の各週および全 24 週間における朝の最大呼気流量（PEF）平均値
- CRQ-SAS のその他のドメインのスコアおよび総スコア

安全性評価項目

- 有害事象の発現頻度
- COPD の増悪の発現頻度
- すべての肺炎の発現頻度
- 投与 1 日目（治験薬投与後）、投与 2、7、14、28、56 日目（治験薬投与前）、投与 84 日目（治験薬の投与前後）、投与 112、140、168 日目（治験薬投与前）および投与 169 日目の脈拍数、収縮期血圧および拡張期血圧のベースラインからの変化量
- 投与 1 日目（治験薬投与後）、投与 84 日目（治験薬の投与前後）、投与 168 日目（治験薬投与前）の 12 誘導 ECG の評価項目［心拍数、QTc（F）］のベースラインからの変化量、および各来院時ならびに評価時点で臨床的に重大と考えられる所見
- 投与 84 および 168 日目の生化学的および血液学的パラメータのベースラインからの変化量
- 各来院時の口腔咽頭検査所見にみられるベースラインからの変化
- 投与 1、84 および 168 日目に一部の被験者で行うホルター心電図評価
- 投与 168 日目の一部の被験者で測定する尿中コルチゾール排泄量

PD

- 投与 84 および 168 日目の血清中グルコース濃度のベースラインからの変化量
- 投与 84 および 168 日目の血清中カリウム濃度のベースラインからの変化量

PK

投与 84 および 168 日目に血液検体を採取し、FF および VI の母集団 PK を解析する。

健康状態に関する指標－医療資源の利用状況

- 医師の診療所、緊急治療施設、救急診療を予定外に訪れた COPD 関連の来院回数
- COPD の増悪による COPD 関連の入院回数

統計手法：

＜被験者数と設定根拠＞

症例数の計算は治療期間終了時の投与後 0～4 時間の FEV_1 の加重平均値およびトラフ値の主要評価項目に基づいて行った。症例数の計算で FEV_1 トラフ値および加重平均値のいずれも検出力 90%、両側有意水準 5%、残差標準偏差の推定値 210 mL と仮定した。このような仮定で投与 169 日目の FEV_1 トラフ値に FF/VI 投与と VI 投与間で 80 mL の差を検出するには、1 群あたりに評価可能な被験者 146 例が含まれる試験とする必要があった。この治療差は、比較で妥当と考えられた。VI とプラセボの投与比較および FF/VI とプラセボの投与比較では FEV_1 のトラフ値および投与後 0～4 時間の FEV_1 の加重平均値の両方に、FF/VI と FF の投与比較では投与後 0～4 時間の FEV_1 の加重平均値に 100 mL の差がみられることが妥当

と考えられた。1 群当たりの評価可能な被験者が 146 例である場合、このような比較で 100 mL の治療差を検出する治験の検出力は 98%になった。脱落率を 27%として、各治療群に 200 例を無作為化する計画とした。

＜追加解析＞

本治験において、開鍵後に、施設での監査により GCP 違反が認められた治験責任医師（No.069203）が組み入れた被験者を除外し、主要な有効性解析および検出力のある副次評価項目である CRQ-SAS 呼吸困難ドメインに関する解析の感度分析を実施することとした。

＜解析対象集団の定義＞

- 全被験者（ASE）集団：登録され、治験データベース上に記録があり、1 つ以上の状態（スクリーニング脱落例、前観察期間脱落例、早期中止例、治験完了例）が記録されている被験者集団
- 無作為化集団：無作為化され、割付け番号を割り当てられた被験者集団
- Intent-to-Treat（ITT）集団：無作為化され、治療期間中に二重盲検治験薬を少なくとも 1 回以上投与された被験者集団
- Per Protocol（PP）集団：主要有効性解析に影響を与えると考えられる解析計画書にて規定された基準に関する治験実施計画書の違反症例とはみなされなかった ITT 集団
- 尿コルチゾール（UC）集団：指定医療機関の ITT 集団に含まれ、尿採取を行い、尿試料には、結果の解釈に影響する交絡因子が含まれないと考えられた ITT 集団
- ホルター心電図集団：ホルター心電図モニタリングの評価を受けた ITT 集団
- FF の PK 解析集団：PK 用の試料を採取して、FF の結果が報告されている ITT 集団
- VI の PK 解析集団：PK 用の試料を採取して、VI の結果が報告されている ITT 集団

ITT 集団を有効性／安全性評価項目の主要対象集団とした。PP 集団は主要有効性評価項目の確認解析のみに使用した。

＜有効性＞

すべての治療比較および重要な評価項目でみられる多重性を考慮するため、ステップダウン検定法を適用して、事前に定義した階層で行う検定のための推定は、階層における前段階の検定で達成された統計学的な有意性に従うものとした。二つの主要評価項目で対象とする主要比較は、投与後 0～4 時間の FEV_1 の加重平均値は VI とプラセボの投与比較、各用量の FF/VI とプラセボの投与比較および各用量の FF/VI と関連 FF 単独の投与比較とし、FEV_1 トラフ値は VI とプラセボの投与比較、各用量の FF/VI とプラセボの投与比較および各用量の FF/VI と VI 単独の投与比較とした。

特に、FF/VI 100/25 µg 投与での主要評価項目の比較に関する推定および副次評価項目のための FF/VI 200/25 µg とプラセボの投与比較の推定に進むには、FF/VI 200/25 µg、VI 25 µg および FF 200 µg 群を用いた全 6 種類の上述の比較で有意水準 5%を達成する必要があった。

主要有効性評価項目の FEV_1 トラフ値および FEV_1 加重平均値は反復測定の混合効果モデル法（MMRM）で解析した。解析には、すべての関連来院で得られた欠測のない FEV_1 トラフ値および FEV_1 加重平均値を含めた。この解析で欠測データの補完は行わなかったが、治療期間終了時の治療効果の解析では、欠測のない全データを使用した。各モデルは、ベースラインの FEV_1 値、喫煙状況（層）、投与日、医療機関のグループ、治療、投与日×ベースライン値の交互作用および投与日×治療の交互作用について調整した。ただし、投与日は、名目上の日数とした。分散共分散行例は非構造的と仮定した。副次評価項目の CRQ-SAS 呼吸困難ドメインならびに CRQ-SAS のその他のドメインのスコアと総スコアを含む他の評価項目および患者日記の評価項目も同様に解析した。

投与 1 日目の FEV_1 ピーク値という副次評価項目は、ベースラインの FEV_1 値、喫煙状況、医療機関のグループおよび治療を共変量として含めた共分散分析（ANCOVA）モデルで解析した。FEV_1 値がベースラインから 100 mL 上回るまでの時間という副次評価項目は、喫煙状況で層別化した log-rank 検定で解析した。FEV_1 値がベースラインから 12%上回るまでの時間というその他の評価項目も同様に解析した。

投与前脈拍数、収縮期／拡張期血圧、ECG 心拍数および QTc（F）の安全性評価項目について、ベースライン、喫煙状況（層）、投与日、医療機関のグループ、治療、投与日×ベースライン値の交互作用および投与日×治療の交互作用に由来する効果を含めた MMRM モデルで統計解析した（投与日は名目上の日数とした）。これらの評価項目の投与後測定値および尿中コルチゾール値はベースライン、喫煙状況（層）、医療機関のグループおよび治療に由来する効果を含めた ANCOVA で解析した。

結果：

被験者の内訳：

被験者の内訳を表 1 に示す。本治験では合計 1909 例の被験者がスクリーニングされた。合計で 1224 例がスクリーニングおよび前観察期間を完了して治験薬投与群に無作為に割り付けられ、治療期間中二重盲検下での治験薬投与を 1 回以上受けた。これらの被験者で ITT 集団を構成した。各投与群とも被験者の大半（約 75%）が治験を完了した。各投与群で共通にみられた早期中止のおもな理由は有害事象であり、有害事象により治験を中止した FF/VI 群の被験者の割合（8%および 9%）はプラセボ群（9%）と同程度であり、FF 100 µg 群、FF 200 µg 群および VI 25 µg 群（それぞれ 6%、7%、7%）もほぼ同程度であった。

表 1　被験者の内訳（ITT）

	プラセボ群 (N = 205)	FF 100 群 (N = 204)	FF 200 群 (N = 203)	VI 25 群 (N = 203)	FF/VI 100/25 群 (N = 204)	FF/VI 200/25 群 (N = 205)	計 (N = 1224)
被験者の状態							
治験を完了した被験者 [1]	146 (71)	155 (76)	160 (79)	161 (79)	144 (71)	158 (77)	924 (75)
治療期間を完了した被験者 [2]	144 (70)	151 (74)	156 (77)	153 (75)	140 (69)	155 (76)	899 (73)
治験を中止した被験者	59 (29)	49 (24)	43 (21)	42 (21)	60 (29)	47 (23)	300 (25)
おもな中止理由 [3]							
有害事象	18 (9)	12 (6)	15 (7)	15 (7)	17 (8)	19 (9)	96 (8)
効果不十分	12 (6)	5 (2)	6 (3)	11 (5)	8 (4)	7 (3)	49 (4)
増悪	12 (6)	2 (<1)	5 (2)	11 (5)	7 (3)	7 (3)	44 (4)
治験実施計画書からの逸脱	7 (3)	7 (3)	2 (<1)	3 (1)	8 (4)	4 (2)	31 (3)
治験実施計画書で規定された治験中止基準に合致	7 (3)	12 (6)	7 (3)	7 (3)	15 (7)	12 (6)	60 (5)
治験の終了／中止 [4]	0	1 (<1)	0	0	0	1 (<1)	2 (<1)
追跡不能	3 (1)	2 (<1)	0	0	2 (<1)	1 (<1)	8 (<1)
治験責任医師の判断	4 (2)	1 (<1)	6 (3)	3 (1)	1 (<1)	1 (<1)	16 (1)
同意撤回	8 (4)	9 (4)	7 (3)	3 (1)	9 (4)	2 (<1)	38 (3)

n (%)

1. 治験終了時の記録に基づく
2. 実施医療機関への最終来院（Visit 12）を行った被験者を治療期間完了例とみなした。
3. 治験責任（分担）医師は中止の主な理由を 1 つだけ記録し、その理由に分類される下位の理由を提示する必要はなかった。
4. 治験の終了／中止は、実施医療機関での治験終了に伴って治験を中止した被験者を分類する場合に使用した。

Source: HZC112207 CSR Table 5.04

解析対象集団：

解析対象集団の内訳を表 2 に示す。

表 2　解析対象集団の内訳

集団	プラセボ群	FF 100 群	FF 200 群	VI 25 群	FF/VI 100/25 群	FF/VI 200/25 群	合計
全被験者(ASE)集団	―	―	―	―	―	―	1909
スクリーニングおよび前観察期間脱落	―	―	―	―	―	―	683 (36)
無作為化集団[1]	205	204	204	204	204	205	1226
ITT[2]	205	204	203	203	204	205	1224
PP	198 (97)	193 (95)	190 (94)	191 (94)	193 (95)	194 (95)	1159 (95)
UC	71 (35)	69 (34)	65 (32)	69 (34)	61 (30)	72 (35)	407 (33)
ホルター心電図集団	73 (36)	86 (42)	89 (44)	94 (46)	101 (50)	98 (48)	541 (44)
FF PK 集団	0	170 (83)	168 (83)	0	166 (81)	174 (85)	678 (55)
VI PK 集団	0	0	0	174 (86)	163 (80)	169 (82)	506 (41)

n (%)

1. 規定されていない集団－無作為化され、割付け番号を割り当てられた被験者から成る。1 例（131143）は、無作為化集団とスクリーニングおよび前観察期間脱落集団のいずれにおいても集計された。
2. ITT 集団は、それ以下に示す集団（PP 集団、UC 集団、ホルター心電図集団、FF PK 集団および VI PK 集団）の割合計算のための分母とした。

Source: HZC112207 CSR Table 5.01, Table 8.01

人口統計学的および他の基準値の特性：

人口統計学的特性を表 3 に示す。ITT 集団の 94%が白人であり、72%が男性であった。平均年齢はおよそ 62 歳であった。ボディマス指数（体格指数）（BMI）は 26.5 kg/m^2 であったことから、被験者にはわずかに体重超過の傾向がみられた。

表 3　人口統計学的特性（ITT）

	プラセボ群 (N = 205)	FF 100 群 (N = 204)	FF 200 群 (N = 203)	VI 25 群 (N = 203)	FF/VI 100/25 群 (N = 204)	FF/VI 200/25 群 (N = 205)	計 (N = 1224)
年齢(歳)							
平均値(SD)	61.9(8.14)	61.8(8.28)	61.8(9.02)	61.2(8.62)	61.9(8.79)	61.1(8.67)	61.6(8.58)
中央値	62.0	61.5	62.0	62.0	62.0	61.0	62.0
最小値－最大値	40－81	41－84	40－85	41－80	41－84	42－83	40－85
性別，n (%)							
女性	53 (26)	54 (26)	52 (26)	52 (26)	60 (29)	68 (33)	339 (28)
男性	152 (74)	150 (74)	151 (74)	151 (74)	144 (71)	137 (67)	885 (72)
人種，n (%)							
アフリカ系アメリカ人／アフリカ系統	0	2 (<1)	5 (2)	3 (1)	4 (2)	2 (<1)	16 (1)
アメリカ先住民またはアラスカ原住民	0	0	1 (<1)	0	2 (<1)	0	3 (<1)
アジア人	8 (4)	5 (2)	14 (7)	4 (2)	8 (4)	11 (5)	50 (4)
日本人／東アジア系統／東南アジア系統	8 (4)	5 (2)	14 (7)	4 (2)	8 (4)	11 (5)	50 (4)
白人	197 (96)	197 (97)	183 (90)	196 (97)	190 (93)	192 (94)	1155 (94)
民族，n (%)							
ヒスパニックまたはラテン系	0	1 (<1)	0	0	1 (<1)	0	2 (<1)
非ヒスパニックまたはラテン系	205 (100)	203 (>99)	203 (100)	203 (100)	203 (>99)	205 (100)	1222 (>99)
身長(cm)							
平均値 (SD)	170.9 (8.66)	171.7 (9.01)	169.7 (8.34)	171.2 (8.43)	171.1 (9.09)	170.3 (9.24)	170.8 (8.81)
中央値	172.0	172.0	170.0	172.0	170.0	170.0	171.0
最小値－最大値	150－196	146－196	144－188	147－189	150－200	148－195	144－200
体重(kg)							
平均値 (SD)	78.8 (17.08)	80.3 (19.38)	77.3 (20.24)	77.0 (17.18)	77.3 (18.81)	75.4 (16.08)	77.7 (18.21)
中央値	78.3	78.0	76.0	74.0	75.0	74.0	75.7
最小値－最大値	42－138	39－166	35－175	41－146	42－148	40－125	35－175
BMI (kg/m^2)							
平均値 (SD)	26.9 (5.36)	27.1 (5.71)	26.7 (6.35)	26.2 (5.21)	26.2 (5.12)	25.9 (4.86)	26.5 (5.46)
中央値	26.0	26.1	25.7	25.8	25.7	25.4	25.8
最小値－最大値	17－46	14－52	14－63	16－47	16－44	16－41	14－63

SD：標準偏差
Source: HZC112207 CSRTable 5.14, Table 5.17

有効性の結果：

＜主要評価項目＞

投与 168 日目における投与後 0～4 時間の FEV_1 加重平均値

解析結果を表 4 および図 2 に示す。

ベースライン FEV_1 値に投与群での不均衡がみられ、FF 200 µg 群および FF/VI 200/25 µg 群で記録された平均値は低かった（プラセボ群：1.332 L、FF 100 µg 群：1.387 L、FF 200 µg

群：1.317 L、VI 25 µg 群：1.360 L、FF/VI 100/25 µg 群：1.349 L、FF/VI 200/25 µg 群：1.311 L）。投与 168 日目において VI 25 µg 群および FF/VI 200/25 µg 群では、投与後 0～4 時間の FEV_1 の加重平均値にプラセボ群と比べて臨床的かつ統計学的に有意な改善が認められた。FF/VI 200/25 µg 群の FEV_1 の最小二乗平均値はプラセボ群と比べて 209 mL 改善した。VI 25 µg 群でもプラセボ群と比べて 185 mL 改善した。さらに、FF/VI 200/25 µg 群の FEV_1 の最小二乗平均値は FF 200 µg 群と比べて 168 mL の臨床的かつ統計学的に有意な改善が認められたことから、肺機能への VI の相対的な寄与が確認された。

さらに、投与 168 日目の FF/VI 100/25 µg 群もプラセボ群と比べて改善し（214 mL、$p<0.001$）、FF 100 µg 群との比較でも改善が認められた（168 mL、$p<0.001$）。投与 1 日目以降、投与後 0～4 時間の FEV_1 の最小二乗平均値に認められたプラセボ群を上回る改善はいずれの FF/VI 群でも FF および VI の単剤群よりも大きく、6 ヵ月間の治療期間をとおして持続した。

FF/VI 100/25 µg 配合剤は「主要評価項目に関する補足および考察」の項に後述する。

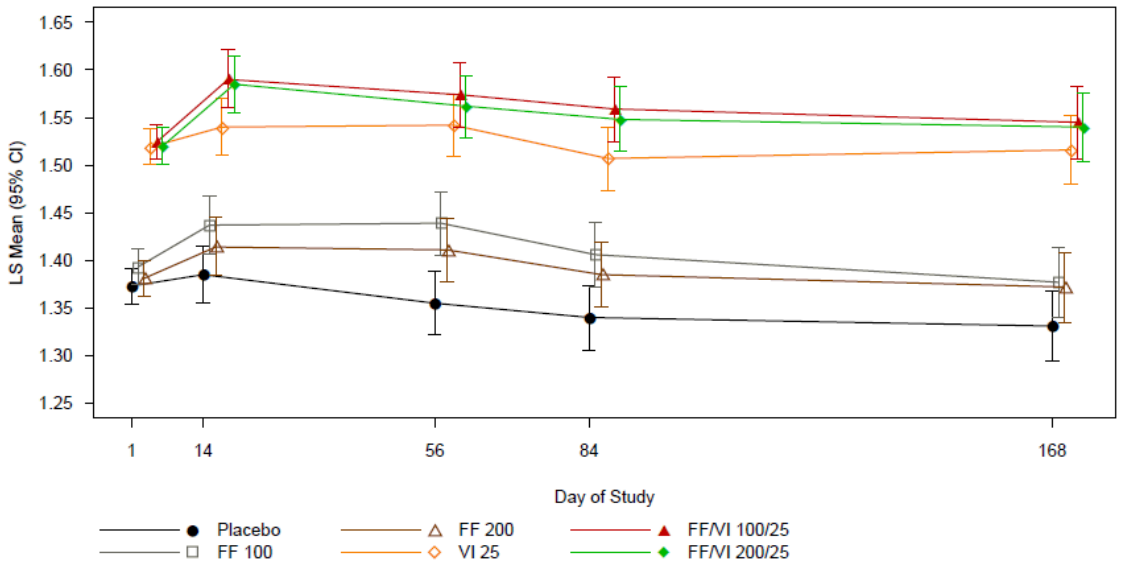
治験責任医師（No.069203）が組み入れた被験者を除外した複合主要評価項目の主要な解析結果は、ITT 集団の結果と一致した。

表 4　投与 168 日目における投与後 0～4 時間の FEV1 加重平均値（L）の統計解析（ITT）

	プラセボ群 (N = 205)	FF 100 群 (N = 204)	FF 200 群 (N = 203)	VI 25 群 (N = 203)	FF/VI 100/25 群 (N = 204)	FF/VI 200/25 群 (N = 205)
投与 168 日目						
n[1]	205	203	203	202	203	205
n[2]	147	154	162	160	146	158
最小二乗平均値	1.331	1.377	1.372	1.516	1.545	1.540
変化量の最小二乗平均値 (SE)[3]	-0.012 (0.0189)	0.034 (0.0187)	0.029 (0.0185)	0.173 (0.0184)	0.202 (0.0190)	0.197 (0.0184)
プラセボ群との比較						
プラセボ群との差	―	0.046	0.041	0.185	0.214	0.209
95% CI	―	(-0.006, 0.098)	(-0.011, 0.093)	(0.133, 0.237)	(0.161, 0.266)	(0.157, 0.261)
p 値	―	0.085	0.123	<0.001	<0.001	<0.001
FF 100 群との比較						
FF 100 群との差	―	―	―	―	0.168	―
95% CI	―	―	―	―	(0.116, 0.220)	―
p 値	―	―	―	―	<0.001	―
FF 200 群との比較						
FF 200 群との差	―	―	―	―	―	0.168
95% CI	―	―	―	―	―	(0.117, 0.219)
p 値	―	―	―	―	―	<0.001
VI 25 群との比較						
VI 25 群との差	―	―	―	―	0.029	0.024
95% CI	―	―	―	―	(-0.023, 0.081)	(-0.027, 0.075)
p 値	―	―	―	―	0.274	0.357

1. 1 つ以上のタイムポイントのデータが分析可能な被験者数
2. 規定タイムポイントのデータが分析可能な被験者数
3. SE は最小二乗平均値および変化量の最小二乗平均値のいずれにも該当する。

SE：標準誤差、CI：信頼区間
Source: HZC112207 CSR Table 6.05



Source: HZC112207 CSR Figure 6.03

図 2　投与後 0～4 時間の FEV1 加重平均値の最小二乗平均値（95% CI）（ITT、反復測定の混合効果モデル）

投与 169 日目における FEV_1 トラフ値のベースラインからの変化量

解析結果を表 5 および図 3 に示す。

投与 169 日目に、FF/VI 200/25 µg 群および VI 25 µg 群における FEV_1 トラフ値のベースラインからの変化量の最小二乗平均値はプラセボ群と比べて統計学的に有意に改善した。FF/VI 200/25 µg 群ではベースラインからの変化量の最小二乗平均値はプラセボ群と比べて 131 mL 改善し、VI 25 µg 群ではプラセボ群と比べて 100 mL 改善した。一方、FF/VI 200/25 µg 群では FEV_1 トラフ値のベースラインからの変化量の最小二乗平均値は VI 25 µg 群と比べて統計学的に有意な改善は認められなかったが、VI 25 µg 群よりも 32 mL 改善した。

FF/VI 200/25 µg 群の主要な比較に加えて、投与 169 日目の FF/VI 100/25 µg 群でもプラセボ群と比べて FEV_1 トラフ値のベースラインからの変化量の最小二乗平均値が改善した（$p<0.001$）。

主要な比較としては設定していなかったが、FF/VI 200/25 µg 群の FF 200 µg 群との比較および FF/VI 100/25 µg 群の FF 100 µg 群との比較で、FEV_1 トラフ値のベースラインからの変化量の最小二乗平均値に改善が認められた（$p<0.001$）。

6 ヵ月間の治療期間で、いずれの FF/VI 群でも FEV_1 トラフ値のベースラインからの変化量の最小二乗平均値のプラセボ群との差は FF および VI の単剤群に比べて大きかった。

FF/VI 100/25 µg 配合剤は「主要評価項目に関する補足および考察」の項に後述する。

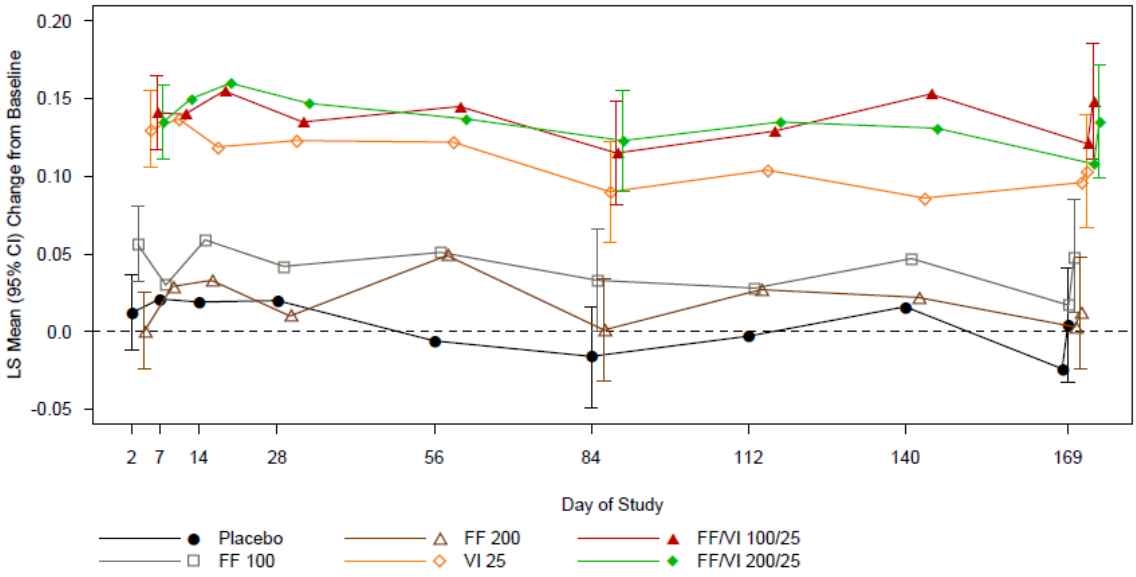
治験責任医師（No.069203）が組み入れた被験者を除外した複合主要評価項目の主要な解析結果は、ITT 集団の結果と一致した。

表 5　投与 169 日目における FEV1 トラフ値の統計解析（ITT）

	プラセボ群 (N = 205)	FF 100 群 (N = 204)	FF 200 群 (N = 203)	VI 25 群 (N = 203)	FF/VI 100/25 群 (N = 204)	FF/VI 200/25 群 (N = 205)
投与 169 日目						
n[1]	202	202	202	202	200	204
n[2]	142	148	155	150	137	153
最小二乗平均値	1.347	1.392	1.356	1.447	1.492	1.479
変化量の最小二乗平均値 (SE)[3]	0.004 (0.0189)	0.048 (0.0187)	0.012 (0.0185)	0.103 (0.0185)	0.148 (0.0191)	0.135 (0.0185)
プラセボ群との比較						
プラセボ群との差	—	0.044	0.008	0.100	0.144	0.131
95% CI	—	(-0.008, 0.097)	(-0.044, 0.060)	(0.048, 0.151)	(0.091, 0.197)	(0.080, 0.183)
p 値	—	0.095	0.756	<0.001	<0.001	<0.001
FF 100 群との比較						
FF 100 群との差	—	—	—	—	0.100	—
95% CI	—	—	—	—	(0.047, 0.152)	—
p 値	—	—	—	—	<0.001	—
FF 200 群との比較						
FF 200 群との差	—	—	—	—	—	0.123
95% CI	—	—	—	—	—	(0.072, 0.174)
p 値	—	—	—	—	—	<0.001
VI 25 群との比較						
VI 25 群との差	—	—	—	—	0.045	0.032
95% CI	—	—	—	—	(-0.008, 0.097)	(-0.019, 0.083)
p 値	—	—	—	—	0.093	0.224

1. 1 つ以上のタイムポイントのデータが分析可能な被験者数
2. 規定タイムポイントのデータが分析可能な被験者数
3. SE は最小二乗平均値および変化量の最小二乗平均値のいずれにも該当する。

Source: HZC112207 CSR Table 6.17



Source: HZC112207 CSR Figure 6.13

図 3　FEV1 トラフ値（L）にみられたベースラインからの変化量の最小二乗平均値（95% CI）（ITT）

主要評価項目に関する補足および考察

本試験の解析では特定のステップダウン検定法を用いた。FEV_1 トラフ値についての FF/VI 200/25 µg 投与と VI 25 µg 投与との比較で統計学的な有意性が達成されなかったため、以下の主要評価項目に関する記述および以降に示す副次評価項目に関するすべての統計解析は報告するものの、厳密には推定に基づくものではない。

治療期間終了時（投与 168 日目）に得られた主要評価項目である投与後 0～4 時間の FEV_1 加重平均値の主要な比較結果によると、FF/VI 100/25 µg 投与は肺機能を改善し、プラセボ群および FF 100 µg 群と比べた最小二乗平均値の改善量はそれぞれ 214 および 168 mL であり、臨床的に有意差が認められた（いずれも $p<0.001$）。

治療期間終了時（投与 169 日目）のもう一方の主要評価項目である FEV_1 トラフ値の主要な比較結果によると、FF/VI 100/25 µg 投与はプラセボ群および FF 100 µg 群と比べて FEV_1 トラフ値のベースラインからの最小二乗平均値の変化量を臨床的に有意に改善し、改善量は 144 および 100 mL であった。さらに、FF/VI 100/25 µg 投与では VI 25 µg 投与と比べて 45 mL 改善したが、有意差は認められなかった（$p=0.093$）。

今回の治験では、いずれの FF/VI 投与もプラセボ投与と比べて肺機能を臨床的に有意に改善すると考えられ、COPD 患者を対象とした VI の第Ⅱ相用量範囲設定試験（B2C111045 試験）で有効性が認められている VI 25 µg を含んでいる。上述のとおり、いずれの FF/VI 投与でもプラセボ投与との比較および等用量の FF 単剤投与との比較（FF/VI 200/25 µg と FF

200 μg、FF/VI 100/25 μg と FF 100 μg との比較）において、両主要評価項目で臨床的に有意な改善がみられた。これらの結果は FF/VI 配合剤における VI の効果の寄与を裏付けている。

本治験では、FF/VI 配合剤の効果における FF の寄与を評価するために選択した投与 169 日目（Visit 12）における FEV_1 トラフ値のベースラインからの変化量という主要評価項目で、FF/VI 群における FF の統計学的に有意な効果の寄与が確認できなかった。前述のとおり、両 FF/VI 配合剤投与群はいずれもプラセボ群と比べて FEV_1 トラフ値のベースラインからの変化量の最小二乗平均値を臨床的に有意に改善した。しかしながら、両 FF/VI 群と VI 25 μg 群との比較では統計学的な有意差は認められなかった。FF/VI 200/25 μg 群は VI 25 μg 群に比べて FEV_1 トラフ値のベースラインからの変化量の最小二乗平均値が改善したものの、その差（32 mL、95% CI：-19～83、p=0.224）は統計学的な有意差ではなかった。同様に、FF/VI 100/25 μg 群も VI 25 μg 群と比べて FEV_1 トラフ値のベースラインからの変化量の最小二乗平均値は数値的に改善したが、その差（45 mL、95% CI：-8～97、p=0.093）は統計学的な有意差ではなかった。

今回の治験において、両 FF/VI 群と VI 25 μg 群の比較で統計学的有意性が達成されない可能性について、いくつかの理由が考えられている。まず、バラツキが計画されていた値より大きく、群間差も予定されていた値より小さかったため、本治験では VI 単独投与と FF/VI 投与の比較で観測される程度の大きさの差を検出するには十分な検出力でなかったことが挙げられる。加えて、両併用投与群の VI 含有量は同量（25 μg）であり、VI 25 μg 投与と比較した両併用投与による治療期間終了時（投与 169 日目）における FEV_1 トラフ値のベースラインからの変化量の最小二乗平均値の改善が 45 および 32 mL であったことから、FEV_1 の効果は LABA（VI）の作用と考えられた。さらに、プラセボと比較したトラフ測定時の VI 単独投与の効果（100 mL、95% CI：48～151）は FF 100 μg 単独（44 mL、95% CI：-8、97）および FF 200 μg 単独（8 mL、95% CI：-44、60）の効果よりも大きかった。

本治験において、2 用量の FF/VI 投与を直接統計学的に比較できる検定力はないが、治療期間終了時（投与 168 日目）に投与後 0～4 時間の FEV_1 加重平均値にみられた差 5 mL（FF/VI 200/25 μg 投与とプラセボ投与との差 209 mL と、FF/VI 100/25 μg 投与とプラセボ投与との差 214 mL）は臨床的な有意差とは考えられなかった。同様に、治療期間終了時（投与 169 日目）に FEV_1 トラフ値のベースラインからの変化量の最小二乗平均値にみられた差 13 mL［（FF/VI 200/25 μg 投与とプラセボ投与との差（131 mL）と FF/VI 100/25 μg 投与とプラセボ投与との差（144 mL）］も治療期間終了時（投与 169 日目）に FEV_1 トラフ値のベースラインからの変化量の最小二乗平均値の差 13 mL（FF/VI 200/25 μg 投与と VI 25 μg 投与の差 32 mL に対して、FF/VI 100/25 μg 投与と VI 25 μg 投与の差 45 mL）も臨床的な有意差とは考えられなかった。COPD 患者において、肺機能変化は吸入ステロイド薬（ICS）の用量設定に適した評価項目ではないことから、今回の有効性の主要評価項目でも FF の用量関係が認められなかったことは想定内である。

＜副次評価項目＞

CRQ-SAS－呼吸困難ドメイン

解析結果を表 6 および図 4 に示す。

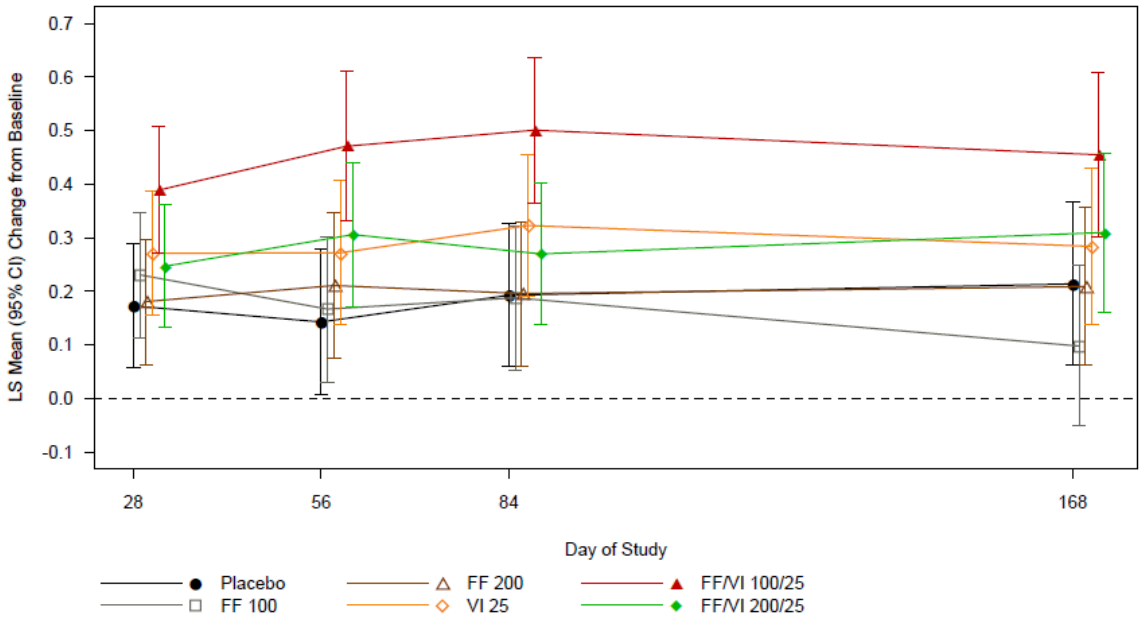
投与 168 日目の FF/VI 100/25 μg 群での CRQ-SAS 呼吸困難スコアのベースラインからの変化量の最小二乗平均値はプラセボ群と比べて改善した（0.24、p=0.029）。また FF/VI 100/25 μg 群と FF 100 μg 群との比較でも改善が認められた（0.36、p=0.001）。その他の投与群間での比較はいずれも同様の改善は認められなかった（p>0.05）。いずれの投与群間比較でも CRQ-SAS 呼吸困難ドメインの平均スコアで臨床的に意味のある最小重要差（0.5 を超えるスコアの改善）は達成されなかった。

表 6　CRQ-SAS 呼吸困難ドメインの統計解析（ITT）

	プラセボ群 (N = 205)	FF 100 群 (N = 204)	FF 200 群 (N = 203)	VI 25 群 (N = 203)	FF/VI 100/25 群 (N = 204)	FF/VI 200/25 群 (N = 205)
投与 168 日目						
n[1]	185	182	184	186	179	189
n[2]	146	154	161	161	146	156
最小二乗平均値	4.92	4.80	4.91	4.99	5.16	5.01
変化量の最小二乗平均値 (SE)[3]	0.21 (0.077)	0.10 (0.076)	0.21 (0.075)	0.28 (0.075)	0.45 (0.078)	0.31 (0.075)
プラセボ群との比較						
プラセボ群との差	―	-0.12	-0.01	0.07	0.24	0.10
95% CI	―	(-0.33, 0.10)	(-0.22, 0.21)	(-0.14, 0.28)	(0.02, 0.46)	(-0.12, 0.31)
p 値	―	0.287	0.960	0.520	0.029	0.375
FF 100 群との比較						
FF 100 群との差	―	―	―	―	0.36	―
95% CI	―	―	―	―	(0.14, 0.57)	―
p 値	―	―	―	―	0.001	―
FF 200 群との比較						
FF 200 群との差	―	―	―	―	―	0.10
95% CI	―	―	―	―	―	(-0.11, 0.31)
p 値	―	―	―	―	―	0.340
VI 25 群との比較						
VI 25 群との差	―	―	―	―	0.17	0.03
95% CI	―	―	―	―	(-0.04, 0.38)	(-0.18, 0.23)
p 値	―	―	―	―	0.113	0.801

1. 1 つ以上のタイムポイントのデータが分析可能な被験者数
2. 規定タイムポイントのデータが分析可能な被験者数
3. SE は最小二乗平均値および変化量の最小二乗平均値のいずれにも該当する。

Source: HZC112207 CSR Table 6.31



Source: HZC112207 CSR Figure 6.21

図 4　CRQ-SAS 呼吸困難ドメインにおけるベースラインからの変化量の最小二乗平均値（95% CI）（ITT）

さらに、CRQ-SAS 呼吸困難ドメインについて奏効例解析（responder analysis）を行った。規定の来院時に CRQ-SAS 呼吸困難スコアがベースラインから 0.5 ポイントを超える改善（臨床的に意味のある最小重要差）がみられた被験者をその来院時の奏効例とみなした。規定の来院に被験者が奏効を示さなかった場合、過去の奏効時の成績を解析に使用した。投与 168 日目において FF/VI 100/25 µg 群では、無効例に対する奏効例のオッズ比は、プラセボ群に比較して 1.67 倍高かった（p=0.019）。その他の投与群間比較についてはいずれも p>0.05 であった。

治験責任医師（No.069203）が組み入れた被験者を除外した CRQ-SAS 呼吸困難ドメインの解析結果は、ITT 集団の結果と一致した。

投与 1 日目の投与後 0～4 時間に得られた FEV_1 ピーク値

投与 1 日目の投与後 0～4 時間に得られた FEV_1 ピーク値の解析結果を表 7 に示す。両 FF/VI 群および VI 25 µg 群における FEV_1 値はプラセボ群と比べて 141 mL 以上大きく（すべて p<0.001）、1 回のみの投与でも FEV_1 が改善するという点から配合剤の効果における VI の寄与が裏付けられた。

表 7　投与 1 日目のピーク FEV1 値の統計解析（ITT）

	プラセボ群 (N = 205)	FF 100 群 (N = 204)	FF 200 群 (N = 203)	VI 25 群 (N = 203)	FF/VI 100/25 群 (N = 204)	FF/VI 200/25 群 (N = 205)
投与 1 日目						
n	204	203	202	201	203	205
最小二乗平均値	1.461	1.485	1.468	1.607	1.613	1.601
変化量の最小二乗平均値 (SE)[1]	0.120 (0.0108)	0.144 (0.0109)	0.127 (0.0109)	0.267 (0.0109)	0.272 (0.0109)	0.261 (0.0108)
プラセボ群との比較						
プラセボ群との差	—	0.024	0.007	0.147	0.152	0.141
95% CI	—	(-0.006, 0.055)	(-0.023, 0.037)	(0.117, 0.177)	(0.122, 0.182)	(0.111, 0.171)
p 値	—	0.111	0.635	<0.001	<0.001	<0.001
FF 100 群との比較						
FF 100 群との差	—	—	—	—	0.128	—
95% CI	—	—	—	—	(0.098, 0.158)	—
p 値	—	—	—	—	<0.001	—
FF 200 群との比較						
FF 200 群との差	—	—	—	—	—	0.134
95% CI	—	—	—	—	—	(0.104, 0.164)
p 値	—	—	—	—	—	<0.001
VI 25 群との比較						
VI 25 群との差	—	—	—	—	0.005	-0.006
95% CI	—	—	—	—	(-0.025, 0.036)	(-0.036, 0.024)
p 値	—	—	—	—	0.725	0.699

1. SE は最小二乗平均値および変化量の最小二乗平均値のいずれにも該当する。

Source: HZC112207 CSR Table 6.36

投与 1 日目における効果発現（FEV_1 値がベースラインから 100 mL 以上上回る）までの時間

解析結果を表 8 および図 5 に示す。投与 1 日目の効果発現までの時間の結果から、VI 25 µg 群、FF/VI 100/25 µg 群および FF/VI 200/25 µg 群の 85%以上の被験者が投与後 5 分～4 時間までの評価時点に、FEV_1 値がベースラインから 100 mL 以上の増加を達成した。プラセボ群、FF 100 µg 群および FF 200 µg 群の 40%を超える被験者では、投与後のいずれの予定評価時点（投与 4 時間後まで）でも、FEV_1 値がベースラインから 100 mL 以上上回ることはなかった。両 FF/VI 群および VI 25 µg 群における効果発現までの時間の中央値は 16～17 分であり、これらの投与群の半数の被験者で 1 回のみの投与後 0～16 あるいは 17 分以内に FEV_1 値がベースラインよりも 100 mL 以上増加することが確認された。これらのデータから、1 回のみの投与でも VI が急速な気管支拡張効果をもたらすことが確認された。

表 8　投与 1 日目の投与後 0～4 時間において FEV1 値がベースラインから 100 mL 以上上回るまでの時間のログランク解析（ITT）

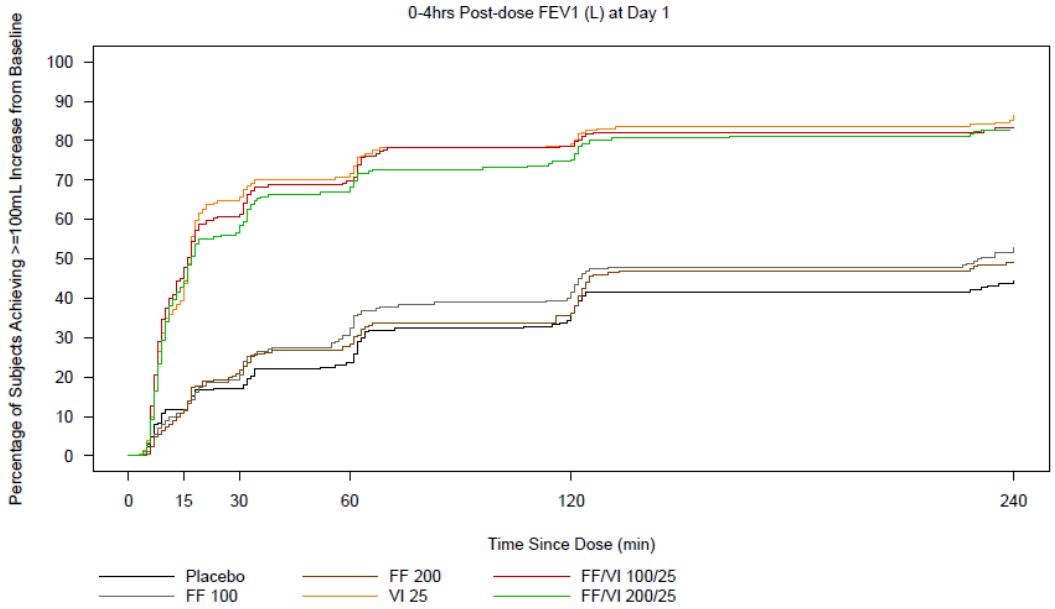
	プラセボ群 (N = 205)	FF 100 群 (N = 204)	FF 200 群 (N = 203)	VI 25 群 (N = 203)	FF/VI 100/25 群 (N = 204)	FF/VI 200/25 群 (N = 205)
投与 1 日目						
n	204	203	202	201	203	205
事象数 (%)	101 (50)	118 (58)	106 (52)	180 (90)	172 (85)	177 (86)
打ちきり数[1] (%)	103 (50)	85 (42)	96 (48)	21 (10)	31 (15)	28 (14)
中央値 (分)	NA	231	242	17	16	17
プラセボ群との比較						
p 値	—	0.086	0.538	<0.001	<0.001	<0.001
FF 100 群との比較						
p 値	—	—	—	—	<0.001	—
FF 200 群との比較						
p 値	—	—	—	—	—	<0.001
VI 25 群との比較						
p 値	—	—	—	—	0.777	0.427

注：ベースライン値は、投与 1 日目の投与 30 分前と投与直前に測定した 2 測定値の平均とした。

1. 投与 1 日目に FEV_1 値が 1 回以上測定されているが、投与 4 時間後までのいずれの予定評価時点でも、FEV_1 値がベースラインから 100 mL 以上上回らなかった被験者は、打ちきりとした。

NA：該当なし

Source: HZC112207 CSR Table 6.38



Source: HZC112207 CSR Figure 6.24

図 5　投与 1 日目の投与後 0～4 時間において FEV1 値がベースラインから 100 mL 以上上回るまでの Kaplan-Meier 推定時間（ITT）

＜その他の評価項目＞

主要および副次評価項目において、二つの FF/VI 群間で用量反応性は認められなかった。その他の評価項目の結果から、主要および副次評価項目の結果が裏付けられた。

安全性の結果：

曝露期間

予定された治療期間は 168 日間であった。平均曝露期間は各投与群で 139～149 日間の範囲であった。曝露期間の中央値はいずれの投与群でも同程度であった。大半の被験者（いずれの投与群においても 84%以上）は、治験薬の曝露期間が 84 日間を超えていた。

有害事象

6 ヵ月間の治療期間中、FF 100 µg、FF 200 µg、VI 25 µg の単独投与および FF/VI 100/25 µg および 200/25 µg の併用投与において良好な忍容性を示した。

治療期間中にいずれかの投与群で 3%以上の被験者に発現した有害事象を表 9 に示す。また、すべての有害事象を表 HZC112207-1 に、治験薬と関連がある有害事象を表 HZC112207-2 に示す。

β_2 刺激薬に関連すると考えられる個別の注目すべき有害事象の発現頻度はすべての投与群で低かった。振戦の発現率に増加はみられなかった。実薬群でみられた心血管事象の発現頻度（6～10%）は、プラセボ群（15%）と比較して同程度またはそれ以下であった。血圧上昇、頻脈、動悸、またはその他の不整脈の増加はみられなかった。ECG 所見から、いずれの投与群でも、QTc（F）間隔および QTc（B）間隔のベースラインからの変化量は軽微かつ同程度であることが認められ、実薬群でみられたベースライン後における QTc（F）の最大平均変化量はプラセボ投与と同程度であった。ECG および 24 時間ホルター心電図による評価の結果、いずれの投与群でも心拍数に軽微な変化しかみられず、実薬群での心律動異常の発現率がプラセボ投与よりも高くなる所見はみられなかった。これらの心評価では治療群またはその投与量の違いによる影響はみられなかった。

FF 単独または FF/VI 配合剤の投与群で、局所ステロイドの副作用として一般的に知られている中咽頭カンジダ症、口腔カンジダ症、およびカンジダ症が有害事象として認められた。FF 200 µg 群および FF/VI 200/25 µg 群では他の実薬群およびプラセボ群と比較し発現頻度がわずかに高かったが、用量依存性はみられなかった。すべての投与群で発声障害の発現頻度は低かった。FF 群または FF/VI 群でプラセボ群と比較し骨障害または眼障害の発現増加はみられなかった。

すべての実薬群で、肺炎を除く下気道感染の発現頻度（<1～3%）は、プラセボ群（4%）と比較して低かった。肺炎の発現頻度は実薬群で<1～2%であったのに対し、プラセボ群では発現例がなかった。なお、肺炎で死亡に至った例はなかった。

治療期間中の治験薬と関連がある有害事象の発現頻度は、FF 200 µg 群で 13%ともっとも高く、プラセボ群および両 FF/VI 群は 9～10%と同程度であり、FF 100 µg 群および VI 25 µg 群でそれぞれ 6%ともっとも低かった。発現頻度がもっとも高かった器官別大分類は感染症および寄生虫症であり、この器官別大分類に含まれる治験薬と関連がある有害事象の発現頻度は FF 200 µg 群（7%）、FF/VI 100/25 µg 群（6%）および FF/VI 200/25 µg 群（5%）で、プラセボ群（3%）および他の実薬群（1～3%）よりやや高かった。このうちもっとも発現頻

度の高かった有害事象は口腔カンジダ症と中咽頭カンジダ症であった。この器官別大分類に含まれるその他の有害事象の発現頻度は 1%未満であった。

その他すべての器官別大分類では、治験薬と関連がある有害事象の発現頻度は低く（2%以下）、実薬群とプラセボ群とで有害事象の発現頻度に明らかな差はみられなかった。

表 9　いずれかの投与群で 3%以上で発現した有害事象（治療期間）（ITT）

器官別大分類 基本語	プラセボ群 (N = 205)	FF 100 群 (N = 204)	FF 200 群 (N = 203)	VI 25 群 (N = 203)	FF/VI 100/25 群 (N = 204)	FF/VI 200/25 群 (N = 205)
有害事象発現例数 (%)	96 (47)	78 (38)	96 (47)	85 (42)	92 (45)	93 (45)
感染症および寄生虫症	45 (22)	45 (22)	54 (27)	40 (20)	45 (22)	44 (21)
鼻咽頭炎	17 (8)	14 (7)	20 (10)	19 (9)	13 (6)	13 (6)
上気道感染	5 (2)	3 (1)	5 (2)	9 (4)	8 (4)	7 (3)
口腔カンジダ症	2 (<1)	5 (2)	5 (2)	2 (<1)	8 (4)	4 (2)
中咽頭カンジダ症	3 (1)	0	7 (3)	1 (<1)	3 (1)	4 (2)
神経系障害	21 (10)	16 (8)	17 (8)	24 (12)	19 (9)	20 (10)
頭痛	15 (7)	13 (6)	11 (5)	20 (10)	11 (5)	15 (7)
筋骨格系および結合組織障害	15 (7)	9 (4)	8 (4)	14 (7)	13 (6)	15 (7)
背部痛	6 (3)	1 (<1)	2 (<1)	3 (1)	4 (2)	2 (<1)
血管障害	5 (2)	6 (3)	9 (4)	2 (<1)	3 (1)	3 (1)
高血圧	3 (1)	3 (1)	7 (3)	0	3 (1)	1 (<1)

MedDRA/J Ver. 14.0
Source: HZC112207 CSR Table 7.05, Table 7.07

死亡

治療期間中に発現した死亡を表 10 に示す。

治験期間中に 6 例が死亡した。そのうち 5 例は治療期間中に、1 例は後観察期間中に死亡した。治験責任医師により治験薬と関連があると判断された致死的な有害事象はなかった。

表 10　死亡（ITT）

施設 被験者識別コード	年齢(歳) 性別	重篤な有害事象 (基本語)	投与開始から発現までの日数 最終投与から発現までの日数	発現期間	治験薬との関連性
治療期間 [1]					
プラセボ群					
071754 153689	78 男性	心筋虚血	99 日 1 日	1 日	なし
VI 25 群					
069249 148010	67 男性	アナフィラキシー反応	15 日 1 日	21 日	なし
070874 151830	55 男性	偶発的中毒	67 日 1 日	2 日	なし
FF/VI 100/25 群					
069198 145006	57 男性	血栓性脳卒中	94 日 1 日	4 日	なし
FF/VI 200/25 群					
070709 152912	62 男性	心筋梗塞	78 日 1 日	2 日	なし
後観察期間					
FF/VI 100/25 群					
070709 152916	62 男性	死亡	191 日 38 日	1 日	なし

1.　各被験者における有害事象発生時の治験の相（期間）を示す。

MedDRA/J Ver. 14.0
Source: HZC112207 CSR Listing 7.05

重篤な有害事象

治療期間中に発現した重篤な有害事象を表 11 に示す。

治療期間中の重篤な有害事象の発現頻度に治療またはその投与量に関連する傾向は認められなかった。治療期間中の重篤な有害事象の発現頻度はプラセボ群（5%）と実薬群（3～8%）で同程度であった。慢性閉塞性肺疾患はもっとも発現頻度の高い重篤な有害事象であり、その発現頻度はプラセボ群（2%）と実薬群（0～2%）で同程度であった。また次いで肺炎は発現頻度が高い重篤な有害事象であり、7 例で報告された（FF 200 µg 群：2 例、VI 25 µg 群：2 例、FF/VI 200/25 µg 群：3 例）。治験責任医師は治療期間中に報告された重篤な有害事象のうち 8 例で治験薬と関連があると判断した。全例がこれらの事象のために治験薬の投与を中止し、治験を中止した。

治験薬と関連がある重篤な有害事象について症例の叙述の項に記載する。

表 11　重篤な有害事象（治療期間）（ITT）

器官別大分類 基本語	プラセボ群 (N = 205)	FF 100 群 (N = 204)	FF 200 群 (N = 203)	VI 25 群 (N = 203)	FF/VI 100/25 群 (N = 204)	FF/VI 200/25 群 (N = 205)
有害事象発現例数 (%)	10 (5)	6 (3)	10 (5)	16 (8)	12 (6)	15 (7)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	5 (2)	0	2 (<1)	6 (3)	5 (2)	7 (3)
慢性閉塞性肺疾患	5 (2)	0	2 (<1)	5 (2)	5 (2)	5 (2)
気胸	0	0	0	1 (<1)	0	1 (<1)
気管支拡張症	0	0	0	1 (<1)	0	0
胸水	0	0	0	0	0	1 (<1)
感染症および寄生虫症	1 (<1)	1 (<1)	3 (1)	3 (1)	1 (<1)	4 (2)
肺炎	0	0	2 (<1)	2 (<1)	0	3 (1)
感染による慢性閉塞性気道疾患の増悪	1 (<1)	0	1 (<1)	1 (<1)	0	0
虫垂炎	0	0	0	0	1 (<1)	1 (<1)
敗血症	0	1 (<1)	0	1 (<1)	0	0
心臓障害	2 (<1)	2 (<1)	2 (<1)	2 (<1)	1 (<1)	2 (<1)
心筋梗塞	1 (<1)	1 (<1)	0	1 (<1)	0	1 (<1)
急性心筋梗塞	0	1 (<1)	0	0	0	0
心房細動	0	0	1 (<1)	0	0	0
第一度房室ブロック	0	0	1 (<1)	0	0	0
徐脈	0	0	1 (<1)	0	0	0
慢性心不全	0	0	0	0	0	1 (<1)
うっ血性心不全	0	0	0	1 (<1)	0	0
心筋虚血	1 (<1)	0	0	0	0	0
上室性期外収縮	0	0	0	0	1 (<1)	0
胃腸障害	1 (<1)	2 (<1)	0	3 (1)	1 (<1)	1 (<1)
腹部ヘルニア	0	0	0	1 (<1)	0	0
小腸炎	0	0	0	0	1 (<1)	0
裂孔ヘルニア	0	0	0	1 (<1)	0	0
鼠径ヘルニア	0	0	0	1 (<1)	0	0
食道炎	0	1 (<1)	0	0	0	0
膵炎	0	1 (<1)	0	0	0	0
腹膜炎	0	0	0	0	0	1 (<1)
直腸出血	1 (<1)	0	0	0	0	0
傷害、中毒および処置合併症	0	0	1 (<1)	2 (<1)	2 (<1)	0
偶発的中毒	0	0	0	1 (<1)	0	0
腓骨骨折	0	0	1 (<1)	0	0	0
瘢痕ヘルニア	0	0	0	0	1 (<1)	0
関節脱臼	0	0	0	1 (<1)	0	0
硬膜下血腫	0	0	0	0	1 (<1)	0
脛骨骨折	0	0	1 (<1)	0	0	0
神経系障害	0	0	2 (<1)	0	2 (<1)	1 (<1)
失神	0	0	2 (<1)	0	0	0
脳梗塞	0	0	0	0	0	1 (<1)
脳血管発作	0	0	0	0	1 (<1)	0
血栓性脳卒中	0	0	0	0	1 (<1)	0

表 11　重篤な有害事象（治療期間）（ITT）（つづき）

器官別大分類 基本語	プラセボ群 (N = 205)	FF 100 群 (N = 204)	FF 200 群 (N = 203)	VI 25 群 (N = 203)	FF/VI 100/25 群 (N = 204)	FF/VI 200/25 群 (N = 205)
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	2 (<1)	0	1 (<1)	0	1 (<1)
結腸癌	0	0	0	0	0	1 (<1)
胃癌	0	1 (<1)	0	0	0	0
食道癌	0	0	0	1 (<1)	0	0
前立腺癌	0	1 (<1)	0	0	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態	1 (<1)	0	0	0	0	1 (<1)
胸部不快感	1 (<1)	0	0	0	0	0
医療機器閉塞	0	0	0	0	0	1 (<1)
代謝および栄養障害	0	0	1 (<1)	1 (<1)	0	0
高血糖	0	0	1 (<1)	0	0	0
代謝障害	0	0	0	1 (<1)	0	0
2 型糖尿病	0	0	0	1 (<1)	0	0
血液およびリンパ系障害	0	1 (<1)	0	0	0	0
白血球増加症	0	1 (<1)	0	0	0	0
耳および迷路障害	0	0	0	1 (<1)	0	0
回転性めまい	0	0	0	1 (<1)	0	0
免疫系障害	0	0	0	1 (<1)	0	0
アナフィラキシー反応	0	0	0	1 (<1)	0	0
筋骨格系および結合組織障害	0	0	0	0	1 (<1)	0
骨粗鬆症	0	0	0	0	1 (<1)	0
変形性脊椎症	0	0	0	0	1 (<1)	0
血管障害	0	0	0	1 (<1)	0	0
静脈不全	0	0	0	1 (<1)	0	0

MedDRA/J Ver. 14.0
Source: HZC112207 CSR Table 7.13

治験中止または治験薬投与中止に至った有害事象

治験中止または治験薬投与中止に至った有害事象を表 12 に示す。治験中止に至った有害事象の発現頻度は、両 FF/VI 群（10～11%）およびプラセボ群（11%）で同程度であり、その他の実薬群ではやや低かった（それぞれ 7%）。治験中止に至った特に高頻度でみられた有害事象は、心臓障害、感染症および寄生虫症、呼吸器、胸郭および縦隔障害、ならびに精神障害の器官別大分類に含まれた。これらの器官別大分類のうち、感染症および寄生虫症を除き、実薬群の発現頻度はプラセボ群と同程度もしくはそれ以下であった。感染症および寄生虫症に分類される事象の発現頻度は、プラセボ群、FF 100 μg 群、VI 25 μg 群および FF/VI 100/25 μg 群では同程度（1～2%）であり、FF 200 μg 群および FF/VI 200/25 μg 群ではやや高かった（それぞれ 4%）。他の器官別大分類については治療に関連した傾向は特にみられず、全投与群で発現頻度が 0～2%であった慢性閉塞性肺疾患を除き、これらの器官別大分類で中止に至ったすべての有害事象は、いずれの投与群でも発現頻度が 1%未満であった。

表 12　治験中止または治験薬投与中止に至った有害事象（ITT）

器官別大分類 基本語	プラセボ群 (N = 205)	FF 100 群 (N = 204)	FF 200 群 (N = 203)	VI 25 群 (N = 203)	FF/VI 100/25 群 (N = 204)	FF/VI 200/25 群 (N = 205)
有害事象発現例数 (%)	23 (11)	14 (7)	15 (7)	14 (7)	20 (10)	23 (11)
心臓障害	8 (4)	8 (4)	4 (2)	3 (1)	7 (3)	7 (3)
心房細動	1 (<1)	2 (<1)	1 (<1)	0	2 (<1)	1 (<1)
心室性頻脈	1 (<1)	1 (<1)	0	1 (<1)	1 (<1)	2 (<1)
心室性期外収縮	0	0	0	0	2 (<1)	3 (1)
心筋梗塞	1 (<1)	1 (<1)	0	0	0	1 (<1)
上室性期外収縮	0	1 (<1)	0	0	1 (<1)	1 (<1)
頻脈	0	1 (<1)	0	1 (<1)	1 (<1)	0
期外収縮	1 (<1)	1 (<1)	0	0	0	0
洞性頻脈	1 (<1)	0	0	1 (<1)	0	0
急性心筋梗塞	0	1 (<1)	0	0	0	0
不整脈	1 (<1)	0	0	0	0	0
心房粗動	0	1 (<1)	0	0	0	0
第一度房室ブロック	1 (<1)	0	0	0	0	0
徐脈	0	0	1 (<1)	0	0	0
左脚ブロック	0	0	0	0	0	1 (<1)
心筋虚血	1 (<1)	0	0	0	0	0
結節性不整脈	0	0	0	0	0	1 (<1)
結節性調律	0	0	0	0	0	1 (<1)
固有心室調律	0	0	1 (<1)	0	0	0
洞性徐脈	0	0	1 (<1)	0	0	0
上室性頻脈	0	1 (<1)	0	0	0	0
感染症および寄生虫症	5 (2)	3 (1)	8 (4)	3 (1)	4 (2)	9 (4)
肺炎	0	1 (<1)	3 (1)	2 (<1)	0	4 (2)
上気道感染	1 (<1)	0	2 (<1)	1 (<1)	3 (1)	2 (<1)
下気道感染	2 (<1)	1 (<1)	1 (<1)	0	0	1 (<1)
感染による慢性閉塞性気道疾患の増悪	1 (<1)	0	1 (<1)	1 (<1)	0	0
気管支炎	0	1 (<1)	1 (<1)	0	0	0
鼻咽頭炎	1 (<1)	0	0	0	0	1 (<1)
口腔カンジダ症	0	0	0	0	1 (<1)	1 (<1)
慢性副鼻腔炎	0	0	1 (<1)	0	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	6 (3)	0	2 (<1)	3 (1)	5 (2)	6 (3)
慢性閉塞性肺疾患	5 (2)	0	2 (<1)	3 (1)	5 (2)	5 (2)
気胸	0	0	0	1 (<1)	0	1 (<1)
鼻出血	1 (<1)	0	0	0	0	0
精神障害	3 (1)	0	1 (<1)	1 (<1)	0	0
不眠症	0	0	1 (<1)	1 (<1)	0	0
アルコール乱用	1 (<1)	0	0	0	0	0
コルサコフ症候群	1 (<1)	0	0	0	0	0
物質乱用	1 (<1)	0	0	0	0	0
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	0	1 (<1)	0	2 (<1)	1 (<1)	0
乳癌	0	0	0	0	1 (<1)	0
結腸癌	0	0	0	1 (<1)	0	0
食道癌	0	0	0	1 (<1)	0	0
前立腺癌	0	1 (<1)	0	0	0	0

表 12　治験中止または治験薬投与中止に至った有害事象（ITT）（つづき）

器官別大分類 基本語	プラセボ群 (N = 205)	FF 100 群 (N = 204)	FF 200 群 (N = 203)	VI 25 群 (N = 203)	FF/VI 100/25 群 (N = 204)	FF/VI 200/25 群 (N = 205)
胃腸障害	0	0	1 (<1)	1 (<1)	1 (<1)	0
下痢	0	0	1 (<1)	0	0	0
悪心	0	0	0	1 (<1)	0	0
膵炎	0	0	0	0	1 (<1)	0
臨床検査	1 (<1)	1 (<1)	0	0	1 (<1)	0
心電図 R on T 現象	1 (<1)	0	0	0	0	0
心電図 ST－T 部分異常	0	0	0	0	1 (<1)	0
心電図 T 波振幅減少	0	1 (<1)	0	0	0	0
神経系障害	0	0	0	0	2 (<1)	1 (<1)
脳梗塞	0	0	0	0	0	1 (<1)
脳血管発作	0	0	0	0	1 (<1)	0
血栓性脳卒中	0	0	0	0	1 (<1)	0
傷害、中毒および処置合併症	0	0	0	2 (<1)	0	0
偶発的中毒	0	0	0	1 (<1)	0	0
関節脱臼	0	0	0	1 (<1)	0	0
血液およびリンパ系障害	0	1 (<1)	0	0	0	0
白血球増加症	0	1 (<1)	0	0	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態	0	0	0	1 (<1)	0	0
易刺激性	0	0	0	1 (<1)	0	0
免疫系障害	0	0	0	1 (<1)	0	0
アナフィラキシー反応	0	0	0	1 (<1)	0	0
代謝および栄養障害	0	0	1 (<1)	0	0	0
高血糖	0	0	1 (<1)	0	0	0

MedDRA/J Ver. 14.0
Source: HZC112207 CSR Table 7.18

COPD の増悪

全体として COPD の増悪の発現頻度はプラセボ群で 10%であり、実薬群の 2～9%に比べ高かった。

肺炎

表 13 に治療期間中の肺炎の要約を示した。有害事象として記録された肺炎の発現頻度は、治験のいずれの投与群でも低かった。実薬群での発現頻度が 1%未満から 2%であったのに対し、プラセボ群では発現がみられなかった。有害事象として肺炎が報告された 12 例中 11 例で胸部 X 線検査が実施され、そのうち 10 例に浸潤が認められた。

有害事象として肺炎が報告された 12 例中 7 例が重篤とみなされたが、肺炎に関連する死亡例はなかった。

表 13　治療期間中の肺炎の要約（ITT）

	プラセボ群 (N = 205)	FF 100 群 (N = 204)	FF 200 群 (N = 203)	VI 25 群 (N = 203)	FF/VI 100/25 群 (N = 204)	FF/VI 200/25 群 (N = 205)
肺炎						
肺炎が有害事象として報告された被験者の総数	0	2 (<1)	3 (1)	2 (<1)	1 (<1)	4 (2)
肺炎が記録され胸部 X 線検査を受けた被験者	0	2[1] (<1)	3 (1)	2 (<1)	1 (<1)	3 (1)
胸部 X 線検査で浸潤が認められた被験者	0	1 (<1)	3 (1)	2 (<1)	1 (<1)	3 (1)
胸部 X 線検査で浸潤が認められなかった被験者	0	0	0	0	0	0
胸部 X 線検査で原因不明の浸潤が認められた被験者	0	0	0	0	0	0
胸部 X 線検査を受けなかった被験者	0	0	0	0	0	1 (<1)
肺炎が重篤な有害事象として記録された被験者	0	0	2 (<1)	2 (<1)	0	3 (1)
致死的な肺炎が記録された被験者	0	0	0	0	0	0

n (%)
1. プラセボ群で胸部 X 線検査を実施した被験者 1 例については、浸潤の有無・不明に関する情報が欠損していた。
注：ここでの胸部 X 線検査は、肺炎発症前 7 日以内または発症後 14 日以内に実施したものをいう。
Source: HZC112207 CSR Table 7.29

尿中コルチゾール

24 時間尿中コルチゾール排泄量の解析結果を表 14 に示す。実薬群はプラセボ群との間で統計学的に有意な差は認められなかった。FF/VI 100/25 µg 群と FF 100 µg 群間、FF/VI 200/25 µg 群と FF 200 µg 群間、さらに、各 FF/VI 群と VI 25 µg 群間でも統計学的な有意差は認められなかった。

表 14　24 時間尿中コルチゾール排泄量（nmol/24 時間）の統計解析（UC）

	プラセボ群 (N = 71)	FF 100 群 (N = 69)	FF 200 群 (N = 65)	VI 25 群 (N = 69)	FF/VI 100/25 群 (N = 61)	FF/VI 200/25 群 (N = 72)
投与 168 日目						
n	71	69	65	69	61	72
最小二乗幾何平均値	58.26	48.34	53.66	57.95	55.90	54.64
最小二乗幾何平均値の比率	0.98	0.81	0.90	0.98	0.94	0.92
プラセボ群との比較						
比率	―	0.83	0.92	0.99	0.96	0.94
95% CI	―	(0.64,1.07)	(0.71,1.19)	(0.77,1.28)	(0.74,1.25)	(0.73,1.21)
p 値	―	0.148	0.530	0.967	0.757	0.617
FF 100 群との比較						
比率	―	―	―	―	1.16	―
95% CI	―	―	―	―	(0.89,1.51)	―
p 値	―	―	―	―	0.279	―
FF 200 群との比較						
比率	―	―	―	―	―	1.02
95% CI	―	―	―	―	―	(0.79,1.32)
p 値	―	―	―	―	―	0.891
VI 25 群との比較						
比率	―	―	―	―	0.96	0.94
95% CI	―	―	―	―	(0.74,1.26)	(0.73,1.22)
p 値	―	―	―	―	0.789	0.651

注：解析には、治療、スクリーニング時の喫煙状況（層）、ベースライン値（前観察期間中の 24 時間の採取期間）の対数、および医療機関のグループといった共変量を含めた ANCOVA を用いた。
Source: HZC112207 CSR Table 7.63

臨床検査およびバイタルサインの評価

バイタルサインおよび臨床検査パラメータに治療と関連する明らかな変化はみられなかった。

口腔咽頭検査

治験中のいずれの時点でも、理学的検査所見に基づくカンジダ症の徴候が認められた割合は低く（いずれの投与群でも 8%以下）、FF 200 µg 群、FF/VI 100/25 µg 群および FF/VI 200/25 µg 群でカンジダ症の徴候が認められた割合は、プラセボ群、FF 100 µg 群および VI 25 µg 群より高かった。

ECG およびホルターモニタリング

ECG および 24 時間ホルター心電図の評価結果から、いずれの投与群でも心拍数に軽微な変化がみられたが、ホルター心電図による評価結果では、実薬群での心律動異常の発現頻度がプラセボ投与よりも高くなる所見は認められなかった。これらの心電図の評価結果から治療群または投与量の違いによる影響は認められなかった。

PK／PD：

本治験では、実薬を投与した被験者を対象に VI および FF の PK を評価した。VI（25 μg）または FF/VI（100/25 μg または 200/25 μg）のいずれの投与にもかかわらず、血漿中 VI 濃度はおおむね低く［試料採取時間ごとの濃度（中央値）：47 pg/mL 以下］、投与群および投与期間（投与 84 または 168 日目）にかかわらず、いずれも同程度であった。また、FF の曝露量も低かった。試料採取時間ごとの濃度（中央値）は 24 pg/mL 以下であり、いずれの試料採取日（投与 84 および 168 日目）でも、FF 100 μg 群と FF/VI 100/25 μg 群および FF 200 μg 群と FF/VI 200/25 μg 群で同程度であった。VI および FF のトラフ濃度（投与 24 時間後）はほとんどの被験者で定量下限（10 pg/mL）未満であった。

COPD 患者に FF/VI および各成分（FF および VI）を投与したときの FF および VI の PK は本治験および COPD を対象とした他の治験から得られたスパースサンプリングによる濃度－時間データの母集団 PK 解析で評価する。

低カリウム血症および高血糖症は β_2 刺激薬およびステロイド薬（高血糖のみ）による全身性作用として報告されており、一般的に全身での曝露と関連する。本治験での PD 評価では 24 週間の投与期間中の血糖およびカリウムに投与の影響はみられなかった。

結論：

FF/VI 100/25 μg および 200/25 μg の投与は COPD 患者においてプラセボ投与と比較して、肺機能を顕著に改善することが示された。両用量の FF/VI 投与および VI 25 μg 単独投与の結果から、1 回の投与でも速やかに気管支を拡張させるという点から、配合剤の効果に VI の寄与が確認された。また、作用発現時間（中央値）は 16～17 分であり、気管支拡張作用は 6 ヵ月間の投与期間中持続することが確認された。また、FEV_1 トラフ値の結果より、FF/VI 配合剤の肺機能改善効果に対する FF の寄与は証明されなかったが、FF/VI 配合剤の QD 投与の薬剤としての有効性が裏付けられた。さらに、安全性の結果から、6 ヵ月間の治療期間にわたり FF、VI および FF/VI を投与した際の忍容性は良好であった。

報告書の日付：

[redacted]年[redacted]月

HZC112207 試験　症例の叙述

重篤な有害事象

本項に記載した重篤な有害事象に関する叙述と、他項における安全性に関する表との間に軽微な相違が認められる場合がある。この相違は、二つのデータベース（すなわち、本項の叙述については安全性データベース、他項の安全性に関する表については臨床試験データベース）に異なる目的で収集されたデータを基にそれぞれ作成されているためであり、また、データが収集された時期も異なるためである。ただし、これらに本質的に重要な相違は含まれず、重篤な有害事象の全体的な臨床上の意義や理解に影響を及ぼすものではないとみなす。

治験薬と関連があると判断された重篤な有害事象について簡単に叙述する。

治験実施計画書番号	HZC112207
治験責任医師番号	070712
被験者番号	153007
治験割付けコード	20507
安全性データベース管理番号	Z0006493A
投与群	プラセボ群
重篤な有害事象	慢性閉塞性肺疾患

72 歳男性被験者は、COPD 治療のための盲検試験に参加した。被験者は 2010 年 7 月 27 日から 2010 年 11 月 11 日までプラセボを 1 日 1 回連日投与された。

2010 年 11 月 11 日（治験薬投与開始 107 日後）、被験者はグレード 3 または重篤な COPD の増悪を発現した。被験者は入院した。被験者は重度の呼吸困難も併発した。聴診にて、全肺野で呼気時に乾性ラ音が確認された。バイタルサインについては、血圧 140/80 mmHg、脈拍数 74、体温正常、律動的心音を確認した。白血球数は 10.1（単位不明、正常範囲：4～9）であった。被験者はプレドニゾロン、酸素、フェノテロール・イプラトロピウム臭化物、アンブロキソール塩酸塩、アンピシリン・スルバクタムおよびアミノフィリンによる治療を受けた。プラセボ投与は 2010 年 11 月 11 日に中止され、被験者は治験から脱落した。2010 年 11 月 23 日に事象は回復した。

治験担当医師は、治験薬が COPD の増悪を引き起こした合理的可能性はあると判断した。

診断検査：

2010 年 11 月 12 日に実施した胸部 X 線検査では COPD の所見であるびまん性肺硬化症が認められた。2010 年 11 月 16 日の一秒努力呼気量（FEV1）は 50%、一秒率（FEV1/FVC）は 49%であった。

治験担当医師の報告：

被験者は 9 回目の来院日の早朝に受診し、帰宅した。しかし、歩行中に呼吸困難の増悪に気付き、再来院して治験担当医師の診察を受けた。聴診で乾性ラ音が認められた。全肺野で呼気時に微かな乾性ラ音がみられた。動脈圧 140/80、脈拍数 74、律動的心音、正常体温であった。被験者の状態は、治験担当医師により重篤な有害事象（COPD の増悪）と判断された。重篤な有害事象のために被験者は入院し、プレドニゾロンの全身投与および酸素療法を行った。

SAE 報告様式（eCRF、ECG／ホルター心電図データ、臨床検査データ等）以外の情報源から得た追加情報：

スクリーニング時、冠動脈疾患、高血圧および脳血管発作が合併症として報告された。既往症の報告はなかった。報告によると、被験者はスクリーニング前 12 ヵ月間に入院を要する COPD の増悪を 1 回経験していた。動脈性高血圧治療のためにロサルタンカリウム、ベラパミルおよびアムロジピンを併用していた。

8回目の来院時（2010年10月19日）の投与前の心電図測定中、時折、2連発までの心室性期外収縮が検出されていた。この所見は2010年10月19日に発現および消失した有害事象として報告されていた。

治験依頼者の見解：

本被験者はプラセボ投与群に組み入れられており、本剤は投与されていない。したがって、COPDの増悪と本剤との関連性はないと考える。

治験実施計画書番号	HZC112207
治験責任医師番号	069198
被験者番号	145019
治験割付けコード	20289
安全性データベース管理番号	Z0004477B
投与群	FF 200 群
重篤な有害事象	心房細動

73 歳男性被験者は、COPD 治療のための盲検試験に参加した。被験者は 2010 年 5 月 12 日から 2010 年 5 月 26 日まで前観察期間に組み入れられ、2010 年 5 月 26 日から 2010 年 6 月 4 日まで FF 200 µg の連日投与を受けた。

被験者の既往歴は徐脈および左房拡大であった。事象発現時の合併症は冠動脈疾患および高血圧であった。併用薬はテルミサルタン、メトプロロール、アムロジピンおよびヒドロクロロチアジドであった。

2010 年 5 月 28 日に、被験者は高血圧の増悪を発現し、ヒドロクロロチアジドによる治療を受けた。2010 年 5 月 29 日および 2010 年 5 月 30 日に被験者の血圧をモニタリングしたところ、血圧モニタリング中、心拍数は 140 であった。

2010 年 5 月 29 日（治験薬投与開始 3 日後）に、被験者はグレード 3 または重度の心室応答頻度の高い発作性心房細動を発現した。被験者は入院したが、無症候性であった。被験者はジルチアゼム塩酸塩、ワルファリンナトリウム、ジゴキシンおよび酸化マグネシウムによる治療を受けた。2010 年 6 月 4 日に、治験薬投与を中止し、被験者は治験から脱落した。2010 年 6 月 2 日に事象は回復し、被験者は退院した。治験担当医師は、治験薬が心室応答頻度の高い発作性心房細動を引き起こした合理的可能性はあると判断した。

診断検査：

心電図から心房細動が確認された。アデノシン核ストレステストを行ったところ、心尖部下壁の虚血および中隔運動低下が認められた。2D エコーも実施したところ、左房拡大、大動脈硬化症および三尖弁逆流が認められた。胸部 X 線像は正常であった。

治験担当医師の報告：

2010 年 5 月 28 日に、被験者は高血圧の増悪を認めたため、かかりつけ医に電話した。被験者は、これまでの降圧剤に加えて、ヒドロクロロチアジド投与を開始した。2010 年 5 月 29 日および 2010 年 5 月 30 日に、血圧モニタリング中の心拍数は 140 台であった。被験者に症状はみられなかった。2010 年 5 月 30 日に、被験者は救急外来を受診し、そこで心房細動と診断され、入院となった。被験者は薬物療法を受け、その後、洞調律に戻った。2010 年 6 月 2 日に、被験者は安定した状態で退院した。2010 年 6 月 8 日に他院からの記録を受け取った。報告すべきその他の情報はない。SAE 報告様式の検査欄に処置および検査の情報が記録されている。

SAE 報告様式（eCRF、ECG／ホルター心電図データ、臨床検査データ等）以外の情報源から得た追加情報：

ST 波および T 波異常（2010 年 5 月 30 日～6 月 7 日）および洞性頻脈（2010 年 6 月 2 日）も重篤でない有害事象として報告されていた。

治験実施計画書に従い、スクリーニングまたは治療期間中に心室応答頻度の高い（＞100 bpm）発作性心房細動、洞性頻脈（≧110 bpm）または ST-T 波異常（非特異的変化は例外とする）を発現した被験者は治験を中止しなければならなかった。

スクリーニング来院時：

- 高コレステロール血症が合併症として報告されていた。
- 被験者は 50 箱／年の喫煙歴（1981 年に禁煙）があると報告されていた。

併用薬には、冠動脈疾患治療のためのクロピドグレル二硫酸塩およびアセチルサリチル酸、高脂血症治療のためのロスバスタチンカルシウム、胃食道逆流症治療のためのエソメプラゾール（2010 年 5 月 30 日まで）およびパントプラゾール（2010 年 5 月 30 日～2010 年 6 月 2 日）、前立腺肥大症治療のためのデュタステリドおよびタムスロシン、ならびに血栓予防のためのエノキサパリン（2010 年 5 月 30 日～2010 年 6 月 2 日）があった。

ST 波および T 波異常（2010 年 5 月 30 日～2010 年 6 月 7 日）および洞性頻脈（2010 年 6 月 2 日）が重篤でない有害事象として報告されていた。

治験依頼者の見解：

交絡因子として被験者の既往歴および併用薬が挙げられることから、心房細動と本剤との関連性は「関連なし」に分類されると考える。

治験実施計画書番号	HZC112207
治験責任医師番号	069228
被験者番号	146808
治験割付けコード	10013
安全性データベース管理番号	Z0002592A
投与群	FF 200 群
重篤な有害事象	肺炎

41 歳女性被験者は、COPD 治療のための盲検試験に参加した。被験者は 2009 年 11 月 23 日から FF 200 µg の連日投与を受けた。

2009 年 11 月 27 日（治験薬投与開始 4 日後）に、被験者は中等度の市中感染性肺炎を発現した。被験者は入院した。胸部 X 線検査から、右肺門部および右肺中葉に顕著な浸潤影があることが明らかになった。胸部 CT 検査では、縦隔および腋窩アデノパシーを伴う右肺中葉の高密度浸潤影が認められた。2009 年 11 月 28 日に測定した白血球数は 28.58 k/mm3（正常範囲 4.3～10）であった。

被験者はセフトリアキソンナトリウム、アジスロマイシン、シプロフロキサシン塩酸塩による治療を受けた。治験薬投与は中止され、被験者は治験から脱落した。事象は 2009 年 12 月 9 日に回復した。治験担当医師は、治験薬が市中感染肺炎を引き起こした合理的可能性はあると判断した。

2010 年 1 月 13 日に入手した追加情報：

被験者には、直近 2 年間に肺炎の既往はなく、また直近 1 週間～10 日間に上気道感染を示す者との接触もなく、事象発現の直近に旅行もしていなかった。被験者は治験開始前に吸入ステロイド療法を受けたことはなく、治験担当医師は併用薬のインスリンアスパルトを中止していた。治験担当医師は、スクリーニング時の白血球数は正常であったことを確認した。被験者は、咳嗽により増悪する深吸気時胸痛を伴う連続的な咳嗽を発現した。被験者は 2009 年 11 月 27 日に症状を認め始め、2009 年 11 月 28 日に入院した。

2010 年 1 月 22 日に入手した追加情報：

治験担当医師は吸入ステロイドの使用は肺炎のリスクを増加させる可能性があり、市中感染性肺炎の原因は、治験参加以外にはあり得ないと確認した。

2010 年 2 月 24 日に入手した追加情報：

2009 年 11 月 28 日に被験者は入院した。

治験担当医師の報告：

2009 年 11 月 28 日に、被験者は急性肺炎のために入院した。

SAE 報告様式（eCRF、ECG／ホルター心電図データ、臨床検査データ等）以外の情報源から得た追加情報：

スクリーニング時、合併症として高血圧および糖尿病が報告されていた。既往歴の報告はなかった。被験者は喫煙者（生涯喫煙量 10 pack-year）であった。

併用薬は、双極性障害治療のためのアリピプラゾールおよび背部痛治療のためのオキシコドン・アセトアミノフェンおよびカリソプロドールであった。

治験依頼者の見解：

市中感染性肺炎は原疾患（COPD）に起因するものと考える。したがって、市中感染性肺炎と本剤との関連性は「関連なし」に分類されると考える。

治験実施計画書番号	HZC112207
治験責任医師番号	070714
被験者番号	153029
治験割付けコード	20448
安全性データベース管理番号	Z0005057A
投与群	VI 25 群
重篤な有害事象	慢性閉塞性肺疾患

71 歳男性被験者は、COPD 治療のための盲検試験に参加した。被験者は 2010 年 6 月 29 日から 2010 年 7 月 13 日まで前観察期間に組み入れられ、2010 年 7 月 13 日から VI 25 µg の連日投与を受けた。

2010 年 7 月 26 日（治験薬投与開始 13 日後）に、被験者はグレード 3 または重度の COPD の増悪を発現した。被験者は入院した。被験者は、呼吸困難増悪、痰を伴う咳嗽およびガチョウのような呼吸も発現した。被験者はセフトリアキソン、フェノテロール・イプラトロピウム臭化物水和物、デキサメタゾンおよびアンブロキソールによる治療を受けた。治験薬投与は中止され、被験者は治験から脱落した。事象は 2010 年 8 月 10 日に回復した。治験担当医師は、治験薬が COPD の増悪を引き起こした合理的可能性はあると判断した。

治験担当医師の報告：

被験者は投与最終日に臨床的悪化（呼吸困難増悪、痰を伴う咳嗽およびガチョウのような呼吸）が発現した。被験者は 2010 年 7 月 26 日午後 11 時 30 分に救急を呼び、7 月 27 日午前 0 時 45 分に重度の COPD の増悪のために入院した。セフトリアキソン、デキサメタゾン、フェノテロール・イプラトロピウム臭化物水和物およびアンブロキソールによる治療を受けた。

SAE 報告様式（eCRF、ECG／ホルター心電図データ、臨床検査データ等）以外の情報源から得た追加情報：

スクリーニング時、合併症として冠動脈疾患、高血圧および白内障が報告されていた。既往症の報告はなかった。報告によると、被験者はスクリーニング前 12 ヵ月間に入院を要する COPD の増悪を 1 回経験していた。

併用薬には、高血圧治療のためのベラパミルおよびリシノプリルがあった。

COPD の増悪報告様式によると、COPD が増悪した理由は不明として報告された。

COPD の増悪はプレドニゾロンでも治療された。

治験依頼者の見解：

COPD の増悪は原疾患（COPD）に起因するものと考える。したがって、COPD の増悪と本剤との関連性は「関連なし」に分類されると考える。

治験実施計画書番号	HZC112207
治験責任医師番号	070712
被験者番号	153003
治験割付けコード	10545
安全性データベース管理番号	Z0006714A
投与群	FF + VI 100/25 群
重篤な有害事象	慢性閉塞性肺疾患

53 歳男性被験者は、COPD 治療のための盲検試験に参加した。被験者は 2010 年 7 月 21 日から 2010 年 11 月 25 日まで FF/VI 100/25 μg の連日投与を受けた。

2010 年 11 月 25 日（治験薬投与開始 127 日後）に、被験者はグレード 3 または重度の COPD の増悪を発現し、重度の呼吸困難も併発した。被験者は入院した。治験薬投与は 2010 年 11 月 25 日に中止し、被験者は治験から脱落した。被験者は、アンピシリン・スルバクタム、プレドニゾロン、アンブロキソール塩酸塩、ブデソニド、フェノテロール・イプラトロピウム臭化物水和物およびアミノフィリンによる治療を受けた。事象は 2010 年 12 月 10 日に回復した。治験担当医師は、治験薬が COPD の増悪を引き起こした合理的可能性はあると判断した。

2011 年 3 月 23 日に入手した追加情報：

胸部 X 線検査で肺硬化症が認められ、スパイロメータでは FEV1 26%、FEV1/FVC 34%であった。

2011 年 3 月 31 日に入手した追加情報：

肺硬化症は COPD によるものであった。

治験担当医師の報告：

2010 年 11 月 25 日 14 時 20 分に被験者から治験責任医師に電話があった。被験者は重度の呼吸困難のため、近医の外来を受診したと報告した。その近医による情報では、被験者は COPD の増悪と診断されて他院に緊急入院し、抗生物質および全身性ホルモン剤で治療された。

発現日は 2010 年 11 月 25 日であった。

治験担当医師は今回の重篤な有害事象は治験薬投与と関連すると考えている。

被験者は COPD の増悪によって緊急入院し、抗生物質および全身性ホルモン剤で治療された。被験者は 2010 年 11 月 25 日に入院した。

SAE 報告様式（eCRF、ECG／ホルター心電図データ、臨床検査データ等）以外の情報源から得た追加情報：

被験者は喫煙者（生涯喫煙量 44 pack-year）であった。スクリーニング時、既往歴の報告はなかった。報告によると、被験者はスクリーニング前 12 ヵ月間に入院を要する COPD の増悪を 1 回経験していた。

この重篤な有害事象について、COPD の増悪の主な原因は「その他」と報告された。

治験依頼者の見解：

COPD の増悪は原疾患（COPD）に起因するものと考える。したがって、COPD の増悪と本剤との関連性は「関連なし」に分類されると考える。

治験実施計画書番号	HZC112207
治験責任医師番号	075130
被験者番号	156019
治験割付けコード	10492
安全性データベース管理番号	Z0005058A
投与群	FF + VI 100/25 群
重篤な有害事象	慢性閉塞性肺疾患

71 歳男性被験者は、COPD 治療のための盲検試験に参加した。被験者は 6 月 25 日から 2010 年 7 月 9 日まで前観察期間に組み入れられ、2010 年 7 月 9 日から FF+VI 25 µg の連日投与を受けた。事象発現時の併用薬には感冒薬があった。

2010 年 7 月 19 日（治験薬投与開始 10 日後）に、被験者はグレード 3 または重度の COPD の増悪を発現し、被験者は入院した。悪寒、発熱（38～39 度）および呼吸困難を併発した。胸部 X 線検査で浸潤影は認められなかった。喀痰培養でインフルエンザ菌 3+が検出された。COPD の急性増悪は細菌による気道感染が原因であると報告された。治験担当医師は、被験者はインフルエンザを発現しておらず、重篤な有害事象には該当しないと報告した。被験者はチオトロピウム、ツロブテロール塩酸塩、コハク酸メチルプレドニゾロンナトリウム、プレドニゾロン、セフトリアキソン、硫酸サルブタモール、デキストロメトルファンおよびテオフィリンの投与ならびに酸素吸入による治療を受けた。2010 年 7 月 22 日に治験薬投与は中止され、被験者は治験から脱落した。事象は 2010 年 8 月 7 日に回復し、被験者は退院した。治験担当医師は、治験薬が COPD の増悪を引き起こした合理的可能性はあると判断した。

診断検査（2010 年 7 月 27 日の検査結果）：

白血球数：10730/µL（正常値範囲 3500～9700）。CRP：0.34 mg/dL（正常値範囲：0～0.30）。喀痰培養：インフルエンザ菌 3+。胸部 X 線検査：陰性。

治験担当医師の報告：

2010 年 7 月 9 日、被験者は治験薬投与を開始した。2010 年 7 月 19 日、悪寒および 38～39 度の発熱を発現し、被験者は一般医薬品の感冒薬を服用した。呼吸困難が認められた。2010 年 7 月 23 日の 5 回目の来院時、被験者に呼吸困難がみられた。血液検査からウイルス感染による COPD の急性増悪と診断されたが、胸部 X 線検査で浸潤影は認められなかった。被験者は治験から脱落し、治験薬は回収された。2010 年 7 月 24 日の夜に、呼吸困難は増悪し、2010 年 7 月 27 日朝に被験者は救急車で病院に搬送された。喀痰検査（喀痰塗抹検査および培養検査）から細菌性気道感染が疑われ、被験者は治療のため入院した。喀痰培養でインフルエンザ菌 3+が検出された。細菌性気道感染による COPD の急性増悪に対する治療が必要となった。ステロイド吸入は気道感染を増加させることが報告されており、被験者がステロイドが含まれる投与群に割り付けられている場合は気道感染を発現する可能性がある。したがって、本事象と治験薬との関連性を否定できなかった。被験者の呼吸状態は安定し、動脈血酸素分圧は室内気で 70 Torr であったが、被験者の要望があったため、被験者に在宅酸

素療法（HOT）を行った。治療後、2010 年 8 月 7 日に被験者は退院した。臨床症状は改善し、被験者の状態は通常の状態と同程度に回復したと判断した。

SAE 報告様式（eCRF、ECG／ホルター心電図データ、臨床検査データ等）以外の情報源から得た追加情報：

被験者は喫煙者（生涯喫煙量 50 pack-year）であった。

本事象発現中、被験者は 2010 年 6 月 17 日から 2010 年 7 月 22 日まで COPD 治療のために臭化イプラトロピウムで治療され、「栄養補給」治療のために 2010 年 7 月 28 日から 30 日に総合ビタミン剤で治療された。

この COPD の増悪の主な原因は、下気道感染と報告された。

治験依頼者の見解：

COPD の増悪は原疾患（COPD）に起因するものと考える。したがって、COPD の増悪と本剤との関連性は「関連なし」に分類されると考える。

治験実施計画書番号	HZC112207
治験責任医師番号	070712
被験者番号	152998
治験割付けコード	10511
安全性データベース管理番号	Z0006224A
投与群	FF + VI 100/25 群
重篤な有害事象	慢性閉塞性肺疾患

61 歳男性被験者は、COPD 治療のための盲検試験に参加した。被験者は 2010 年 6 月 30 日から 2010 年 7 月 15 日まで前観察期間に組み入れられ、2010 年 7 月 15 日から FF+VI 25 µg の連日投与を受けた。

2010 年 10 月 22 日（治験薬投与開始 99 日後）に、被験者はグレード 3 または重度の COPD の増悪を発現した。被験者は「臨床的に重要な状態（つまり治療介入を必要とする状態）」であった。被験者は膿性痰を伴う咳嗽も発現し、意識はあったが、安静時に息切れ（22 回／分）がみられ、脈拍は 88 回／分であった。心音は正常であったが、肺ではかなりの乾性ラ音が聴取された。抗生物質および全身性ホルモン剤（アンピシリン・スルバクタム、プレドニゾロン、アンブロキソール塩酸塩、ブデソニドおよびフェノテロール・イプラトロピウム臭化物水和物の投与ならびに酸素吸入）による治療を行った。治験薬投与は中止され、被験者は治験から脱落した。事象は本報告時には未回復であった。治験担当医師は、治験薬が COPD の増悪を引き起こした合理的可能性はあると判断した。

2010 年 10 月 29 日に入手した追加情報：

本事象は 2010 年 11 月 11 日に回復した。治験担当医師は併用薬／治療薬および臨床検査データの情報を修正した：プレドニゾロン、アンブロキソール塩酸塩およびブデゾニドの投与ならびに酸素吸入は被疑薬として報告された。フェノテロール・イプラトロピウム臭化物水和物、アミノフィリン、チオトロピウムおよびアンブロキソール塩酸塩は併用薬として報告された。

2010 年 12 月 4 日に入手した追加情報：

プレドニゾロン、アンブロキソール塩酸塩、ブデソニド、酸素吸入、フェノテロール・イプラトロピウム臭化物水和物、アミノフィリンおよびチオトロピウムはすべて重篤な有害事象の治療薬と確認された。

2010 年 12 月 7 日に入手した追加情報：

治験担当医師は、重篤性基準を「臨床的に重要な状態（つまり治療介入を必要とする状態）」から「治療のための入院または入院期間の延長が必要であるもの」に変更した。治験担当医師は、本事象は治験薬に関連すると判定した理由を「治験薬投与前には COPD の増悪はみられなかったため」であると追認した。

診断検査：

2010 年 10 月 23 日に実施した胸部 X 線検査：肺野は鮮明。肺根の拡張なし。横隔膜の位置は正常。シルエットサインはフリーエア。心拡張なし。

治験担当医師の報告：

2010 年 10 月 22 日、頻回の息切れが発現し、8 回目の来院時から 2 週間に 200 回分の硫酸サルブタモールをすべて使用した。硫酸サルブタモールを受け取る必要があったため、被験者は予定されていなかったが来院した。膿性痰を伴う咳嗽の発現が顕著であったが、体温は正常であった。検査したところ、患者には意識があり、安静時に息切れ（22 回／分）がみられ、脈拍は 88 回／分であった。心音は規則正しかったが、肺ではかなりの乾性ラ音が聴取された。胃部に硬化はみられず、痛みもなかった。診断：COPD の増悪。COPD の増悪発現日：2010 年 10 月 22 日。治験担当医師は、被験者の硫酸サルブタモールの使用頻度は、治験開始時は事象発現時よりも少なかったことから、この重篤な有害事象は治験薬投与と関連があると判断した。そのために、被験者は COPD の増悪のために入院し、抗生物質およびと全身性ホルモン剤の投与が必要であると指示された。

SAE 報告様式（eCRF、ECG／ホルター心電図データ、臨床検査データ等）以外の情報源から得た追加情報：

被験者は喫煙者（生涯喫煙量 45 pack-year）であった。スクリーニング時、合併症として高血圧が報告されていた。既往症の報告はなかった。

併用薬には、動脈性高血圧治療のためのエナラプリルおよびレセルピン・ジヒドララジンがあった。

COPD の増悪の主な原因は、「その他」と報告された。

治験依頼者の見解：

COPD の増悪は原疾患（COPD）に起因するものと考える。したがって、COPD の増悪と本剤との関連性は「関連なし」に分類されると考える。

治験実施計画書番号	HZC112207
治験責任医師番号	070885
被験者番号	152372
治験割付けコード	10288
安全性データベース管理番号	Z0005157A
投与群	FF + VI 100/25 群
重篤な有害事象	肺炎

55 歳男性被験者は、COPD 治療のための盲検試験に参加した。被験者は 2010 年 4 月 28 日から 2010 年 5 月 12 日まで前観察期間に組み入れられ、2010 年 5 月 12 日から 2010 年 7 月 7 日まで FF+VI 25 µg の連日投与を受けた。

被験者には関連の既往歴はなかった。併用薬にはニフェジピンおよびメトプロロール酒石酸塩があった。

2010 年 8 月 3 日（治験薬投与開始 83 日後）に、被験者はグレード 2 または中等度の肺炎を発現した。被験者は入院した。被験者はセフトリアキソンおよびクラリスロマイシンによる治療を受けた。2010 年 8 月 3 日に治験薬投与を中止し、被験者の治験から脱落した。2010 年 8 月 17 日に本事象は回復した。治験担当医師は、治験薬が肺炎を引き起こした合理的可能性はあると判断した。

診断検査：

胸部 X 線検査で左肺下葉に浸潤影が認められた。

2010 年 8 月 11 日に入手した追加情報：

被験者が肺炎を発現する他の危険要因はみられなかった。

2010 年 8 月 3 日に実施した検査結果で、空腹時血糖値 16.8 mmol/L（正常値範囲：3.9～6.9）、好中球数 29.5 GI/L（正常値範囲：1.8-8）および白血球数 30.1 GI/L（正常値範囲：3.8～10.8）であった。2010 年 8 月 10 日には、好中球数は 7.18 GI/L まで減少し、白血球数は 10.12 GI/L まで減少した。

2010 年 4 月 28 日の 1 回目の来院時に前観察期間の投与を開始した。前観察期間の投与は 2 回目の来院時（2010 年 5 月 12 日）に中止した。2 回目の来院時（2010 年 5 月 12 日）に盲検薬投与を開始した。盲検薬投与の中止日は 2010 年 8 月 2 日であった。

抗生物質の投与によって事象はわずかに軽快した。

2010 年 8 月 17 日に入手した追加情報：

2010 年 8 月 17 日に抗生物質の投与は中止され、生物学的検査および胸部 X 線検査を継続した。

治験担当医師の報告：

被験者は呼吸困難の増悪および発熱を伴わない痰排出を発現した。

SAE 報告様式（eCRF、ECG／ホルター心電図データ、臨床検査データ等）以外の情報源から得た追加情報：

被験者は喫煙者（生涯喫煙量 40 pack-year）であった。スクリーニング時、合併症として高血圧が報告されていた。その他の合併症および既往症の報告はなかった。

COPD の増悪の主な原因は「その他」と報告された。

治験依頼者の見解：

COPD の増悪は原疾患（COPD）に起因するものと考える。したがって、COPD の増悪と本剤との関連性は「関連なし」に分類されると考える。

表HZC112207-1 すべての有害事象（治療期間）（ITT）

	すべての有害事象					
System Organ Class Preferred Term	プラセボ OD群 (N=205)	FF 100 OD群 (N=204)	FF 200 OD群 (N=203)	VI 25 OD群 (N=203)	FF/VI 100/25 OD群 (N=204)	FF/VI 200/25 OD群 (N=205)
有害事象発現例数	96 (47%)	78 (38%)	96 (47%)	85 (42%)	92 (45%)	93 (45%)
感染症および寄生虫症	45 (22%)	45 (22%)	54 (27%)	40 (20%)	45 (22%)	44 (21%)
鼻咽頭炎	17 (8%)	14 (7%)	20 (10%)	19 (9%)	13 (6%)	13 (6%)
上気道感染	5 (2%)	3 (1%)	5 (2%)	9 (4%)	8 (4%)	7 (3%)
口腔カンジダ症	2 (<1%)	5 (2%)	5 (2%)	2 (<1%)	8 (4%)	4 (2%)
中咽頭カンジダ症	3 (1%)	0	7 (3%)	1 (<1%)	3 (1%)	4 (2%)
鼻炎	3 (1%)	4 (2%)	3 (1%)	4 (2%)	1 (<1%)	1 (<1%)
下気道感染	4 (2%)	2 (<1%)	2 (<1%)	3 (1%)	1 (<1%)	1 (<1%)
副鼻腔炎	1 (<1%)	2 (<1%)	1 (<1%)	4 (2%)	3 (1%)	2 (<1%)
気管支炎	3 (1%)	1 (<1%)	3 (1%)	1 (<1%)	3 (1%)	1 (<1%)
インフルエンザ	1 (<1%)	2 (<1%)	3 (1%)	1 (<1%)	2 (<1%)	2 (<1%)
肺炎	0	2 (<1%)	3 (1%)	2 (<1%)	0	4 (2%)
ウイルス性上気道感染	2 (<1%)	1 (<1%)	2 (<1%)	1 (<1%)	2 (<1%)	1 (<1%)
咽頭炎	1 (<1%)	0	3 (1%)	1 (<1%)	1 (<1%)	2 (<1%)
尿路感染	1 (<1%)	3 (1%)	1 (<1%)	2 (<1%)	0	0
歯膿瘍	1 (<1%)	3 (1%)	1 (<1%)	0	0	0
膀胱炎	0	0	2 (<1%)	0	2 (<1%)	0
急性副鼻腔炎	0	0	0	0	1 (<1%)	2 (<1%)
ウイルス性胃腸炎	0	1 (<1%)	1 (<1%)	0	1 (<1%)	0
感染による慢性閉塞性気道疾患の増悪	1 (<1%)	0	1 (<1%)	1 (<1%)	0	0
喉頭炎	0	0	0	1 (<1%)	1 (<1%)	1 (<1%)

n (%)
事象名: MedDRA/J Ver.14.0
評価期間：治療期間
Source: HZC112207 CSR Table 7.05
Population: Intent-to-Treat
[redacted]

表HZC112207-1 すべての有害事象（治療期間）（ITT）

	すべての有害事象					
System Organ Class Preferred Term	プラセボ OD群 (N=205)	FF 100 OD群 (N=204)	FF 200 OD群 (N=203)	VI 25 OD群 (N=203)	FF/VI 100/25 OD群 (N=204)	FF/VI 200/25 OD群 (N=205)
気管気管支炎	0	2 (<1%)	0	0	1 (<1%)	0
虫垂炎	0	0	0	0	1 (<1%)	1 (<1%)
カンジダ症	0	0	1 (<1%)	0	0	1 (<1%)
耳感染	0	0	1 (<1%)	0	1 (<1%)	0
麦粒腫	0	2 (<1%)	0	0	0	0
歯髄炎	0	0	0	0	1 (<1%)	1 (<1%)
呼吸器モニリア症	0	1 (<1%)	1 (<1%)	0	0	0
敗血症	0	1 (<1%)	0	1 (<1%)	0	0
歯感染	1 (<1%)	0	1 (<1%)	0	0	0
蜂巣炎	1 (<1%)	0	0	0	0	0
慢性副鼻腔炎	0	0	1 (<1%)	0	0	0
憩室炎	0	0	0	1 (<1%)	0	0
せつ	1 (<1%)	0	0	0	0	0
細菌性消化管感染	0	1 (<1%)	0	0	0	0
消化管感染	0	0	0	0	0	1 (<1%)
真菌性性器感染	0	0	1 (<1%)	0	0	0
歯肉感染	0	0	0	0	1 (<1%)	0
ヘルペスウイルス感染	0	1 (<1%)	0	0	0	0
帯状疱疹	0	0	0	0	1 (<1%)	0
感染性皮脂嚢腫	0	1 (<1%)	0	0	0	0
迷路炎	0	0	0	0	1 (<1%)	0

n (%)
事象名: MedDRA/J Ver.14.0
評価期間：治療期間
Source: HZC112207 CSR Table 7.05
Population: Intent-to-Treat
[redacted]

表HZC112207-1 すべての有害事象（治療期間）（ITT）

	すべての有害事象					
System Organ Class Preferred Term	プラセボ OD群 (N=205)	FF 100 OD群 (N=204)	FF 200 OD群 (N=203)	VI 25 OD群 (N=203)	FF/VI 100/25 OD群 (N=204)	FF/VI 200/25 OD群 (N=205)
大葉性肺炎	0	0	0	0	1 (<1%)	0
ウイルス性下気道感染	0	1 (<1%)	0	0	0	0
鼻膿瘍	0	0	1 (<1%)	0	0	0
口腔ヘルペス	0	0	1 (<1%)	0	0	0
中耳炎	1 (<1%)	0	0	0	0	0
爪囲炎	0	0	0	1 (<1%)	0	0
レンサ球菌性咽頭炎	0	1 (<1%)	0	0	0	0
前立腺感染	0	0	1 (<1%)	0	0	0
偽膜性大腸炎	0	1 (<1%)	0	0	0	0
唾液腺炎	0	0	0	1 (<1%)	0	0
白癬感染	0	0	1 (<1%)	0	0	0
足部白癬	0	0	0	0	1 (<1%)	0
癜風	1 (<1%)	0	0	0	0	0
ウイルス性咽頭炎	0	1 (<1%)	0	0	0	0
神経系障害	21 (10%)	16 (8%)	17 (8%)	24 (12%)	19 (9%)	20 (10%)
頭痛	15 (7%)	13 (6%)	11 (5%)	20 (10%)	11 (5%)	15 (7%)
浮動性めまい	2 (<1%)	2 (<1%)	0	2 (<1%)	1 (<1%)	1 (<1%)
坐骨神経痛	1 (<1%)	0	0	2 (<1%)	2 (<1%)	0
片頭痛	0	0	0	1 (<1%)	1 (<1%)	1 (<1%)
失神	1 (<1%)	0	2 (<1%)	0	0	0
頚腕症候群	1 (<1%)	0	0	0	0	1 (<1%)

n (%)
事象名: MedDRA/J Ver.14.0
評価期間：治療期間
Source: HZC112207 CSR Table 7.05
Population: Intent-to-Treat
[redacted]

表HZC112207-1 すべての有害事象（治療期間）（ITT）

	すべての有害事象					
System Organ Class Preferred Term	プラセボ OD群 (N=205)	FF 100 OD群 (N=204)	FF 200 OD群 (N=203)	VI 25 OD群 (N=203)	FF/VI 100/25 OD群 (N=204)	FF/VI 200/25 OD群 (N=205)
肋間神経痛	0	0	0	0	0	2 (<1%)
振戦	1 (<1%)	0	0	0	1 (<1%)	0
運動失調	1 (<1%)	0	0	0	0	0
灼熱感	0	0	0	1 (<1%)	0	0
脳梗塞	0	0	0	0	0	1 (<1%)
脳血管発作	0	0	0	0	1 (<1%)	0
局在性痙攣	0	0	1 (<1%)	0	0	0
味覚異常	0	0	1 (<1%)	0	0	0
意識消失	0	0	0	1 (<1%)	0	0
神経痛	0	0	0	0	1 (<1%)	0
末梢性ニューロパチー	0	0	0	0	0	1 (<1%)
腓骨神経麻痺	0	0	0	0	1 (<1%)	0
幻痛	1 (<1%)	0	0	0	0	0
副鼻腔炎に伴う頭痛	0	0	1 (<1%)	0	0	0
血栓性脳卒中	0	0	0	0	1 (<1%)	0
一過性脳虚血発作	0	1 (<1%)	0	0	0	0
視野欠損	0	0	1 (<1%)	0	0	0
心臓障害	22 (11%)	14 (7%)	16 (8%)	10 (5%)	15 (7%)	10 (5%)
心室性期外収縮	2 (<1%)	1 (<1%)	3 (1%)	1 (<1%)	4 (2%)	3 (1%)
上室性期外収縮	3 (1%)	3 (1%)	3 (1%)	1 (<1%)	2 (<1%)	1 (<1%)
心房細動	2 (<1%)	3 (1%)	1 (<1%)	0	3 (1%)	1 (<1%)

n (%)
事象名: MedDRA/J Ver.14.0
評価期間：治療期間
Source: HZC112207 CSR Table 7.05
Population: Intent-to-Treat
[redacted]

表HZC112207-1 すべての有害事象（治療期間）（ITT）

	すべての有害事象					
System Organ Class Preferred Term	プラセボ OD群 (N=205)	FF 100 OD群 (N=204)	FF 200 OD群 (N=203)	VI 25 OD群 (N=203)	FF/VI 100/25 OD群 (N=204)	FF/VI 200/25 OD群 (N=205)
心室性頻脈	3 (1%)	2 (<1%)	1 (<1%)	1 (<1%)	1 (<1%)	2 (<1%)
期外収縮	2 (<1%)	2 (<1%)	1 (<1%)	1 (<1%)	1 (<1%)	2 (<1%)
頻脈	3 (1%)	1 (<1%)	1 (<1%)	1 (<1%)	1 (<1%)	0
洞性頻脈	1 (<1%)	2 (<1%)	1 (<1%)	1 (<1%)	1 (<1%)	0
心筋梗塞	1 (<1%)	1 (<1%)	0	1 (<1%)	0	1 (<1%)
不整脈	2 (<1%)	0	0	0	1 (<1%)	0
左脚ブロック	0	1 (<1%)	1 (<1%)	0	0	1 (<1%)
狭心症	1 (<1%)	1 (<1%)	0	0	0	0
心房粗動	1 (<1%)	1 (<1%)	0	0	0	0
第一度房室ブロック	1 (<1%)	0	1 (<1%)	0	0	0
徐脈	1 (<1%)	0	1 (<1%)	0	0	0
心障害	1 (<1%)	0	0	0	0	1 (<1%)
心筋虚血	1 (<1%)	0	1 (<1%)	0	0	0
動悸	0	0	1 (<1%)	0	1 (<1%)	0
洞性徐脈	0	0	1 (<1%)	1 (<1%)	0	0
急性心筋梗塞	0	1 (<1%)	0	0	0	0
上室性不整脈	1 (<1%)	0	0	0	0	0
右脚ブロック	0	0	1 (<1%)	0	0	0
心不快感	0	0	0	1 (<1%)	0	0
心不全	0	0	0	0	0	1 (<1%)
慢性心不全	0	0	0	0	0	1 (<1%)

n (%)
事象名: MedDRA/J Ver.14.0
評価期間：治療期間
Source: HZC112207 CSR Table 7.05
Population: Intent-to-Treat
[redacted]

表HZC112207-1 すべての有害事象（治療期間）（ITT）

	すべての有害事象					
System Organ Class Preferred Term	プラセボ OD群 (N=205)	FF 100 OD群 (N=204)	FF 200 OD群 (N=203)	VI 25 OD群 (N=203)	FF/VI 100/25 OD群 (N=204)	FF/VI 200/25 OD群 (N=205)
うっ血性心不全	0	0	0	1 (<1%)	0	0
冠動脈疾患	0	0	1 (<1%)	0	0	0
結節性不整脈	0	0	0	0	0	1 (<1%)
結節性調律	0	0	0	0	0	1 (<1%)
固有心室調律	0	0	1 (<1%)	0	0	0
洞停止	1 (<1%)	0	0	0	0	0
上室性頻脈	0	1 (<1%)	0	0	0	0
三尖弁閉鎖不全症	0	0	1 (<1%)	0	0	0
心室壁運動低下	0	0	1 (<1%)	0	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	13 (6%)	4 (2%)	18 (9%)	16 (8%)	15 (7%)	17 (8%)
慢性閉塞性肺疾患	5 (2%)	0	2 (<1%)	5 (2%)	5 (2%)	5 (2%)
口腔咽頭痛	2 (<1%)	0	4 (2%)	5 (2%)	1 (<1%)	3 (1%)
鼻漏	1 (<1%)	0	2 (<1%)	0	1 (<1%)	3 (1%)
咳嗽	2 (<1%)	0	0	2 (<1%)	1 (<1%)	0
季節性鼻炎	1 (<1%)	0	3 (1%)	0	1 (<1%)	0
発声障害	0	0	1 (<1%)	1 (<1%)	0	1 (<1%)
呼吸困難	0	1 (<1%)	0	1 (<1%)	1 (<1%)	0
鼻出血	2 (<1%)	1 (<1%)	0	0	0	0
口腔咽頭不快感	0	0	2 (<1%)	0	1 (<1%)	0
アレルギー性鼻炎	0	0	1 (<1%)	1 (<1%)	1 (<1%)	0
咽喉乾燥	0	0	0	0	0	2 (<1%)

n (%)
事象名: MedDRA/J Ver.14.0
評価期間：治療期間
Source: HZC112207 CSR Table 7.05
Population: Intent-to-Treat
[redacted]

表HZC112207-1 すべての有害事象（治療期間）（ITT）

	すべての有害事象					
System Organ Class Preferred Term	プラセボ OD群 (N=205)	FF 100 OD群 (N=204)	FF 200 OD群 (N=203)	VI 25 OD群 (N=203)	FF/VI 100/25 OD群 (N=204)	FF/VI 200/25 OD群 (N=205)
喀血	0	0	0	1 (<1%)	1 (<1%)	0
胸膜炎	0	1 (<1%)	0	0	0	1 (<1%)
気胸	0	0	0	1 (<1%)	0	1 (<1%)
咽喉刺激感	1 (<1%)	0	0	0	0	1 (<1%)
上気道咳症候群	0	0	1 (<1%)	0	1 (<1%)	0
アレルギー性副鼻腔炎	0	0	1 (<1%)	0	0	0
気管支拡張症	0	0	0	1 (<1%)	0	0
気管支分泌増加	0	0	0	0	0	1 (<1%)
鼻閉塞	0	0	1 (<1%)	0	0	0
鼻茸	0	0	0	0	1 (<1%)	0
副鼻腔分泌過多	0	0	0	1 (<1%)	0	0
胸水	0	0	0	0	0	1 (<1%)
誤嚥性肺炎	0	1 (<1%)	0	0	0	0
肺水腫	0	1 (<1%)	0	0	0	0
呼吸障害	0	0	0	0	1 (<1%)	0
呼吸窮迫	0	0	1 (<1%)	0	0	0
気道うっ血	0	0	0	1 (<1%)	0	0
副鼻腔うっ血	0	0	0	0	0	1 (<1%)
変色痰	0	0	0	0	0	1 (<1%)
上気道の炎症	1 (<1%)	0	0	0	0	0
胃腸障害	14 (7%)	11 (5%)	9 (4%)	14 (7%)	11 (5%)	21 (10%)

n (%)
事象名: MedDRA/J Ver.14.0
評価期間：治療期間
Source: HZC112207 CSR Table 7.05
Population: Intent-to-Treat

[redacted]

表HZC112207-1 すべての有害事象（治療期間）（ITT）

	すべての有害事象					
System Organ Class Preferred Term	プラセボ OD群 (N=205)	FF 100 OD群 (N=204)	FF 200 OD群 (N=203)	VI 25 OD群 (N=203)	FF/VI 100/25 OD群 (N=204)	FF/VI 200/25 OD群 (N=205)
悪心	3 (1%)	1 (<1%)	3 (1%)	3 (1%)	3 (1%)	3 (1%)
下痢	3 (1%)	1 (<1%)	1 (<1%)	4 (2%)	1 (<1%)	3 (1%)
消化不良	3 (1%)	0	1 (<1%)	1 (<1%)	3 (1%)	2 (<1%)
歯痛	3 (1%)	2 (<1%)	0	0	1 (<1%)	2 (<1%)
上腹部痛	0	1 (<1%)	1 (<1%)	1 (<1%)	3 (1%)	1 (<1%)
腹痛	1 (<1%)	1 (<1%)	0	1 (<1%)	0	2 (<1%)
口内乾燥	2 (<1%)	1 (<1%)	0	2 (<1%)	0	0
嘔吐	2 (<1%)	0	0	1 (<1%)	0	2 (<1%)
胃食道逆流性疾患	1 (<1%)	0	1 (<1%)	0	0	2 (<1%)
結腸ポリープ	0	0	1 (<1%)	1 (<1%)	0	1 (<1%)
便秘	0	1 (<1%)	1 (<1%)	0	0	1 (<1%)
小腸炎	1 (<1%)	0	0	0	1 (<1%)	1 (<1%)
胃炎	1 (<1%)	1 (<1%)	1 (<1%)	0	0	0
鼠径ヘルニア	0	1 (<1%)	1 (<1%)	1 (<1%)	0	0
口内炎	1 (<1%)	0	1 (<1%)	0	0	1 (<1%)
腹部不快感	1 (<1%)	0	0	0	0	1 (<1%)
腹部膨満	1 (<1%)	1 (<1%)	0	0	0	0
下腹部痛	0	0	1 (<1%)	1 (<1%)	0	0
裂孔ヘルニア	0	0	0	1 (<1%)	0	1 (<1%)
腹部ヘルニア	0	0	0	1 (<1%)	0	0
異常便	0	0	1 (<1%)	0	0	0

n (%)
事象名: MedDRA/J Ver.14.0
評価期間：治療期間
Source: HZC112207 CSR Table 7.05
Population: Intent-to-Treat
[redacted]

表HZC112207-1 すべての有害事象（治療期間）（ITT）

	すべての有害事象					
System Organ Class Preferred Term	プラセボ OD群 (N=205)	FF 100 OD群 (N=204)	FF 200 OD群 (N=203)	VI 25 OD群 (N=203)	FF/VI 100/25 OD群 (N=204)	FF/VI 200/25 OD群 (N=205)
大腸炎	0	0	0	0	0	1 (<1%)
憩室	0	0	1 (<1%)	0	0	0
嚥下障害	0	0	0	1 (<1%)	0	0
歯肉痛	0	0	0	0	1 (<1%)	0
歯肉炎	0	0	0	0	0	1 (<1%)
口唇乾燥	0	0	0	1 (<1%)	0	0
食道炎	0	1 (<1%)	0	0	0	0
膵炎	0	1 (<1%)	0	0	0	0
歯周炎	1 (<1%)	0	0	0	0	0
腹膜炎	0	0	0	0	0	1 (<1%)
直腸出血	1 (<1%)	0	0	0	0	0
筋骨格系および結合組織障害	15 (7%)	9 (4%)	8 (4%)	14 (7%)	13 (6%)	15 (7%)
背部痛	6 (3%)	1 (<1%)	2 (<1%)	3 (1%)	4 (2%)	2 (<1%)
四肢痛	0	2 (<1%)	0	4 (2%)	1 (<1%)	3 (1%)
関節痛	0	1 (<1%)	2 (<1%)	3 (1%)	1 (<1%)	2 (<1%)
筋痙縮	2 (<1%)	1 (<1%)	1 (<1%)	1 (<1%)	1 (<1%)	3 (1%)
筋骨格系胸痛	1 (<1%)	1 (<1%)	0	2 (<1%)	1 (<1%)	1 (<1%)
筋骨格痛	3 (1%)	1 (<1%)	0	0	0	1 (<1%)
関節炎	2 (<1%)	0	0	1 (<1%)	0	1 (<1%)
椎間板突出	1 (<1%)	0	0	3 (1%)	0	0
筋肉痛	0	0	0	0	1 (<1%)	3 (1%)

n (%)
事象名: MedDRA/J Ver.14.0
評価期間：治療期間
Source: HZC112207 CSR Table 7.05
Population: Intent-to-Treat
[redacted]

表HZC112207-1 すべての有害事象（治療期間）（ITT）

	すべての有害事象					
System Organ Class Preferred Term	プラセボ OD群 (N=205)	FF 100 OD群 (N=204)	FF 200 OD群 (N=203)	VI 25 OD群 (N=203)	FF/VI 100/25 OD群 (N=204)	FF/VI 200/25 OD群 (N=205)
滑液包炎	1 (<1%)	1 (<1%)	0	1 (<1%)	0	0
変形性関節症	0	0	2 (<1%)	0	0	1 (<1%)
骨粗鬆症	0	0	0	2 (<1%)	1 (<1%)	0
骨痛	0	0	0	1 (<1%)	1 (<1%)	0
筋骨格硬直	1 (<1%)	0	0	1 (<1%)	0	0
頚部痛	0	0	0	1 (<1%)	1 (<1%)	0
骨腫脹	0	1 (<1%)	0	0	0	0
軟骨疾患	0	0	0	1 (<1%)	0	0
線維筋痛	0	0	0	0	0	1 (<1%)
側腹部痛	1 (<1%)	0	0	0	0	0
関節腫脹	0	0	1 (<1%)	0	0	0
筋硬化症	0	0	0	1 (<1%)	0	0
骨炎	0	0	1 (<1%)	0	0	0
骨端症	0	0	0	0	1 (<1%)	0
脊柱管狭窄症	0	0	0	1 (<1%)	0	0
変形性脊椎症	0	0	0	0	1 (<1%)	0
脊椎すべり症	0	1 (<1%)	0	0	0	0
斜頚	0	0	0	1 (<1%)	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態	9 (4%)	6 (3%)	6 (3%)	5 (2%)	8 (4%)	9 (4%)
疲労	2 (<1%)	1 (<1%)	2 (<1%)	2 (<1%)	3 (1%)	0
末梢性浮腫	2 (<1%)	0	0	1 (<1%)	1 (<1%)	3 (1%)

n (%)
事象名: MedDRA/J Ver.14.0
評価期間：治療期間
Source: HZC112207 CSR Table 7.05
Population: Intent-to-Treat
[redacted]

表HZC112207-1 すべての有害事象（治療期間）（ITT）

	すべての有害事象					
System Organ Class Preferred Term	プラセボ OD群 (N=205)	FF 100 OD群 (N=204)	FF 200 OD群 (N=203)	VI 25 OD群 (N=203)	FF/VI 100/25 OD群 (N=204)	FF/VI 200/25 OD群 (N=205)
発熱	1 (<1%)	2 (<1%)	2 (<1%)	0	1 (<1%)	0
胸部不快感	3 (1%)	0	0	0	0	1 (<1%)
悪寒	0	3 (1%)	0	0	0	0
非心臓性胸痛	1 (<1%)	0	2 (<1%)	0	0	0
疼痛	0	1 (<1%)	0	0	1 (<1%)	1 (<1%)
インフルエンザ様疾患	1 (<1%)	0	0	1 (<1%)	0	0
易刺激性	0	1 (<1%)	0	1 (<1%)	0	0
倦怠感	0	0	0	0	0	2 (<1%)
医薬品副作用	0	0	1 (<1%)	0	0	0
適用部位発疹	0	0	0	0	1 (<1%)	0
無力症	0	0	0	0	1 (<1%)	0
医療機器閉塞	0	0	0	0	0	1 (<1%)
びくびく感	0	0	0	0	0	1 (<1%)
分泌物分泌	0	0	0	0	0	1 (<1%)
血管障害	5 (2%)	6 (3%)	9 (4%)	2 (<1%)	3 (1%)	3 (1%)
高血圧	3 (1%)	3 (1%)	7 (3%)	0	3 (1%)	1 (<1%)
低血圧	1 (<1%)	2 (<1%)	1 (<1%)	0	0	0
大動脈硬化症	0	0	1 (<1%)	1 (<1%)	0	0
大動脈瘤	0	0	1 (<1%)	0	0	0
ほてり	1 (<1%)	0	0	0	0	0
末梢動脈閉塞性疾患	0	0	0	0	0	1 (<1%)

n (%)
事象名: MedDRA/J Ver.14.0
評価期間：治療期間
Source: HZC112207 CSR Table 7.05
Population: Intent-to-Treat
[redacted]

表HZC112207-1 すべての有害事象（治療期間）（ITT）

	すべての有害事象					
System Organ Class Preferred Term	プラセボ OD群 (N=205)	FF 100 OD群 (N=204)	FF 200 OD群 (N=203)	VI 25 OD群 (N=203)	FF/VI 100/25 OD群 (N=204)	FF/VI 200/25 OD群 (N=205)
血栓性静脈炎	0	0	0	0	0	1 (<1%)
表在性血栓性静脈炎	0	1 (<1%)	0	0	0	0
静脈不全	0	0	0	1 (<1%)	0	0
臨床検査	4 (2%)	5 (2%)	3 (1%)	6 (3%)	4 (2%)	5 (2%)
血圧上昇	1 (<1%)	1 (<1%)	0	1 (<1%)	1 (<1%)	0
心電図ＰＲ短縮	2 (<1%)	0	1 (<1%)	0	0	1 (<1%)
血中ブドウ糖増加	0	1 (<1%)	0	0	1 (<1%)	1 (<1%)
肝酵素上昇	0	1 (<1%)	1 (<1%)	1 (<1%)	0	0
心電図ＳＴ－Ｔ部分異常	0	0	1 (<1%)	0	1 (<1%)	0
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	0	0	0	1 (<1%)	0	0
血中アルブミン減少	0	0	1 (<1%)	0	0	0
血中カルシウム増加	0	0	0	1 (<1%)	0	0
体温上昇	0	0	0	0	0	1 (<1%)
心筋酵素増加	0	1 (<1%)	0	0	0	0
心電図ＱＴ延長	0	0	0	0	1 (<1%)	0
心電図ＲｏｎＴ現象	1 (<1%)	0	0	0	0	0
心電図Ｔ波振幅減少	0	1 (<1%)	0	0	0	0
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	0	1 (<1%)	0	0	0	0
ヘマトクリット減少	0	0	0	1 (<1%)	0	0
ヘモグロビン減少	0	0	0	1 (<1%)	0	0

n (%)
事象名: MedDRA/J Ver.14.0
評価期間：治療期間
Source: HZC112207 CSR Table 7.05
Population: Intent-to-Treat
[redacted]

表HZC112207-1 すべての有害事象（治療期間）（ITT）

	すべての有害事象					
System Organ Class Preferred Term	プラセボ OD群 (N=205)	FF 100 OD群 (N=204)	FF 200 OD群 (N=203)	VI 25 OD群 (N=203)	FF/VI 100/25 OD群 (N=204)	FF/VI 200/25 OD群 (N=205)
心拍数増加	0	0	0	0	0	1 (<1%)
総蛋白増加	0	0	1 (<1%)	0	0	0
血沈亢進	0	0	1 (<1%)	0	0	0
体重減少	0	0	0	1 (<1%)	0	0
体重増加	0	0	0	0	0	1 (<1%)
代謝および栄養障害	6 (3%)	2 (<1%)	4 (2%)	7 (3%)	2 (<1%)	6 (3%)
高血糖	1 (<1%)	0	2 (<1%)	4 (2%)	0	1 (<1%)
糖尿病	1 (<1%)	0	1 (<1%)	0	0	1 (<1%)
高カリウム血症	2 (<1%)	0	0	0	0	1 (<1%)
２型糖尿病	0	0	0	1 (<1%)	1 (<1%)	0
ビタミンD欠乏	1 (<1%)	0	0	1 (<1%)	0	0
アシドーシス	0	1 (<1%)	0	0	0	0
電解質失調	0	0	0	1 (<1%)	0	0
痛風	0	0	0	0	1 (<1%)	0
高カルシウム血症	1 (<1%)	0	0	0	0	0
高脂血症	0	0	0	0	0	1 (<1%)
低アルブミン血症	0	1 (<1%)	0	0	0	0
低血糖症	0	1 (<1%)	0	0	0	0
低カリウム血症	0	0	0	0	0	1 (<1%)
低マグネシウム血症	0	0	1 (<1%)	0	0	0
低リン酸血症	0	0	1 (<1%)	0	0	0

n (%)
事象名: MedDRA/J Ver.14.0
評価期間：治療期間
Source: HZC112207 CSR Table 7.05
Population: Intent-to-Treat
[redacted]

表HZC112207-1 すべての有害事象（治療期間）（ITT）

	すべての有害事象					
System Organ Class Preferred Term	プラセボ OD群 (N=205)	FF 100 OD群 (N=204)	FF 200 OD群 (N=203)	VI 25 OD群 (N=203)	FF/VI 100/25 OD群 (N=204)	FF/VI 200/25 OD群 (N=205)
低蛋白血症	0	1 (<1%)	0	0	0	0
栄養障害	0	0	0	0	0	1 (<1%)
代謝障害	0	0	0	1 (<1%)	0	0
ビタミンＢ１２欠乏	1 (<1%)	0	0	0	0	0
傷害、中毒および処置合併症	3 (1%)	2 (<1%)	5 (2%)	5 (2%)	8 (4%)	3 (1%)
挫傷	1 (<1%)	0	2 (<1%)	1 (<1%)	1 (<1%)	0
節足動物咬傷	0	0	0	0	1 (<1%)	3 (1%)
骨格損傷	0	0	2 (<1%)	0	1 (<1%)	0
擦過傷	1 (<1%)	0	0	0	1 (<1%)	0
関節捻挫	0	0	1 (<1%)	0	1 (<1%)	0
偶発的中毒	0	0	0	1 (<1%)	0	0
節足動物刺傷	0	0	0	1 (<1%)	0	0
転倒	0	0	1 (<1%)	0	0	0
腓骨骨折	0	0	1 (<1%)	0	0	0
体内異物	1 (<1%)	0	0	0	0	0
手骨折	0	0	0	0	1 (<1%)	0
頭部損傷	0	1 (<1%)	0	0	0	0
上腕骨骨折	0	0	0	0	1 (<1%)	0
瘢痕ヘルニア	0	0	0	0	1 (<1%)	0
関節脱臼	0	0	0	1 (<1%)	0	0
四肢損傷	0	0	1 (<1%)	0	0	0

n (%)
事象名: MedDRA/J Ver.14.0
評価期間：治療期間
Source: HZC112207 CSR Table 7.05
Population: Intent-to-Treat

表HZC112207-1 すべての有害事象（治療期間）（ITT）

	すべての有害事象					
System Organ Class Preferred Term	プラセボ OD群 (N=205)	FF 100 OD群 (N=204)	FF 200 OD群 (N=203)	VI 25 OD群 (N=203)	FF/VI 100/25 OD群 (N=204)	FF/VI 200/25 OD群 (N=205)
腰椎骨折	0	0	0	1 (<1%)	0	0
肋骨骨折	0	1 (<1%)	0	0	0	0
硬膜下血腫	0	0	0	0	1 (<1%)	0
脛骨骨折	0	0	1 (<1%)	0	0	0
上肢骨折	0	0	1 (<1%)	0	0	0
皮膚および皮下組織障害	3 (1%)	4 (2%)	4 (2%)	3 (1%)	8 (4%)	3 (1%)
接触性皮膚炎	0	0	0	0	3 (1%)	0
蕁麻疹	0	0	2 (<1%)	0	0	1 (<1%)
皮膚嚢腫	0	1 (<1%)	1 (<1%)	0	0	0
湿疹	0	0	0	1 (<1%)	0	1 (<1%)
そう痒症	0	0	0	1 (<1%)	1 (<1%)	0
発疹	1 (<1%)	0	0	1 (<1%)	0	0
日光性角化症	0	0	0	0	1 (<1%)	0
脱毛症	0	1 (<1%)	0	0	0	0
冷汗	0	1 (<1%)	0	0	0	0
紅斑	0	0	1 (<1%)	0	0	0
多汗症	1 (<1%)	0	0	0	0	0
嵌入爪	0	0	0	0	1 (<1%)	0
全身性そう痒症	1 (<1%)	0	0	0	0	0
紅斑性皮疹	0	1 (<1%)	0	0	0	0
斑状丘疹状皮疹	0	0	0	0	0	1 (<1%)

n (%)
事象名: MedDRA/J Ver.14.0
評価期間：治療期間
Source: HZC112207 CSR Table 7.05
Population: Intent-to-Treat

表HZC112207-1 すべての有害事象（治療期間）（ITT）

	すべての有害事象					
System Organ Class Preferred Term	プラセボ OD群 (N=205)	FF 100 OD群 (N=204)	FF 200 OD群 (N=203)	VI 25 OD群 (N=203)	FF/VI 100/25 OD群 (N=204)	FF/VI 200/25 OD群 (N=205)
そう痒性皮疹	0	0	1 (<1%)	0	0	0
皮膚潰瘍	0	0	0	0	1 (<1%)	0
顔面腫脹	0	0	0	0	1 (<1%)	0
精神障害	5 (2%)	2 (<1%)	6 (3%)	1 (<1%)	4 (2%)	1 (<1%)
不安	1 (<1%)	0	1 (<1%)	0	2 (<1%)	1 (<1%)
不眠症	1 (<1%)	0	3 (1%)	1 (<1%)	0	0
うつ病	2 (<1%)	0	0	0	1 (<1%)	0
激越	0	1 (<1%)	0	0	1 (<1%)	0
異常な夢	0	1 (<1%)	0	0	0	0
アルコール乱用	0	0	1 (<1%)	0	0	0
怒り	0	0	0	0	1 (<1%)	0
神経過敏	0	0	0	0	1 (<1%)	0
外傷後ストレス障害	0	0	1 (<1%)	0	0	0
物質乱用	1 (<1%)	0	0	0	0	0
眼障害	0	1 (<1%)	4 (2%)	0	2 (<1%)	3 (1%)
結膜炎	0	0	0	0	1 (<1%)	1 (<1%)
乱視	0	0	1 (<1%)	0	0	0
眼瞼炎	0	0	0	0	1 (<1%)	0
白内障	0	1 (<1%)	0	0	0	0
眼脂	0	0	0	0	0	1 (<1%)
眼出血	0	0	1 (<1%)	0	0	0

n (%)
事象名: MedDRA/J Ver.14.0
評価期間：治療期間
Source: HZC112207 CSR Table 7.05
Population: Intent-to-Treat
[redacted]

表HZC112207-1 すべての有害事象（治療期間）（ITT）

	すべての有害事象					
System Organ Class Preferred Term	プラセボ OD群 (N=205)	FF 100 OD群 (N=204)	FF 200 OD群 (N=203)	VI 25 OD群 (N=203)	FF/VI 100/25 OD群 (N=204)	FF/VI 200/25 OD群 (N=205)
遠視	0	0	1 (<1%)	0	0	0
老視	0	0	1 (<1%)	0	0	0
霧視	0	0	1 (<1%)	0	0	0
視力障害	0	0	1 (<1%)	0	0	0
硝子体浮遊物	0	0	0	0	0	1 (<1%)
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	1 (<1%)	2 (<1%)	3 (1%)
前立腺腺腫	2 (<1%)	0	0	0	0	0
基底細胞癌	0	0	0	0	1 (<1%)	0
乳癌	0	0	0	0	1 (<1%)	0
結腸癌	0	0	0	0	0	1 (<1%)
胃癌	0	1 (<1%)	0	0	0	0
肝臓血管腫	0	0	0	0	0	1 (<1%)
メラノサイト性母斑	0	0	0	0	0	1 (<1%)
食道癌	0	0	0	1 (<1%)	0	0
前立腺癌	0	1 (<1%)	0	0	0	0
血液およびリンパ系障害	2 (<1%)	2 (<1%)	2 (<1%)	1 (<1%)	0	1 (<1%)
貧血	0	0	1 (<1%)	1 (<1%)	0	0
好中球減少症	1 (<1%)	0	1 (<1%)	0	0	0
赤血球大小不同症	0	0	0	1 (<1%)	0	0
好酸球増加症	1 (<1%)	0	0	0	0	0
低グロブリン血症	0	1 (<1%)	0	0	0	0

n (%)
事象名: MedDRA/J Ver.14.0
評価期間：治療期間
Source: HZC112207 CSR Table 7.05
Population: Intent-to-Treat
[redacted]

表HZC112207-1 すべての有害事象（治療期間）（ITT）

	すべての有害事象					
System Organ Class Preferred Term	プラセボ OD群 (N=205)	FF 100 OD群 (N=204)	FF 200 OD群 (N=203)	VI 25 OD群 (N=203)	FF/VI 100/25 OD群 (N=204)	FF/VI 200/25 OD群 (N=205)
白血球増加症	0	1 (<1%)	0	0	0	0
白血球減少症	0	0	1 (<1%)	0	0	0
小球性貧血	0	0	0	0	0	1 (<1%)
多染性	0	0	0	1 (<1%)	0	0
赤血球異常	0	0	0	1 (<1%)	0	0
耳および迷路障害	0	0	1 (<1%)	3 (1%)	2 (<1%)	0
回転性めまい	0	0	0	2 (<1%)	1 (<1%)	0
耳鳴	0	0	0	1 (<1%)	1 (<1%)	0
耳垢栓塞	0	0	1 (<1%)	0	0	0
頭位性回転性めまい	0	0	0	1 (<1%)	0	0
腎および尿路障害	1 (<1%)	1 (<1%)	0	2 (<1%)	1 (<1%)	1 (<1%)
排尿困難	0	0	0	0	1 (<1%)	1 (<1%)
非感染性膀胱炎	0	0	0	1 (<1%)	0	0
血尿	1 (<1%)	0	0	0	0	0
尿意切迫	0	0	0	1 (<1%)	0	0
急性腎不全	0	1 (<1%)	0	0	0	0
免疫系障害	0	1 (<1%)	2 (<1%)	1 (<1%)	1 (<1%)	0
季節性アレルギー	0	0	1 (<1%)	0	1 (<1%)	0
節足動物刺傷アレルギー	0	1 (<1%)	0	0	0	0
アナフィラキシー反応	0	0	0	1 (<1%)	0	0
家塵アレルギー	0	0	1 (<1%)	0	0	0

n (%)
事象名: MedDRA/J Ver.14.0
評価期間：治療期間
Source: HZC112207 CSR Table 7.05
Population: Intent-to-Treat
[redacted]

表HZC112207-1 すべての有害事象（治療期間）（ITT）

	すべての有害事象					
System Organ Class Preferred Term	プラセボ OD群 (N=205)	FF 100 OD群 (N=204)	FF 200 OD群 (N=203)	VI 25 OD群 (N=203)	FF/VI 100/25 OD群 (N=204)	FF/VI 200/25 OD群 (N=205)
生殖系および乳房障害	0	0	0	2 (<1%)	2 (<1%)	1 (<1%)
乳房痛	0	0	0	0	1 (<1%)	0
月経困難症	0	0	0	1 (<1%)	0	0
女性化乳房	0	0	0	0	0	1 (<1%)
閉経期症状	0	0	0	1 (<1%)	0	0
腟出血	0	0	0	0	1 (<1%)	0
外科および内科処置	1 (<1%)	2 (<1%)	1 (<1%)	0	0	1 (<1%)
抜歯	0	2 (<1%)	0	0	0	1 (<1%)
指切断	1 (<1%)	0	0	0	0	0
脂肪腫切除	0	0	1 (<1%)	0	0	0
肝胆道系障害	0	0	2 (<1%)	0	0	2 (<1%)
胆石症	0	0	0	0	0	1 (<1%)
胆嚢浮腫	0	0	1 (<1%)	0	0	0
脂肪肝	0	0	0	0	0	1 (<1%)
肝圧痛	0	0	1 (<1%)	0	0	0
内分泌障害	1 (<1%)	1 (<1%)	0	1 (<1%)	0	0
甲状腺機能低下症	1 (<1%)	1 (<1%)	0	0	0	0
副腎機能亢進症	0	0	0	1 (<1%)	0	0
先天性、家族性および遺伝性障害	1 (<1%)	0	0	0	0	0
ホモシスチン血症	1 (<1%)	0	0	0	0	0

n (%)
事象名: MedDRA/J Ver.14.0
評価期間：治療期間
Source: HZC112207 CSR Table 7.05
Population: Intent-to-Treat
[redacted]

表HZC112207-2 治験薬と関連がある有害事象(治療期間）（ITT）

	関連がある有害事象					
System Organ Class Preferred Term	プラセボ OD群 (N=205)	FF 100 OD群 (N=204)	FF 200 OD群 (N=203)	VI 25 OD群 (N=203)	FF/VI 100/25 OD群 (N=204)	FF/VI 200/25 OD群 (N=205)
有害事象発現例数	20 (10%)	13 (6%)	27 (13%)	13 (6%)	21 (10%)	18 (9%)
感染症および寄生虫症	6 (3%)	7 (3%)	14 (7%)	3 (1%)	13 (6%)	10 (5%)
口腔カンジダ症	2 (<1%)	5 (2%)	4 (2%)	2 (<1%)	8 (4%)	3 (1%)
中咽頭カンジダ症	3 (1%)	0	5 (2%)	1 (<1%)	2 (<1%)	3 (1%)
鼻咽頭炎	0	0	1 (<1%)	0	2 (<1%)	0
カンジダ症	0	0	1 (<1%)	0	0	1 (<1%)
咽頭炎	0	0	0	0	1 (<1%)	1 (<1%)
肺炎	0	0	1 (<1%)	0	0	1 (<1%)
呼吸器モニリア症	0	1 (<1%)	1 (<1%)	0	0	0
喉頭炎	0	0	0	0	0	1 (<1%)
下気道感染	1 (<1%)	0	0	0	0	0
鼻膿瘍	0	0	1 (<1%)	0	0	0
副鼻腔炎	0	1 (<1%)	0	0	0	0
上気道感染	0	0	1 (<1%)	0	0	0
心臓障害	3 (1%)	4 (2%)	3 (1%)	3 (1%)	3 (1%)	1 (<1%)
心室性期外収縮	0	0	2 (<1%)	1 (<1%)	1 (<1%)	1 (<1%)
心房細動	0	2 (<1%)	1 (<1%)	0	1 (<1%)	0
心房粗動	1 (<1%)	1 (<1%)	0	0	0	0
洞性頻脈	1 (<1%)	1 (<1%)	0	0	0	0
上室性期外収縮	0	0	0	1 (<1%)	0	1 (<1%)
頻脈	1 (<1%)	0	0	1 (<1%)	0	0

n (%)
事象名: MedDRA/J Ver.14.0
評価期間：治療期間
Source: HZC112207 CSR Table 7.09
Population: Intent-to-Treat

[redacted]

表HZC112207-2 治験薬と関連がある有害事象(治療期間）（ITT）

	関連がある有害事象					
System Organ Class Preferred Term	プラセボ OD群 (N=205)	FF 100 OD群 (N=204)	FF 200 OD群 (N=203)	VI 25 OD群 (N=203)	FF/VI 100/25 OD群 (N=204)	FF/VI 200/25 OD群 (N=205)
期外収縮	0	1 (<1%)	0	0	0	0
動悸	0	0	0	0	1 (<1%)	0
上室性頻脈	0	1 (<1%)	0	0	0	0
心室性頻脈	0	0	0	0	0	1 (<1%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	2 (<1%)	1 (<1%)	4 (2%)	1 (<1%)	3 (1%)	4 (2%)
慢性閉塞性肺疾患	1 (<1%)	0	0	1 (<1%)	2 (<1%)	1 (<1%)
口腔咽頭痛	0	0	2 (<1%)	0	0	1 (<1%)
発声障害	0	0	1 (<1%)	0	0	1 (<1%)
咳嗽	1 (<1%)	0	0	0	0	0
咽喉乾燥	0	0	0	0	0	1 (<1%)
呼吸困難	0	1 (<1%)	0	0	0	0
喀血	0	0	0	0	1 (<1%)	0
口腔咽頭不快感	0	0	1 (<1%)	0	0	0
胃腸障害	3 (1%)	0	1 (<1%)	3 (1%)	1 (<1%)	2 (<1%)
悪心	1 (<1%)	0	0	1 (<1%)	0	1 (<1%)
口内乾燥	1 (<1%)	0	0	1 (<1%)	0	0
腹部膨満	1 (<1%)	0	0	0	0	0
結腸ポリープ	0	0	0	0	0	1 (<1%)
便秘	0	0	1 (<1%)	0	0	0
歯肉痛	0	0	0	0	1 (<1%)	0
口唇乾燥	0	0	0	1 (<1%)	0	0

n (%)
事象名: MedDRA/J Ver.14.0
評価期間：治療期間
Source: HZC112207 CSR Table 7.09
Population: Intent-to-Treat

[redacted]

表HZC112207-2 治験薬と関連がある有害事象(治療期間）（ITT）

	関連がある有害事象					
System Organ Class Preferred Term	プラセボ OD群 (N=205)	FF 100 OD群 (N=204)	FF 200 OD群 (N=203)	VI 25 OD群 (N=203)	FF/VI 100/25 OD群 (N=204)	FF/VI 200/25 OD群 (N=205)
口内炎	1 (<1%)	0	0	0	0	0
嘔吐	0	0	0	1 (<1%)	0	0
臨床検査	2 (<1%)	0	1 (<1%)	3 (1%)	1 (<1%)	1 (<1%)
血圧上昇	0	0	0	1 (<1%)	1 (<1%)	0
心電図ＰＲ短縮	2 (<1%)	0	0	0	0	0
肝酵素上昇	0	0	1 (<1%)	1 (<1%)	0	0
血中カルシウム増加	0	0	0	1 (<1%)	0	0
心拍数増加	0	0	0	0	0	1 (<1%)
神経系障害	2 (<1%)	1 (<1%)	1 (<1%)	2 (<1%)	1 (<1%)	1 (<1%)
浮動性めまい	1 (<1%)	0	0	2 (<1%)	0	1 (<1%)
頭痛	1 (<1%)	1 (<1%)	0	1 (<1%)	0	1 (<1%)
味覚異常	0	0	1 (<1%)	0	0	0
振戦	0	0	0	0	1 (<1%)	0
一般・全身障害および投与部位の状態	2 (<1%)	0	1 (<1%)	1 (<1%)	0	1 (<1%)
非心臓性胸痛	1 (<1%)	0	1 (<1%)	0	0	0
びくびく感	0	0	0	0	0	1 (<1%)
インフルエンザ様疾患	1 (<1%)	0	0	0	0	0
易刺激性	0	0	0	1 (<1%)	0	0
精神障害	1 (<1%)	1 (<1%)	1 (<1%)	1 (<1%)	1 (<1%)	0
不眠症	1 (<1%)	0	1 (<1%)	1 (<1%)	0	0
異常な夢	0	1 (<1%)	0	0	0	0

n (%)
事象名: MedDRA/J Ver.14.0
評価期間：治療期間
Source: HZC112207 CSR Table 7.09
Population: Intent-to-Treat

[redacted]

表HZC112207-2 治験薬と関連がある有害事象(治療期間）（ITT）

	関連がある有害事象					
System Organ Class Preferred Term	プラセボ OD群 (N=205)	FF 100 OD群 (N=204)	FF 200 OD群 (N=203)	VI 25 OD群 (N=203)	FF/VI 100/25 OD群 (N=204)	FF/VI 200/25 OD群 (N=205)
不安	0	0	0	0	1 (<1%)	0
筋骨格系および結合組織障害	0	0	1 (<1%)	1 (<1%)	1 (<1%)	0
関節痛	0	0	0	1 (<1%)	0	0
筋痙縮	0	0	1 (<1%)	0	0	0
筋骨格系胸痛	0	0	0	0	1 (<1%)	0
皮膚および皮下組織障害	1 (<1%)	0	0	0	1 (<1%)	1 (<1%)
全身性そう痒症	1 (<1%)	0	0	0	0	0
斑状丘疹状皮疹	0	0	0	0	0	1 (<1%)
顔面腫脹	0	0	0	0	1 (<1%)	0
血液およびリンパ系障害	1 (<1%)	0	1 (<1%)	0	0	0
好酸球増加症	1 (<1%)	0	0	0	0	0
好中球減少症	0	0	1 (<1%)	0	0	0
代謝および栄養障害	1 (<1%)	0	0	1 (<1%)	0	0
高血糖	0	0	0	1 (<1%)	0	0
ビタミンＢ１２欠乏	1 (<1%)	0	0	0	0	0
傷害、中毒および処置合併症	0	0	0	0	1 (<1%)	0
関節捻挫	0	0	0	0	1 (<1%)	0
血管障害	0	0	1 (<1%)	0	0	0
高血圧	0	0	1 (<1%)	0	0	0

n (%)
事象名: MedDRA/J Ver.14.0
評価期間：治療期間
Source: HZC112207 CSR Table 7.09
Population: Intent-to-Treat

[redacted]

HZC102871試験

HZC102871 試験

治験の標題：

慢性閉塞性肺疾患（COPD）患者を対象として、増悪の年間発現率に対するフルチカゾンフランカルボン酸エステル／GW642444 吸入用散剤の 3 用量と GW642444 の効果を比較する 52 週間の有効性および安全性試験

治験責任医師：

多施設共同試験

実施医療機関：

15 ヵ国の 167 施設で被験者が登録された。

公表文献：

本報告書の作成時点においてなし

治験期間：

2009 年 9 月 25 日～2011 年 10 月 31 日

開発のフェーズ：

第Ⅲ相

目的：

本治験の主要目的は、COPD 患者を対象とし、中等度および重度の増悪の年間発現率を指標として、52 週間の治療期間におけるフルチカゾンフランカルボン酸エステル（以下、FF）／GW642444（ビランテロール、以下 VI）50/25 μg、100/25 μg および 200/25 μg と VI 25 μg の 1 日 1 回（OD）朝投与の有効性および安全性を評価することであった。本治験では、COPD 患者が吸入ステロイド薬（ICS）成分と長時間作用性 β_2 刺激薬の固定用量を併用したときの、中等度および重度の増悪の年間発現率の低下に対する影響を評価した。有効性は、最初の中等度または重度の増悪までの時間、全身性／経口ステロイド薬を必要とする増悪の年間発現率、52 週間の治療期間終了時における 1 秒量（FEV_1）トラフ値のベースラインからの変化量についても評価した。本治験のさらなる目的は、長期安全性およびその他の有効性の評価を行うこと、ならびに COPD 患者における肺炎の発現について調査することであった。

治験方法：

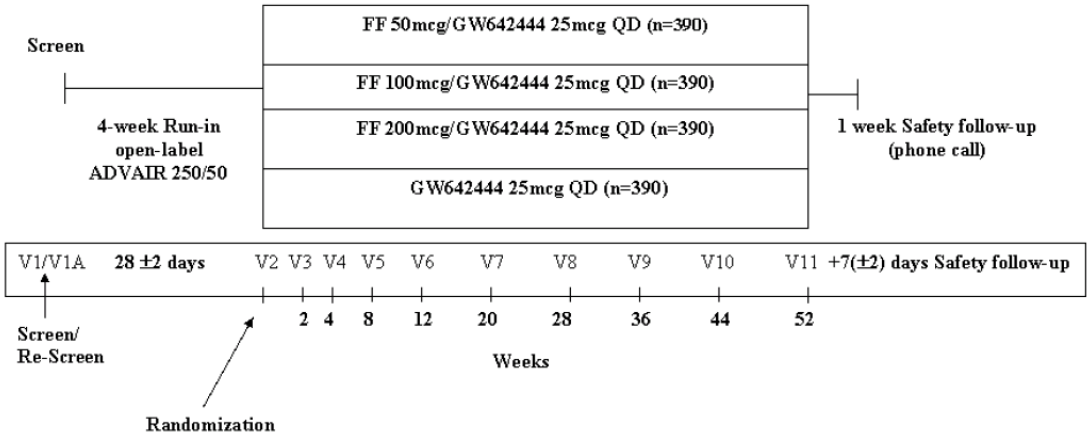
治験デザインを図 1 に示す。本治験は、COPD 患者を対象に FF/VI の 3 用量（50/25 μg、100/25 μg、200/25 μg）と VI の 1 用量（25 μg）の OD 朝投与の効果を評価する第Ⅲ相、多施設共同、無作為化、二重盲検、並行群間比較試験であった。適格性を評価するためのスクリーニングおよび 4 週間の前観察期間［ベースラインの症状を安定させるため、すべての被験

者に非盲検でフルチカゾンプロピオン酸エステル／サルメテロール（FP/SALM）250/50 µg を投与した］の後、被験者を喫煙状態に基づき層別し、FF/VI 50/25 µg 群、FF/VI 100/25 µg 群、FF/VI 200/25 µg 群または VI 25 µg 群のいずれかに 1：1：1：1 の割合で無作為割付けし、二重盲検下で治験薬を投与した。

治験薬は新規ドライパウダー吸入器（NDPI）を用いて OD 朝に投与した。被験者には、52 週間の治療期間に治験薬を OD（朝に 1 吸入）および前観察期間に FP/SALM を 1 日 2 回吸入するよう指導した。前観察期間の前にそれまでの COPD に対する薬剤を中止した（短時間作用性抗コリン薬を除く）。

被験者はスクリーニング時、無作為割付け時および投与 2、4、8、12、20、28、36、44 週目および投与 52 週目に来院した。投与終了または中止時の 1 週間の後観察期間の後に、電話により安全性の追跡調査を行った。

被験者には、治験中に使用する救済薬としてサルブタモール吸入エアゾール剤を提供した。完了例における治験参加期間は約 57 週間（4 週間の前観察期間、52 週間の治療期間および 1 週間の後観察期間）であった。



ADVAIR: FP/SALM
QD: 1 日 1 回

図 1　治験デザイン

診断およびおもな選択／除外基準、中止基準：

＜選択基準＞

- 外来患者
- 治験参加に文書により同意した患者
- 男性または妊娠の可能性がない女性。妊娠可能な女性の場合は、スクリーニング時の妊娠検査が陰性であり、避妊に同意した女性
- スクリーニング時（Visit 1）に 40 歳以上の患者
- 米国胸部学会／欧州呼吸器学会の診断基準に従って COPD と診断されている患者
- スクリーニング時に喫煙しているか、10 pack-years 以上の喫煙歴を有する患者

- スクリーニング時にサルブタモール吸入エアゾール剤投与後の FEV_1／努力性肺活量（FVC）比が 0.70 以下であり、かつ、サルブタモール吸入エアゾール剤投与後の FEV_1 が予測値の 70%以下である患者。なお、予測値は米国健康栄養試験調査（NHANES）Ⅲの基準方程式に基づく値とした。
- スクリーニング前 12 ヵ月間に、全身性／経口ステロイド薬、抗生物質の投与および／または入院を必要とした COPD の増悪歴が 1 回以上記録された患者

＜除外基準＞
- 喘息と診断されている患者。喘息の既往を有する患者は現在 COPD と診断されていれば組入れ対象とした。
- COPD の原因として α1-アンチトリプシン欠乏症を有する患者
- その他の呼吸器疾患を有する患者
- 肺容量減少手術を受けた患者
- 胸部 X 線写真で肺炎または臨床的に重要な異常が認められる患者（COPD によるものではないまたは治験中に肺炎が発現した場合の診断を妨げると考えられるもの）
- 免疫抑制または肺炎に対するその他のリスクファクターを有する患者
- 中等度または重度の COPD の増悪がスクリーニングの少なくとも 14 日前までに回復していなかった患者、または COPD の増悪のための経口ステロイド薬の最終投与からスクリーニングまでの期間が 30 日未満であった患者
- スクリーニング時に肺炎および／または中等度あるいは重度の COPD の増悪を有している患者
- コントロール不良のその他の疾患／異常を有する患者
- コントロール不良の消化性潰瘍を有する患者
- コントロール不良の高血圧を有する患者
- 5 年間完全寛解にない癌を有する患者
- 過去 2 年以内のアルコールあるいは薬物乱用歴が既知であるか、疑われる患者
- 各来院時のスパイロメトリー検査実施前の 4 時間にサルブタモール吸入エアゾール剤またはイプラトロピウムの中断が不可能な患者
- 規定の期間に禁止薬を使用した患者
- 長期の酸素療法あるいは夜間の酸素療法（1 日 12 時間以上）を受けている患者
- 臨床的に重要な睡眠時無呼吸を有する患者

＜無作為割付け時の除外基準＞
- スクリーニングまたは前観察期間中に肺炎および／または中等度あるいは重度の COPD の増悪が認められた患者。肺炎および／または COPD の増悪が回復していた患者は、再スクリーニングを可能とした（Visit 1A）。
- スクリーニング時または無作為割付け日までに肝機能検査、血液生化学的検査または血液学的検査のいずれかにおいて臨床的に重要な異常が認められた患者

- スクリーニング時あるいは投与前（Visit 2）に臨床的に重要な 12 誘導心電図の異常が認められた患者
- プロトコールの規定［患者日記の記録、前観察期間の薬剤投与（服薬率 80%以上を必要とした）、併用禁止薬の中止、来院予約］に不遵守が認められた患者

＜中止基準＞
- 臨床的に重要な臨床検査値の変動が確認された患者
- 臨床的に重要な心電図異常が確認された患者
- 肝機能検査に関連する中止基準に該当した患者
- 妊娠血清検査が陽性となった患者

＜COPD の増悪および／または肺炎による中止＞

COPD の増悪を、中止理由「効果不十分」の副次的な理由とした。効果不十分による中止例で、中止から 7 日以内に COPD の症状悪化により抗生物質および／または経口／全身性ステロイド薬を処方されるかまたは入院した場合は、中等度あるいは重度の増悪とみなした。

前観察期間中に中等度あるいは重度の増悪および／または肺炎が認められた被験者は、無作為割付け時（Visit 2）における無作為割付けに不適格とした。これらの被験者は、再スクリーニング来院時［増悪および／または肺炎の回復日から 14 日以上後、および経口ステロイド薬の最終投与から 30 日以上後（該当する場合）］より前に COPD の増悪および／または肺炎が回復していた場合は、再スクリーニングが可能であった。

治療期間中に軽度、中等度または重度の増悪が発現した被験者は治験を継続することが可能であり、盲検下で治験薬の投与が継続された。増悪中に二重盲検治験薬の投与が 14 日間以上連続して中止された場合、治験の継続に対する被験者の適格性を検討するため、治験依頼者およびモニターとの協議を必要とした。増悪が重篤な有害事象の定義を満たさない場合には、電子症例報告書（eCRF）の有害事象の欄に記録しなかった。

＜再スクリーニング基準＞
- スクリーニング日（Visit 1）に中等度あるいは重度の増悪および／または肺炎が認められた患者
- 前観察期間に中等度あるいは重度の増悪および／または肺炎が認められたため、無作為割付けされなかった患者

選択基準のうち、「スクリーニング時にサルブタモール吸入エアゾール剤投与後の FEV_1/FVC 比が 0.70 以下であり、かつ、サルブタモール吸入エアゾール剤投与後の FEV_1 が予測値の 70%以下である」に不適合であった被験者は、再スクリーニングはできないこととした。

＜早期中止＞

無作為割付けされたが、何らかの理由により投与 52 週目（Visit 11）の手順および電話による追跡調査を完了しなかった被験者は、治験を早期中止したとみなした。また、無作為割

付けされたが、何らかの理由により投与 52 週目（Visit 11）の治験薬の最終投与を受けなかった被験者は、治療期間を中止したとみなした。

治療および投与：

- 前観察期間（4 週間）：ベースラインの症状を安定させるため、すべての被験者に非盲検で FP/SALM を投与した。
- 治療期間（52 週間）：適格性が確認された被験者を喫煙状態に基づき層別し、FF/VI 50/25 µg 群、FF/VI 100/25 µg 群、FF/VI 200/25 µg 群または VI 25 µg 群のいずれかに 1：1：1：1 の割合で無作為割付けした。治験薬は NDPI を用いて、52 週間にわたり OD 投与（朝に 1 吸入）した。

評価基準：

有効性評価項目

＜主要評価項目＞

中等度および重度の増悪の年間発現率

＜副次評価項目＞

- 最初の中等度または重度の増悪までの時間
- 全身性／経口ステロイド薬を必要とする増悪の年間発現率
- 投与 52 週目（Visit 11）における FEV_1 トラフ値のベースラインからの変化量

＜その他の評価項目＞

- 重度の増悪の年間発現率
- すべての増悪（軽度、中等度および重度）の年間発現率
- 複数の中等度および重度の増悪までの時間
- Visit 3～10 における FEV_1 トラフ値のベースラインからの変化量
- 4 週間ごとの各治療期間および 52 週間にわたる全治療期間での、COPD の症状による夜間覚醒の平均回数
- 4 週間ごとの各治療期間および 52 週間にわたる全治療期間での、COPD の症状による夜間覚醒のない日の平均割合
- 4 週間ごとの各治療期間および 52 週間にわたる全治療期間での、24 時間あたりの救済薬サルブタモール吸入エアゾール剤の平均使用回数
- 4 週間ごとの各治療期間および 52 週間にわたる全治療期間での、救済薬未使用の 24 時間の割合
- 4 週間ごとの各治療期間および 52 週間にわたる全治療期間での、平均呼吸困難スコア
- 4 週間ごとの各治療期間および 52 週間にわたる全治療期間での、喀痰の増加を認めた 24 時間の割合
- 4 週間ごとの各治療期間および 52 週間にわたる全治療期間での、黄色／緑色喀痰の増加を認めた 24 時間の割合

＜事後解析＞
- 最初の重度の増悪までの時間
- 治療期間の FEV_1 トラフ値の平均値の分析

安全性評価項目
- 有害事象の発現頻度
- 肺炎の発現頻度
- 最初の肺炎までの時間
- 肺炎による最初の入院までの時間
- 肺炎による死亡
- 骨折の発現頻度
- 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（脈拍数、収縮期および拡張期血圧）
- 心電図｛Fridericia 式で補正した QTc［QTc（F）］、Bazett 式で補正した QTc［QTc（B）］、心拍数、臨床的に重要と考えられる所見｝
- 口腔咽頭検査
- 骨代謝の生化学的マーカー

統計手法：

＜被験者数と設定根拠＞

無作為割り付けした被験者 1560 例（1 群あたり 390 例）から評価可能なデータを得るため、合計 2631 例の被験者をスクリーニングした。

この被験者数は、有効性の主要評価項目（中等度および重度の増悪の年間発現率）および各 FF/VI 併用群と VI 単独群との比較に基づいた。VI 単独群における中等度および重度の増悪の年間発現率は、FP/SALM 併用試験のサルメテロール群における推定値 1.40～1.59 に基づき、1.4 と想定した。過去の FP/SALM 試験における分散パラメーターの推定値は 0.7、0.46、0.48 および 0.47 であった。本治験は、多施設共同の多国間試験であったため、被験者数の算定には高い分散の推定値を使用した。

評価可能な被験者が 1 群あたり 390 例の場合、VI 単独群よりも FF/VI 併用群で中等度および重度の増悪の年間発現率が 25%減少することを検出するための検出力は 90%であった。算定は負の二項回帰に基づき、両側有意水準 5%として行った。ステップダウン検定を使用したため、多重性に対する第 1 種の過誤の調整は行わなかった。

＜多重性の調整＞

投与群間の比較および主要な評価項目の多重性について、ステップダウン検定で調整を行った。最初に、FF/VI 200/25 μg 対 VI 25 μg の比較において有意水準 5%で主要評価項目の統計的有意性が達成された後に、FF/VI 100/25 μg 対 VI 25 μg の推定を行うこととし、多重性に対する第 1 種の過誤に対する調整は行わなかった。同様に、FF/VI 100/25 μg 対 VI 25 μg の比

較において主要評価項目の統計的有意性が達成された後に、FF/VI 50/25 μg 対 VI 25 μg の推定を行うこととした。

各用量の FF/VI 併用において、副次評価項目は主要評価項目の下でネストされていた。副次評価項目の順番は①最初の中等度または重度の増悪までの時間、②全身性／経口ステロイド薬による治療を必要とする増悪の年間発現率、③投与 52 週目の FEV_1 トラフ値とした。ある用量における副次評価項目の推定は、その用量で主要有効性評価項目が有意水準 5%で統計的有意性を達成した後に行うこととした。

各用量におけるその他の評価項目は、副次評価項目の下でネストされていた。副次評価項目はその他の評価項目に対するゲートキーパーの役割を果たした。したがって、ある用量におけるその他の評価項目の推定は、主要評価項目および 3 つの副次評価項目すべて（上述のステップダウン検定手順の対象）の FF/VI 対 VI の比較における統計学的有意性に依存した。

＜解析対象集団＞

- 全被験者集団：スクリーニングされ、治験データベースに記録があるすべての被験者集団
- スクリーニングおよび前観察期間脱落集団：全被験者集団のうち、スクリーニング脱落または前観察期間脱落の記録がある被験者集団
- Intent-to-Treat 集団（ITT）：無作為割付けされ、二重盲検治験薬の投与を治療期間に少なくとも 1 回受けたすべての被験者。すべての有効性および安全性評価項目の主要な解析対象集団とした。
- 治験実施計画書に適合した集団（PP）：ITT のうち、主要有効性評価項目の評価に影響を及ぼすような治験実施計画書からの重大な逸脱がなかった被験者集団。本集団は主要有効性評価項目の確認分析のみに使用した。

＜有効性＞

有効性の主要評価項目は ITT における中等度および重度の増悪の年間発現率とし、負の二項分布を仮定した一般化線形モデルを用いて解析した。反応変数は治療期間中の中等度および重度の増悪の 1 被験者あたりの件数とした。説明変数は投与群、スクリーニング時の喫煙状況（層別変数）、ベースライン時の疾患重症度（FEV_1 の予測値に対する割合）および施設のグルーピングとした。モデルには、オフセット変数として 1 被験者あたりの治療期間（曝露開始から終了までの期間）の対数も含めた。

副次評価項目である最初の中等度または重度の増悪までの時間は、ITT を対象とし、投与群、スクリーニング時の喫煙状況、ベースライン時の疾患重症度および施設のグルーピングを共変量とした Cox 比例ハザードモデルにより解析した。全身性／経口ステロイド薬を必要とする増悪の年間発現率は、主要評価項目と同様の方法で解析した。また、投与 52 週目における FEV_1 トラフ値のベースラインからの変化量については、投与群、スクリーニング時の喫煙状況、ベースライン（投与 1 日目の治験薬投与前）の FEV_1、施設のグルーピング、

週、ベースラインと週および投与群と週の交互作用を共変量とした反復測定混合モデルにより解析した。

その他の評価項目のうち、重度の増悪の年間発現率、すべての増悪（軽度、中等度および重度）の年間発現率については、主要評価項目と同様の解析を行った。複数の中等度および重度の増悪までの時間については、再発事象に対する Anderson-Gill モデルを用いて解析した。Visit 3～10 における FEV_1 トラフ値のベースラインからの変化量は、副次評価項目の投与 52 週目における FEV_1 トラフ値のベースラインからの変化量と同様の解析を行った。

事後解析である治療期間の FEV_1 トラフ値の平均値の分析については、ANCOVA モデルにより投与群間の比較を行った。

患者日記の各項目では、COPD の症状による夜間覚醒、救済薬サルブタモール吸入エアゾール剤の使用、呼吸困難スコアについては ANCOVA モデルにより投与群間の比較を行った。また、COPD の症状による夜間覚醒のない日、救済薬未使用の 24 時間、喀痰の増加および黄色／緑色喀痰の増加については、記述統計量により要約を行った。

＜追加解析＞

本試験の実施医療機関の監査において GCP 違反が認められた。そのため、当該治験責任医師（No.068928、表中では 040688 と表記）が組み入れたすべての被験者（12 例）を除外し、有効性の主要および副次評価項目の感度分析を行うことを決定した。この決定は盲検解除後に行った。

＜安全性＞

治験薬の曝露状況について、投与群ごとに記述統計量により要約した。有害事象および重篤な有害事象について、発現期間（投与前、治療期間および後観察期間）ごとに要約した。すべての有害事象、治験薬と関連がある有害事象、重篤な有害事象、治験薬投与中止または治験中止に至った有害事象について要約した。最初の肺炎までの時間および肺炎による最初の入院までの時間について Kapran-Meier 法により解析し、肺炎による死亡について要約を行った。骨折の発現頻度について要約を行った。臨床検査値および骨代謝の生化学的マーカーについて要約を行った。

結果：

被験者の内訳：

合計 1622 例の被験者を ITT に含めた。大部分の被験者（75%）が治験を完了した。治療期間を完了した被験者は各群で同程度であり、VI 25 µg 群における完了例がもっとも少なかった（72%）。

被験者は 15 ヵ国（アルゼンチン、オーストラリア、カナダ、チリ、エストニア、ドイツ、イタリア、メキシコ、オランダ、ペルー、フィリピン、南アフリカ、スウェーデン、英国および米国）における 167 施設で登録された。国および施設は以下のとおりに分類した。

- 米国
- 欧州（エストニア、ドイツ、イタリア、オランダ、スウェーデンおよび英国）
- その他 1（アルゼンチン、チリ、メキシコ、ペルーおよびフィリピン）
- その他 2（オーストラリア、カナダおよび南アフリカ）

被験者の内訳を表 1 に示す。治験中止に至った理由のうちもっとも多かったのは有害事象であった（107 例、7%）。治験中止に至った有害事象の発現頻度は VI 25 µg 群でもっとも低く（22 例、5%）、FF/VI 200/25 µg 群でもっとも高かった（31 例、8%）。同意撤回のため治験を中止したのは 91 例（6%）であり、その内訳は VI 25 µg 群 34 例（8%）、FF/VI 50/25 µg 群 18 例（4%）、FF/VI 100/25 µg 群 17 例（4%）および FF/VI 200/25 µg 群 22 例（5%）であった。おもな中止理由が効果不十分で、副次的な理由が増悪であった被験者は 42 例（3%）であり、その内訳は VI 25 µg 群 15 例（4%）、FF/VI 50/25 µg 群 10 例（2%）、FF/VI 100/25 µg 群 4 例（＜1%）および FF/VI 200/25 µg 群 13 例（3%）であった。

治療期間を Q1～Q4 の 4 つに分割し、各期間における中止例を集計した。195 例（12%）の被験者が Q1 に治験を中止し、これは中止例のうち約半数に相当した。Q2～Q4 に治験を中止した被験者は 56～72 例（ITT の 3～4%）であった。中止理由は Q1～Q4 すべての期間で類似していた。

表 1　被験者の内訳（ITT）

	VI 25 群 (N=409)	FF/VI 50/25 群 (N=408)	FF/VI 100/25 群 (N=403)	FF/VI 200/25 群 (N=402)	計 (N=1622)
治験を完了した被験者 [1]	294 (72)	315 (77)	312 (77)	301 (75)	1222 (75)
治療期間を完了した被験者 [2]	295 (72)	318 (78)	314 (78)	303 (75)	1230 (76)
治験を中止した被験者	115 (28)	93 (23)	91 (23)	101 (25)	400 (25)
おもな中止理由／副次理由 [3]					
有害事象	22 (5)	25 (6)	29 (7)	31 (8)	107 (7)
同意撤回	34 (8)	18 (4)	17 (4)	22 (5)	91 (6)
効果不十分	24 (6)	16 (4)	11 (3)	18 (4)	69 (4)
増悪	15 (4)	10 (2)	4 (<1)	13 (3)	42 (3)
治験実施計画書からの逸脱	8 (2)	7 (2)	8 (2)	7 (2)	30 (2)
治験実施計画書で規定された治験中止基準に合致	10 (2)	14 (3)	13 (3)	10 (2)	47 (3)
治験の終了／中止 [4]	2 (<1)	0	1 (<1)	0	3 (<1)
追跡不能	11 (3)	7 (2)	6 (1)	5 (1)	29 (2)
治験責任医師の判断	4 (<1)	6 (1)	6 (1)	8 (2)	24 (1)

n (%)

1. 治療期間を完了し、1 週間後の電話による安全性の追跡調査を完了した被験者を治験完了例とみなした。
2. 実施医療機関への最終来院（Visit 11）を行った被験者を治療期間完了例とみなした。
3. 治験責任（分担）医師は中止のおもな理由を 1 つだけ記録し、その理由に分類される副次理由を提示する必要はなかった。
4. 実施医療機関での治験中止に伴い治験を中止した被験者。施設 068959 において GCP 逸脱が認められたため、治験依頼者により治験が中止された。

Source: HZC102871 CSR Table 5.03

解析対象集団：

解析対象集団の内訳を表 2 に示す。無作為割付けされた被験者のうち、4 例を除くすべての被験者が治験薬の投与を 1 回以上受けたため、この集団を ITT とした。PP は、ITT の 95%（1545 例）から成る集団であった。

表 2　解析対象集団の内訳

	VI 25 群	FF/VI 50/25 群	FF/VI 100/25 群	FF/VI 200/25 群	計
全被験者	―	―	―	―	2631
スクリーニングおよび前観察期間脱落	―	―	―	―	1009 (38)
無作為化された被験者 [1]	409	408	403	402	1626
ITT	409	408	403	402	1622
PP	390 (95)	393 (96)	381 (95)	381 (95)	1545 (95)

n (%)

4 例は無作為化された被験者、無作為化前に中止した被験者のいずれにも含まれている。

1. 無作為化された被験者とは、無作為化され、割付け番号を割り当てられた被験者から成るが、解析対象集団としては定義しなかった。

Source: HZC102871 CSR Table 5.01

人口統計学的特性：

人口統計学的特性を表 3 に示す。ITT の大部分が白人（82%）で、半数以上が男性（59%）であり、平均年齢は 63.6 歳であった。ボディマス指数（体格指数：BMI）の平均値は 26.69 kg/m^2 であり、被験者は体重超過の傾向にあった。人口統計学的特性は各投与群で類似していた。

表 3　人口統計学的特性（ITT）

	VI 25 群 (N=409)	FF/VI 50/25 群 (N=408)	FF/VI 100/25 群 (N=403)	FF/VI 200/25 群 (N=402)	計 (N=1622)
年齢 (歳)					
n	409	408	403	402	1622
平均値 (SD)	63.6 (9.43)	63.6 (9.06)	63.6 (9.06)	63.8 (9.30)	63.6 (9.21)
最小値－最大値	40－87	40－88	41－88	41－90	40－90
性別，n (%)					
n	409	408	403	402	1622
女性	170 (42)	163 (40)	172 (43)	153 (38)	658 (41)
男性	239 (58)	245 (60)	231 (57)	249 (62)	964 (59)
人種，n (%)					
n	408	408	403	401	1620
白人	331 (81)	334 (82)	332 (82)	324 (81)	1321 (82)
アフリカ系アメリカ人／アフリカ系統	9 (2)	8 (2)	6 (1)	9 (2)	32 (2)
アジア人	39 (10)	37 (9)	37 (9)	41 (10)	154 (10)
その他 [1]	29 (7)	29 (7)	28 (7)	27 (7)	113 (7)
民族，n (%)					
n	409	408	403	402	1622
ヒスパニックまたはラテン系	78 (19)	73 (18)	72 (18)	76 (19)	299 (18)
非ヒスパニックまたはラテン系	331 (81)	335 (82)	331 (82)	326 (81)	1323 (82)
BMI (kg/m^2)					
n	407	408	402	402	1619
平均値 (SD)	26.17 (5.596)	26.94 (5.771)	27.14 (6.144)	26.52 (6.191)	26.69 (5.936)
最小値－最大値	14.7－44.9	14.6－47.1	15.5－58.2	12.4－54.4	12.4－58.2

SD：標準偏差

1. アメリカ先住民またはアラスカ原住民、アメリカ先住民またはアラスカ原住民と白人の混血、アジア人と白人の混血

Source: HZC102871 CSR Table 5.13, Table 5.16

有効性の結果：

＜主要評価項目＞

中等度および重度の増悪の年間発現率

主要評価項目である中等度および重度の増悪の年間発現率に関する解析結果を表 4 および図 2 に示す。主要評価項目の主要解析（負の二項分布モデルを使用する ITT）では、中等度および重度の増悪の年間発現率の最小二乗平均値は、VI 単独群と比較してすべての用量の FF/VI 併用群において低かった。VI 単独群と比較した減少率は FF/VI 50/25 µg 群、100/25 µg 群および 200/25 µg 群でそれぞれ 13%（p=0.181）、34%（p<0.001）および 15%（p=0.109）であった。

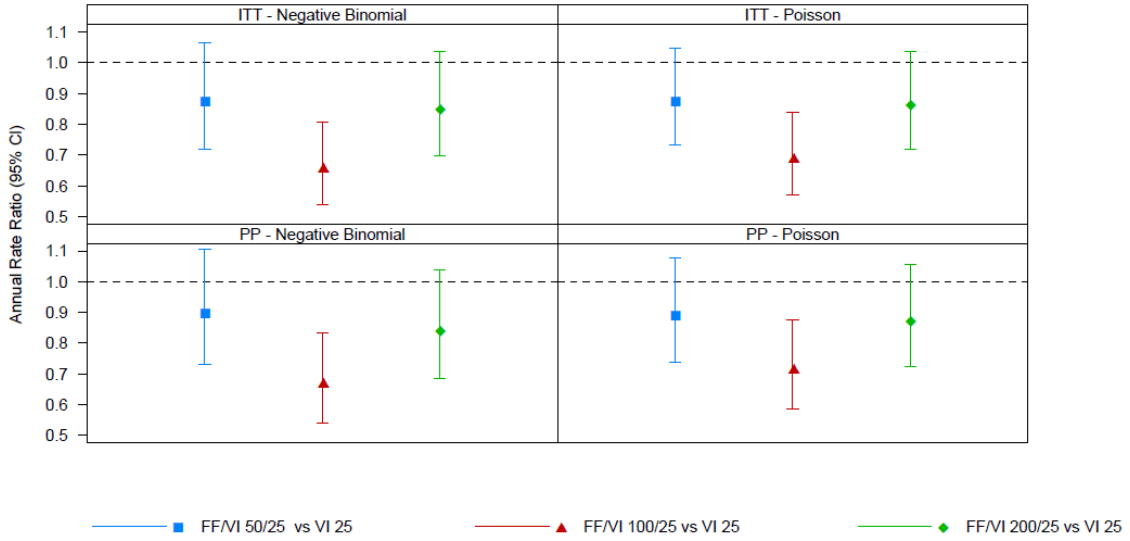
表 4　中等度および重度の増悪の負の二項分布モデルの解析（ITT）

	VI 25 群 (N=409)	FF/VI 50/25 群 (N=408)	FF/VI 100/25 群 (N=403)	FF/VI 200/25 群 (N=402)
n	407	404	401	398
年間発現率の最小二乗平均値	1.05	0.92	0.70	0.90
VI 25 群との比較				
比	―	0.87	0.66	0.85
95% CI	―	(0.72, 1.06)	(0.54, 0.81)	(0.70, 1.04)
p 値	―	0.181	<0.001	0.109
減少率	―	13	34	15
95% CI	―	(-6, 28)	(19, 46)	(-4, 30)

CI：信頼区間

各解析は、投与群、スクリーニング時の喫煙状態（層別）、ベースライン時の疾患重症度（投与 1 日目の治験薬投与前の FEV_1 予測値に対する割合）および施設のグルーピングを共変量とし、治療期間の対数をオフセット変数とした負の二項回帰モデルを用いて行った。

Source: HZC102871 CSR Table 6.01



各解析は、投与群、スクリーニング時の喫煙状態（層別）、ベースライン時の疾患重症度（投与 1 日目の治験薬投与前の FEV_1 予測値に対する割合）および施設のグルーピングを共変量とし、治療期間の対数をオフセット変数とした回帰モデルを用いて行った。
Source: HZC102871 CSR Figure 6.19

図 2　VI 25 群に対する中等度および重度の増悪の年間発現率の最小二乗平均値の比（ITT）

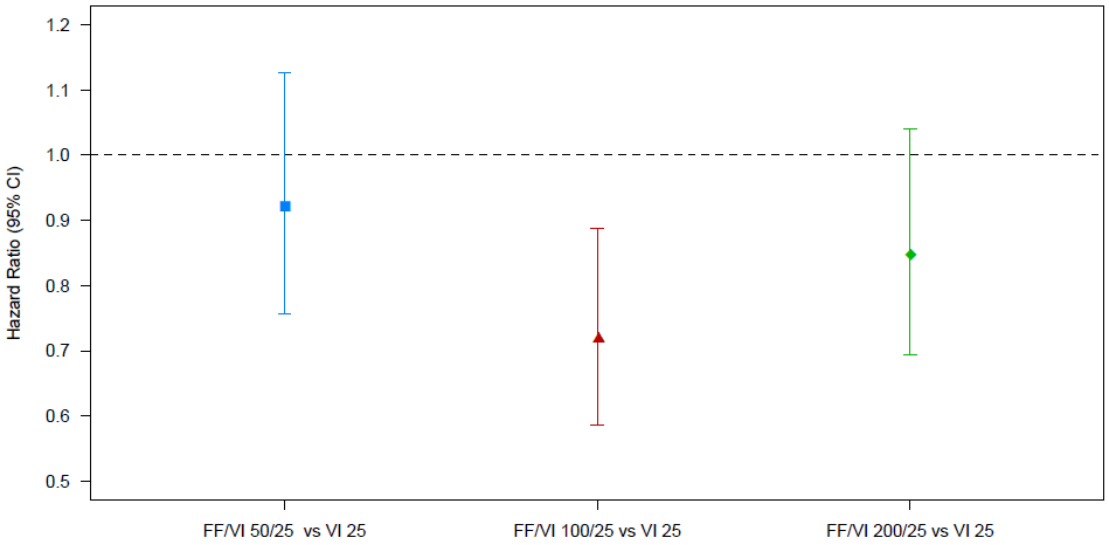
GCP 違反があった治験責任医師（No.068928、表中では 040688 と記載）が組み入れたすべての被験者を除外した感度分析の結果は、ITT で得られた結果と一致していた。

FF/VI 200/25 µg 群と VI 25 µg 群との比較では、主要有効性評価項目の統計的有意性が達成されなかった。そのため、その他の統計解析について報告するが、厳密には推定に基づくものではない。

＜副次評価項目＞

最初の中等度または重度の増悪までの時間

副次評価項目である最初の中等度または重度の増悪までの時間の解析結果を図 3 および表 5 に示す。この解析により、FF/VI の各用量は VI 25 µg に比べて数値的にリスクを軽減させ、FF/VI 100/25 µg 群における改善が最も高かった（リスク軽減：28%、p=0.002）。VI 25 µg に対するリスク軽減は FF/VI 50/25 µg 群では 8%（p=0.430）、FF/VI 200/25 µg 群では 15%（p=0.114）であった。



各解析は、投与群、スクリーニング時の喫煙状態（層別）、ベースライン時の疾患重症度（投与 1 日目の治験薬投与前の FEV_1 予測値に対する割合）および施設のグルーピングを共変量とした Cox 比例ハザードモデルを用いて行った。
Source: HZC102871 CSR Figure 6.04

図 3　最初の中等度または重度の増悪までの時間に対するハザード比（ITT）

表 5　治療期間の最初の中等度または重度の増悪までの時間の解析（ITT）

	VI 25 群 (N=409)	FF/VI 50/25 群 (N=408)	FF/VI 100/25 群 (N=403)	FF/VI 200/25 群 (N=402)
全期間				
n	407	404	401	398
VI 25 群との比較				
ハザード比	―	0.92	0.72	0.85
95% CI	―	(0.76, 1.13)	(0.59, 0.89)	(0.69, 1.04)
p 値	―	0.430	0.002	0.114

最初の増悪までの時間は Kaplan-Meier 推定値により要約した。全体的なハザード比、CI および p 値は、投与群、スクリーニング時の喫煙状態（層別）、ベースライン時の疾患重症度（投与 1 日目の治験薬投与前の FEV_1 予測値に対する割合）および施設のグルーピングを共変量とした Cox 比例ハザードモデルにより求めた。
Source: HZC102871 CSR Table 6.12

GCP 違反があった治験責任医師（No.068928、表中では 040688 と記載）が組み入れたすべての被験者を除外した最初の中等度または重度の増悪までの時間に関する感度分析の結果は、ITT で得られた結果と一致していた。

全身性／経口ステロイド薬を必要とする増悪の年間発現率

全身性／経口ステロイド薬を必要とする増悪の年間発現率の解析結果を表 6 に示す。全身性／経口ステロイド薬を必要とする増悪の年間発現率は、VI 単独群と比較してすべての用量の FF/VI 併用群において低かった。VI 単独群と比較した減少率は FF/VI 50/25 µg 群、100/25 µg 群および 200/25 µg 群でそれぞれ 16%（p=0.125）、38%（p<0.001）および 19%（p=0.064）であった。

表 6　全身性／経口ステロイド薬を必要とする増悪の負の二項分布モデルの解析（ITT）

	VI 25 群 (N=409)	FF/VI 50/25 群 (N=408)	FF/VI 100/25 群 (N=403)	FF/VI 200/25 群 (N=402)
n	407	404	401	398
年間発現率の最小二乗平均値	0.84	0.71	0.52	0.68
VI 25 群との比較				
比	―	0.84	0.62	0.81
95% CI	―	(0.67, 1.05)	(0.49, 0.78)	(0.64, 1.01)
p 値	―	0.125	<0.001	0.064
減少率	―	16	38	19
95% CI	―	(-5, 33)	(22, 51)	(-1, 36)

各解析は、投与群、スクリーニング時の喫煙状態（層別）、ベースライン時の疾患重症度（投与 1 日目の治験薬投与前の FEV_1 予測値に対する割合）および施設のグルーピングを共変量とし、治療期間の対数をオフセット変数とした負の二項回帰モデルを用いて行った。
Source: HZC102871 CSR Table 6.13

GCP 違反があった治験責任医師（No.068928、表中では 040688 と記載）が組み入れたすべての被験者を除外した全身性／経口ステロイド薬を必要とする増悪の年間発現率に関する感度分析の結果は、ITT で得られた結果と一致していた。

投与 52 週目（Visit 11）における FEV_1 トラフ値のベースラインからの変化量

副次評価項目である治療期間終了時（投与 52 週目、Visit 11）における FEV_1 トラフ値（朝投与前）のベースラインからの変化量は、Visit 3～10 の FEV_1 トラフ値のベースラインからの変化量（その他の有効性評価項目）とは別の評価項目とした。

4 週間の前観察期間ではすべての被験者に非盲検で FP/SALM を投与し、肺機能（FEV_1 値）はスクリーニング（気管支拡張剤投与前の FEV_1：VI 単独群で 1.120 L、FF/VI 併用群で 1.141～1.159 L）からベースライン（FEV_1：VI 単独群で 1.204 L、FF/VI 併用群で 1.217～1.234 L）にかけて改善した。

投与 52 週目の FEV_1 トラフ値のベースラインからの変化量の最小二乗平均値は、VI 単独群と比較してすべての用量の FF/VI 併用群において数値的な改善が認められた（FF/VI 50/25 μg 群：41 mL、p=0.011、FF/VI 100/25 μg 群：58 mL、p<0.001、FF/VI 200/25 μg 群：64 mL、p<0.001）。

表 7　投与 52 週目（Visit 11）の FEV1 トラフ値（L）（ITT）

	VI 25 群 (N=409)	FF/VI 50/25 群 (N=408)	FF/VI 100/25 群 (N=403)	FF/VI 200/25 群 (N=402)
n[1]	392	395	388	387
n[2]	291	308	310	289
最小二乗平均値 (SE)	1.180 (0.0114)	1.220 (0.0112)	1.238 (0.0112)	1.244 (0.0114)
変化量の最小二乗平均値 (SE)	-0.040 (0.0114)	0.000 (0.0112)	0.018 (0.0112)	0.024 (0.0114)
VI 25 群との比較				
差	―	0.041	0.058	0.064
95% CI	―	(0.009, 0.072)	(0.027, 0.090)	(0.033, 0.096)
p 値	―	0.011	<0.001	<0.001

SE：標準誤差
解析は、投与群、スクリーニング時の喫煙状態（層別）、ベースライン（投与 1 日目の治験薬投与前）、施設のグルーピング、週、ベースラインと週および投与群と週の交互作用を共変量とした反復測定混合モデルにより解析した。
1. 1 時点以上について解析可能なデータを有する被験者数
2. 規定の時点における解析可能なデータを有する被験者数
Source: HZC102871 CSR Table 6.17

GCP 違反があった治験責任医師（No.068928、表中では 040688 と記載）が組み入れたすべての被験者を除外した投与 52 週目（Visit 11）における FEV_1 トラフ値のベースラインからの変化量に関する感度分析の結果は、ITT で得られた結果と一致していた。

＜その他の評価項目＞

重度の増悪の年間発現率

負の二項分布モデルにより重度の増悪の年間発現率の解析を行った。重度の増悪の年間発現率の最小二乗平均値は、VI 単独群と比較してすべての用量の FF/VI 併用群において数値的に改善し、FF/VI 50/25 μg 群、100/25 μg 群および 200/25 μg 群でそれぞれ 28%（p=0.259）、28%（p=0.254）および 21%（p=0.422）低下した。

最初の重度の増悪までの時間についても解析を行った。VI 25 μg 群と比較したリスクの軽減は FF/VI 50/25 μg 群、100/25 μg 群および 200/25 μg 群でそれぞれ 0%（p=0.998）、3%（p=0.911）および 0%（p=0.990）であった。

すべての増悪（軽度、中等度および重度）の年間発現率

主要評価項目と同様に、FF/VI 100/25 μg 群におけるすべての増悪（軽度、中等度および重度）の年間発現率は VI 25 μg 群に対して数値的に改善した（減少率 32%、p<0.001）。FF/VI 50/25 μg 群における VI 25 μg 群に対する減少率は 14%（p=0.130）であったが、FF/VI 200/25 μg 群では減少は認められなかった（1%、p=0.904）。

複数の中等度および重度の増悪までの時間

主要評価項目と同様に、FF/VI 100/25 μg 群における複数の中等度および重度の増悪までの時間は VI 25 μg 群に対して数値的に改善した（32%のリスク軽減、p<0.001）。VI 25 μg 群に対して、FF/VI 50/25 μg 群では 13%（p=0.165）、FF/VI 200/25 μg 群では 14%（p=0.129）のリスク軽減が認められた。

Visit 3～10 における FEV_1 トラフ値のベースラインからの変化量

Visit 3～10 の各来院時における FEV_1 トラフ値のベースラインからの変化量について解析を行った。FEV_1 トラフ値のベースラインからの変化量の最小二乗平均値は、すべての評価時点を通し、VI 単独群と比較してすべての用量の FF/VI 併用群において改善が認められた。FF/VI 100/25 μg 群および FF/VI 200/25 μg 群における FEV_1 トラフ値のベースラインからの変化量の最小二乗平均値は、VI 25 μg 群と比較して増加した（最小二乗平均値の差：FF/VI 100/25 μg 群で 36～63 mL、p≤0.009、FF/VI 200/25 μg 群で 26～71 mL、p≤0.055）。一方、FF/VI 50/25 μg 群では、FEV_1 トラフ値のベースラインからの変化量の最小二乗平均値は VI 25 μg 群と比べて 4～40 mL の範囲で増加した（p=0.007～0.754）。

GCP 違反があった治験責任医師（No.068928、表中では 040688 と記載）が組み入れたすべての被験者を除外した Visit 3～10 における FEV_1 トラフ値のベースラインからの変化量に関する感度分析の結果は、ITT で得られた結果と一致していた。

治療期間の FEV_1 トラフ値の平均値の分析

各被験者における治療期間の FEV_1 トラフ値の平均値について事後解析を行った。ベースラインからの変化量の最小二乗平均値は、VI 単独群では 9 mL の減少であったが、FF/VI 併

用群では 17～37 mL の増加であった。VI 25 μg 群との比較では、ベースラインからの変化量の最小二乗平均値は FF/VI 50/25 μg 群、100/25 μg 群および 200/25 μg 群でそれぞれ 26 mL（p=0.019）、45 mL（p<0.001）および 46 mL（p<0.001）であり、数値的な改善が認められた。

患者日記

＜COPD の症状による夜間覚醒＞

ベースラインにおける COPD の症状による夜間覚醒回数の平均値（24 時間あたりの回数）は、VI 単独群では 0.42 回、FF/VI 併用群では 0.43～0.50 回であった。52 週間の治療期間の平均では、FF/VI 100/25 μg 群における COPD の症状による夜間覚醒回数の最小二乗平均値は VI 25 μg 群よりも数値的に減少した（24 時間あたりの覚醒回数の差：－0.07 回、p=0.021）。FF/VI 50/25 μg 群および 200/25 μg 群では、VI 25 μg 群に対する数値的な差は認められなかった（24 時間あたりの覚醒回数の差：それぞれ－0.01 回および－0.03 回）。

ベースライン期間中に夜間覚醒を 1 回以上経験した被験者のみを対象とした感度分析では、FF/VI 100/25 μg 群のみにおいて VI 25 μg 群と比較した数値的な減少（－0.12 回）が認められた。

治療期間を 4 週間ごとに分割し、各期間における夜間覚醒回数の平均値について解析した。大部分の期間において、FF/VI 100/25 μg 群では VI 25 μg 群と比較して 24 時間あたりの夜間覚醒回数が少ないことが示された（－0.05～－0.11 回、p=0.005～0.145）。

＜COPD の症状による夜間覚醒のない日＞

ベースラインにおける COPD の症状による夜間覚醒のない日の割合の平均値は 71.22～74.79%であった。52 週間の治療期間では、COPD の症状による夜間覚醒のない日の割合の平均値は VI 単独群で 75.53%、FF/VI 併用群で 74.28～80.31%であった。

治療期間を 4 週間ごとに分割した解析では、COPD の症状による夜間覚醒のない日の割合の平均値は FF/VI 100/25 μg 群で 76.39～84.00%、VI 25 μg 群で 73.55～77.42%であり、VI 25 μg 群に比べて FF/VI 100/25 μg 群で COPD の症状による夜間覚醒のない日の割合が一貫して高かった。

＜救済薬サルブタモール吸入エアゾール剤の使用＞

52 週間の治療期間では、救済薬サルブタモール吸入エアゾール剤の 24 時間あたりの使用回数の最小二乗平均値は、VI 単独群と比較してすべての用量の FF/VI 併用群で数値的に減少した（－0.17～－0.10 回、p≤0.237）。

治療期間を 4 週間ごとに分割した解析では、FF/VI 100/25 μg 群における 24 時間あたりの救済薬の使用回数の最小二乗平均値は、VI 25 μg 群と比較して治療期間を通して一貫して少なかった（－0.12～－0.23 回、p≤0.214）。FF/VI 50/25 μg 群および 200/25 μg 群では、VI 25 μg 群との差はほとんど認められなかった。

＜救済薬未使用の 24 時間の割合＞

ベースラインにおける救済薬未使用の 24 時間の割合の平均値は、FF/VI 200/25 μg 群（39.21%）より VI 25 μg 群（35.81%）、FF/VI 50/25 μg 群（36.49%）および 100/25 μg 群（36.39%）群で低かった。52 週間の治療期間では、救済薬未使用の 24 時間の割合の平均値はすべての投与群で同程度であり（37.83～39.43%）、一貫した傾向は認められなかった。

＜呼吸困難スコア＞

呼吸困難スコアは被験者自身が 5 段階で評価した（－2：いつもよりはるかに少ない、－1：いつもより少ない、0：いつもと同じ、1：いつもより多い、2：いつもよりはるかに多い）。52 週間の治療期間では、呼吸困難スコアの最小二乗平均値は VI 単独群と比較してすべての用量の FF/VI 併用群において減少した（VI 単独群との差：FF/VI 50/25 μg 群で－0.11、$p<0.001$、100/25 μg 群で－0.08、$p=0.019$、200/25 μg 群で－0.11、$p<0.001$）。

＜喀痰の増加を認めた 24 時間の割合＞

ベースラインにおける喀痰の増加を認めた 24 時間の割合の平均値は 7.56（FF/VI 50/25 μg 群）～10.09%（FF/VI 100/25 μg 群）であった。

52 週間の治療期間では、FF/VI 200/25 μg 群は、VI 25 μg 群（7.68%）および残りの FF/VI の 2 用量群（7.58～7.71%）と比較して、喀痰の増加を認めた 24 時間の割合の平均値が最も高かった（8.06%）。

治療期間を 4 週間ごとに分割した解析で認められた差はベースライン値の範囲内であり、治療効果の一貫した傾向は認められなかった。

＜黄色／緑色喀痰の増加を認めた 24 時間の割合＞

ベースラインにおける黄色／緑色喀痰の増加を認めた 24 時間の割合の平均値は 2.64（VI 25 μg 群）～4.77%（FF/VI 50/25 μg 群）であった。

52 週間の治療期間では、FF/VI 100/25 μg 群は、VI 25 μg 群（3.58%）、FF/VI 50/25 μg 群（3.97%）および 200/25 μg 群（3.95%）と比較して、黄色／緑色喀痰の増加を認めた 24 時間の割合の平均値が最も高かった（4.20%）。

治療期間を 4 週間ごとに分割した解析では、治療効果の一貫した傾向は認められなかった。

安全性の結果：

曝露状況

治療期間の二重盲検治験薬の平均曝露期間の範囲は 299.0（VI 25 μg 群）～313.2 日（FF/VI 50/25 μg 群）であった。大部分の被験者（VI 単独群の 76%および FF/VI 併用群の 78～81%）は、治験薬に 273 日以上曝露された。

ITT における前観察期間の非盲検での FP/SALM の平均曝露期間の範囲は 28.0（VI 25 μg 群）～28.3 日（FF/VI 200/25 μg 群）であった。

有害事象

有害事象の概要を表 8 に示す。治療期間中の有害事象の発現頻度は VI 単独群で 69%であり、FF/VI 併用群の方がわずかに高かった（72～75%）。治験責任医師により治験薬と関連があると判断された有害事象の発現頻度は VI 単独群で 12%であり、FF/VI 併用群の方がわずかに高かった（15～21%）。

治験中止または治験薬投与中止に至った有害事象の発現頻度は投与群間を通じて同程度であった（VI 単独群：5%、FF/VI 併用群：6～7%）。

治療期間中の重篤な有害事象は VI 単独群の 15%および FF/VI 併用群の 14～16%に報告された。これらのうち治験責任医師により治験薬と関連があると判断された有害事象は少なかった。

治療期間中の死亡に至った重篤な有害事象は VI 25 μg 群の 4 例（＜1%）、FF/VI 50/25 μg 群の 7 例（2%）、FF/VI 100/25 μg 群の 5 例（1%）、FF/VI 200/25 μg 群の 13 例（3%）に報告された。

表 8　有害事象の概略（ITT）

	VI 25 群 (N=409)	FF/VI 50/25 群 (N=408)	FF/VI 100/25 群 (N=403)	FF/VI 200/25 群 (N=402)
有害事象発現例数 (%)				
前観察期間中の有害事象	77 (19)	78 (19)	91 (23)	86 (21)
治療期間中の有害事象	281 (69)	304 (75)	301 (75)	288 (72)
後観察期間中の有害事象	14 (3)	22 (5)	12 (3)	12 (3)
治療期間中の治験薬と関連がある有害事象	50 (12)	85 (21)	64 (16)	60 (15)
後観察期間中の治験薬と関連がある有害事象	2 (<1)	5 (1)	2 (<1)	3 (<1)
治験中止または治験薬投与中止に至った有害事象 [1]	22 (5)	26 (6)	29 (7)	30 (7)
重篤な有害事象発現例数 (%)				
治療期間中の重篤な有害事象	60 (15)	65 (16)	56 (14)	63 (16)
後観察期間中の重篤な有害事象	4 (<1)	6 (1)	5 (1)	2 (<1)
治療期間中の治験薬と関連がある重篤な有害事象	5 (1)	7 (2)	2 (<1)	2 (<1)
後観察期間中の治験薬と関連がある重篤な有害事象	1 (<1)	0	0	0
治療期間中の死亡に至った重篤な有害事象	4 (<1)	7 (2)	5 (1)	13 (3)
後観察期間中の死亡に至った重篤な有害事象	3 (<1)	3 (<1)	2 (<1)	1 (<1)

1.　治療期間中および後観察期間中の有害事象を含む。

Source: HZC102871 CSR Table 7.04, Table 7.06

治療期間中にいずれかの群で3%以上で発現した有害事象を表9に示す。また、すべての有害事象を表HZC102871-1に、治験薬と関連がある有害事象を表HZC102871-2に示す。全般的に、治療期間中の有害事象の発現頻度は、FF/VI併用群（72～75%）と比較してVI単独群（69%）でわずかに低かった。

もっとも発現頻度が高い器官別大分類は「感染症および寄生虫症」であった。「感染症および寄生虫症」の有害事象の発現頻度はいずれのFF/VI併用群でも同程度であり（51～53%）、VI単独群（43%）より高かった。もっとも多く報告された有害事象は鼻咽頭炎（FF/VI併用群：14～19%、VI単独群：13%）、上気道感染（FF/VI併用群：10～13%、VI単独群：11%）および口腔カンジダ症（FF/VI 併用群：8～10%、VI 単独群：5%）であった。このうち口腔カンジダ症の発現頻度はFF/VI併用群よりもVI単独群で低かった。インフルエンザの発現頻度はFF/VI併用群（2～3%）よりもVI単独群（5%）においてわずかに高かった。肺炎の発現頻度はFF/VI併用群（6～7%）よりもVI単独群（3%）で低かった。

器官別大分類が「呼吸器、胸郭および縦隔障害」、「筋骨格系および結合組織障害」、「胃腸障害」の有害事象の発現頻度はいずれの投与群においても同程度であった。

器官別大分類が「神経系障害」の有害事象の発現頻度は、VI 25 μg群およびFF/VI 50/25 μg群（各14%）がFF/VI 100/25 μg群（10%）および200/25 μg群（12%）より高かった。

器官別大分類が「傷害、中毒および処置合併症」の有害事象の発現頻度はFF/VI 200/25 μg群（10%）がVI 25 μg群（5%）、FF/VI 50/25 μg群および100/25 μg群（各8%）より高かった。いずれの投与群でも、「傷害、中毒および処置合併症」の個々の有害事象の発現頻度は1%以下であった。

器官別大分類が「耳および迷路障害」の有害事象の発現頻度は、FF/VI 50/25 μg群で12例（3%）、100/25 μg群で8例（2%）、200/25 μg群で7例（2%）であり、VI 25 μg群（4例、＜1%）の方が低かった。この差は、おもに耳痛および回転性めまいによるものであった。

器官別大分類が「血管障害」の有害事象では、高血圧の発現頻度はFF/VI併用群（3～5%）よりもVI単独群（1%）で低かった。

その他の器官別大分類の有害事象の各投与群の発現頻度は同程度であり、個々の有害事象の発現頻度は1%以下であった。

表 9　いずれかの群で 3%以上で発現した有害事象（治療期間）（ITT）

器官別大分類 基本語	VI 25 群 (N=409)	FF/VI 50/25 群 (N=408)	FF/VI 100/25 群 (N=403)	FF/VI 200/25 群 (N=402)
有害事象発現例数 (%)	281 (69)	304 (75)	301 (75)	288 (72)
感染症および寄生虫症	177 (43)	210 (51)	213 (53)	208 (52)
鼻咽頭炎	54 (13)	58 (14)	60 (15)	76 (19)
上気道感染	47 (11)	47 (12)	51 (13)	39 (10)
口腔カンジダ症	21 (5)	39 (10)	34 (8)	36 (9)
肺炎	12 (3)	28 (7)	25 (6)	26 (6)
気管支炎	20 (5)	14 (3)	21 (5)	24 (6)
副鼻腔炎	17 (4)	21 (5)	22 (5)	13 (3)
インフルエンザ	21 (5)	10 (2)	13 (3)	13 (3)
咽頭炎	14 (3)	8 (2)	14 (3)	16 (4)
尿路感染	7 (2)	17 (4)	10 (2)	17 (4)
鼻炎	6 (1)	9 (2)	10 (2)	15 (4)
中咽頭カンジダ症	2 (<1)	14 (3)	7 (2)	6 (1)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	84 (21)	99 (24)	88 (22)	90 (22)
慢性閉塞性肺疾患	28 (7)	27 (7)	26 (6)	30 (7)
咳嗽	14 (3)	21 (5)	16 (4)	13 (3)
口腔咽頭痛	13 (3)	7 (2)	14 (3)	13 (3)
呼吸困難	10 (2)	13 (3)	6 (1)	4 (<1)
筋骨格系および結合組織障害	76 (19)	72 (18)	75 (19)	72 (18)
背部痛	30 (7)	21 (5)	24 (6)	20 (5)
関節痛	13 (3)	13 (3)	16 (4)	13 (3)
四肢痛	11 (3)	5 (1)	11 (3)	6 (1)
胃腸障害	65 (16)	74 (18)	56 (14)	61 (15)
下痢	15 (4)	12 (3)	8 (2)	15 (4)
悪心	10 (2)	14 (3)	7 (2)	10 (2)
神経系障害	58 (14)	57 (14)	39 (10)	47 (12)
頭痛	30 (7)	27 (7)	25 (6)	34 (8)
浮動性めまい	9 (2)	13 (3)	5 (1)	3 (<1)
一般・全身障害および投与部位の状態	32 (8)	55 (13)	47 (12)	33 (8)
発熱	5 (1)	17 (4)	10 (2)	8 (2)
血管障害	17 (4)	28 (7)	27 (7)	21 (5)
高血圧	6 (1)	15 (4)	20 (5)	13 (3)

MedDRA/J Ver. 14.1
Source: HZC102871 CSR Table 7.07, Table 7.09

死亡

治験期間に発現した死亡に至った有害事象を表 10 に示す。

治療期間中に死亡に至った有害事象が発現した被験者は 29 例であり、その内訳は VI 25 μg 群で 4 例（＜1%）、FF/VI 50/25 μg 群で 7 例（2%）、FF/VI 100/25 μg 群で 5 例（1%）FF/VI 200/25 μg 群で 13 例（3%）であった。死因は心血管障害（心不全、心筋梗塞、心原性ショック、冠状動脈血栓症、大動脈瘤破裂等）、慢性閉塞性肺疾患（VI 25 μg 群：0 例、FF/VI 50/25 μg および 100/25 μg 群：各 1 例、FF/VI 200/25 μg 群：4 例）、癌（FF/VI 50/25 μg 群の 1 例における急性リンパ性白血病および FF/VI 200/25 μg 群の 1 例における転移性膵癌）、急性呼吸不全（FF/VI 100/25 μg 群の 2 例）および肺炎（FF/VI 200/25 μg 群の 6 例）などであった。

なお、eCRF の肺炎のページにおいて、被験者 7 例で死亡に至った肺炎が記録された。この 7 例中 6 例では死亡に至った有害事象として肺炎が記録されたが、残り 1 例（被験者識別コード 111089）では死亡に至った有害事象として慢性閉塞性肺疾患が記録された。

また、eCRF の増悪のページにおいて、被験者 13 例で死亡に至った増悪が記録された。この 13 例中 6 例では死亡に至った有害事象として慢性閉塞性肺疾患が記録された。残りの被験者では、死亡に至った有害事象として敗血症（被験者識別コード 107586）、肺炎（被験者識別コード 111128）、敗血症性ショックおよび肺炎（被験者識別コード 111165）、不安定狭心症（被験者識別コード 111165）、心筋梗塞（被験者識別コード 111459）、肺炎および呼吸不全（被験者識別コード 112538）、肺炎（被験者識別コード 112548）が記録された。

後観察期間中に死亡に至った有害事象が発現した被験者は 9 例であり、その内訳は VI 25 μg 群で 3 例（＜1%）、FF/VI 50/25 μg 群で 3 例（＜1%）、FF/VI 100/25 μg 群で 2 例（＜1%）、FF/VI 200/25 μg 群で 1 例（＜1%）であった。これらの被験者のうち 3 例（被験者識別コード 102558、112531 および 112538）では、治療期間中にも死亡に至った有害事象が発現していた。

表 10　死亡

治験責任医師被験者識別コード	年齢 (歳) 性別	基本語	投与開始から発現までの日数	発現期間	治験薬との関連性
前観察期間					
068938 101518	71 女性	心停止	－	1 日	なし
072088 110737	73 男性	急性心筋梗塞	－	2 日	なし
		心原性ショック	－	2 日	なし
治療期間					
VI 25 群					
069007 104877	59 男性	心不全	168 日	1 日	なし
069766 110978	54 女性	急性冠動脈症候群	132 日	1 日	なし
069772 111092	67 男性	下腹部痛	251 日	2 日	なし
069772 111126	62 男性	不整脈	94 日	1 日	なし
		心肺停止	94 日	1 日	なし
FF/VI 50/25 群					
068928 100687	51 女性	死亡	172 日	1 日	なし
068977 102558 [1]	68 男性	椎間板突出	167 日	57 日	なし
069772 111168	67 男性	意識消失	134 日	1 日	なし
069806 111459	54 男性	心筋梗塞	35 日	1 日	なし
070000 110101	60 男性	急性リンパ性白血病	250 日	63 日	なし
070006 109887	77 男性	出血性ショック	264 日	1 日	なし
070319 112550	55 男性	慢性閉塞性肺疾患	48 日	38 日	なし
		細菌性尿路感染	48 日	38 日	なし
FF/VI 100/25 群					
068988 103678	75 男性	心停止	342 日	1 日	なし
069580 109853	69 男性	心筋梗塞	60 日	1 日	なし
069803 111368	65 男性	腹痛	71 日	80 日	なし
070244 112531 [1]	63 男性	急性呼吸不全	286 日	49 日	なし
		慢性閉塞性肺疾患	286 日	49 日	なし
077490 107461	63 男性	急性呼吸不全	355 日	1 日	なし
FF/VI 200/25 群					
068937 101434	60 女性	肺炎	257 日	12 日	なし
069772 111084	72 男性	慢性閉塞性肺疾患	181 日	9 日	なし
069772 111089 [2]	69 男性	慢性閉塞性肺疾患 [2]	210 日	16 日	なし

表 10　死亡（続き）

治験責任医師被験者識別コード	年齢 (歳) 性別	基本語	投与開始から発現までの日数	発現期間	治験薬との関連性
FF/VI 200/25 群（続き）					
069772 111128	70 男性	肺炎	5 日	3 日	なし
069772 111129	76 男性	慢性閉塞性肺疾患	44 日	18 日	なし
		肺炎	51 日	11 日	なし
069772 111165	63 女性	不安定狭心症	138 日	14 日	なし
		肺炎	138 日	14 日	なし
		敗血症性ショック	138 日	14 日	なし
069801 111302	62 男性	慢性閉塞性肺疾患	294 日	1 日	なし
069803 111364	67 男性	心筋梗塞	51 日	1 日	なし
069805 111426	53 男性	冠動脈血栓症	234 日	1 日	なし
070000 109996	60 男性	大動脈瘤破裂	235 日	1 日	なし
070084 111958	70 女性	転移性膵癌	73 日	109 日	なし
070244 112538 [1]	59 男性	肺炎	265 日	15 日	なし
070319 112548	74 男性	肺炎	181 日	13 日	なし
後観察期間					
VI 25 群					
068777 107586	64 男性	敗血症	77 日	22 日	なし
069802 111338	72 男性	心筋梗塞	371 日	1 日	なし
069802 111343	58 男性	死亡	316 日	1 日	なし
FF/VI 50/25 群					
068977 102558 [1]	68 男性	慢性閉塞性肺疾患	202 日	22 日	なし
070000 109995	68 男性	心肺不全	357 日	27 日	なし
070382 110555	76 男性	脳血管発作	331 日	11 日	なし
FF/VI 100/25 群					
068778 107659	55 男性	びまん性大細胞型 B 細胞性リンパ腫	332 日	79 日	なし
070244 112531 [1]	63 男性	高血圧	288 日	47 日	なし
FF/VI 200/25 群					
070244 112538 [1]	59 男性	呼吸不全	267 日	13 日	なし

1. 治療期間および後観察期間の双方で、死亡に至った有害事象が報告された。

2. 本被験者では eCRF の肺炎のページに肺炎が記録されたが、肺炎の有害事象発現例としては取り扱われなかった。

MedDRA/J Ver. 14.1
Source: HZC102871 CSR Listing 7.06

重篤な有害事象

治療期間中に発現した重篤な有害事象を表 11 に示す。重篤な有害事象の発現頻度は VI 単独群で 60 例（15%）、FF/VI 併用群で 56～65 例（14～16%）であり、各投与群で同程度であった。

もっとも発現頻度が高かった器官別大分類は「呼吸器、胸郭および縦隔障害」であり、発現頻度はいずれの投与群でも同程度であった（VI 単独群：7%、FF/VI 併用群：7～8%）。もっとも多く報告された重篤な有害事象は慢性閉塞性肺疾患であった（VI 25 μg 群、FF/VI 50/25 μg 群および 200/25 μg 群：各 7%、FF/VI 100/25 μg 群：6%）。その他の事象はいずれの投与群でも 1%未満であった。

器官別大分類が「感染症および寄生虫症」の発現頻度は FF/VI 併用群（各 5%）よりも VI 単独群（2%）で低かった。もっとも多く報告された重篤な有害事象は肺炎であった（VI 25 μg 群：1%未満、FF/VI 50/25 μg 群および 200/25 μg 群：各 3%、FF/VI 100/25 μg 群：2%）。その他の事象はいずれの投与群でも 1%未満であった。

治験責任医師により治験薬と関連があると判断された重篤な有害事象を発現した被験者は VI 単独群で 5 例（1%）、FF/VI 併用群で 2～7 例（＜1～2%）と少なかった。もっとも多く報告された治験薬と関連がある重篤な有害事象は肺炎（FF/VI 50/25 μg 群で 4 例、100/25 μg 群および 200/25 μg 群で各 1 例）および慢性閉塞性肺疾患（VI 25 μg 群で 4 例、FF/VI 50/25 μg 群で 1 例、200/25 μg 群で 2 例）であった。

また、後観察期間中に発現した重篤な有害事象を表 12 に示す。後観察期間中に発現した重篤な有害事象は少なく、VI 25 μg 群で 4 例（＜1%)、FF/VI 50/25 μg 群で 6 例（1%）、100/25 μg 群で 5 例（1%）、200/25 μg 群で 2 例（＜1%）に報告されたのみであった。個々の重篤な有害事象の発現頻度はいずれの投与群でも 1%未満であった。

後観察期間中に報告された重篤な有害事象のうち、VI 25 μg 群の 1 例で発現した肺炎球菌性肺炎は、治験責任医師により治験薬と関連があると判断された。

治験薬と関連がある重篤な有害事象について症例の叙述の項に記載する。

表 11　重篤な有害事象（治療期間）（ITT）

器官別大分類 基本語	VI 25 群 (N=409)	FF/VI 50/25 群 (N=408)	FF/VI 100/25 群 (N=403)	FF/VI 200/25 群 (N=402)
有害事象発現例数 (%)	60 (15)	65 (16)	56 (14)	63 (16)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	30 (7)	31 (8)	30 (7)	33 (8)
慢性閉塞性肺疾患	28 (7)	27 (7)	26 (6)	30 (7)
急性呼吸不全	0	3 (<1)	3 (<1)	2 (<1)
胸水	0	0	2 (<1)	0
気胸	0	0	0	2 (<1)
呼吸不全	0	2 (<1)	0	0
急性肺水腫	0	0	1 (<1)	0
喘息	1 (<1)	0	0	0
慢性気管支炎	1 (<1)	0	0	0
気管支胸膜瘻	0	0	0	1 (<1)
低酸素症	1 (<1)	0	0	0
肺塞栓症	0	1 (<1)	0	0
肺水腫	0	1 (<1)	0	0
声帯障害	1 (<1)	0	0	0
感染症および寄生虫症	10 (2)	19 (5)	21 (5)	21 (5)
肺炎	2 (<1)	12 (3)	9 (2)	12 (3)
蜂巣炎	2 (<1)	0	4 (<1)	0
感染による慢性閉塞性気道疾患の増悪	2 (<1)	0	2 (<1)	0
気管支炎	0	1 (<1)	0	2 (<1)
上気道感染	2 (<1)	0	0	1 (<1)
気管支肺炎	0	1 (<1)	0	1 (<1)
大葉性肺炎	0	1 (<1)	0	1 (<1)
肺膿瘍	0	1 (<1)	0	1 (<1)
細菌性関節炎	0	0	1 (<1)	0
骨結核	0	0	0	1 (<1)
クロストリジウム・ディフィシレ大腸炎	1 (<1)	0	0	0
大腸菌性敗血症	0	1 (<1)	0	0
ウイルス性胃腸炎	0	0	0	1 (<1)
H1N1 インフルエンザ	1 (<1)	0	0	0
下気道感染	0	0	0	1 (<1)
マイコバクテリウム・アビウムコンプレックス感染	0	0	1 (<1)	0
肺結核	0	0	1 (<1)	0
急性腎盂腎炎	0	0	1 (<1)	0
気道感染	0	0	1 (<1)	0
敗血症性ショック	0	0	0	1 (<1)
結核	0	0	1 (<1)	0
尿路感染	0	1 (<1)	0	0
細菌性尿路感染	0	1 (<1)	0	0

表 11　重篤な有害事象（治療期間）（ITT）（続き）

器官別大分類 基本語	VI 25 群 (N=409)	FF/VI 50/25 群 (N=408)	FF/VI 100/25 群 (N=403)	FF/VI 200/25 群 (N=402)
心臓障害	10 (2)	7 (2)	6 (1)	5 (1)
心筋梗塞	1 (<1)	2 (<1)	2 (<1)	2 (<1)
急性冠動脈症候群	1 (<1)	1 (<1)	1 (<1)	0
狭心症	1 (<1)	2 (<1)	0	0
不安定狭心症	2 (<1)	0	0	1 (<1)
急性心筋梗塞	1 (<1)	1 (<1)	0	0
心房細動	1 (<1)	1 (<1)	0	0
うっ血性心不全	1 (<1)	0	1 (<1)	0
不整脈	1 (<1)	0	0	0
心停止	0	0	1 (<1)	0
心不全	1 (<1)	0	0	0
心肺停止	1 (<1)	0	0	0
冠動脈狭窄	0	0	0	1 (<1)
冠動脈血栓症	0	0	0	1 (<1)
動悸	0	0	1 (<1)	0
上室性頻脈	1 (<1)	0	0	0
胃腸障害	5 (1)	1 (<1)	5 (1)	7 (2)
直腸出血	1 (<1)	0	0	1 (<1)
上部消化管出血	1 (<1)	0	1 (<1)	0
腹痛	0	0	1 (<1)	0
下腹部痛	1 (<1)	0	0	0
腹部絞扼性ヘルニア	0	0	1 (<1)	0
便秘	1 (<1)	0	0	0
腸憩室	0	0	0	1 (<1)
出血性胃潰瘍	0	0	0	1 (<1)
胃炎	0	0	0	1 (<1)
びらん性胃炎	0	0	0	1 (<1)
胃腸出血	0	0	0	1 (<1)
胃食道逆流性疾患	0	0	1 (<1)	0
痔核	0	0	0	1 (<1)
裂孔ヘルニア	1 (<1)	0	0	0
イレウス	0	0	0	1 (<1)
メレナ	0	0	1 (<1)	0
唾液腺腫大	0	0	0	1 (<1)
小腸閉塞	0	1 (<1)	0	0

表 11　重篤な有害事象（治療期間）（ITT）（続き）

器官別大分類 基本語	VI 25 群 (N=409)	FF/VI 50/25 群 (N=408)	FF/VI 100/25 群 (N=403)	FF/VI 200/25 群 (N=402)
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)	6 (1)	3 (<1)	4 (<1)
転移性膵癌	0	1 (<1)	0	1 (<1)
扁平上皮癌	0	0	0	2 (<1)
急性リンパ性白血病	0	1 (<1)	0	0
転移性脳悪性腫瘍	0	0	1 (<1)	0
乳癌	0	1 (<1)	0	0
結腸癌	0	0	0	1 (<1)
喉頭癌	1 (<1)	0	0	0
転移性肺癌	1 (<1)	0	0	0
肺の悪性新生物	0	1 (<1)	0	0
肝胆道系の悪性新生物	0	1 (<1)	0	0
悪性黒色腫	0	0	1 (<1)	0
骨転移	0	1 (<1)	0	0
肝転移	0	1 (<1)	0	0
肺転移	0	0	0	1 (<1)
膀胱の転移性癌	0	1 (<1)	0	0
非ホジキンリンパ腫	0	0	1 (<1)	0
小細胞癌	0	1 (<1)	0	0
神経系障害	4 (<1)	2 (<1)	3 (<1)	5 (1)
脳血管発作	0	0	2 (<1)	3 (<1)
失神	2 (<1)	1 (<1)	0	0
頚動脈瘤	0	0	0	1 (<1)
頚動脈狭窄	0	0	0	1 (<1)
痙攣	1 (<1)	0	0	0
浮動性めまい	1 (<1)	0	0	0
意識消失	0	1 (<1)	0	0
代謝性脳症	0	0	1 (<1)	0
代謝および栄養障害	2 (<1)	3 (<1)	2 (<1)	1 (<1)
低カリウム血症	2 (<1)	1 (<1)	0	0
高血糖	0	0	2 (<1)	0
コントロール不良の糖尿病	0	0	0	1 (<1)
低ナトリウム血症	0	1 (<1)	0	0
血液量減少症	0	1 (<1)	0	0
ケトアシドーシス	0	0	1 (<1)	0
筋骨格系および結合組織障害	3 (<1)	2 (<1)	0	3 (<1)
筋骨格系胸痛	2 (<1)	0	0	0
反応性関節炎	0	1 (<1)	0	0
背部痛	0	0	0	1 (<1)
滑液包炎	0	0	0	1 (<1)
肋軟骨炎	0	0	0	1 (<1)
椎間板突出	0	1 (<1)	0	0
関節硬直	1 (<1)	0	0	0
変形性関節症	0	0	0	1 (<1)

表 11　重篤な有害事象（治療期間）（ITT）（続き）

器官別大分類 基本語	VI 25 群 (N=409)	FF/VI 50/25 群 (N=408)	FF/VI 100/25 群 (N=403)	FF/VI 200/25 群 (N=402)
血管障害	1 (<1)	3 (<1)	2 (<1)	2 (<1)
高血圧	0	0	1 (<1)	1 (<1)
大動脈瘤破裂	0	0	0	1 (<1)
血腫	0	1 (<1)	0	0
高血圧クリーゼ	0	1 (<1)	0	0
末梢動脈閉塞性疾患	0	0	1 (<1)	0
ショック	1 (<1)	0	0	0
出血性ショック	0	1 (<1)	0	0
傷害、中毒および処置合併症	0	5 (1)	0	2 (<1)
転倒	0	1 (<1)	0	0
足骨折	0	0	0	1 (<1)
頭部損傷	0	1 (<1)	0	0
股関節部骨折	0	0	0	1 (<1)
裂傷	0	1 (<1)	0	0
術中出血	0	1 (<1)	0	0
外傷性気胸	0	1 (<1)	0	0
脊椎圧迫骨折	0	0	0	1 (<1)
各種物質毒性	0	1 (<1)	0	0
手首関節骨折	0	1 (<1)	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態	1 (<1)	3 (<1)	1 (<1)	0
胸痛	1 (<1)	2 (<1)	0	0
死亡	0	1 (<1)	0	0
非心臓性胸痛	0	0	1 (<1)	0
腎および尿路障害	2 (<1)	3 (<1)	0	0
急性腎不全	0	3 (<1)	0	0
尿路結石	0	1 (<1)	0	0
血尿	1 (<1)	0	0	0
尿道狭窄	1 (<1)	0	0	0
肝胆道系障害	2 (<1)	1 (<1)	1 (<1)	0
胆管結石	1 (<1)	0	1 (<1)	0
胆管閉塞	0	1 (<1)	0	0
胆嚢炎	1 (<1)	0	0	0
血液およびリンパ系障害	0	0	1 (<1)	1 (<1)
貧血	0	0	1 (<1)	1 (<1)
精神障害	1 (<1)	0	1 (<1)	0
うつ病	1 (<1)	0	0	0
希死念慮を有するうつ病	0	0	1 (<1)	0
生殖系および乳房障害	2 (<1)	0	0	0
良性前立腺肥大症	2 (<1)	0	0	0
眼障害	0	0	1 (<1)	0
複視	0	0	1 (<1)	0
免疫系障害	0	1 (<1)	0	0
アナフィラキシーショック	0	1 (<1)	0	0

MedDRA/J Ver. 14.1
Source: HZC102871 CSR Table 7.16

表 12　重篤な有害事象（後観察期間）（ITT）

器官別大分類 基本語	VI 25 群 (N=409)	FF/VI 50/25 群 (N=408)	FF/VI 100/25 群 (N=403)	FF/VI 200/25 群 (N=402)
有害事象発現例数 (%)	4 (<1)	6 (1)	5 (1)	2 (<1)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	4 (<1)	2 (<1)	1 (<1)
呼吸不全	0	1 (<1)	1 (<1)	1 (<1)
急性呼吸不全	0	1 (<1)	1 (<1)	0
慢性閉塞性肺疾患	0	1 (<1)	0	0
気胸	0	1 (<1)	0	0
心臓障害	1 (<1)	1 (<1)	1 (<1)	2 (<1)
心房細動	0	0	0	2 (<1)
急性心不全	0	0	1 (<1)	0
心肺不全	0	1 (<1)	0	0
心筋梗塞	1 (<1)	0	0	0
感染症および寄生虫症	2 (<1)	1 (<1)	1 (<1)	1 (<1)
菌血症	0	1 (<1)	0	0
シュードモナス菌性肺感染	0	0	1 (<1)	0
肺炎球菌性肺炎	1 (<1)	0	0	0
敗血症	1 (<1)	0	0	0
尿路感染	0	0	0	1 (<1)
胃腸障害	0	1 (<1)	1 (<1)	0
腹壁障害	0	0	1 (<1)	0
消化管穿孔	0	1 (<1)	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態	1 (<1)	0	1 (<1)	0
死亡	1 (<1)	0	0	0
薬剤離脱症候群	0	0	1 (<1)	0
良性、悪性および詳細不明の新生物 （嚢胞およびポリープを含む）	1 (<1)	0	1 (<1)	0
びまん性大細胞型 B 細胞性リンパ腫	0	0	1 (<1)	0
非小細胞肺癌	1 (<1)	0	0	0
神経系障害	0	1 (<1)	0	0
脳血管発作	0	1 (<1)	0	0
血管障害	0	0	1 (<1)	0
高血圧	0	0	1 (<1)	0

MedDRA/J Ver. 14.1
Source: HZC102871 CSR Table 7.17

治験中止または治験薬投与中止に至った有害事象

治療期間中または後観察期間中に治験中止または治験薬投与中止に至った有害事象を表 13 に示す。もっとも多かった事象は慢性閉塞性肺疾患［VI 25 μg 群、FF/VI 50/25 μg 群および 100/25 μg 群で各 4 例（＜1%）、200/25 μg 群で 10 例（2%）］および肺炎［VI 25 μg 群で 1 例（＜1%）、FF/VI 50/25 μg 群で 3 例（＜1%）、100/25 μg 群で 2 例（＜1%）、200/25 μg 群で 6 例（1%）］であった。その他の事象の発現頻度はいずれの投与群でも 1%未満であった。

表 13　治験中止または治験薬投与中止に至った有害事象（治療期間または後観察期間）（ITT）

器官別大分類 基本語	VI 25 群 (N=409)	FF/VI 50/25 群 (N=408)	FF/VI 100/25 群 (N=403)	FF/VI 200/25 群 (N=402)
有害事象発現例数 (%)	22 (5)	26 (6)	29 (7)	30 (7)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	6 (1)	5 (1)	6 (1)	10 (2)
慢性閉塞性肺疾患	4 (<1)	4 (<1)	4 (<1)	10 (2)
急性呼吸不全	0	0	2 (<1)	0
呼吸困難	1 (<1)	1 (<1)	0	0
発声障害	0	0	1 (<1)	0
口腔咽頭痛	1 (<1)	0	0	0
呼吸不全	0	0	0	1 (<1)
感染症および寄生虫症	3 (<1)	5 (1)	5 (1)	13 (3)
肺炎	1 (<1)	3 (<1)	2 (<1)	6 (1)
肺結核	0	0	1 (<1)	2 (<1)
口腔カンジダ症	0	1 (<1)	0	1 (<1)
骨結核	0	0	0	1 (<1)
気管支炎	0	0	0	1 (<1)
クロストリジウム・ディフィシレ大腸炎	1 (<1)	0	0	0
マイコバクテリウム・アビウムコンプレックス感染	0	0	1 (<1)	0
中咽頭カンジダ症	1 (<1)	0	0	0
咽頭炎	0	0	0	1 (<1)
敗血症	1 (<1)	0	0	0
敗血症症候群	0	0	0	1 (<1)
結核	0	0	1 (<1)	0
上気道感染	0	0	0	1 (<1)
細菌性尿路感染	0	1 (<1)	0	0
心臓障害	7 (2)	6 (1)	6 (1)	6 (1)
心房細動	2 (<1)	1 (<1)	0	1 (<1)
心筋梗塞	1 (<1)	1 (<1)	1 (<1)	1 (<1)
急性心筋梗塞	0	1 (<1)	0	1 (<1)
うっ血性心不全	1 (<1)	0	1 (<1)	0
動悸	0	1 (<1)	1 (<1)	0
心室性期外収縮	0	0	2 (<1)	0
急性冠動脈症候群	1 (<1)	0	0	0
不整脈	1 (<1)	0	0	0
右脚ブロック	0	0	0	1 (<1)
心停止	0	0	1 (<1)	0
心不全	1 (<1)	0	0	0
心肺停止	1 (<1)	0	0	0
心肺不全	0	1 (<1)	0	0
冠動脈疾患	0	1 (<1)	0	0
冠動脈狭窄	0	0	0	1 (<1)
冠動脈血栓症	0	0	0	1 (<1)
頻脈	0	0	0	1 (<1)
三尖弁閉鎖不全症	0	0	0	1 (<1)

表 13　治験中止または治験薬投与中止に至った有害事象（治療期間または後観察期間）（ITT）（続き）

器官別大分類 基本語	VI 25 群 (N=409)	FF/VI 50/25 群 (N=408)	FF/VI 100/25 群 (N=403)	FF/VI 200/25 群 (N=402)
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）	3 (<1)	6 (1)	3 (<1)	3 (<1)
転移性膵癌	0	1 (<1)	0	1 (<1)
扁平上皮癌	0	0	0	2 (<1)
急性リンパ性白血病	0	1 (<1)	0	0
転移性脳悪性腫瘍	0	0	1 (<1)	0
乳癌	0	1 (<1)	0	0
喉頭癌	1 (<1)	0	0	0
転移性肺癌	1 (<1)	0	0	0
肺の悪性新生物	0	1 (<1)	0	0
肝胆道系の悪性新生物	0	1 (<1)	0	0
肝転移	0	1 (<1)	0	0
膀胱の転移性癌	0	1 (<1)	0	0
非ホジキンリンパ腫	0	0	1 (<1)	0
非小細胞肺癌	1 (<1)	0	0	0
前立腺癌第 1 期	0	0	1 (<1)	0
小細胞癌	0	1 (<1)	0	0
神経系障害	2 (<1)	2 (<1)	1 (<1)	2 (<1)
脳血管発作	0	1 (<1)	1 (<1)	2 (<1)
頭痛	1 (<1)	0	0	0
意識消失	0	1 (<1)	0	0
失神	1 (<1)	0	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態	0	2 (<1)	4 (<1)	0
胸痛	0	1 (<1)	0	0
死亡	0	1 (<1)	0	0
薬剤離脱症候群	0	0	1 (<1)	0
疲労	0	0	1 (<1)	0
小結節	0	0	1 (<1)	0
非心臓性胸痛	0	0	1 (<1)	0
胃腸障害	2 (<1)	1 (<1)	1 (<1)	0
腹痛	0	0	1 (<1)	0
下腹部痛	1 (<1)	0	0	0
胃潰瘍	1 (<1)	0	0	0
消化管穿孔	0	1 (<1)	0	0
筋骨格系および結合組織障害	1 (<1)	0	2 (<1)	0
筋痙縮	0	0	1 (<1)	0
筋骨格系胸痛	1 (<1)	0	0	0
リウマチ性多発筋痛	0	0	1 (<1)	0
血管障害	0	1 (<1)	0	2 (<1)
大動脈瘤破裂	0	0	0	1 (<1)
低血圧	0	0	0	1 (<1)
出血性ショック	0	1 (<1)	0	0
代謝および栄養障害	0	0	0	2 (<1)
コントロール不良の糖尿病	0	0	0	1 (<1)
低ナトリウム血症	0	0	0	1 (<1)
代謝性アシドーシス	0	0	0	1 (<1)

表 13　治験中止または治験薬投与中止に至った有害事象（治療期間または後観察期間）（ITT）（続き）

器官別大分類 基本語	VI 25 群 (N=409)	FF/VI 50/25 群 (N=408)	FF/VI 100/25 群 (N=403)	FF/VI 200/25 群 (N=402)
皮膚および皮下組織障害	0	1 (<1)	1 (<1)	0
痒疹	0	0	1 (<1)	0
そう痒症	0	0	1 (<1)	0
発疹	0	1 (<1)	0	0
血液およびリンパ系障害	0	0	1 (<1)	0
貧血	0	0	1 (<1)	0
肝胆道系障害	0	1 (<1)	0	0
胆管閉塞	0	1 (<1)	0	0
黄疸	0	1 (<1)	0	0
臨床検査	0	1 (<1)	0	0
血中カリウム増加	0	1 (<1)	0	0
精神障害	1 (<1)	0	0	0
中期不眠症	1 (<1)	0	0	0
腎および尿路障害	0	0	0	1 (<1)
急性腎不全	0	0	0	1 (<1)

MedDRA/J Ver. 14.1
Source: HZC102871 CSR Table 7.21

臨床検査値

ほとんどの血液生化学的検査項目はベースライン時に基準範囲内であった。投与開始後の検査ではほとんどの被験者が基準範囲内のままか、もしくはベースラインから変化なしであった。クロール（Cl）の上昇がみられた被験者の割合が FF/VI 併用群（5～6%）よりも VI 単独群（10%）で高かったことを除き、血液生化学的検査において基準範囲外の検査値が認められた被験者の割合は各投与群で同程度であった。アラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）、アルカリホスファターゼが基準範囲上限（ULN）の 3 倍、総ビリルビンが ULN の 2 倍を超えて上昇した被験者はほとんどいなかった。

ほとんどの血液学的検査項目はベースライン時に基準範囲内であった。投与開始後の検査ではほとんどの被験者が基準範囲内のままか、もしくはベースラインから変化なしであった。血液学的検査において基準範囲外の検査値が認められた被験者の割合は治療期間を通して同程度であった。

肺炎

＜肺炎の発現頻度＞

治療期間中に eCRF の肺炎のページにより 1 回以上の肺炎エピソードが報告された被験者は FF/VI 併用群［FF/VI 50/25 μg 群：29 例（7%）、100/25 μg 群：25 例（6%）、200/25 μg 群：30 例（7%）］よりも VI 単独群（14 例、3%）で少なかった。また、eCRF の有害事象のページには肺炎が記録されたが、肺炎のページには肺炎が記録されなかった被験者が 3 例あった。これらの被験者のうち、VI 25 μg 群の被験者識別コード 102110 および 112175 では肺

感染の有害事象が、FF/VI 200/25 μg 群の被験者識別コード 111668 では肺結核の有害事象が報告された。

後観察期間中に 3 例で肺炎が報告され、これらは eCRF の肺炎と有害事象の両方のページに記録された。これらの内訳は VI 25 μg 群で重篤な肺炎球菌性肺炎を発現した被験者識別コード 107727、FF/VI 50/25 μg 群で肺炎を発現した被験者識別コード 110437、FF/VI 100/25 μg 群で重篤なシュードモナス菌性肺感染を発現した被験者識別コード 100982 であった。

＜最初の肺炎までの時間＞

肺炎の累積発現頻度は経時的に増加した。VI 単独投与と比較し、FF/VI 併用投与時の肺炎の発現頻度はほぼ倍化したが、投与群を通して最初の肺炎までの時間に予想外のパターンは認められなかった。ただし、発現例数が少ないため、結果の解釈には注意が必要である。

＜肺炎による最初の入院までの時間＞

入院が必要となった肺炎の累積発現頻度は経時的に増加した。Q4 の終了時までに VI 25 μg 群の 2 例（＜1%）、FF/VI 50/25 μg 群の 14 例（3%）、100/25 μg 群の 9 例（2%）、200/25 μg 群の 15 例（4%）が肺炎により入院した。

＜肺炎による死亡＞

eCRF の重篤な有害事象のページおよび肺炎のページの両方において、治療期間中に死亡に至った肺炎の発現が記録された被験者が 6 例あった。また、治療期間中に死亡に至った有害事象として慢性閉塞性肺疾患が記録され、eCRF の肺炎のページにも死亡に至った肺炎が記録された被験者が別に 1 例（被験者識別コード 111089）あった。これら 7 例はいずれも FF/VI 200/25 μg 群の被験者であり、4 例はフィリピンの 1 施設で登録された被験者であった。これらの死亡のうち、治験責任医師により治験薬と関連があると判断されたものはなかった。

7 例中 5 例はアジア人であり、7 例全例のベースラインの FEV_1 の予測値に対する割合は 50%未満であった。7 例中 4 例ではスクリーニング時の BMI が 21 kg/m^2 以下であり、別の 2 例では 25 kg/m^2 未満であった。

後観察期間中には、eCRF の肺炎のページ、有害事象のページのいずれにおいても、死亡に至った肺炎は記録されなかった。

骨折の発現頻度

治療期間中に VI 25 μg 群の 2 例（＜1%）、FF/VI 50/25 μg 群の 8 例（2%）、100/25 μg 群の 7 例（2%）、200/25 μg 群の 9 例（2%）で骨折が報告された。もっとも多かったのは肋骨骨折であり、合計 7 例に報告された（VI 25 μg 群：2 例、FF/VI 50/25 μg 群：2 例、100/25 μg 群：2 例、200/25 μg 群：1 例）。FF/VI 200/25 μg 群では 1 例で股関節骨折が、1 例で腰椎骨折が発現した。

非外傷性骨折は VI 25 μg 群の被験者には報告されなかったが、FF/VI 50/25 μg 群で 3 例、100/25 μg 群で 2 例、200/25 μg 群で 5 例に報告された。後観察期間中には骨折は報告されなかった。

バイタルサイン

バイタルサイン（脈拍数、収縮期および拡張期血圧）に臨床的に問題とされる影響は認められなかった。

心電図

QTc（F）、QTc（B）ともに、ベースラインの平均値はいずれの投与群でも同程度であった［QTc（F）：402.9～404.7 msec、QTc（B）：415.8～417.4 msec］。治療期間中の各評価時点のベースラインからの平均変化量も、いずれの投与群でも同程度であった。QTc（F）のベースラインからの平均最大変化量はVI単独群で10.6 msec、FF/VI併用群で9.0～9.9 msec、QTc（B）のベースラインからの平均最大変化量はVI単独群で13.0 msec、FF/VI併用群で10.1～11.0 msecであった。

臨床的に問題とされる心拍数の変化は認められなかった。臨床的に重要な心電図の異常所見が認められた被験者は、治験薬投与前の検査ではVI単独群で11%、FF/VI併用群で10～12%と同程度であった。投与開始後に臨床的に重要な心電図の異常所見が認められた被験者はVI単独群で13%、FF/VI併用群で11～13%であった。

口腔咽頭検査

治験中に理学的検査に基づきカンジダ症が認められた被験者の割合は、VI単独群（6%）よりもFF/VI併用群（11～13%）で高かった。各FF/VI併用群の9%およびVI単独群の4%ではスワブ培養検査が陽性であった。

骨代謝の生化学的マーカー

いずれの投与群でも、治験終了時の骨コラーゲン架橋C-テロペプチド（CTX；骨吸収マーカー）またはオステオカルシン（骨形成マーカー）にベースラインと比べて一貫した変化は認められなかった。FF/VI 200/25 µg群ではオステオカルシンが9%減少し、VI 25 µg群との差は統計学的に有意であったが、この減少は臨床的に意味があるとは考えられなかった。

結論：

FF/VI 50/25 µg、100/25 µg、または200/25 µgをOD朝投与したとき、中等度および重度の増悪の年間発現率は低下し、その効果はFF/VI 100/25 µg群でもっとも大きかった（34%減少、$p<0.001$）。主要評価項目で得られた結果は、副次評価項目、すなわち最初の中等度または重度の増悪までの期間、全身性／経口ステロイド薬を必要とする増悪の年間発現率の結果により支持された。肺機能（FEV_1トラフ値）においても、投与52週目にFF/VIのすべての用量でVI 25 µgと比較して同様の効果が示された（41～64 mL）。有効性におけるその他のベネフィットとして、FF/VIによるCOPD症状（COPD症状による夜間覚醒回数、救済薬サルブタモール吸入エアゾール剤の平均使用回数、呼吸困難スコア）の改善が認められた。

ステロイド薬の既知の副作用である肺炎およびカンジダ症の発現頻度は増加した。死亡に至った肺炎はVI 25 µg群、FF/VI 50/25 µg群および100/25 µg群では報告されなかったが、

FF/VI 200/25 µg 群では 6 例に報告された。さらに、eCRF の肺炎のページで死亡に至った肺炎が記録された 1 例では、死亡に至った有害事象として慢性閉塞性肺疾患が報告された。

報告書の日付：

[redacted]年[redacted]月

HZC102871 試験　症例の叙述

重篤な有害事象

本項に記載した重篤な有害事象に関する叙述と、他項における安全性に関する表との間に軽微な相違が認められる場合がある。この相違は、二つのデータベース（すなわち、本項の叙述については安全性データベース、他項の安全性に関する表については臨床試験データベース）に異なる目的で収集されたデータを基にそれぞれ作成されているためであり、また、データが収集された時期も異なるためである。ただし、これらに本質的に重要な相違は含まれず、重篤な有害事象の全体的な臨床上の意義や理解に影響を及ぼすものではないとみなす。

治験薬と関連があると判断された重篤な有害事象について簡単に叙述する。

治験実施計画書番号	HZC102871
治験責任医師番号	070319
被験者番号	112548
治験割付けコード	26507、26507
安全性データベース管理番号	Z0004461A、Z0004461B
投与群	FF＋VI
重篤な有害事象	慢性閉塞性肺疾患、コントロール不良の糖尿病、肺炎

74 歳の男性被験者。COPD 治療のため盲検試験に組み入れられた。被験者は FP/SALM による導入療法を 2010 年 3 月 9 日から 2010 年 4 月 6 日まで 1 日 1 回吸入投与後、治験薬を 2010 年 4 月 6 日から 2010 年 10 月 3 日まで 1 日 1 回吸入投与した。

被験者は FF 200 µg+VI 25 µg の 1 日 1 回投与に無作為割付けされた。

事象発現時に認められた疾患は糖尿病であった。

2010 年 5 月 30 日（28 日間の FP/SALM 導入療法後、治験薬の投与開始から 54 日後）、被験者は中等度の急性肺炎、中等度の糖尿病代償不全および COPD の中等度の増悪を発現した。呼吸困難、発熱、感覚障害が認められたため、被験者は入院した。セフタジジムナトリウム、セフトリアキソン、アミカシン、シプロフロキサシン、プレドニゾン、臭化イプラトロピウム、ベクロメタゾンプロピオン酸エステル、サルブタモール硫酸塩、ヒトインスリンおよびインスリンによる治療が行われた。治験薬の投与は 2010 年 5 月 29 日に中断され、2010 年 6 月 13 日に再開された。これらの事象は 2010 年 6 月 7 日に回復した。治験責任医師により、急性肺炎、糖尿病代償不全および COPD の増悪が治験薬および FP/SALM により引き起こされたと考えられる合理的な可能性がないと判断された。

診断評価：

コッホ杆菌の検査結果（3 回）：陰性

治験責任医師からの報告内容：

患者は呼吸困難、発熱、感覚障害のため他院の救急外来を受診した。医師は患者の入院を決定した。入院期間は 2010 年 5 月 30 日から 2010 年 6 月 7 日までであった。患者は 2010 年 6 月 13 日に投薬を再開した。

事象発現時に認められた疾患は COPD および 2 型糖尿病であった。併用薬はグリベンクラミドであった。

2010 年 10 月 3 日（治験薬の投与開始から 180 日後、FP/SALM 導入療法開始から 208 日後）、被験者は COPD の重度の増悪、重度の糖尿病代償不全および重度の急性肺炎を発現した。呼吸困難、食欲不振、便秘、黄色喀痰を伴う咳嗽にて救急病院を受診し入院した。治験薬の投与は 2010 年 10 月 3 日に中止され、被験者は治験から脱落した。2010 年 10 月 3 日の X 線検査にて両側肺野（主に肺底区）にびまん性網状陰影が認められ、隣接肺胞のびまん性不透過像（主に左半胸郭）、肋骨横隔洞の閉塞および縦隔の拡大を伴っていた。2010 年 10 月 3 日および 4 日付けの臨床検査結果にて、クレアチニン 0.4 mg/dL、空腹時血中グルコース 93 mg/dL、ヘモグロビン 11.2 mg/dL、血小板数 858 mg/dL、白血球数 11 mg/dL、pCO_2

40%、pH 7.383 および pO_2 61%であった。2010 年 10 月 6 日から 12 日まで集中治療室での治療が必要となった。セフタジジムナトリウム、シプロフロキサシン、オメプラゾール、ヒトインスリン、ベクロメタゾンプロピオン酸エステルおよび臭化イプラトロピウムによる治療が行われた。被験者は 2010 年 10 月 15 日に急性肺炎により死亡した。COPD の増悪および糖尿病代償不全は死亡時に未回復であった。剖検は実施されなかった。治験責任医師により、COPD の増悪が治験薬および FP/SALM により引き起こされたと考えられる合理的な可能性があると判断された。治験責任医師により、糖尿病代償不全および急性肺炎が治験薬および FP/SALM により引き起こされたと考えられる合理的な可能性がないと判断された。

治験責任医師により COPD の増悪が治験薬の投与と関連ありと判断された根拠（2010 年 11 月 8 日入手）：

本治験の開始前、標準の治療薬による COPD の増悪の発現は、治験薬の使用時に比べて少なかった。

2011 年 7 月 18 日に入手した追加情報：

肺炎が死因であることが確認された。糖尿病および COPD の増悪は被験者の死亡時に未回復であった。

治験責任医師からの報告内容：

患者は呼吸困難、食欲不振、便秘、黄色喀痰を伴う咳嗽にて他院の救急診療科を受診し入院した。疾患の代償不全にて 2010 年 10 月 6 日から 2010 年 10 月 12 日まで集中治療室での治療が必要となった。医療サービスで診察を受けた後、患者の状態は徐々に悪化し、2010 年 10 月 15 日に患者は死亡した。X 線検査（2010 年 10 月 3 日）：両側肺野（主に肺底区）に隣接肺胞のびまん性不透過像（主に左半胸郭）、肋骨横隔洞の閉塞、縦隔の拡大を伴うびまん性網状陰影。

治験依頼者の見解：

COPD の増悪および肺炎は原疾患である COPD による可能性がある。またコントロール不良の糖尿病は合併症によるものと考える。したがって、これらの重篤な有害事象と本剤との関連性は「関連なし」に分類されると考える。

治験実施計画書番号	HZC102871
治験責任医師番号	068780
被験者番号	107727
治験割付けコード	24437
安全性データベース管理番号	Z0009381A
投与群	VI
重篤な有害事象	肺炎球菌性肺炎

71 歳の男性被験者。COPD 治療のため盲検試験に組み入れられた。被験者は FP/SALM による導入療法を 2009 年 11 月 17 日から 2009 年 11 月 23 日まで 1 日 1 回吸入投与した。被験者は再スクリーニングを受け、FP/SALM を 2010 年 7 月 22 日から 2010 年 8 月 19 日まで投与した後、治験薬を 2010 年 8 月 19 日から 2011 年 4 月 27 日まで 1 日 1 回吸入投与した。

被験者は VI 25 µg の 1 日 1 回投与群に無作為割付けされた。

併用薬はプレドニゾンであった。

2011 年 5 月 1 日（治験薬の投与開始から 255 日後、最終投与から 4 日後、FP/SALM 導入療法開始から 530 日後）、被験者はグレード 3 または重度の下葉の肺炎球菌性肺炎を発現した。息切れの増悪、発熱および無力症にて救急外来を受診し入院した。2011 年 5 月 4 日に実施した胸部 X 線検査にて右下葉の浸潤が認められ、血液培養は肺炎連鎖球菌陽性、スパイロメータで測定した 1 秒量は 1.0 L であった。セフトリアキソン、モキシフロキサシン塩酸塩、サルブタモール硫酸塩、臭化イプラトロピウム、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アジスロマイシンによる治療が行われた。2011 年 5 月 10 日に被験者は退院した。この事象は 2011 年 5 月 25 日に回復した。治験責任医師により、下葉の肺炎球菌性肺炎が治験薬および FP/SALM により引き起こされたと考えられる合理的な可能性があると判断された。

2011 年 5 月 5 日に治験責任医師より入手した紙の CRF：

治験責任医師より、重篤な有害事象である肺炎は関連なしと判断された。

2011 年 5 月 19 日に入手した追加情報：

治験責任医師の意見によると、本化合物は肺炎のリスクを増大させることがわかっている。

治験責任医師からの報告内容：

息切れの増悪、発熱および無力症。救急外来で診察を受け、肺炎と診断されて入院した。転帰は良好だった。2011 年 5 月 10 日に退院した。

治験依頼者の見解：

肺炎球菌性肺炎は原疾患である COPD による可能性がある。したがって、肺炎球菌性肺炎と本剤との関連性は「関連なし」に分類されると考える。

治験実施計画書番号	HZC102871
治験責任医師番号	070382
被験者番号	110548
治験割付けコード	23621
安全性データベース管理番号	Z0006410A
投与群	VI
重篤な有害事象	慢性閉塞性肺疾患

51 歳の女性被験者。COPD 治療のため盲検試験に組み入れられた。被験者は FP/SALM による導入療法を 2010 年 6 月 1 日から 2010 年 8 月 9 日まで 1 日 1 回吸入投与した。その後被験者は再スクリーニングを受け、FP/SALM を 2010 年 8 月 12 日から 2010 年 9 月 10 日まで 1 日 1 回吸入投与した後、治験薬を 2010 年 9 月 10 日から 1 日 1 回吸入投与した。

被験者には上気道感染の既往歴があった。

2010 年 10 月 31 日以来、被験者は上気道症状を伴う通常よりも強い疲労を感じていた。2010 年 11 月 3 日に家族を失い、同日の夜に大勢の人が喫煙している場所にいた。

2010 年 11 月 3 日（治験薬の投与開始から 54 日後、FP/SALM 導入療法開始から 155 日後）、被験者は COPD の重度の増悪を発現した。呼吸困難および息切れの突発的増悪を感じ、その後の記憶がなかった。被験者は入院し、事象は生命を脅かすものであった。治験薬の投与は 2010 年 11 月 3 日に中断された。救急外来に到着時、呼吸数 28 回／分、心拍数 142 回／分、血圧 127/79 mmHg で、酸素飽和度が 98%、空気呼吸下の吸入気酸素濃度が 80%であった。2010 年 11 月 3 日に実施した胸部 X 線検査にて、感染症に一致する両側肺底部の間質浸潤影が認められた。2010 年 11 月 3 日の呼吸数は 28 回／分であった。白血球数は 2010 年 11 月 4 日に 14800/mm^3（基準値：4～9）、2010 年 11 月 5 日に 23300/mm^3、2010 年 11 月 6 日に 19300/mm^3、2010 年 11 月 8 日に 16000/mm^3 であった。臨床検査結果にて血液培養は陰性、全血算および白血球分画では白血球数 14800/mm^3 にて分葉核好中球 91%、リンパ球 5%以外に顕著な所見はなかった。C-反応性蛋白は各測定において 9 未満であった（基準値：2～5）。ヒドロコルチゾン、シプロフロキサシン、セフトリアキソン、ラニチジン塩酸塩およびベタメタゾンによる治療が行われた。抗生物質は、7 日間投与後の 2010 年 11 月 11 日に中止され、呼吸パラメータは酸素飽和度 96%、空気呼吸下の吸入気酸素濃度 28%にて呼吸困難は認められなかった。この事象は 2010 年 11 月 14 日に回復した。被験者は 2010 年 11 月 19 日に同意を撤回し、治験薬の投与は再開されなかった。治験責任医師により、COPD の増悪が治験薬および FP/SALM により引き起こされたと考えられる合理的な可能性があると判断された。

治験責任医師によりこの事象が治験薬の投与と関連ありと判断された根拠（2010 年 11 月 19 日入手）：

重篤な有害事象は治験薬の有効性欠如に関連している可能性がある。被験者は LABA/ICS 配合剤の使用開始前にも同様の事象を経験しており、治験薬の一部としてステロイドを受け取らなかった可能性が 25%ある。

治験責任医師からの報告内容：

2010 年 10 月 31 日以来、通常よりも強い疲労を感じ、上気道症状も認められた。2010 年 11 月 3 日に家族を失い、同日の夜に大勢の人が喫煙している場所にいた。呼吸困難および息切れの突発的増悪を感じ、その後の記憶がなかった。救急外来に搬送され、そこで重度の呼吸困難、呼吸数 28 回／分、心拍数 142 回／分、血圧 127/79 で、酸素飽和度が 98%、空気呼吸下の吸入気酸素濃度が 80%であった。集中治療室にて人工呼吸器、ヒドロコルチゾン 300 mg/日、シプロフロキサシン 750 mg/日の静脈内投与、セフトリアキソン 1 g/日の静脈内投与による治療が行われ、速やかに奏功が得られた。2010 年 11 月 5 日に侵襲的人工呼吸器が取り外され、鼻酸素マスクで維持された。抗生物質は、7 日間投与後の 11 月 11 日に中止され、呼吸パラメータは酸素飽和度 96%、空気呼吸下の吸入気酸素濃度 28%にて呼吸困難は認められなかった。

臨床検査結果：

血液培養陰性、全血算および白血球分画では白血球 14800/mm^3 にて分葉核好中球 91%、リンパ球 5%以外に顕著な所見なし（2010 年 11 月 4 日）、23300/mm^3 にて分画所見なし（2010 年 11 月 5 日）、16000/mm^3 にて分画所見なし（2010 年 11 月 8 日）。C-反応性蛋白は各測定において 9 未満（基準値：2～5）。集中治療室入室中に実施したポータブル胸部 X 線検査にて間質浸潤の疑いあり。新たに X 線検査を実施予定である。治験薬の投与は入院以降中断されている。残念ながら本患者は同意を撤回し、一切の処置を拒否した。X 線検査は実施不可であった。

治験依頼者の見解：

COPD の増悪は原疾患である COPD による可能性がある。したがって、COPD の増悪と本剤との関連性は「関連なし」に分類されると考える。

治験実施計画書番号	HZC102871
治験責任医師番号	068979
被験者番号	102929
治験割付けコード	20060
安全性データベース管理番号	Z0003507A
投与群	VI
重篤な有害事象	慢性気管支炎

66 歳の女性被験者。COPD 治療のため盲検試験に組み入れられた。被験者は FP/SALM250 µg/50 µg の吸入投与による導入療法を 2009 年 12 月 18 日から 1 日 1 回受け、治験薬を 2010 年 1 月 18 日から 1 日 1 回吸入投与した。

被験者は VI 25 µg の 1 日 1 回投与群に無作為割付けされた。

被験者には高血圧および小細胞肺癌の既往歴があった。事象発現時に認められた疾患は冠動脈疾患、再発性副鼻腔炎および 2 型糖尿病であった。併用薬はセンノシドであった。

2010 年 3 月 2 日（FP/SALM による 28 日間の前観察期間の終了後、治験薬の投与開始から 43 日後）、被験者はかかりつけ医による診察を受け、グレード 3 または重度の慢性気管支炎の増悪と診断された。また、上気道感染（重篤ではない有害事象）の診断も受けた。被験者はプレドニゾン漸減を指示され帰宅した。2010 年 3 月 6 日、息切れが悪化して救急外来を受診した。被験者は入院した。関連する検査として胸部 X 線検査が実施され、左肺に急性異常を伴わない術後の変化と瘢痕化が認められた。救急外来における酸素飽和度は室内気にて 88%、酸素投与下にて 91%であった。再度の臨床検査は実施されなかった。プレドニゾン、メプレドニゾン、イプラトロピウム＋アルブテロール、レボフロキサシンおよび酸素による治療が行われた。この事象は 2010 年 3 月 16 日に回復した。息切れが持続しているため、被験者は仕事に復帰できなかった。治験責任医師により、慢性気管支炎の増悪が治験薬により引き起こされた合理的な可能性があり、かつ FP/SALM との関連はないと考えられた。

治験責任医師からの報告内容：

2010 年 3 月 2 日に患者はかかりつけ医による診察を受け、COPD の増悪を伴う上気道感染と診断された。プレドニゾン漸減を指示され帰宅した。2010 年 3 月 6 日、患者は息切れの悪化にて目が覚め、救急外来を受診した。重度の息切れに対して噴霧治療、メチルプレドニゾロンコハク酸エステルナトリウムの静注を受け、入院先の病院へ搬送された。患者は一晩入院し、ステロイド静注、噴霧治療および抗生物質の投与を継続した。入院先の医師は患者の入院をさらに 1 日延ばした方がよいと考えたが患者は入院の延長を拒否し、医師の判断には従わずに帰宅した。2010 年 3 月 8 日の経過観察にて、患者は体調の改善を報告した。治験責任医師により、重篤な有害事象は FP/SALM と関連がないとされたが、前観察期間は健康状態が良好で無作為割付後に不調となったことから、治験薬とおそらく関連があると判断されている。患者は息切れに対する酸素投与およびイプラトロピウム＋アルブテロールの噴霧を継続した。増悪から 1 ヵ月後、改善がみられなかったことから患者は治験から脱落した。息切れが持続しているため、患者は仕事に復帰できていない。

治験依頼者の見解：

慢性気管支炎の増悪は原疾患である COPD による可能性がある。したがって、慢性気管支炎の増悪と本剤との関連性は「関連なし」に分類されると考える。

治験実施計画書番号	HZC102871
治験責任医師番号	070389
被験者番号	112144
治験割付けコード	26220
安全性データベース管理番号	Z0007269A
投与群	VI
重篤な有害事象	喘息、慢性閉塞性肺疾患

63 歳の男性被験者。COPD 治療のため盲検試験に組み入れられた。被験者は FP/SALM による導入療法を 2010 年 5 月 6 日から 2010 年 6 月 3 日まで 1 日 1 回吸入投与後、治験薬を 2010 年 6 月 3 日から 1 日 1 回吸入投与した。

被験者は VI 25 µg の 1 日 1 回投与群に無作為割付けされた。

事象発現時に認められた疾患は喘息であった。

2010 年 12 月 29 日（治験薬投与開始から 209 日後、FP/SALM 導入療法開始から 237 日後）、被験者はグレード 3 または重度の喘息増悪を発現した。2010 年 12 月 30 日、被験者はグレード 3 または重度の COPD の増悪を発現した。同日、息切れの増悪および喘鳴にて入院した。胸部 X 線検査にて重度の COPD が認められ、心臓の大きさは正常で肺に異常はなく、感染または不全を示す肺内変化は認められなかった。2010 年 12 月 30 日付けの臨床検査結果にて、好中球 8.60（基準値：2～8）、リンパ球 0.30（基準値：1～4）、好酸球 0.04（基準下限：0.6）、好塩基球 0.01（基準下限：0.2）、総ビリルビン<4（基準下限：20）、GGT 20 U/L（基準下限：55）および血清中グルコース 14.7 mmol（基準値：3～7.8）であった。臭化イプラトロピウム、サルブタモール硫酸塩およびプレドニゾロンによる治療が行われた。治験薬の投与は継続された。これらの事象は 2011 年 1 月 1 日に回復し、被験者は退院した。治験責任医師により、喘息増悪および COPD の増悪が治験薬により引き起こされ、FP/SALM により引き起こされていないと考えられる合理的な可能性があると判断された。

質問に対する治験責任医師の回答として 2011 年 4 月 6 日に入手した追加情報：

原資料によると、治験期間中の Visit 5 以降に喘息様疾患の急性増悪が頻発するようになったことから、治験中止は治験薬と関連している可能性がある。

質問に対する治験責任医師の回答として 2011 年 4 月 28 日に入手した追加情報：

治験責任医師は、FP/SALM と事象との関連があることについて根拠がないと原資料に記載した。FP/SALM と因果関係を「関連なし」に更新した。

治験責任医師からの報告内容：

被験者は 2010 年 12 月 30 日に息切れの増悪および喘鳴にて入院。サルブタモール＋イプラトロピウムの噴霧およびプレドニゾロンによる治療を行った。2011 年 1 月 1 日に退院した。

治験依頼者の見解：

63 歳男性の被験者は喘息を有しており、治験薬投与 209 日後に喘息および COPD の増悪が発現した。これらの重篤な有害事象は合併症および原疾患である COPD による可能性がある。したがって、これらの重篤な有害事象と本剤との関連性は「関連なし」に分類されると考える。

治験実施計画書番号	HZC102871
治験責任医師番号	068776
被験者番号	107517
治験割付けコード	24523
安全性データベース管理番号	Z0007368A
投与群	VI
重篤な有害事象	慢性閉塞性肺疾患

56 歳の女性被験者。COPD 治療のため盲検試験に組み入れられた。被験者は FP/SALM による導入療法を 2010 年 6 月 25 日から 2010 年 7 月 22 日まで 1 日 1 回吸入投与後、治験薬を 2010 年 7 月 22 日から 1 日 1 回吸入投与した。

被験者は VI 25 µg の 1 日 1 回投与群に無作為割付けされた。

併用薬は FP/SALM、モンテルカストナトリウム、臭化イプラトロピウム、ロラゼパム、パラセタモールおよびドキュセートナトリウムであった。

2010 年 12 月 30 日（治験薬投与開始から 161 日後、FP/SALM 導入療法開始から 188 日後）、被験者はグレード 3 または重度の COPD の増悪のための入院を発現した。被験者は呼吸ができないため救急外来を受診した。治験薬の投与は 2010 年 12 月 31 日に中断された。被験者は 2011 年 1 月 1 日に入院した。2011 年 1 月 1 日付けの臨床検査結果にて、好酸球数 0.95×10^9/L（基準値上限：0.5）、好中球 10.18×10^9/L（基準値：2～7.5）、白血球数 14.3×10^9/L（基準値：4～11）であった。2011 年 1 月 3 日付けの臨床検査結果では、酸素飽和度 88%、酸素分圧 54（基準値：70～95）であった。2011 年 1 月 4 日付けの臨床検査結果では、リンパ球 3.69×10^9/L（基準値：1～3.5）、単球 1.93×10^9/L（基準値上限：1）、好中球 13.80×10^9/L（基準値：2～7.5）、白血球数 19.7×10^9/L（基準値：4～11）であった。2011 年 1 月 6 日付けの臨床検査結果では、単球 1.27×10^9/L（基準値上限：1）、好中球 10.08×10^9/L（基準値：2.5～7.5）、酸素飽和度 92%、白血球数 16.5×10^9/L（基準値：4～11）、酸素分圧 57（基準値：70～95）であった。モキシフロキサシン塩酸塩、酸素、プレドニゾン、スルファメトキサゾール＋トリメトプリムおよびサルブタモール＋イプラトロピウムによる治療が行われた。この事象は 2011 年 1 月 10 日に回復した。被験者は 2011 年 1 月 14 日に同意を撤回し、そのため治験薬の投与は再開されなかった。治験責任医師により、COPD の増悪のための入院が治験薬および FP/SALM により引き起こされたと考えられる合理的な可能性があると判断された。

治験責任医師により重篤な有害事象が治験薬の投与と関連ありと報告された根拠（問い合わせの回答により 2011 年 3 月 24 日入手）：

顕著な COPD の増悪により入院を必要とした 56 歳の女性。これは被験者が気管支拡張剤のみを使用していたと考えられることが原因の可能性がある。

治験責任医師からの報告内容：

2010 年 12 月 30 日に被験者より施設に電話があり、呼吸ができないとの報告があった。被験者は救急外来を受診するよう指示を受けた。1 月第 1 週目に主任治験コーディネーター

が被験者との連絡を数回試みた後（被験者から日記の報告がなく、治験コーディネーターが追跡調査を試みた）、2011 年 1 月 11 日に被験者と連絡を取ることができた。被験者はそれまで、2011 年 1 月 1 日から 2011 年 1 月 10 日まで入院していた。被験者は 2010 年 12 月 31 日に治験薬の投与を中止しており、入院中に FP/SALM の投与を開始した。この時点で、被験者は治験の中止を希望していた。

治験依頼者の見解：

COPD の増悪は原疾患である COPD による可能性がある。したがって、COPD の増悪と本剤との関連性は「関連なし」に分類されると考える。

治験実施計画書番号	HZC102871
治験責任医師番号	068958
被験者番号	102180
治験割付けコード	20102、20102
安全性データベース管理番号	Z0005155A、Z0005155B
投与群	VI
重篤な有害事象	慢性閉塞性肺疾患

64 歳の男性被験者。COPD 治療のため盲検試験に組み入れられた。被験者は FP/SALM による導入療法を 2010 年 3 月 2 日から 2010 年 3 月 29 日まで 1 日 1 回吸入投与後、治験薬を 2010 年 3 月 29 日から 1 日 1 回吸入投与した。

被験者は VI 25 µg の 1 日 1 回投与群に無作為割付けされた。

2010 年 7 月 28 日（治験薬の投与開始から 121 日後、FP/SALM 導入療法開始から 148 日後）、被験者はグレード 3 または重度の COPD の増悪を発現した。呼吸困難、咳嗽および胸部絞扼感が認められた。被験者は 2010 年 7 月 30 日に入院した。2010 年 7 月 30 日に実施した胸部 X 線検査にて肺底部に肺紋理の増強が認められた。メチルプレドニゾロンコハク酸エステルナトリウム、レボフロキサシン、臭化イプラトロピウム、サルブタモール硫酸塩、プレドニゾンおよびドキシサイクリンによる治療が行われた。治験薬の投与は継続された。被験者は 2010 年 8 月 1 日に退院し、経口ステロイドおよび抗生物質の漸減が指示された。この事象は 2010 年 8 月 16 日に回復した。治験責任医師により、COPD の増悪が治験薬および FP/SALM により引き起こされたと考えられる合理的な可能性がないと判断された。

治験責任医師からの報告内容：

呼吸困難の増悪、咳嗽および胸部絞扼感：COPD の増悪（治験の対象疾患）。2010 年 7 月 30 日に入院。メチルプレドニゾロンコハク酸エステルナトリウム静注、レボフロキサシン静注および噴霧治療が行われた。2010 年 8 月 1 日に退院し、経口ステロイドおよび経口抗生物質の漸減を指示。2010 年 7 月 30 日に胸部 X 線検査を実施。治験薬の投与の中止はしなかった。胸部 X 線検査の結果：肺底部に肺紋理の増強。

被験者には喫煙の既往歴があった。事象発現時に認められた疾患は COPD であった。併用薬はスピロノラクトンであった。

2011 年 3 月 1 日（治験薬の投与開始から 337 日後、FP/SALM 導入療法開始から 364 日後）、被験者はグレード 3 または重度の COPD の増悪を発現した。2011 年 3 月 15 日に呼吸困難の増悪が認められた。被験者は救急外来に搬送され入院した。サルブタモール硫酸塩、臭化イプラトロピウム、メチルプレドニゾロンコハク酸エステルナトリウム、レボフロキサシン、プレドニゾンおよびドキシサイクリンによる治療が行われた。治験薬の投与は継続された。被験者の状態は 24 時間後にベースラインに戻った。この事象は 2011 年 3 月 30 日に回復し、被験者は経口プレドニゾンの投与を指示され退院した。治験責任医師により、COPD の増悪が治験薬および FP/SALM により引き起こされたと考えられる合理的な可能性があると判断された。

診断評価：

2011 年 3 月 15 日、血液培養（2 回実施）にて 5 日間にわたり増殖は認められなかった。2011 年 3 月 16 日、喀痰培養にて呼吸器の常在細菌叢の大量の増殖が認められた。2011 年 3 月 15 日および 17 日の両日において、肺炎は認められなかった。

治験責任医師からの報告内容：

2011 年 3 月 15 日：自宅にて呼吸困難の増悪が進行した。救急医療サービスへ連絡があり、被験者の酸素飽和度は室内気にて 70 台であった。病院の救急外来へ搬送。心拍数 126、救急外来における 4 L の酸素投与下にて酸素飽和度 87。アルブテロール噴霧治療。静注抗生物質：レボフロキサシン 750 mg。静注メチルプレドニゾロンコハク酸エステルナトリウムを投与。加療入院：24 時間以内にベースラインに戻った。経口プレドニゾンの漸減を指示され退院した。

治験依頼者の見解：

COPD の増悪は原疾患である COPD による可能性がある。したがって、COPD の増悪と本剤との関連性は「関連なし」に分類されると考える。

治験実施計画書番号	HZC102871
治験責任医師番号	070553
被験者番号	110027
治験割付けコード	26924
安全性データベース管理番号	Z0008328A
投与群	FF＋VI
重篤な有害事象	骨転移、膀胱の転移性癌

71 歳の男性被験者。COPD 治療のため盲検試験に組み入れられた。被験者は FP/SALM による導入療法を 2010 年 1 月 22 日から 2010 年 2 月 17 日まで 1 日 1 回吸入投与後、治験薬を 2010 年 2 月 17 日から 2011 年 2 月 14 日まで 1 日 1 回吸入投与した。

被験者は FF 50 μg＋VI 25 μg の 1 日 1 回投与群に無作為割付けされた。

2011 年 2 月 14 日（治験薬の投与開始から 362 日後、FP/SALM 導入療法開始から 388 日後）、被験者はグレード 3 または重度の内皮浸潤性膀胱癌およびグレード 3 または重度の多発性骨転移を発現した。被験者は腹痛にて入院した。膀胱鏡検査にて膀胱腫瘍、シンチグラフィにて骨転移が認められた。経尿道的膀胱切除術（TURB）後に実施した病理組織検査にて内皮浸潤性膀胱癌が認められた。被験者は詳細不明の化学療法を開始した。治験薬の投与は 2011 年 2 月 14 日に中止され、被験者は治験から脱落した。これらの事象は本報告時に未回復であった。治験責任医師により、内皮浸潤性膀胱癌が治験薬および FP/SALM により引き起こされたと考えられる合理的な可能性があると判断された。多発性骨転移は治験薬および FP/SALM の投与との関連はないと報告された。

問い合わせの回答により 2011 年 3 月 29 日に入手した追加情報：

ステロイド薬の免疫抑制作用がこの重篤な有害事象と関連している可能性がある。

問い合わせの回答にて 2011 年 4 月 7 日に入手した追加報告：

被験者は重篤な有害事象の治療のため化学療法（詳細不明）を受けた。

問い合わせの回答にて 2011 年 4 月 21 日に入手した追加報告：

病理組織検査の結果は尿路上皮浸潤性膀胱癌であった。治験責任医師により、本事象に対する危険因子はないと報告された。

治験責任医師からの報告内容：

患者は腹痛にて入院して膀胱鏡検査を受け、膀胱腫瘍と診断された。またシンチグラフィを受けた後、骨転移が認められた。TURB を実施したが、病理組織検査の結果は未入手であった。TURB を実施後の病理組織検査の結果は内皮浸潤性膀胱癌であった。患者は現在、化学療法プログラムを受けている。化学療法の詳細は未入手である。

治験依頼者の見解：

本剤の薬理作用および癌の発症機序を考慮し、膀胱の転移性癌および骨転移と本剤との関連性は「関連なし」に分類されると考える。

治験実施計画書番号	HZC102871
治験責任医師番号	70230
被験者番号	102642
治験割付けコード	20265
安全性データベース管理番号	B0734183B
投与群	FF＋VI
重篤な有害事象	心筋梗塞、肺炎

68 歳の女性被験者。COPD 治療のため盲検試験に組み入れられた。被験者は FP/SALM の吸入投与による導入療法を 2010 年 9 月 27 日から 2010 年 10 月 26 日まで 1 日 1 回受けた後、治験薬を 2010 年 10 月 26 日から 1 日 1 回吸入投与した。

被験者は FF/VI 50 µg/25 µg の 1 日 1 回投与群に無作為割付けされた。

被験者には急性気管支炎感染の既往歴があった。

2011 年 7 月 6 日（治験薬の投与開始から 263 日後、FP/SALM 導入療法開始から 282 日後）、被験者はグレード 3 または重度の急性市中感染性肺炎およびグレード 2 または中等度の軽度心筋梗塞を発現した。2011 年 7 月 3 日から COPD の増悪症状の増強が認められ、2011 年 7 月 5 日よりプレドニゾンバーストによる治療が行われた。2011 年 7 月 6 日、息切れの増悪および非典型的胸痛が認められた。被験者は市中感染性肺炎（胸部 X 線にて確認）および軽度心筋梗塞のため入院した。サルブタモール硫酸塩および酸素による治療が行われた。治験薬の投与は 2011 年 7 月 7 日に中断された。これらの事象は 2011 年 7 月 13 日に回復し、被験者は退院した。治験薬の投与は 2011 年 7 月 14 日に再開された。治験責任医師により、急性市中感染性肺炎が治験薬により引き起こされ、FP/SALM により引き起こされていないと考える合理的な可能性があると判断された。治験責任医師により、軽度心筋梗塞が治験薬および FP/SALM により引き起こされたと考えられる合理的な可能性がないと判断された。

問い合わせの回答にて 2011 年 8 月 11 日に入手した追加報告：

治験責任医師のコメント：治験責任医師の判断によると、ICS 成分が原因として考えられるため、重篤な有害事象は治験薬と関連している可能性がある。

問い合わせの回答により 2011 年 9 月 6 日に入手した追加情報：

急性気管支炎感染（中等度）は重篤な有害事象ではなかった。事象（急性市中感染性肺炎）は治験薬のみと関連があった。

治験責任医師からの報告内容：

重度の COPD でスクリーニング時の 1 秒量が 36%だった 68 歳の女性。2010 年 9 月 14 日に患者の同意を取得し、2010 年 9 月 27 日にスクリーニング、2010 年 10 月 26 日に無作為割付けを行った後、患者は安定した状態で治験に参加していた。最終来院は 2011 年 7 月 5 日の Visit 9 であった。Visit 9 時に患者は 2 件の有害事象を訴えた。すなわち、1 件は急性気管支炎（2011 年 6 月 27 日発現）、もう 1 件は COPD の増悪症状の増強（2011 年 7 月 3 日発

現）であった。2011 年 7 月 5 日にプレドニゾンバーストが処方された。2011 年 7 月 6 日、息切れの増悪および非典型的胸痛が認められた。急性市中感染性肺炎および軽度と感じられる心筋梗塞のため、他院の集中治療室に入院した。患者は酸素、気管支拡張剤の噴霧により徐々に回復した。2011 年 7 月 11 日に集中治療室から一般病棟へ移り、2011 年 7 月 13 日に退院した。退院時、患者の状態は安定していた。2011 年 7 月 14 日に治験薬の投与を再開した。2011 年 7 月 7 日から 2011 年 7 月 13 日まで投与を中止した。経過はすべて患者との電話連絡により入手した。

治験依頼者の見解：

肺炎は原疾患である COPD による可能性があり、また心筋梗塞はその発症機序を考慮し、これらの重篤な有害事象と本剤との関連性は「関連なし」に分類されると考える。

治験実施計画書番号	HZC102871
治験責任医師番号	069008
被験者番号	104977
治験割付けコード	20254
安全性データベース管理番号	Z0007108A
投与群	FF＋VI
重篤な有害事象	慢性閉塞性肺疾患、肺炎

69 歳の男性被験者。COPD 治療のため盲検試験に組み入れられた。被験者は FP/SALM による導入療法を 2010 年 9 月 15 日から 2010 年 10 月 14 日まで 1 日 2 回吸入投与後、治験薬を 2010 年 10 月 14 日から 1 日 1 回吸入投与した。

被験者は FF 50 μg＋VI 25 μg の 1 日 1 回投与群に無作為割付けされた。

事象発現時に認められた疾患は COPD であった。併用薬はエノキサパリン、ヒドロクロロチアジド、季節性インフルエンザ三価ワクチン、インスリン アスパルトおよびメトホルミン塩酸塩であった。

2010 年 12 月 20 日（治験薬投与開始から 67 日後、FP/SALM 導入療法開始から 96 日後）、被験者はグレード 3 または重度の肺炎およびグレード 3 または重度の COPD の増悪を発現した。2010 年 12 月 18 日から鼻風邪が認められ、2010 年 12 月 20 日に息切れの増悪を伴って悪化した。被験者は 2010 年 12 月 20 日に入院した。2010 年 12 月 20 日に実施した胸部 X 線検査にて浸潤影は認められず、2010 年 12 月 21 日に再度 X 線検査を実施したところ両側肺底部の浸潤影が認められた。サルブタモール硫酸塩、アジスロマイシン、セフトリアキソン、グアイフェネシン、臭化イプラトロピウム、メチルプレドニゾロンコハク酸エステルナトリウム、セフロキシム アキセチルおよびプレドニゾンによる治療が行われた。2010 年 12 月 24 日に被験者は退院した。治験薬の投与は 2011 年 1 月 4 日に中止され、被験者は治験から脱落した。これらの事象は 2011 年 1 月 6 日に回復した。治験責任医師により、肺炎が治験薬および FP/SALM により引き起こされたと考えられる合理的な可能性があると判断された。COPD の増悪は治験薬および FP/SALM の投与との関連はないと判断された。

2011 年 1 月 7 日に入手した追加情報：

治験責任医師によると、被験者が吸入ステロイドを受けた可能性があるため、因果関係は否定できない。

治験責任医師からの報告内容：

2010 年 12 月 18 日から鼻風邪が認められ、2010 年 12 月 20 日に息切れの増悪を伴って悪化した。被験者は 2010 年 12 月 20 日に肺炎にて入院した。この時点で、メチルプレドニゾロンコハク酸エステルナトリウム、抗生物質およびネブライザによる治療が行われている。この事象は 2010 年 12 月 21 日に報告された。記録は保留中であるが、家族および介護スタッフによると、被験者は治験薬の投与を継続しており回復が認められている。被験者は 12 月 24 日退院して自宅に戻った。この時点で、完全な記録および胸部 X 線検査ディスクの治験責任医師による確認は未だ実施されていない（2011 年 1 月 4 日）。被験者は 2011 年 1 月

6 日に早期中止来院を予定しており、2011 年 1 月 4 日に治験依頼者が盲検を解除したため治験から脱落した。被験者は 2011 年 1 月 4 日に早期中止のために来院し、体調は良好であった。2010 年 12 月 20 日の胸部 X 線検査にて浸潤影は認められず、2010 年 12 月 21 日の胸部 X 線検査にて両側肺底部の浸潤影が認められた。

治験依頼者の見解：

COPD の増悪および肺炎は原疾患である COPD による可能性がある。したがって、これらの重篤な有害事象と本剤との関連性は「関連なし」に分類されると考える。

治験実施計画書番号	HZC102871
治験責任医師番号	070075
被験者番号	111936
治験割付けコード	26219
安全性データベース管理番号	Z0004880A
投与群	FF＋VI
重篤な有害事象	慢性閉塞性肺疾患

66 歳の男性被験者。COPD 治療のため盲検試験に組み入れられた。被験者は FP/SALM を 2010 年 4 月 29 日から 2010 年 5 月 27 日まで 1 日 1 回吸入投与後、治験薬を 2010 年 5 月 27 日から 1 日 1 回吸入投与した。

被験者は FF/VI 50 µg/25 µg の 1 日 1 回投与群に無作為割付けされた。

事象発現時に認められた疾患は喘息および COPD であった。併用薬はエノキサパリン、テマゼパム、アスピリン、パラセタモール、エソメプラゾール、フルセミド、ニトログリセリン、スピロノラクトンおよびテオフィリンであった。

2010 年 7 月 13 日（治験薬の投与開始から 47 日後、FP/SALM 導入療法の最終投与から 46 日後）、被験者は COPD の中等度の増悪を発現した。不眠症、呼吸困難の増悪および体液貯留が認められ、各症状に対して併用療法の追加が必要となった。被験者は緊急の在宅酸素療法を行い、救急外来を受診した。被験者は入院した。診断検査としてルーチンの血液生化学的検査および血液学的検査、胸部 X 線検査ならびに化学的心臓負荷検査が実施された。BiPAP タイトレーションを試みるも奏功しなかった。臭化イプラトロピウム、モルヒネ、ブロムヘキシン塩酸塩、ブデソニド、サルブタモール硫酸塩、ベンジルペニシリン、テオフィリン、プレドニゾロン、アジスロマイシン、塩化ナトリウム、セルトラリン、ロキシスロマイシン、オキシメタゾリン塩酸塩点鼻液、セファクロルおよびカルバマゼピンによる治療が行われた。治験薬の投与は 2010 年 7 月 13 日に中止され（中断するも再開されず）、被験者は治験から脱落した。この事象は 2010 年 8 月 19 日に回復した。治験責任医師により、COPD の増悪が治験薬および FP/SALM により引き起こされたと考えられる合理的な可能性があると判断された。

2011 年 8 月 14 日に入手した追加情報：

本事象が発現した後、投与は再開されなかった。

問い合わせの回答により 2011 年 9 月 12 日に入手した追加情報：

治験責任医師によると、この事象は、治験薬の有効成分の投与を中止し、準至適療法に切り替えたことが一因である可能性があった。

診断検査：

ルーチンの血液生化学的検査および血液学的検査。胸部 X 線検査。化学的心臓負荷検査。BiPAP タイトレーション（試みるも奏功せず）。

治験責任医師からの報告内容：

COPD の悪化が認められた。患者は緊急の在宅酸素療法を行い、患者自身で救急外来を受診した。その後長期間入院。入院中に不眠症、呼吸困難の増悪および体液貯留が同時に診断され、各症状に対して併用療法の追加が必要となった。

治験依頼者の見解：

COPD の増悪は原疾患である COPD による可能性がある。したがって、COPD の増悪と本剤との関連性は「関連なし」に分類されると考える。

治験実施計画書番号	HZC102871
治験責任医師番号	069008
被験者番号	104966
治験割付けコード	20049、20049
安全性データベース管理番号	Z0003457A、Z0003457B
投与群	FF＋VI
重篤な有害事象	慢性閉塞性肺疾患、肺炎

53 歳の女性被験者。COPD 治療のため盲検試験に組み入れられた。被験者は FP/SALM の導入療法を 2009 年 12 月 14 日から 2010 年 1 月 11 日まで 1 日 1 回吸入投与後、治験薬を 2010 年 1 月 11 日から 1 日 1 回吸入投与した。

被験者は FF 50 μg＋VI 25 μg の 1 日 1 回投与群に無作為割付けされた。

事象発現時に認められた疾患は COPD であった。併用薬はゾルピデム酒石酸塩およびフルコナゾールであった。

2010 年 3 月 1 日（治験薬の投与開始から 49 日後、FP/SALM 導入療法の最終投与から 48 日後）、被験者は COPD の重度の増悪を発現した。被験者は入院した。プレドニゾン、サルブタモール硫酸塩、臭化イプラトロピウム、酸素、メプレドニゾン、モキシフロキサシン塩酸塩、アルブテロール HFA、モルヒネ、オキシコドン、メチルプレドニゾロンコハク酸エステルナトリウム、ベンゾナテート、グアイフェネシンおよびグアイフェネジン＋デキストロメトルファンによる治療が行われた。治験薬の投与は継続された。この事象は 2010 年 3 月 13 日に回復した。治験責任医師により、COPD の増悪が治験薬および FP/SALM により引き起こされたと考えられる合理的な可能性がないと判断された。

事象発現時に認められた疾患は COPD であった。併用薬はゾルピデム酒石酸塩およびフルコナゾールであった。

関連する診断学的結果：

入院中の 2010 年 3 月 2 日の胸部 X 線検査にて COPD のみが認められ、肺炎または浸潤は認められなかった。

治験責任医師からの報告内容：

2010 年 3 月 1 日から COPD の増悪が認められるようになり、その際に被験者はプレドニゾン漸減を開始した。COPD の増悪は悪化し続け、被験者は救急外来を受診し、2010 年 3 月 2 日に入院した。静注ステロイド、抗生物質および噴霧治療薬による加療を予定した。被験者は治験を継続する予定である。治験薬を継続中である。現時点で退院の予定はない。完全な記録は未入手である。2010 年 3 月 13 日に退院した。プレドニゾン漸減の 13 日目に退院し、治験を継続中である。

被験者には複数回の COPD の増悪（3 回）の既往歴があった。事象発現時に認められた疾患は COPD で、被験者は喫煙者であった。併用薬はエノキサパリン、ヒドロキシジン塩酸塩、オキシコドン塩酸塩、ファモチジン、アルプラゾラム、オンダンセトロン塩酸塩、ヘパ

リン、オキシコドン＋パラセタモール、ニコチン、塩化カリウム、モルヒネおよびヒトインスリンであった。

2010 年 12 月 27 日（治験薬投与開始 350 日後、FP/SALM 投与開始 378 日後）、被験者はグレード 3 または重度の COPD の増悪およびグレード 2 または中等度の肺炎を発現した。息切れ、喀痰量および化膿の増加、咳嗽、喘鳴および発熱を認めた後、被験者は入院した。胸部 X 線検査にて浸潤影が認められ、治験責任医師によると、被験者がステロイドを吸入投与していた可能性があるため、関連があると考えられた。セフトリアキソン二ナトリウム、メチルプレドニゾロンコハク酸エステルナトリウム、サルブタモール硫酸塩、臭化イプラトロピウム、チオトロピウム、ブデソニド＋ホルモテロール、バンコマイシン、グアイフェネシンおよびプレドニゾンによる治療が行われた。治験薬の投与は中断された。治験責任医師は、休薬中の 2011 年 1 月 4 日に被験者が治験薬の投与を中止したことを確認した。被験者は 2011 年 1 月 6 日に退院した。COPD の増悪は 2011 年 1 月 14 日に回復し、肺炎は 2011 年 1 月 16 日に回復した。治験責任医師により、肺炎が治験薬および FP/SALM により引き起こされたと考えられる合理的な可能性があると判断された。COPD の増悪は治験薬および FP/SALM との関連はないと判断された。

診断評価：

初回報告で未入手の結果。2010 年 12 月 27 日の胸部 X 線検査にて新たな肺舌区の浸潤影が認められた。2010 年 12 月 28 日の胸部 X 線検査にて浸潤の改善が確認された。2010 年 12 月 31 日の胸部 X 線検査にて浸潤のほぼ完全な消失が確認された。

治験責任医師からの報告内容：

息切れの増悪、喀痰量および化膿の増加、咳嗽、喘鳴および発熱を認めた後、被験者は救急車により救急外来に入院した。被験者は現在も入院中であり、静注抗生物質、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アルブテロール噴霧剤による治療を受けている。状態は改善している。本日、被験者の病室から電話があり、この事象の報告を受けた。現在休薬中で退院時に治験薬の投与再開が予定されている。被験者は現在も喫煙者である。治験責任医師による再確認の結果、治験分担医師が過去に決定した因果関係が「関連なし」に変更された。この事象について胸部 X 線検査のすべての結果を確認した後、治験責任医師は COPD の増悪に加えて肺炎も事象名として入力するべきと判断した。被験者は最終的に 2011 年 1 月 6 日に退院した。呼吸器科医に従って、退院時に治験薬の投与を再開しなかった。休薬時には最終来院の予定が控えていたため、治験薬の最終投与は治験実施計画書のスケジュールよりも若干早かった。被験者は在宅にて軽快傾向にあり、2011 年 1 月 17 日に最終来院する予定である。治験責任医師によって COPD の増悪は関連なし、肺炎は関連ありと判断された。

治験依頼者の見解：

COPD の増悪および肺炎は原疾患である COPD による可能性がある。したがって、これらの重篤な有害事象と本剤との関連性は「関連なし」に分類されると考える。

治験実施計画書番号	HZC102871
治験責任医師番号	072088
被験者番号	110732
治験割付けコード	23928
安全性データベース管理番号	Z0007984A
投与群	FF＋VI
重篤な有害事象	肺膿瘍

86 歳の男性被験者。COPD 治療のため盲検試験に組み入れられた。被験者は FP/SALM による導入療法を 2010 年 7 月 22 日から 2010 年 8 月 18 日まで 1 日 1 回吸入投与後、治験薬を 2010 年 8 月 18 日から 1 日 1 回吸入投与した。

被験者は FF 50 µg＋VI 25 µg の 1 日 1 回投与群に無作為割付けされた。

事象発現時に認められた疾患は COPD であった。

2011 年 1 月 28 日（治験薬の投与開始から 163 日後、FP/SALM 導入療法開始から 190 日後）、被験者はグレード 3 または重度の肺膿瘍を発現した。発熱を伴わない気道感染（インフルエンザ様疾患）が認められた。2011 年 2 月 1 日、被験者は 24 時間来の発熱を訴え、日中の乾性咳嗽、倦怠感、食欲不振および体重減少（2011 年 2 月 17 日までに 3 kg）が継続した。理学的検査にて右肺底部に捻髪音が認められた。胸部 X 線検査（実施日不明）にて右下葉後区に肺膿瘍像が確認された。2011 年 2 月 17 日付けの臨床検査結果では、ヘモグロビン 128 g/L（基準値：118～168）、白血球数 8.6 GI/L（基準値：3.8～10.8）、アルブミン 31 g/L（基準値：32～50）および空腹時血糖 10.5 mmol/L（基準値：3.9～6.9）であった。被験者は 2011 年 2 月 18 日に入院した。2011 年 2 月 18 日に実施した胸部 CT スキャンにて、右下葉上区のトポグラフィに中央が空洞化した等濃度の腫瘤および壁肥厚が認められた。2011 年 2 月 21 日に実施したフレキシブル気管支鏡検査では、右下葉入口部に 2 mm の小結節像が確認された。生検の結果では急性および慢性浸潤が認められたが、悪性病変または肉芽腫の所見はなかった。シプロフロキサシンおよびイトラコナゾールによる治療が行われた。治験薬の投与は 2011 年 2 月 16 日に中止され、被験者は治験から脱落した。被験者は 2011 年 2 月 21 日に退院した。この事象は 2011 年 4 月 8 日に回復した。治験責任医師により、肺膿瘍が治験薬および FP/SALM により引き起こされたと考えられる合理的な可能性があると判断された。

問い合わせの回答により 2011 年 3 月 10 日に入手した追加情報：

被験者は右下葉上区に空洞化を伴う肺炎を発現し、気管支鏡検査および生検の結果により真菌性の過程が確定的となった（病原因子なし）。これは治験薬との関連が強いことを示す。

治験責任医師からの報告内容：

2011 年 1 月 28 日に発熱を伴わない上気道感染（インフルエンザ様疾患）が認められ、2011 年 2 月 1 日に 24 時間来の発熱を訴えたが、日中の乾性咳嗽、倦怠感、食欲不振および体重減少（2011 年 2 月 17 日までに 3 kg）が継続した。理学的検査にて右肺底部に捻髪音が認められた。胸部 X 線検査では右下葉後区に肺膿瘍像あり。患者は 2011 年 2 月 17 日に入

院先の病院に搬送された。血液学的検査および生化学的検査が実施されたが結果は未入手である。患者は 2011 年 2 月 18 日から 2011 年 2 月 21 日まで入院を必要とし、入院中に実施したフレキシブル気管支鏡検査にて右下葉入口部に直径 2 mm の小結節性腫瘍像が確認された。生検が実施され、結果は未入手である。患者はシプロフロキサシンおよびイトラコナゾールによる治療を開始した。退院後の臨床症状に改善が認められており、来週には呼吸器科医を受診し生検結果の診察を受ける予定である。現時点で治験薬の投与は 14 日以上中断されている。患者の臨床症状はシプロフロキサシンおよびイトラコナゾールの投与にて改善した。生検結果は悪性病変または肉芽腫性疾患の所見がなく、急性多核白血球細胞および慢性リンパ球のみが確認された。病原因子は未だ確認されていない。胸部 X 線の陰影および空洞は減弱した。2011 年 4 月 8 日、患者は呼吸器科医による診察を受け、空洞は消失した。

治験依頼者の見解：

肺膿瘍は原疾患である COPD による可能性がある。したがって、肺膿瘍と本剤との関連性は「関連なし」に分類されると考える。

治験実施計画書番号	HZC102871
治験責任医師番号	068978
被験者番号	102778
治験割付けコード	21576
安全性データベース管理番号	Z0006024A
投与群	FF＋VI
重篤な有害事象	肺炎

67 歳の女性被験者。COPD 治療のため盲検試験に組み入れられた。被験者は FP/SALM を 2010 年 1 月 25 日から 2010 年 2 月 24 日まで 1 日 1 回吸入投与後、治験薬を 2010 年 2 月 24 日から 1 日 1 回吸入投与した。

被験者は FF 50 μg＋VI 25 μg の 1 日 1 回投与群に無作為割付けされた。

被験者には感冒の既往歴があった。

2010 年 10 月 4 日（FP/SALM 導入療法開始から 252 日後、治験薬投与開始から 222 日後）、被験者はグレード 2 または中等度の肺炎を発現した。肺炎は死亡のおそれがあった。被験者はアモキシシリン水和物＋クラブラン酸カリウム、プレドニゾロン、メチルプレドニゾロン、セフォタキシムナトリウム、セフトリアキソンナトリウム、クエン酸カルベタペンタン＋グアイフェネジンおよびシアノコバラミンの治療を受けた。治験薬の投与は継続した。事象は 2011 年 1 月 3 日に回復した。治験責任医師により、肺炎が治験薬および FP/SALM により引き起こされたと考えられる合理的な可能性はないと判断された。

診断評価：

喀痰培養は陰性。

胸部 X 線検査は左肺下葉に浸潤影あり。

2011 年 10 月 13 日に入手した追加情報：

治験責任医師は治験薬と事象との関連性を「関連なし」から「関連あり」に変更した。

治験責任医師からの報告内容：

治験責任医師は、症状が悪化した 2010 年 9 月 27 日に COPD の増悪と診断し、2010 年 10 月 4 日に肺炎疑いと診断した。2010 年 11 月 26 日に、患者は症状悪化（息切れ、咳、鼻閉、および鼻汁）のために治験責任医師の診察を受け、抗生物質および全身ステロイドを処方された。2010 年 12 月 1 日に実施した胸部 X 線検査で、左肺下葉の網状浸潤がみられたが胸水はなかった。2010 年 12 月 7 日に患者は受診し、症状悪化状態から回復したと述べた。2010 年 12 月 9 日に、患者は追跡調査のために治験責任医師を受診した。

治験依頼者の見解：

肺炎は原疾患である COPD による可能性がある。したがって、肺炎と本剤との関連性は「関連なし」に分類されると考える。

治験実施計画書番号	HZC102871
治験責任医師番号	076516
被験者番号	105482
治験割付けコード	21671
安全性データベース管理番号	Z0005462A
投与群	FF＋VI
重篤な有害事象	肺炎

77 歳の男性被験者。COPD 治療のため盲検試験に組み入れられた。被験者は FP/SALM を 2010 年 6 月 8 日から 2010 年 7 月 9 日まで 1 日 1 回吸入投与後、治験薬を 2010 年 7 月 9 日から 1 日 1 回吸入投与した。

被験者は FF 100 µg＋VI 25 µg の 1 日 1 回投与群に無作為割付けされた。

被験者には肺炎の既往歴があった。

2010 年 8 月 14 日（FP/SALM 導入療法開始から 67 日後、治験薬投与開始から 36 日後）、被験者はグレード 3 または重度の肺炎を発現し、呼吸困難も認められた。被験者は 2010 年 8 月 16 日の 17 時に病院を受診し、労作時の呼吸困難、息切れおよび湿性咳嗽が認められた。被験者は入院した。2010 年 8 月 16 日にグラム染色が実施された。結果：多数の白血球が認められ、酵母はまれ、グラム陽性球菌はまれ、酸素飽和度は 89%（基準値：95～100%）であった。胸部 X 線検査にて多巣性肺炎のあることが確認された。モキシフロキサシン塩酸塩およびメドロールによる治療が行われた。治験薬の投与は 2010 年 9 月 27 日に中止され、被験者は治験から脱落した。この事象は 2010 年 8 月 19 日に回復した。治験責任医師により、肺炎が治験薬および FP/SALM により引き起こされ、またこの事象が治験への参加により引き起こされたと考えられる合理的な可能性があると判断された。

治験責任医師からの報告内容：

2010 年 8 月 15 日日曜日の 20 時頃、呼吸困難が認められた。被験者は 2010 年 8 月 16 日 17 時に病院を受診した。労作時の呼吸困難、息切れおよび湿性咳嗽が認められた。被験者は 2010 年 8 月 16 日から 2010 年 8 月 19 日まで病院にて経過観察した。胸部 X 線検査および臨床検査の結果により患者は肺炎と診断された。

追加コメント：この事象の判定根拠：治験薬と肺炎との因果関係の判定が容易となるよう、被験者の盲検が解除された。

治験依頼者の見解：

肺炎は原疾患である COPD による可能性がある。したがって、肺炎と本剤との関連性は「関連なし」に分類されると考える。

治験実施計画書番号	HZC102871
治験責任医師番号	070203
被験者番号	108406
治験割付けコード	24220
安全性データベース管理番号	Z0005858A
投与群	FF＋VI
重篤な有害事象	非心臓性胸痛、動悸

67 歳の女性被験者。COPD 治療のため盲検試験に組み入れられた。被験者は FP/SALM による導入療法を 2010 年 8 月 24 日から 2010 年 9 月 20 日まで 1 日 1 回吸入投与後、治験薬を 2010 年 9 月 20 日から 2010 年 9 月 26 日まで 1 日 1 回吸入投与した。

被験者は FF 200 μg＋VI 25 μg の 1 日 1 回投与群に無作為割付けされた。

事象発現時に認められた疾患は甲状腺機能低下症であった。併用薬はチロキシンナトリウムおよび結合型エストロゲンであった。

2010 年 9 月 27 日（治験薬投与開始から 7 日後、FP/SALM 導入療法開始から 34 日後）、被験者はグレード 2 または中等度の非心臓性胸痛およびグレード 2 または中等度の動悸を発現した。被験者は入院した。初回報告で急性心虚血は示唆されなかった。治験薬の投与は 2010 年 9 月 26 日に中止され、被験者は治験から脱落した。心電図、遠隔測定および TFT の結果はすべて正常であった。2010 年 9 月 27 日のトロポニンレベルは正常であった。これらの事象は 2010 年 9 月 29 日に回復した。治験責任医師により、非心臓性胸痛および動悸が治験薬および FP/SALM により引き起こされたと考えられる合理的な可能性があると判断された。

治験責任医師からの報告内容：

アイルランドで休暇中の患者。患者の報告では、胸部症状は「しばらくの間良好な状態」にあった。しかし、患者は動悸および胸部不快感にて目を覚まし、これらの症状は 1 時間続いた。患者から治験実施施設に連絡があり、治験薬の投与を中止して直ちに医師の診察を受けるよう助言された。患者は近医の診察を受け、その近医により病院での評価が手配された。初回報告で急性心虚血は示唆されなかった。退院時サマリーによる最終診断は非心臓性胸痛であった。

治験依頼者の見解：

非心臓性胸痛および動悸との関連性を判断する根拠が不十分であり、これまでの臨床試験結果ではこれらの事象と本剤との因果関係は示されていない。したがって、非心臓性胸痛および動悸と本剤との関連性は「関連なし」に分類されると考える。

治験実施計画書番号	HZC102871
治験責任医師番号	069001
被験者番号	104652
治験割付けコード	21524
安全性データベース管理番号	Z0002798A
投与群	FF＋VI
重篤な有害事象	急性呼吸不全、慢性閉塞性肺疾患、肺炎

65 歳の男性被験者。COPD 治療のため盲検試験に組み入れられた。被験者は FP/SALM による導入療法を 2009 年 11 月 5 日から 2009 年 12 月 7 日まで 1 日 1 回吸入投与し、治験薬を 2009 年 12 月 7 日から 1 日 1 回吸入投与した。

被験者は FF 200 µg＋VI 25 µg の 1 日 1 回投与群に無作為割付けされた。

被験者は前喫煙者で、高血圧および肺炎の既往歴があった。事象発現時に認められた疾患は COPD および高脂血症であった。被験者には COPD の増悪の既往歴があり、過去 1 年間に 1 回の増悪エピソードがあった。併用薬はパラセタモール、グアイフェネシン、アスピリン、エノキサパリン、フルセミド、インスリン リスプロ（漸減）、パントプラゾール、ポリエチレングリコール、センノシド、水酸化マグネシウム、ゾルピデム酒石酸塩および塩化ナトリウムであった。

2010 年 1 月 2 日（治験薬投与開始から 26 日後、FP/SALM 導入療法開始から 58 日後）、被験者はグレード 3 または重度の肺炎、グレード 2 または中等度の COPD の増悪およびグレード 2 または中等度の急性呼吸不全を発現した。被験者は入院した。2010 年 1 月 5 日に実施した胸部 X 線検査にて右中葉の浸潤影が認められた。2010 年 1 月 6 日、酸素飽和度は 90%であった。アジスロマイシン、セフトリアキソン、プレドニゾン、イプラトロピウム＋アルブテロール、FP/SALM、メチルプレドニゾロン、オキシコドン＋パラセタモール、グアイフェネシン＋デキストロメトルファン、モルヒネおよび酸素による治療が行われた。治験薬の投与は 2010 年 1 月 5 日から 9 日まで中断された（2010 年 1 月 10 日に再開）。これらの事象は 2010 年 1 月 19 日に回復した。治験責任医師により、肺炎、COPD の増悪および急性呼吸不全が治験薬および FP/SALM により引き起こされ、肺炎が治験への参加により引き起こされたと考えられる合理的な可能性があると判断された。

2010 年 2 月 26 日に入手した追加情報：

治験責任医師は治験薬との「関連性は否定できない」と述べている。被験者は増悪時に治験薬の投与を受けていたが、FP/SALM は投与していなかった。胸部 X 線検査を受けたところ、異常が認められた。

治験責任医師からの報告内容：

2010 年 1 月 2 日より軽度の COPD 症状が認められるようになった。被験者は 2010 年 1 月 4 日にかかりつけ医を受診し、COPD の増悪の所見が認められた。抗生物質の投与を開始した後、2010 年 1 月 5 日に入院、2010 年 1 月 9 日に退院した。治験薬の投与は 2010 年 1 月 5 日から 9 日まで一時的に中止された。被験者は 2010 年 1 月 10 日に治験薬の投与を再開した。

2010 年 1 月 5 日に胸部 X 線検査を受け、右中葉の浸潤影が認められた。被験者は肺炎であった。

治験依頼者の見解：

COPD の増悪、肺炎および急性呼吸不全は原疾患である COPD による可能性がある。したがって、これらの重篤な有害事象と本剤との関連性は「関連なし」に分類されると考える。

表HZC102871-1 すべての有害事象（治療期間）（ITT）

	すべての有害事象			
System Organ Class Preferred Term	VI 25群 (N=409)	FF/VI 50/25群 (N=408)	FF/VI 100/25群 (N=403)	FF/VI 200/25群 (N=402)
有害事象発現例数	281 (69%)	304 (75%)	301 (75%)	288 (72%)
感染症および寄生虫症	177 (43%)	210 (51%)	213 (53%)	208 (52%)
鼻咽頭炎	54 (13%)	58 (14%)	60 (15%)	76 (19%)
上気道感染	47 (11%)	47 (12%)	51 (13%)	39 (10%)
口腔カンジダ症	21 (5%)	39 (10%)	34 (8%)	36 (9%)
肺炎	12 (3%)	28 (7%)	25 (6%)	26 (6%)
気管支炎	20 (5%)	14 (3%)	21 (5%)	24 (6%)
副鼻腔炎	17 (4%)	21 (5%)	22 (5%)	13 (3%)
インフルエンザ	21 (5%)	10 (2%)	13 (3%)	13 (3%)
咽頭炎	14 (3%)	8 (2%)	14 (3%)	16 (4%)
尿路感染	7 (2%)	17 (4%)	10 (2%)	17 (4%)
鼻炎	6 (1%)	9 (2%)	10 (2%)	15 (4%)
中咽頭カンジダ症	2 (<1%)	14 (3%)	7 (2%)	6 (1%)
蜂巣炎	3 (<1%)	7 (2%)	5 (1%)	4 (<1%)
下気道感染	7 (2%)	5 (1%)	2 (<1%)	4 (<1%)
急性副鼻腔炎	5 (1%)	6 (1%)	4 (<1%)	1 (<1%)
帯状疱疹	6 (1%)	1 (<1%)	7 (2%)	0
胃腸炎	1 (<1%)	3 (<1%)	5 (1%)	4 (<1%)
扁桃炎	0	5 (1%)	2 (<1%)	5 (1%)
膀胱炎	1 (<1%)	3 (<1%)	5 (1%)	2 (<1%)
ウイルス性胃腸炎	2 (<1%)	6 (1%)	0	3 (<1%)

n (%)
事象名: MedDRA/J Ver.14.1
評価期間：治療期間
Source: HZC102871 CSR Table 7.07
Population: Intent-to-Treat
[redacted]

表HZC102871-1 すべての有害事象（治療期間）（ITT）

	すべての有害事象			
System Organ Class Preferred Term	VI 25群 (N=409)	FF/VI 50/25群 (N=408)	FF/VI 100/25群 (N=403)	FF/VI 200/25群 (N=402)
ウイルス性上気道感染	2 (<1%)	2 (<1%)	2 (<1%)	4 (<1%)
真菌感染	2 (<1%)	2 (<1%)	3 (<1%)	1 (<1%)
気道感染	0	2 (<1%)	5 (1%)	1 (<1%)
歯感染	2 (<1%)	0	4 (<1%)	2 (<1%)
耳感染	4 (<1%)	0	2 (<1%)	1 (<1%)
中耳炎	1 (<1%)	1 (<1%)	2 (<1%)	3 (<1%)
歯膿瘍	3 (<1%)	3 (<1%)	0	1 (<1%)
ウイルス性鼻炎	0	0	6 (1%)	1 (<1%)
憩室炎	0	4 (<1%)	0	2 (<1%)
限局性感染	2 (<1%)	1 (<1%)	2 (<1%)	1 (<1%)
外陰部腟カンジダ症	2 (<1%)	0	0	4 (<1%)
喉頭炎	2 (<1%)	1 (<1%)	2 (<1%)	0
大葉性肺炎	0	1 (<1%)	0	4 (<1%)
外耳炎	2 (<1%)	1 (<1%)	1 (<1%)	1 (<1%)
気管炎	0	2 (<1%)	1 (<1%)	2 (<1%)
ウイルス感染	0	3 (<1%)	1 (<1%)	1 (<1%)
カンジダ症	0	1 (<1%)	0	3 (<1%)
感染による慢性閉塞性気道疾患の増悪	2 (<1%)	0	2 (<1%)	0
口腔ヘルペス	0	0	1 (<1%)	3 (<1%)
咽頭扁桃炎	0	1 (<1%)	3 (<1%)	0

n (%)
事象名: MedDRA/J Ver.14.1
評価期間：治療期間
Source: HZC102871 CSR Table 7.07
Population: Intent-to-Treat
[redacted]

表HZC102871-1 すべての有害事象（治療期間）（ITT）

	すべての有害事象			
System Organ Class Preferred Term	VI 25群 (N=409)	FF/VI 50/25群 (N=408)	FF/VI 100/25群 (N=403)	FF/VI 200/25群 (N=402)
足部白癬	0	3 (<1%)	1 (<1%)	0
気管支肺炎	1 (<1%)	1 (<1%)	0	1 (<1%)
せつ	1 (<1%)	0	0	2 (<1%)
単純ヘルペス	0	0	3 (<1%)	0
麦粒腫	1 (<1%)	2 (<1%)	0	0
爪真菌症	0	0	1 (<1%)	2 (<1%)
レンサ球菌性咽頭炎	1 (<1%)	1 (<1%)	1 (<1%)	0
肺結核	0	0	1 (<1%)	2 (<1%)
皮膚感染	0	1 (<1%)	2 (<1%)	0
皮下組織膿瘍	2 (<1%)	1 (<1%)	0	0
ウイルス性咽頭炎	0	2 (<1%)	0	1 (<1%)
膿瘍	2 (<1%)	0	0	0
四肢膿瘍	0	0	2 (<1%)	0
慢性副鼻腔炎	1 (<1%)	0	0	1 (<1%)
皮膚真菌感染	0	1 (<1%)	0	1 (<1%)
咬傷感染	0	1 (<1%)	0	1 (<1%)
腎感染	0	0	2 (<1%)	0
肺膿瘍	0	1 (<1%)	0	1 (<1%)
肺感染	2 (<1%)	0	0	0
膿性痰	0	0	2 (<1%)	0
ブドウ球菌感染	0	1 (<1%)	0	1 (<1%)

n (%)
事象名: MedDRA/J Ver.14.1
評価期間：治療期間
Source: HZC102871 CSR Table 7.07
Population: Intent-to-Treat
[redacted]

表HZC102871-1 すべての有害事象（治療期間）（ITT）

	すべての有害事象			
System Organ Class Preferred Term	VI 25群 (N=409)	FF/VI 50/25群 (N=408)	FF/VI 100/25群 (N=403)	FF/VI 200/25群 (N=402)
白癬感染	2 (<1%)	0	0	0
外陰腟真菌感染	0	0	1 (<1%)	1 (<1%)
創傷感染	0	0	1 (<1%)	1 (<1%)
口腔膿瘍	0	0	0	1 (<1%)
急性扁桃炎	0	0	0	1 (<1%)
細菌性関節炎	0	0	1 (<1%)	0
骨結核	0	0	0	1 (<1%)
乳房膿瘍	0	0	1 (<1%)	0
クロストリジウム感染	0	0	0	1 (<1%)
クロストリジウム・ディフィシレ大腸炎	1 (<1%)	0	0	0
感染性結膜炎	0	0	1 (<1%)	0
ウイルス性腸炎	0	1 (<1%)	0	0
丹毒	0	0	1 (<1%)	0
大腸菌性敗血症	0	1 (<1%)	0	0
眼感染	1 (<1%)	0	0	0
ノロウイルス性胃腸炎	0	1 (<1%)	0	0
ロタウイルス胃腸炎	1 (<1%)	0	0	0
消化管感染	0	0	0	1 (<1%)
歯肉感染	0	0	0	1 (<1%)
Ｈ１Ｎ１インフルエンザ	1 (<1%)	0	0	0

n (%)
事象名: MedDRA/J Ver.14.1
評価期間：治療期間
Source: HZC102871 CSR Table 7.07
Population: Intent-to-Treat
[redacted]

表HZC102871-1 すべての有害事象（治療期間）（ITT）

	すべての有害事象			
System Organ Class Preferred Term	VI 25群 (N=409)	FF/VI 50/25群 (N=408)	FF/VI 100/25群 (N=403)	FF/VI 200/25群 (N=402)
感染性嚢腫	0	0	1 (<1%)	0
伝染性単核症	0	0	1 (<1%)	0
真菌性喉頭炎	0	0	0	1 (<1%)
ライム病	0	0	0	1 (<1%)
マイコバクテリウム・アビウムコンプレックス感染	0	0	1 (<1%)	0
爪感染	0	0	1 (<1%)	0
鼻膿瘍	1 (<1%)	0	0	0
口腔真菌感染	0	1 (<1%)	0	0
急性中耳炎	0	0	0	1 (<1%)
爪囲炎	0	0	0	1 (<1%)
耳下腺炎	0	1 (<1%)	0	0
百日咳	1 (<1%)	0	0	0
細菌性肺炎	1 (<1%)	0	0	0
レンサ球菌性肺炎	0	0	0	1 (<1%)
灰白髄炎	1 (<1%)	0	0	0
処置後蜂巣炎	0	0	1 (<1%)	0
処置後感染	0	0	1 (<1%)	0
偽膜性大腸炎	0	0	1 (<1%)	0
急性腎盂腎炎	0	0	1 (<1%)	0
呼吸器モニリア症	1 (<1%)	0	0	0

n (%)
事象名: MedDRA/J Ver.14.1
評価期間：治療期間
Source: HZC102871 CSR Table 7.07
Population: Intent-to-Treat
[redacted]

表HZC102871-1 すべての有害事象（治療期間）（ITT）

	すべての有害事象			
System Organ Class Preferred Term	VI 25群 (N=409)	FF/VI 50/25群 (N=408)	FF/VI 100/25群 (N=403)	FF/VI 200/25群 (N=402)
ウイルス性気道感染	0	1 (<1%)	0	0
敗血症症候群	0	0	0	1 (<1%)
敗血症性ショック	0	0	0	1 (<1%)
縫合糸膿瘍	0	0	1 (<1%)	0
レンサ球菌感染	0	0	0	1 (<1%)
結核	0	0	1 (<1%)	0
細菌性尿路感染	0	1 (<1%)	0	0
腟感染	0	0	1 (<1%)	0
ウイルス性扁桃炎	1 (<1%)	0	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	84 (21%)	99 (24%)	88 (22%)	90 (22%)
慢性閉塞性肺疾患	28 (7%)	27 (7%)	26 (6%)	30 (7%)
咳嗽	14 (3%)	21 (5%)	16 (4%)	13 (3%)
口腔咽頭痛	13 (3%)	7 (2%)	14 (3%)	13 (3%)
呼吸困難	10 (2%)	13 (3%)	6 (1%)	4 (<1%)
アレルギー性鼻炎	6 (1%)	9 (2%)	10 (2%)	4 (<1%)
鼻閉	6 (1%)	7 (2%)	5 (1%)	7 (2%)
発声障害	4 (<1%)	2 (<1%)	5 (1%)	7 (2%)
鼻出血	6 (1%)	3 (<1%)	2 (<1%)	6 (1%)
鼻漏	2 (<1%)	5 (1%)	4 (<1%)	3 (<1%)
咽喉刺激感	2 (<1%)	3 (<1%)	3 (<1%)	2 (<1%)
急性呼吸不全	0	3 (<1%)	3 (<1%)	2 (<1%)

n (%)
事象名: MedDRA/J Ver.14.1
評価期間：治療期間
Source: HZC102871 CSR Table 7.07
Population: Intent-to-Treat
[redacted]

表HZC102871-1 すべての有害事象（治療期間）（ITT）

	すべての有害事象			
System Organ Class Preferred Term	VI 25群 (N=409)	FF/VI 50/25群 (N=408)	FF/VI 100/25群 (N=403)	FF/VI 200/25群 (N=402)
喀血	1 (<1%)	3 (<1%)	1 (<1%)	3 (<1%)
副鼻腔うっ血	2 (<1%)	3 (<1%)	3 (<1%)	0
湿性咳嗽	2 (<1%)	4 (<1%)	0	1 (<1%)
低酸素症	1 (<1%)	2 (<1%)	2 (<1%)	1 (<1%)
胸膜痛	1 (<1%)	3 (<1%)	0	0
上気道咳症候群	0	3 (<1%)	0	1 (<1%)
気管支痙攣	1 (<1%)	1 (<1%)	0	1 (<1%)
咽喉乾燥	0	1 (<1%)	1 (<1%)	1 (<1%)
労作性呼吸困難	1 (<1%)	0	2 (<1%)	0
鼻閉塞	0	1 (<1%)	1 (<1%)	1 (<1%)
副鼻腔分泌過多	1 (<1%)	1 (<1%)	0	1 (<1%)
肺うっ血	1 (<1%)	1 (<1%)	0	1 (<1%)
アレルギー性副鼻腔炎	0	2 (<1%)	0	0
慢性気管支炎	2 (<1%)	0	0	0
胸水	0	0	2 (<1%)	0
気胸	0	0	0	2 (<1%)
肺高血圧症	1 (<1%)	0	0	1 (<1%)
呼吸不全	0	2 (<1%)	0	0
気道うっ血	0	2 (<1%)	0	0
睡眠時無呼吸症候群	0	0	1 (<1%)	1 (<1%)
くしゃみ	1 (<1%)	1 (<1%)	0	0

n (%)
事象名: MedDRA/J Ver.14.1
評価期間：治療期間
Source: HZC102871 CSR Table 7.07
Population: Intent-to-Treat
[redacted]

表HZC102871-1 すべての有害事象（治療期間）（ITT）

	すべての有害事象			
System Organ Class Preferred Term	VI 25群 (N=409)	FF/VI 50/25群 (N=408)	FF/VI 100/25群 (N=403)	FF/VI 200/25群 (N=402)
喀痰増加	0	1 (<1%)	0	1 (<1%)
喘鳴	2 (<1%)	0	0	0
急性肺水腫	0	0	1 (<1%)	0
アレルギー性気管支炎	1 (<1%)	0	0	0
アレルギー性咽頭炎	0	1 (<1%)	0	0
誤嚥	0	0	0	1 (<1%)
喘息	1 (<1%)	0	0	0
無気肺	1 (<1%)	0	0	0
気管支胸膜瘻	0	0	0	1 (<1%)
横隔膜痛	1 (<1%)	0	0	0
上気道分泌増加	0	0	0	1 (<1%)
肺障害	0	1 (<1%)	0	0
呼吸時疼痛	1 (<1%)	0	0	0
咽頭障害	0	0	0	1 (<1%)
咽頭紅斑	1 (<1%)	0	0	0
咽頭の炎症	0	0	1 (<1%)	0
咽頭病変	0	1 (<1%)	0	0
肺塞栓症	0	1 (<1%)	0	0
肺水腫	0	1 (<1%)	0	0
低音性連続性ラ音	1 (<1%)	0	0	0
変色痰	0	1 (<1%)	0	0

n (%)
事象名: MedDRA/J Ver.14.1
評価期間：治療期間
Source: HZC102871 CSR Table 7.07
Population: Intent-to-Treat
[redacted]

表HZC102871-1 すべての有害事象（治療期間）（ITT）

	すべての有害事象			
System Organ Class Preferred Term	VI 25群 (N=409)	FF/VI 50/25群 (N=408)	FF/VI 100/25群 (N=403)	FF/VI 200/25群 (N=402)
上気道うっ血	0	0	0	1 (<1%)
血管運動性鼻炎	0	0	0	1 (<1%)
声帯障害	1 (<1%)	0	0	0
筋骨格系および結合組織障害	76 (19%)	72 (18%)	75 (19%)	72 (18%)
背部痛	30 (7%)	21 (5%)	24 (6%)	20 (5%)
関節痛	13 (3%)	13 (3%)	16 (4%)	13 (3%)
四肢痛	11 (3%)	5 (1%)	11 (3%)	6 (1%)
筋痙縮	9 (2%)	4 (<1%)	9 (2%)	6 (1%)
筋肉痛	4 (<1%)	6 (1%)	8 (2%)	10 (2%)
筋骨格痛	6 (1%)	8 (2%)	7 (2%)	3 (<1%)
変形性関節症	4 (<1%)	8 (2%)	4 (<1%)	5 (1%)
頚部痛	4 (<1%)	0	3 (<1%)	8 (2%)
関節炎	3 (<1%)	2 (<1%)	4 (<1%)	3 (<1%)
肋軟骨炎	1 (<1%)	2 (<1%)	3 (<1%)	5 (1%)
筋骨格系胸痛	3 (<1%)	4 (<1%)	2 (<1%)	2 (<1%)
腱炎	2 (<1%)	2 (<1%)	2 (<1%)	4 (<1%)
滑液包炎	1 (<1%)	2 (<1%)	2 (<1%)	2 (<1%)
骨粗鬆症	0	3 (<1%)	1 (<1%)	3 (<1%)
椎間板突出	1 (<1%)	3 (<1%)	0	0
線維筋痛	1 (<1%)	0	2 (<1%)	0
肩径部痛	1 (<1%)	1 (<1%)	1 (<1%)	0

n (%)
事象名: MedDRA/J Ver.14.1
評価期間：治療期間
Source: HZC102871 CSR Table 7.07
Population: Intent-to-Treat
[redacted]

表HZC102871-1 すべての有害事象（治療期間）（ITT）

	すべての有害事象			
System Organ Class Preferred Term	VI 25群 (N=409)	FF/VI 50/25群 (N=408)	FF/VI 100/25群 (N=403)	FF/VI 200/25群 (N=402)
関節腫脹	1 (<1%)	1 (<1%)	1 (<1%)	0
骨減少症	0	2 (<1%)	1 (<1%)	0
足底筋膜炎	0	1 (<1%)	1 (<1%)	1 (<1%)
骨痛	1 (<1%)	0	0	1 (<1%)
外骨腫	0	1 (<1%)	0	1 (<1%)
椎間板変性症	0	0	1 (<1%)	1 (<1%)
筋拘縮	2 (<1%)	0	0	0
筋力低下	0	1 (<1%)	0	1 (<1%)
滑液嚢腫	0	1 (<1%)	1 (<1%)	0
狭窄性腱鞘炎	0	1 (<1%)	0	1 (<1%)
反応性関節炎	0	1 (<1%)	0	0
側腹部痛	0	0	1 (<1%)	0
痛風性関節炎	0	0	0	1 (<1%)
関節滲出液	0	0	1 (<1%)	0
関節可動域低下	0	0	0	1 (<1%)
関節硬直	1 (<1%)	0	0	0
中足骨痛	0	0	1 (<1%)	0
肋間筋肉痛	0	1 (<1%)	0	0
頚部腫瘤	1 (<1%)	0	0	0
リウマチ性多発筋痛	0	0	1 (<1%)	0
関節リウマチ	0	0	0	1 (<1%)

n (%)
事象名: MedDRA/J Ver.14.1
評価期間：治療期間
Source: HZC102871 CSR Table 7.07
Population: Intent-to-Treat
[redacted]

表HZC102871-1 すべての有害事象（治療期間）（ITT）

	すべての有害事象			
System Organ Class Preferred Term	VI 25群 (N=409)	FF/VI 50/25群 (N=408)	FF/VI 100/25群 (N=403)	FF/VI 200/25群 (N=402)
肩回旋筋腱板症候群	0	0	0	1 (<1%)
仙腸骨炎	0	0	1 (<1%)	0
軟部組織腫瘤	0	0	1 (<1%)	0
脊柱管狭窄症	0	0	1 (<1%)	0
変形性脊椎症	0	1 (<1%)	0	0
胃腸障害	65 (16%)	74 (18%)	56 (14%)	61 (15%)
下痢	15 (4%)	12 (3%)	8 (2%)	15 (4%)
悪心	10 (2%)	14 (3%)	7 (2%)	10 (2%)
便秘	5 (1%)	6 (1%)	3 (<1%)	10 (2%)
上腹部痛	8 (2%)	8 (2%)	6 (1%)	0
胃炎	2 (<1%)	9 (2%)	8 (2%)	3 (<1%)
歯痛	8 (2%)	5 (1%)	2 (<1%)	5 (1%)
腹痛	3 (<1%)	8 (2%)	2 (<1%)	5 (1%)
消化不良	7 (2%)	2 (<1%)	3 (<1%)	5 (1%)
嘔吐	4 (<1%)	5 (1%)	2 (<1%)	5 (1%)
胃食道逆流性疾患	6 (1%)	3 (<1%)	2 (<1%)	3 (<1%)
口内乾燥	1 (<1%)	3 (<1%)	2 (<1%)	5 (1%)
憩室	2 (<1%)	1 (<1%)	3 (<1%)	0
裂孔ヘルニア	1 (<1%)	0	2 (<1%)	2 (<1%)
直腸出血	1 (<1%)	0	1 (<1%)	3 (<1%)
腹部膨満	0	0	4 (<1%)	0

n (%)
事象名: MedDRA/J Ver.14.1
評価期間：治療期間
Source: HZC102871 CSR Table 7.07
Population: Intent-to-Treat
[redacted]

表HZC102871-1 すべての有害事象（治療期間）（ITT）

	すべての有害事象			
System Organ Class Preferred Term	VI 25群 (N=409)	FF/VI 50/25群 (N=408)	FF/VI 100/25群 (N=403)	FF/VI 200/25群 (N=402)
齲歯	1 (<1%)	0	1 (<1%)	2 (<1%)
鼓腸	2 (<1%)	2 (<1%)	0	0
痔核	0	1 (<1%)	1 (<1%)	2 (<1%)
胃酸過多	0	3 (<1%)	0	1 (<1%)
口腔内潰瘍形成	0	1 (<1%)	2 (<1%)	1 (<1%)
下腹部痛	2 (<1%)	0	1 (<1%)	0
アフタ性口内炎	0	2 (<1%)	1 (<1%)	0
嚥下障害	0	2 (<1%)	0	1 (<1%)
腸炎	0	1 (<1%)	1 (<1%)	1 (<1%)
食中毒	0	1 (<1%)	1 (<1%)	1 (<1%)
鼠径ヘルニア	0	1 (<1%)	2 (<1%)	0
上部消化管出血	1 (<1%)	1 (<1%)	1 (<1%)	0
腹部不快感	0	1 (<1%)	0	1 (<1%)
結腸ポリープ	1 (<1%)	0	1 (<1%)	0
胃潰瘍	1 (<1%)	0	1 (<1%)	0
びらん性胃炎	0	0	0	2 (<1%)
胃腸出血	0	0	1 (<1%)	1 (<1%)
歯肉炎	1 (<1%)	1 (<1%)	0	0
血便排泄	0	1 (<1%)	0	1 (<1%)
過敏性腸症候群	0	2 (<1%)	0	0
口腔障害	0	1 (<1%)	0	1 (<1%)

n (%)
事象名: MedDRA/J Ver.14.1
評価期間：治療期間
Source: HZC102871 CSR Table 7.07
Population: Intent-to-Treat
[redacted]

表HZC102871-1 すべての有害事象（治療期間）（ITT）

	すべての有害事象			
System Organ Class Preferred Term	VI 25群 (N=409)	FF/VI 50/25群 (N=408)	FF/VI 100/25群 (N=403)	FF/VI 200/25群 (N=402)
腹部絞扼性ヘルニア	0	0	1 (<1%)	0
腹部症状	0	0	1 (<1%)	0
異常便	0	0	0	1 (<1%)
裂肛	0	0	1 (<1%)	0
萎縮性舌炎	0	0	1 (<1%)	0
頬ポリープ	1 (<1%)	0	0	0
口唇のひび割れ	0	0	1 (<1%)	0
口唇症	0	0	0	1 (<1%)
大腸炎	1 (<1%)	0	0	0
クローン病	0	1 (<1%)	0	0
腸憩室	0	0	0	1 (<1%)
十二指腸ポリープ	0	0	0	1 (<1%)
十二指腸炎	0	0	0	1 (<1%)
変色便	0	0	1 (<1%)	0
出血性胃潰瘍	0	0	0	1 (<1%)
痔出血	0	0	1 (<1%)	0
イレウス	0	0	0	1 (<1%)
腸管ポリープ	0	0	1 (<1%)	0
メレナ	0	0	1 (<1%)	0
嚥下痛	0	0	1 (<1%)	0
食道炎	0	0	0	1 (<1%)

n (%)
事象名: MedDRA/J Ver.14.1
評価期間：治療期間
Source: HZC102871 CSR Table 7.07
Population: Intent-to-Treat
[redacted]

表HZC102871-1 すべての有害事象（治療期間）（ITT）

	すべての有害事象			
System Organ Class Preferred Term	VI 25群 (N=409)	FF/VI 50/25群 (N=408)	FF/VI 100/25群 (N=403)	FF/VI 200/25群 (N=402)
口腔粘膜紅斑	0	0	0	1 (<1%)
口の錯感覚	0	0	1 (<1%)	0
消化性潰瘍	1 (<1%)	0	0	0
出血性消化性潰瘍	0	0	0	1 (<1%)
直腸ポリープ	0	1 (<1%)	0	0
唾液腺腫大	0	0	0	1 (<1%)
小腸閉塞	0	1 (<1%)	0	0
舌苔	0	1 (<1%)	0	0
舌障害	0	1 (<1%)	0	0
舌潰瘍	0	0	1 (<1%)	0
変色歯	0	0	0	1 (<1%)
臍ヘルニア	1 (<1%)	0	0	0
神経系障害	58 (14%)	57 (14%)	39 (10%)	47 (12%)
頭痛	30 (7%)	27 (7%)	25 (6%)	34 (8%)
浮動性めまい	9 (2%)	13 (3%)	5 (1%)	3 (<1%)
坐骨神経痛	3 (<1%)	6 (1%)	2 (<1%)	0
脳血管発作	0	0	2 (<1%)	3 (<1%)
錯感覚	2 (<1%)	2 (<1%)	0	1 (<1%)
頚動脈狭窄	2 (<1%)	0	0	2 (<1%)
神経圧迫	3 (<1%)	1 (<1%)	0	0
失神寸前の状態	1 (<1%)	2 (<1%)	1 (<1%)	0

n (%)
事象名: MedDRA/J Ver.14.1
評価期間：治療期間
Source: HZC102871 CSR Table 7.07
Population: Intent-to-Treat
[redacted]

表HZC102871-1 すべての有害事象（治療期間）（ITT）

	すべての有害事象			
System Organ Class Preferred Term	VI 25群 (N=409)	FF/VI 50/25群 (N=408)	FF/VI 100/25群 (N=403)	FF/VI 200/25群 (N=402)
副鼻腔炎に伴う頭痛	0	2 (<1%)	0	2 (<1%)
失神	2 (<1%)	2 (<1%)	0	0
感覚鈍麻	2 (<1%)	0	1 (<1%)	0
意識消失	0	3 (<1%)	0	0
振戦	0	0	2 (<1%)	1 (<1%)
平衡障害	0	0	0	2 (<1%)
手根管症候群	0	2 (<1%)	0	0
片頭痛	0	0	2 (<1%)	0
神経痛	1 (<1%)	1 (<1%)	0	0
緊張性頭痛	1 (<1%)	0	0	1 (<1%)
健忘	0	0	0	1 (<1%)
灼熱感	0	0	0	1 (<1%)
頚動脈瘤	0	0	0	1 (<1%)
脳虚血	1 (<1%)	0	0	0
頚髄神経根痛	0	1 (<1%)	0	0
痙攣	1 (<1%)	0	0	0
糖尿病性ニューロパチー	1 (<1%)	0	0	0
味覚異常	1 (<1%)	0	0	0
味覚減退	1 (<1%)	0	0	0
肋間神経痛	1 (<1%)	0	0	0
頭蓋内動脈瘤	0	0	0	1 (<1%)

n (%)
事象名: MedDRA/J Ver.14.1
評価期間：治療期間
Source: HZC102871 CSR Table 7.07
Population: Intent-to-Treat
[redacted]

表HZC102871-1 すべての有害事象（治療期間）（ITT）

	すべての有害事象			
System Organ Class Preferred Term	VI 25群 (N=409)	FF/VI 50/25群 (N=408)	FF/VI 100/25群 (N=403)	FF/VI 200/25群 (N=402)
嗜眠	0	1 (<1%)	0	0
代謝性脳症	0	0	1 (<1%)	0
下肢静止不能症候群	1 (<1%)	0	0	0
感覚消失	0	0	0	1 (<1%)
一過性脳虚血発作	1 (<1%)	0	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態	32 (8%)	55 (13%)	47 (12%)	33 (8%)
発熱	5 (1%)	17 (4%)	10 (2%)	8 (2%)
末梢性浮腫	9 (2%)	9 (2%)	10 (2%)	4 (<1%)
疲労	2 (<1%)	6 (1%)	7 (2%)	6 (1%)
疼痛	4 (<1%)	1 (<1%)	6 (1%)	3 (<1%)
胸痛	2 (<1%)	6 (1%)	2 (<1%)	3 (<1%)
非心臓性胸痛	4 (<1%)	3 (<1%)	4 (<1%)	0
インフルエンザ様疾患	1 (<1%)	3 (<1%)	1 (<1%)	4 (<1%)
胸部不快感	2 (<1%)	5 (1%)	1 (<1%)	0
倦怠感	1 (<1%)	2 (<1%)	1 (<1%)	2 (<1%)
浮腫	2 (<1%)	2 (<1%)	2 (<1%)	0
無力症	1 (<1%)	0	1 (<1%)	3 (<1%)
医薬品副作用	0	0	0	2 (<1%)
悪寒	0	1 (<1%)	1 (<1%)	0
嚢胞	0	1 (<1%)	1 (<1%)	0
薬物不耐性	0	0	0	2 (<1%)

n (%)
事象名: MedDRA/J Ver.14.1
評価期間：治療期間
Source: HZC102871 CSR Table 7.07
Population: Intent-to-Treat
[redacted]

表HZC102871-1 すべての有害事象（治療期間）（ITT）

	すべての有害事象			
System Organ Class Preferred Term	VI 25群 (N=409)	FF/VI 50/25群 (N=408)	FF/VI 100/25群 (N=403)	FF/VI 200/25群 (N=402)
前庭炎	0	0	1 (<1%)	1 (<1%)
死亡	0	1 (<1%)	0	0
溺死	0	1 (<1%)	0	0
ヘルニア	1 (<1%)	0	0	0
異常高熱	0	1 (<1%)	0	0
炎症	0	0	0	1 (<1%)
局所腫脹	1 (<1%)	0	0	0
小結節	0	0	1 (<1%)	0
口渇	1 (<1%)	0	0	0
血管穿刺部位血腫	0	0	1 (<1%)	0
傷害、中毒および処置合併症	19 (5%)	33 (8%)	34 (8%)	39 (10%)
挫傷	2 (<1%)	4 (<1%)	3 (<1%)	4 (<1%)
肉離れ	1 (<1%)	6 (1%)	3 (<1%)	2 (<1%)
転倒	1 (<1%)	6 (1%)	1 (<1%)	2 (<1%)
裂傷	2 (<1%)	4 (<1%)	1 (<1%)	2 (<1%)
靭帯捻挫	1 (<1%)	0	5 (1%)	2 (<1%)
肋骨骨折	2 (<1%)	2 (<1%)	2 (<1%)	1 (<1%)
節足動物咬傷	1 (<1%)	1 (<1%)	2 (<1%)	2 (<1%)
足骨折	0	5 (1%)	0	1 (<1%)
創傷	0	1 (<1%)	0	5 (1%)
擦過傷	1 (<1%)	0	4 (<1%)	0

n (%)
事象名: MedDRA/J Ver.14.1
評価期間：治療期間
Source: HZC102871 CSR Table 7.07
Population: Intent-to-Treat
[redacted]

表HZC102871-1 すべての有害事象（治療期間）（ITT）

	すべての有害事象			
System Organ Class Preferred Term	VI 25群 (N=409)	FF/VI 50/25群 (N=408)	FF/VI 100/25群 (N=403)	FF/VI 200/25群 (N=402)
骨格損傷	0	0	1 (<1%)	4 (<1%)
処置による疼痛	1 (<1%)	1 (<1%)	0	2 (<1%)
背部損傷	0	0	3 (<1%)	0
関節損傷	0	1 (<1%)	2 (<1%)	0
四肢損傷	0	1 (<1%)	2 (<1%)	0
脊椎圧迫骨折	0	0	0	3 (<1%)
上顆炎	1 (<1%)	1 (<1%)	0	0
筋断裂	2 (<1%)	0	0	0
橈骨骨折	0	0	2 (<1%)	0
軟部組織損傷	0	0	1 (<1%)	1 (<1%)
腱損傷	1 (<1%)	0	1 (<1%)	0
熱傷	0	1 (<1%)	1 (<1%)	0
外傷性血腫	0	0	1 (<1%)	1 (<1%)
手首関節骨折	0	1 (<1%)	1 (<1%)	0
動物咬傷	1 (<1%)	0	0	0
軟骨損傷	0	0	0	1 (<1%)
凍瘡	0	0	0	1 (<1%)
角膜擦過傷	1 (<1%)	0	0	0
頭蓋脳損傷	0	1 (<1%)	0	0
手骨折	0	0	0	1 (<1%)
頭部損傷	0	1 (<1%)	0	0

n (%)
事象名: MedDRA/J Ver.14.1
評価期間：治療期間
Source: HZC102871 CSR Table 7.07
Population: Intent-to-Treat
[redacted]

表HZC102871-1 すべての有害事象（治療期間）（ITT）

	すべての有害事象			
System Organ Class Preferred Term	VI 25群 (N=409)	FF/VI 50/25群 (N=408)	FF/VI 100/25群 (N=403)	FF/VI 200/25群 (N=402)
股関節部骨折	0	0	0	1 (<1%)
上腕骨骨折	0	0	1 (<1%)	0
切開部位痛	0	0	0	1 (<1%)
瘢痕ヘルニア	0	0	0	1 (<1%)
関節脱臼	0	0	0	1 (<1%)
靭帯損傷	0	0	0	1 (<1%)
口唇損傷	1 (<1%)	0	0	0
下肢骨折	0	0	0	1 (<1%)
半月板障害	0	0	0	1 (<1%)
筋損傷	0	0	0	1 (<1%)
術中出血	0	1 (<1%)	0	0
外傷性気胸	0	1 (<1%)	0	0
ワクチン接種後症候群	0	1 (<1%)	0	0
外傷後疼痛	0	0	1 (<1%)	0
術後創合併症	0	0	1 (<1%)	0
フューム吸引性呼吸障害	0	0	1 (<1%)	0
交通事故	1 (<1%)	0	0	0
刺創	0	1 (<1%)	0	0
胸骨骨折	0	0	0	1 (<1%)
ストレス骨折	0	0	0	1 (<1%)
腱断裂	0	0	1 (<1%)	0

n (%)
事象名: MedDRA/J Ver.14.1
評価期間：治療期間
Source: HZC102871 CSR Table 7.07
Population: Intent-to-Treat
[redacted]

表HZC102871-1 すべての有害事象（治療期間）（ITT）

	すべての有害事象			
System Organ Class Preferred Term	VI 25群 (N=409)	FF/VI 50/25群 (N=408)	FF/VI 100/25群 (N=403)	FF/VI 200/25群 (N=402)
胸椎骨折	0	0	1 (<1%)	0
脛骨骨折	0	0	0	1 (<1%)
歯牙破折	0	0	0	1 (<1%)
歯牙損傷	1 (<1%)	0	0	0
各種物質毒性	0	1 (<1%)	0	0
外傷性潰瘍	0	0	1 (<1%)	0
血管障害	17 (4%)	28 (7%)	27 (7%)	21 (5%)
高血圧	6 (1%)	15 (4%)	20 (5%)	13 (3%)
低血圧	3 (<1%)	2 (<1%)	0	2 (<1%)
高血圧クリーゼ	2 (<1%)	3 (<1%)	0	1 (<1%)
大動脈瘤	0	2 (<1%)	0	2 (<1%)
血腫	2 (<1%)	1 (<1%)	1 (<1%)	0
ほてり	1 (<1%)	1 (<1%)	1 (<1%)	0
静脈不全	1 (<1%)	0	2 (<1%)	0
大動脈硬化症	0	0	1 (<1%)	1 (<1%)
コントロール不良の血圧	0	0	2 (<1%)	0
深部静脈血栓症	1 (<1%)	1 (<1%)	0	0
末梢動脈閉塞性疾患	0	1 (<1%)	1 (<1%)	0
静脈炎	0	1 (<1%)	0	1 (<1%)
血管障害	0	1 (<1%)	0	0
大動脈瘤破裂	0	0	0	1 (<1%)

n (%)
事象名: MedDRA/J Ver.14.1
評価期間：治療期間
Source: HZC102871 CSR Table 7.07
Population: Intent-to-Treat
[redacted]

表HZC102871-1 すべての有害事象（治療期間）（ITT）

	すべての有害事象			
System Organ Class Preferred Term	VI 25群 (N=409)	FF/VI 50/25群 (N=408)	FF/VI 100/25群 (N=403)	FF/VI 200/25群 (N=402)
大動脈拡張	0	0	1 (<1%)	0
動脈硬化症	0	1 (<1%)	0	0
拡張期高血圧	0	0	1 (<1%)	0
本態性高血圧症	0	0	0	1 (<1%)
潮紅	0	0	1 (<1%)	0
起立性低血圧	0	1 (<1%)	0	0
末梢血管障害	1 (<1%)	0	0	0
ショック	1 (<1%)	0	0	0
出血性ショック	0	1 (<1%)	0	0
静脈瘤	0	0	0	1 (<1%)
皮膚および皮下組織障害	14 (3%)	25 (6%)	25 (6%)	23 (6%)
発疹	2 (<1%)	2 (<1%)	4 (<1%)	6 (1%)
湿疹	2 (<1%)	1 (<1%)	5 (1%)	3 (<1%)
そう痒症	2 (<1%)	3 (<1%)	2 (<1%)	4 (<1%)
皮膚炎	2 (<1%)	3 (<1%)	4 (<1%)	1 (<1%)
接触性皮膚炎	0	1 (<1%)	3 (<1%)	0
皮膚乾燥	0	0	2 (<1%)	2 (<1%)
脱毛症	0	3 (<1%)	0	0
アレルギー性皮膚炎	1 (<1%)	0	1 (<1%)	1 (<1%)
紅斑	0	1 (<1%)	1 (<1%)	1 (<1%)
多汗症	0	1 (<1%)	1 (<1%)	1 (<1%)

n (%)
事象名: MedDRA/J Ver.14.1
評価期間：治療期間
Source: HZC102871 CSR Table 7.07
Population: Intent-to-Treat
[redacted]

表HZC102871-1 すべての有害事象（治療期間）（ITT）

	すべての有害事象			
System Organ Class Preferred Term	VI 25群 (N=409)	FF/VI 50/25群 (N=408)	FF/VI 100/25群 (N=403)	FF/VI 200/25群 (N=402)
蕁麻疹	0	1 (<1%)	0	2 (<1%)
皮膚嚢腫	0	1 (<1%)	0	1 (<1%)
そう痒性皮疹	1 (<1%)	1 (<1%)	0	0
ざ瘡	0	1 (<1%)	0	0
日光性角化症	0	0	1 (<1%)	0
血管浮腫	0	0	0	1 (<1%)
褥瘡性潰瘍	1 (<1%)	0	0	0
薬疹	0	0	0	1 (<1%)
斑状出血	0	1 (<1%)	0	0
貨幣状湿疹	0	0	0	1 (<1%)
嵌入爪	0	1 (<1%)	0	0
扁平苔癬	1 (<1%)	0	0	0
苔癬化	0	1 (<1%)	0	0
リンパ腫様丘疹症	0	0	1 (<1%)	0
ボードレンジ	0	1 (<1%)	0	0
光線過敏性反応	0	1 (<1%)	0	0
前癌性皮膚病変	0	1 (<1%)	0	0
痒疹	0	0	1 (<1%)	0
アレルギー性そう痒症	0	0	0	1 (<1%)
乾癬	0	1 (<1%)	0	0
斑状皮疹	1 (<1%)	0	0	0

n (%)
事象名: MedDRA/J Ver.14.1
評価期間：治療期間
Source: HZC102871 CSR Table 7.07
Population: Intent-to-Treat
[redacted]

表HZC102871-1 すべての有害事象（治療期間）（ITT）

	すべての有害事象			
System Organ Class Preferred Term	VI 25群 (N=409)	FF/VI 50/25群 (N=408)	FF/VI 100/25群 (N=403)	FF/VI 200/25群 (N=402)
皮膚病変	0	0	1 (<1%)	0
皮膚潰瘍	0	0	0	1 (<1%)
うっ滞性皮膚炎	0	0	1 (<1%)	0
尋常性白斑	1 (<1%)	0	0	0
代謝および栄養障害	22 (5%)	23 (6%)	17 (4%)	24 (6%)
高血糖	5 (1%)	2 (<1%)	5 (1%)	6 (1%)
食欲減退	1 (<1%)	3 (<1%)	3 (<1%)	4 (<1%)
糖尿病	2 (<1%)	4 (<1%)	1 (<1%)	2 (<1%)
低カリウム血症	6 (1%)	3 (<1%)	0	0
痛風	1 (<1%)	1 (<1%)	2 (<1%)	2 (<1%)
脱水	0	3 (<1%)	0	2 (<1%)
高コレステロール血症	2 (<1%)	2 (<1%)	1 (<1%)	0
高脂血症	2 (<1%)	1 (<1%)	1 (<1%)	1 (<1%)
低血糖症	1 (<1%)	2 (<1%)	1 (<1%)	1 (<1%)
低ナトリウム血症	1 (<1%)	1 (<1%)	1 (<1%)	1 (<1%)
ビタミンD欠乏	1 (<1%)	2 (<1%)	1 (<1%)	0
脂質異常症	0	1 (<1%)	1 (<1%)	1 (<1%)
コントロール不良の糖尿病	0	0	0	2 (<1%)
高カリウム血症	1 (<1%)	0	0	1 (<1%)
ビタミンＢ１２欠乏	1 (<1%)	1 (<1%)	0	0
体液貯留	0	0	0	1 (<1%)

n (%)
事象名: MedDRA/J Ver.14.1
評価期間：治療期間
Source: HZC102871 CSR Table 7.07
Population: Intent-to-Treat
[redacted]

表HZC102871-1 すべての有害事象（治療期間）（ITT）

	すべての有害事象			
System Organ Class Preferred Term	VI 25群 (N=409)	FF/VI 50/25群 (N=408)	FF/VI 100/25群 (N=403)	FF/VI 200/25群 (N=402)
耐糖能障害	0	0	1 (<1%)	0
高カルシウム血症	0	0	0	1 (<1%)
低マグネシウム血症	0	1 (<1%)	0	0
血液量減少症	0	1 (<1%)	0	0
食欲亢進	1 (<1%)	0	0	0
ケトアシドーシス	0	0	1 (<1%)	0
代謝性アシドーシス	0	0	0	1 (<1%)
２型糖尿病	1 (<1%)	0	0	0
臨床検査	17 (4%)	26 (6%)	19 (5%)	23 (6%)
血中ブドウ糖増加	4 (<1%)	2 (<1%)	1 (<1%)	6 (1%)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	2 (<1%)	3 (<1%)	0	2 (<1%)
血圧上昇	1 (<1%)	1 (<1%)	2 (<1%)	3 (<1%)
体重減少	0	3 (<1%)	3 (<1%)	1 (<1%)
ヘモグロビン減少	1 (<1%)	0	2 (<1%)	2 (<1%)
血中コレステロール増加	1 (<1%)	2 (<1%)	1 (<1%)	0
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	3 (<1%)	0	0	1 (<1%)
肝酵素上昇	2 (<1%)	2 (<1%)	0	0
白血球数増加	1 (<1%)	1 (<1%)	1 (<1%)	1 (<1%)
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	1 (<1%)	1 (<1%)	0	1 (<1%)

n (%)
事象名: MedDRA/J Ver.14.1
評価期間：治療期間
Source: HZC102871 CSR Table 7.07
Population: Intent-to-Treat
[redacted]

表HZC102871-1 すべての有害事象（治療期間）（ITT）

	すべての有害事象			
System Organ Class Preferred Term	VI 25群 (N=409)	FF/VI 50/25群 (N=408)	FF/VI 100/25群 (N=403)	FF/VI 200/25群 (N=402)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1 (<1%)	1 (<1%)	0	1 (<1%)
血中アルカリホスファターゼ増加	1 (<1%)	1 (<1%)	1 (<1%)	0
ヘマトクリット減少	0	1 (<1%)	0	2 (<1%)
ヘモグロビン増加	0	1 (<1%)	0	2 (<1%)
血小板数増加	0	1 (<1%)	0	2 (<1%)
前立腺特異性抗原増加	2 (<1%)	1 (<1%)	0	0
血中ビリルビン増加	0	1 (<1%)	1 (<1%)	0
血中カリウム増加	0	1 (<1%)	1 (<1%)	0
ヘマトクリット増加	0	0	0	2 (<1%)
体重増加	1 (<1%)	0	1 (<1%)	0
関節吸引	0	1 (<1%)	0	0
バルビツール酸陽性	0	1 (<1%)	0	0
抱合ビリルビン増加	0	1 (<1%)	0	0
血中非抱合ビリルビン増加	0	0	1 (<1%)	0
血中カルシウム増加	0	1 (<1%)	0	0
血中カンナビノイド	0	1 (<1%)	0	0
血中クレアチンホスホキナーゼMB増加	0	0	0	1 (<1%)
血中クレアチンホスホキナーゼ異常	0	1 (<1%)	0	0
血中ブドウ糖減少	0	0	0	1 (<1%)

n (%)
事象名: MedDRA/J Ver.14.1
評価期間：治療期間
Source: HZC102871 CSR Table 7.07
Population: Intent-to-Treat
[redacted]

表HZC102871-1 すべての有害事象（治療期間）（ITT）

	すべての有害事象			
System Organ Class Preferred Term	VI 25群 (N=409)	FF/VI 50/25群 (N=408)	FF/VI 100/25群 (N=403)	FF/VI 200/25群 (N=402)
血中鉄減少	0	0	0	1 (<1%)
血中マグネシウム減少	0	1 (<1%)	0	0
血中リン減少	0	0	1 (<1%)	0
血中カリウム減少	1 (<1%)	0	0	0
血圧低下	0	1 (<1%)	0	0
血中テストステロン減少	0	1 (<1%)	0	0
血中甲状腺刺激ホルモン増加	1 (<1%)	0	0	0
血中トリグリセリド増加	0	0	0	1 (<1%)
血中尿素増加	0	1 (<1%)	0	0
血中尿酸増加	0	0	1 (<1%)	0
心筋酵素増加	0	1 (<1%)	0	0
心雑音	0	0	1 (<1%)	0
頚動脈雑音	0	0	1 (<1%)	0
薬物スクリーニング陽性	0	1 (<1%)	0	0
心電図ＳＴ部分下降	0	0	0	1 (<1%)
心電図再分極異常	0	0	1 (<1%)	0
ヘリコバクター検査陽性	0	0	1 (<1%)	0
眼圧上昇	0	0	1 (<1%)	0
好中球数増加	1 (<1%)	0	0	0
酸素飽和度低下	0	0	0	1 (<1%)
ＱＲＳ軸異常	0	1 (<1%)	0	0

n (%)
事象名: MedDRA/J Ver.14.1
評価期間：治療期間
Source: HZC102871 CSR Table 7.07
Population: Intent-to-Treat
[redacted]

表HZC102871-1 すべての有害事象（治療期間）（ITT）

	すべての有害事象			
System Organ Class Preferred Term	VI 25群 (N=409)	FF/VI 50/25群 (N=408)	FF/VI 100/25群 (N=403)	FF/VI 200/25群 (N=402)
喀痰培養陽性	0	0	0	1 (<1%)
ビタミンＢ１２減少	0	0	0	1 (<1%)
ビタミンD減少	0	1 (<1%)	0	0
心臓障害	26 (6%)	18 (4%)	20 (5%)	18 (4%)
狭心症	6 (1%)	3 (<1%)	3 (<1%)	2 (<1%)
心室性期外収縮	3 (<1%)	0	5 (1%)	1 (<1%)
心房細動	2 (<1%)	3 (<1%)	0	2 (<1%)
心筋梗塞	1 (<1%)	2 (<1%)	2 (<1%)	2 (<1%)
上室性期外収縮	2 (<1%)	2 (<1%)	0	3 (<1%)
うっ血性心不全	3 (<1%)	1 (<1%)	1 (<1%)	1 (<1%)
動悸	1 (<1%)	3 (<1%)	1 (<1%)	1 (<1%)
頻脈	2 (<1%)	1 (<1%)	1 (<1%)	1 (<1%)
急性冠動脈症候群	1 (<1%)	1 (<1%)	1 (<1%)	0
不安定狭心症	2 (<1%)	0	0	1 (<1%)
三尖弁閉鎖不全症	1 (<1%)	0	1 (<1%)	1 (<1%)
急性心筋梗塞	1 (<1%)	1 (<1%)	0	0
右脚ブロック	0	0	1 (<1%)	1 (<1%)
洞性頻脈	0	0	1 (<1%)	1 (<1%)
不整脈	1 (<1%)	0	0	0
心房粗動	0	0	1 (<1%)	0
第一度房室ブロック	1 (<1%)	0	0	0

n (%)
事象名: MedDRA/J Ver.14.1
評価期間：治療期間
Source: HZC102871 CSR Table 7.07
Population: Intent-to-Treat
[redacted]

表HZC102871-1 すべての有害事象（治療期間）（ITT）

	すべての有害事象			
System Organ Class Preferred Term	VI 25群 (N=409)	FF/VI 50/25群 (N=408)	FF/VI 100/25群 (N=403)	FF/VI 200/25群 (N=402)
徐脈	0	0	0	1 (<1%)
心停止	0	0	1 (<1%)	0
心不全	1 (<1%)	0	0	0
心粗動	0	1 (<1%)	0	0
心肺停止	1 (<1%)	0	0	0
心血管障害	1 (<1%)	0	0	0
肺性心	0	0	1 (<1%)	0
冠動脈疾患	0	1 (<1%)	0	0
冠動脈狭窄	0	0	0	1 (<1%)
冠動脈血栓症	0	0	0	1 (<1%)
拡張機能障害	0	0	0	1 (<1%)
虚血性心筋症	0	0	0	1 (<1%)
心筋虚血	0	0	1 (<1%)	0
上室性頻脈	1 (<1%)	0	0	0
心室性頻脈	1 (<1%)	0	0	0
精神障害	20 (5%)	12 (3%)	18 (4%)	11 (3%)
不眠症	8 (2%)	2 (<1%)	5 (1%)	5 (1%)
不安	5 (1%)	3 (<1%)	6 (1%)	3 (<1%)
うつ病	4 (<1%)	1 (<1%)	6 (1%)	0
神経過敏	0	1 (<1%)	1 (<1%)	1 (<1%)
ストレス	1 (<1%)	1 (<1%)	0	1 (<1%)

n (%)
事象名: MedDRA/J Ver.14.1
評価期間：治療期間
Source: HZC102871 CSR Table 7.07
Population: Intent-to-Treat
[redacted]

表HZC102871-1 すべての有害事象（治療期間）（ITT）

	すべての有害事象			
System Organ Class Preferred Term	VI 25群 (N=409)	FF/VI 50/25群 (N=408)	FF/VI 100/25群 (N=403)	FF/VI 200/25群 (N=402)
不安障害	2 (<1%)	0	0	0
パニック発作	0	1 (<1%)	1 (<1%)	0
睡眠障害	1 (<1%)	1 (<1%)	0	0
感情障害	0	1 (<1%)	0	0
激越	1 (<1%)	0	0	0
錯乱状態	0	0	0	1 (<1%)
抑うつ気分	0	1 (<1%)	0	0
希死念慮を有するうつ病	0	0	1 (<1%)	0
中期不眠症	1 (<1%)	0	0	0
統合失調症	1 (<1%)	0	0	0
眼障害	10 (2%)	13 (3%)	18 (4%)	11 (3%)
結膜炎	5 (1%)	1 (<1%)	3 (<1%)	1 (<1%)
白内障	1 (<1%)	2 (<1%)	3 (<1%)	1 (<1%)
結膜出血	1 (<1%)	3 (<1%)	0	0
眼そう痒症	0	2 (<1%)	1 (<1%)	1 (<1%)
緑内障	1 (<1%)	0	2 (<1%)	0
眼瞼炎	1 (<1%)	1 (<1%)	0	0
霰粒腫	0	1 (<1%)	0	1 (<1%)
複視	1 (<1%)	0	1 (<1%)	0
眼のアレルギー	0	0	0	2 (<1%)
眼刺激	0	1 (<1%)	1 (<1%)	0

n (%)
事象名: MedDRA/J Ver.14.1
評価期間：治療期間
Source: HZC102871 CSR Table 7.07
Population: Intent-to-Treat
[redacted]

表HZC102871-1 すべての有害事象（治療期間）（ITT）

	すべての有害事象			
System Organ Class Preferred Term	VI 25群 (N=409)	FF/VI 50/25群 (N=408)	FF/VI 100/25群 (N=403)	FF/VI 200/25群 (N=402)
流涙増加	0	0	1 (<1%)	1 (<1%)
眼の異常感	0	0	0	1 (<1%)
失明	0	0	0	1 (<1%)
嚢下白内障	0	1 (<1%)	0	0
アレルギー性結膜炎	0	0	1 (<1%)	0
眼乾燥	0	0	1 (<1%)	0
眼痛	0	0	1 (<1%)	0
眼部腫脹	1 (<1%)	0	0	0
眼瞼浮腫	0	1 (<1%)	0	0
黄斑変性	0	0	0	1 (<1%)
眼充血	0	0	1 (<1%)	0
高眼圧症	0	0	0	1 (<1%)
眼窩周囲浮腫	0	1 (<1%)	0	0
光線角膜炎	0	1 (<1%)	0	0
光視症	0	0	1 (<1%)	0
網膜剥離	0	0	1 (<1%)	0
霧視	0	0	0	1 (<1%)
視力低下	0	1 (<1%)	0	0
硝子体浮遊物	0	0	1 (<1%)	0
腎および尿路障害	12 (3%)	12 (3%)	5 (1%)	14 (3%)
排尿困難	1 (<1%)	1 (<1%)	2 (<1%)	4 (<1%)

n (%)
事象名: MedDRA/J Ver.14.1
評価期間：治療期間
Source: HZC102871 CSR Table 7.07
Population: Intent-to-Treat
[redacted]

表HZC102871-1 すべての有害事象（治療期間）（ITT）

	すべての有害事象			
System Organ Class Preferred Term	VI 25群 (N=409)	FF/VI 50/25群 (N=408)	FF/VI 100/25群 (N=403)	FF/VI 200/25群 (N=402)
急性腎不全	0	4 (<1%)	0	3 (<1%)
血尿	3 (<1%)	0	1 (<1%)	1 (<1%)
腎結石症	2 (<1%)	3 (<1%)	0	0
尿失禁	1 (<1%)	0	2 (<1%)	1 (<1%)
夜間頻尿	1 (<1%)	1 (<1%)	0	1 (<1%)
緊張性膀胱	1 (<1%)	1 (<1%)	0	0
頻尿	0	0	0	2 (<1%)
腎嚢胞	0	1 (<1%)	1 (<1%)	0
尿閉	0	2 (<1%)	0	0
無尿	0	0	0	1 (<1%)
膀胱脱	0	0	1 (<1%)	0
尿路結石	0	1 (<1%)	0	0
糖尿病性腎症	1 (<1%)	0	0	0
失禁	1 (<1%)	0	0	0
腎不全	0	0	0	1 (<1%)
慢性腎不全	1 (<1%)	0	0	0
尿道狭窄	1 (<1%)	0	0	0
排尿躊躇	1 (<1%)	0	0	0
尿異常	0	0	0	1 (<1%)
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 (2%)	14 (3%)	6 (1%)	11 (3%)

n (%)
事象名: MedDRA/J Ver.14.1
評価期間：治療期間
Source: HZC102871 CSR Table 7.07
Population: Intent-to-Treat
[redacted]

表HZC102871-1 すべての有害事象（治療期間）（ITT）

	すべての有害事象			
System Organ Class Preferred Term	VI 25群 (N=409)	FF/VI 50/25群 (N=408)	FF/VI 100/25群 (N=403)	FF/VI 200/25群 (N=402)
肺新生物	1 (<1%)	3 (<1%)	0	1 (<1%)
基底細胞癌	0	2 (<1%)	0	2 (<1%)
扁平上皮癌	0	1 (<1%)	0	2 (<1%)
線維腫	1 (<1%)	0	1 (<1%)	0
転移性膵癌	0	1 (<1%)	0	1 (<1%)
皮膚乳頭腫	0	0	1 (<1%)	1 (<1%)
急性リンパ性白血病	0	1 (<1%)	0	0
乳房の良性新生物	1 (<1%)	0	0	0
ボーエン病	1 (<1%)	0	0	0
転移性脳悪性腫瘍	0	0	1 (<1%)	0
乳癌	0	1 (<1%)	0	0
結腸癌	0	0	0	1 (<1%)
喉頭癌	1 (<1%)	0	0	0
脂肪腫	0	1 (<1%)	0	0
転移性肺癌	1 (<1%)	0	0	0
肺の悪性新生物	0	1 (<1%)	0	0
肝胆道系の悪性新生物	0	1 (<1%)	0	0
悪性黒色腫	0	0	1 (<1%)	0
メラノサイト性母斑	0	1 (<1%)	0	0
骨転移	0	1 (<1%)	0	0
肝転移	0	1 (<1%)	0	0

n (%)
事象名: MedDRA/J Ver.14.1
評価期間：治療期間
Source: HZC102871 CSR Table 7.07
Population: Intent-to-Treat
[redacted]

表HZC102871-1 すべての有害事象（治療期間）（ITT）

	すべての有害事象			
System Organ Class Preferred Term	VI 25群 (N=409)	FF/VI 50/25群 (N=408)	FF/VI 100/25群 (N=403)	FF/VI 200/25群 (N=402)
肺転移	0	0	0	1 (<1%)
膀胱の転移性癌	0	1 (<1%)	0	0
前立腺新生物	1 (<1%)	0	0	0
非ホジキンリンパ腫	0	0	1 (<1%)	0
前立腺癌	0	0	0	1 (<1%)
前立腺癌第１期	0	0	1 (<1%)	0
脂漏性角化症	0	0	0	1 (<1%)
皮膚癌	0	1 (<1%)	0	0
小細胞癌	0	1 (<1%)	0	0
皮膚有棘細胞癌	0	0	0	1 (<1%)
甲状腺新生物	0	0	0	1 (<1%)
耳および迷路障害	4 (<1%)	12 (3%)	8 (2%)	7 (2%)
回転性めまい	0	6 (1%)	3 (<1%)	2 (<1%)
耳痛	1 (<1%)	5 (1%)	0	3 (<1%)
耳鳴	1 (<1%)	3 (<1%)	1 (<1%)	0
耳不快感	0	0	1 (<1%)	1 (<1%)
聴覚障害	1 (<1%)	0	0	1 (<1%)
耳垢栓塞	0	0	1 (<1%)	0
難聴	1 (<1%)	0	0	0
聴覚不全	1 (<1%)	0	0	0
耳出血	0	0	1 (<1%)	0

n (%)
事象名: MedDRA/J Ver.14.1
評価期間：治療期間
Source: HZC102871 CSR Table 7.07
Population: Intent-to-Treat
[redacted]

表HZC102871-1 すべての有害事象（治療期間）（ITT）

	すべての有害事象			
System Organ Class Preferred Term	VI 25群 (N=409)	FF/VI 50/25群 (N=408)	FF/VI 100/25群 (N=403)	FF/VI 200/25群 (N=402)
メニエール病	0	0	1 (<1%)	0
中耳滲出液	0	0	1 (<1%)	0
血液およびリンパ系障害	4 (<1%)	6 (1%)	7 (2%)	7 (2%)
貧血	1 (<1%)	3 (<1%)	4 (<1%)	4 (<1%)
白血球増加症	1 (<1%)	1 (<1%)	2 (<1%)	0
リンパ節症	0	0	0	2 (<1%)
赤血球増加症	0	1 (<1%)	0	1 (<1%)
好酸球増加症	1 (<1%)	0	0	0
鉄欠乏性貧血	0	1 (<1%)	0	0
リンパ節痛	1 (<1%)	0	0	0
大赤血球症	0	0	1 (<1%)	0
汎血球減少症	1 (<1%)	0	0	0
悪性貧血	0	0	1 (<1%)	0
血小板減少症	0	0	1 (<1%)	0
外科および内科処置	3 (<1%)	7 (2%)	7 (2%)	4 (<1%)
白内障手術	2 (<1%)	1 (<1%)	0	2 (<1%)
副鼻腔手術	0	2 (<1%)	0	0
皮膚新生物切除	1 (<1%)	0	0	1 (<1%)
抜歯	0	2 (<1%)	0	0
手根管除圧	0	0	1 (<1%)	0
膀胱固定	0	0	1 (<1%)	0

n (%)
事象名: MedDRA/J Ver.14.1
評価期間：治療期間
Source: HZC102871 CSR Table 7.07
Population: Intent-to-Treat
[redacted]

表HZC102871-1 すべての有害事象（治療期間）（ITT）

	すべての有害事象			
System Organ Class Preferred Term	VI 25群 (N=409)	FF/VI 50/25群 (N=408)	FF/VI 100/25群 (N=403)	FF/VI 200/25群 (N=402)
歯科手術	0	0	1 (<1%)	0
眼部手術	0	0	1 (<1%)	0
鼠径部ヘルニア修復	0	0	1 (<1%)	0
膝関節形成	0	0	1 (<1%)	0
静脈切除術	0	1 (<1%)	0	0
前立腺摘除	0	0	0	1 (<1%)
眼異物除去	0	0	1 (<1%)	0
肩回旋筋腱板修復	0	1 (<1%)	0	0
免疫系障害	4 (<1%)	4 (<1%)	7 (2%)	5 (1%)
過敏症	1 (<1%)	1 (<1%)	5 (1%)	0
薬物過敏症	0	1 (<1%)	0	3 (<1%)
季節性アレルギー	2 (<1%)	1 (<1%)	0	1 (<1%)
アレルギー性浮腫	0	0	0	1 (<1%)
動物アレルギー	0	0	0	1 (<1%)
化学物質アレルギー	1 (<1%)	0	0	0
アナフィラキシーショック	0	1 (<1%)	0	0
食物アレルギー	0	0	1 (<1%)	0
複合アレルギー	0	0	1 (<1%)	0
生殖系および乳房障害	5 (1%)	2 (<1%)	8 (2%)	5 (1%)
良性前立腺肥大症	2 (<1%)	0	3 (<1%)	2 (<1%)
前立腺炎	1 (<1%)	1 (<1%)	0	1 (<1%)

n (%)
事象名: MedDRA/J Ver.14.1
評価期間：治療期間
Source: HZC102871 CSR Table 7.07
Population: Intent-to-Treat
[redacted]

表HZC102871-1 すべての有害事象（治療期間）（ITT）

	すべての有害事象			
System Organ Class Preferred Term	VI 25群 (N=409)	FF/VI 50/25群 (N=408)	FF/VI 100/25群 (N=403)	FF/VI 200/25群 (N=402)
乳房痛	0	0	2 (<1%)	0
亀頭炎	1 (<1%)	0	0	0
乳房嚢胞	1 (<1%)	0	0	0
線維嚢胞性乳腺疾患	0	1 (<1%)	0	0
不正子宮出血	0	0	1 (<1%)	0
前立腺障害	0	0	0	1 (<1%)
子宮腫瘤	0	0	1 (<1%)	0
腟分泌物	0	0	0	1 (<1%)
腟異形成	0	0	1 (<1%)	0
腟出血	0	0	1 (<1%)	0
肝胆道系障害	3 (<1%)	3 (<1%)	4 (<1%)	3 (<1%)
脂肪肝	0	2 (<1%)	1 (<1%)	0
胆管結石	1 (<1%)	0	1 (<1%)	0
胆嚢炎	2 (<1%)	0	0	0
胆石症	0	1 (<1%)	1 (<1%)	0
肝腫大	0	1 (<1%)	0	1 (<1%)
胆管閉塞	0	1 (<1%)	0	0
胆道仙痛	0	0	0	1 (<1%)
胆管拡張	0	0	0	1 (<1%)
急性胆嚢炎	0	0	1 (<1%)	0
胆嚢障害	0	0	1 (<1%)	0

n (%)
事象名: MedDRA/J Ver.14.1
評価期間：治療期間
Source: HZC102871 CSR Table 7.07
Population: Intent-to-Treat
[redacted]

表HZC102871-1 すべての有害事象（治療期間）（ITT）

	すべての有害事象			
System Organ Class Preferred Term	VI 25群 (N=409)	FF/VI 50/25群 (N=408)	FF/VI 100/25群 (N=403)	FF/VI 200/25群 (N=402)
黄疸	0	1 (<1%)	0	0
内分泌障害	2 (<1%)	1 (<1%)	1 (<1%)	0
副腎腫瘤	0	1 (<1%)	0	0
甲状腺機能低下症	1 (<1%)	0	0	0
下垂体嚢胞	1 (<1%)	0	0	0
甲状腺腫瘤	0	0	1 (<1%)	0

n (%)
事象名: MedDRA/J Ver.14.1
評価期間：治療期間
Source: HZC102871 CSR Table 7.07
Population: Intent-to-Treat
[redacted]

表HZC102871-2 治験薬と関連がある有害事象(治療期間）（ITT）

	関連がある有害事象			
System Organ Class Preferred Term	VI 25群 (N=409)	FF/VI 50/25群 (N=408)	FF/VI 100/25群 (N=403)	FF/VI 200/25群 (N=402)
有害事象発現例数	50 (12%)	85 (21%)	64 (16%)	60 (15%)
感染症および寄生虫症	20 (5%)	58 (14%)	43 (11%)	39 (10%)
口腔カンジダ症	14 (3%)	32 (8%)	29 (7%)	29 (7%)
中咽頭カンジダ症	2 (<1%)	11 (3%)	6 (1%)	5 (1%)
肺炎	1 (<1%)	10 (2%)	3 (<1%)	3 (<1%)
上気道感染	3 (<1%)	1 (<1%)	0	1 (<1%)
鼻咽頭炎	0	3 (<1%)	1 (<1%)	0
カンジダ症	0	1 (<1%)	0	2 (<1%)
下気道感染	1 (<1%)	0	1 (<1%)	1 (<1%)
急性副鼻腔炎	0	1 (<1%)	1 (<1%)	0
副鼻腔炎	1 (<1%)	0	1 (<1%)	0
気管支炎	0	1 (<1%)	0	0
消化管感染	0	0	0	1 (<1%)
歯肉感染	0	0	0	1 (<1%)
腎感染	0	0	1 (<1%)	0
喉頭炎	0	1 (<1%)	0	0
肺膿瘍	0	1 (<1%)	0	0
咽頭炎	0	0	0	1 (<1%)
処置後感染	0	0	1 (<1%)	0
呼吸器モニリア症	1 (<1%)	0	0	0
鼻炎	0	1 (<1%)	0	0

n (%)
事象名: MedDRA/J Ver.14.1
評価期間：治療期間
Source: HZC102871 CSR Table 7.13
Population: Intent-to-Treat
[redacted]

表HZC102871-2 治験薬と関連がある有害事象(治療期間）（ITT）

	関連がある有害事象			
System Organ Class Preferred Term	VI 25群 (N=409)	FF/VI 50/25群 (N=408)	FF/VI 100/25群 (N=403)	FF/VI 200/25群 (N=402)
歯感染	0	0	1 (<1%)	0
尿路感染	0	0	1 (<1%)	0
外陰部腟カンジダ症	0	0	0	1 (<1%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	12 (3%)	12 (3%)	8 (2%)	10 (2%)
発声障害	1 (<1%)	1 (<1%)	4 (<1%)	6 (1%)
慢性閉塞性肺疾患	4 (<1%)	1 (<1%)	0	2 (<1%)
口腔咽頭痛	3 (<1%)	2 (<1%)	2 (<1%)	0
咳嗽	2 (<1%)	3 (<1%)	1 (<1%)	0
呼吸困難	2 (<1%)	2 (<1%)	0	1 (<1%)
咽喉刺激感	1 (<1%)	2 (<1%)	1 (<1%)	0
急性呼吸不全	0	0	0	1 (<1%)
喘息	1 (<1%)	0	0	0
慢性気管支炎	1 (<1%)	0	0	0
咽喉乾燥	0	0	1 (<1%)	0
鼻閉塞	0	0	0	1 (<1%)
咽頭病変	0	1 (<1%)	0	0
鼻漏	1 (<1%)	0	0	0
筋骨格系および結合組織障害	7 (2%)	4 (<1%)	3 (<1%)	7 (2%)
筋痙縮	4 (<1%)	1 (<1%)	1 (<1%)	4 (<1%)
四肢痛	2 (<1%)	0	0	1 (<1%)
筋骨格系胸痛	0	1 (<1%)	0	1 (<1%)

n (%)
事象名: MedDRA/J Ver.14.1
評価期間：治療期間
Source: HZC102871 CSR Table 7.13
Population: Intent-to-Treat
[redacted]

表HZC102871-2 治験薬と関連がある有害事象(治療期間）（ITT）

	関連がある有害事象			
System Organ Class Preferred Term	VI 25群 (N=409)	FF/VI 50/25群 (N=408)	FF/VI 100/25群 (N=403)	FF/VI 200/25群 (N=402)
関節痛	0	0	0	1 (<1%)
関節炎	0	0	1 (<1%)	0
背部痛	0	1 (<1%)	0	0
関節腫脹	1 (<1%)	0	0	0
筋骨格痛	1 (<1%)	0	0	0
骨減少症	0	1 (<1%)	0	0
腱炎	0	0	1 (<1%)	0
神経系障害	5 (1%)	7 (2%)	3 (<1%)	4 (<1%)
頭痛	3 (<1%)	3 (<1%)	0	3 (<1%)
浮動性めまい	1 (<1%)	3 (<1%)	1 (<1%)	0
振戦	0	0	2 (<1%)	0
味覚減退	1 (<1%)	0	0	0
嗜眠	0	1 (<1%)	0	0
緊張性頭痛	0	0	0	1 (<1%)
胃腸障害	2 (<1%)	7 (2%)	3 (<1%)	4 (<1%)
口内乾燥	0	2 (<1%)	1 (<1%)	3 (<1%)
悪心	1 (<1%)	2 (<1%)	1 (<1%)	1 (<1%)
上腹部痛	0	1 (<1%)	1 (<1%)	0
便秘	0	1 (<1%)	0	0
胃食道逆流性疾患	1 (<1%)	0	0	0
舌苔	0	1 (<1%)	0	0

n (%)
事象名: MedDRA/J Ver.14.1
評価期間：治療期間
Source: HZC102871 CSR Table 7.13
Population: Intent-to-Treat
[redacted]

表HZC102871-2 治験薬と関連がある有害事象(治療期間）（ITT）

	関連がある有害事象			
System Organ Class Preferred Term	VI 25群 (N=409)	FF/VI 50/25群 (N=408)	FF/VI 100/25群 (N=403)	FF/VI 200/25群 (N=402)
心臓障害	3 (<1%)	5 (1%)	3 (<1%)	2 (<1%)
動悸	0	3 (<1%)	1 (<1%)	1 (<1%)
上室性期外収縮	1 (<1%)	2 (<1%)	0	0
心室性期外収縮	0	0	2 (<1%)	0
心房細動	1 (<1%)	0	0	0
右脚ブロック	0	0	0	1 (<1%)
うっ血性心不全	1 (<1%)	0	0	0
頻脈	0	0	1 (<1%)	0
臨床検査	1 (<1%)	3 (<1%)	1 (<1%)	2 (<1%)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	0	1 (<1%)	0	0
血中ブドウ糖増加	1 (<1%)	0	0	0
血中リン減少	0	0	1 (<1%)	0
血中カリウム増加	0	1 (<1%)	0	0
血圧低下	0	1 (<1%)	0	0
酸素飽和度低下	0	0	0	1 (<1%)
血小板数増加	0	0	0	1 (<1%)
精神障害	2 (<1%)	3 (<1%)	1 (<1%)	0
不眠症	1 (<1%)	0	1 (<1%)	0
感情障害	0	1 (<1%)	0	0
不安	0	1 (<1%)	0	0
うつ病	1 (<1%)	0	0	0

n (%)
事象名: MedDRA/J Ver.14.1
評価期間：治療期間
Source: HZC102871 CSR Table 7.13
Population: Intent-to-Treat
[redacted]

表HZC102871-2 治験薬と関連がある有害事象(治療期間）（ITT）

	関連がある有害事象			
System Organ Class Preferred Term	VI 25群 (N=409)	FF/VI 50/25群 (N=408)	FF/VI 100/25群 (N=403)	FF/VI 200/25群 (N=402)
中期不眠症	1 (<1%)	0	0	0
睡眠障害	0	1 (<1%)	0	0
皮膚および皮下組織障害	2 (<1%)	3 (<1%)	0	0
そう痒症	1 (<1%)	2 (<1%)	0	0
皮膚炎	1 (<1%)	0	0	0
発疹	0	1 (<1%)	0	0
血管障害	1 (<1%)	0	3 (<1%)	1 (<1%)
高血圧	1 (<1%)	0	2 (<1%)	1 (<1%)
ほてり	0	0	1 (<1%)	0
一般・全身障害および投与部位の状態	2 (<1%)	0	1 (<1%)	0
疲労	1 (<1%)	0	0	0
非心臓性胸痛	0	0	1 (<1%)	0
末梢性浮腫	1 (<1%)	0	0	0
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	0	2 (<1%)	1 (<1%)	0
肺新生物	0	1 (<1%)	0	0
膀胱の転移性癌	0	1 (<1%)	0	0
皮膚乳頭腫	0	0	1 (<1%)	0
傷害、中毒および処置合併症	0	0	1 (<1%)	1 (<1%)
挫傷	0	0	1 (<1%)	1 (<1%)
代謝および栄養障害	1 (<1%)	1 (<1%)	0	0

n (%)
事象名: MedDRA/J Ver.14.1
評価期間：治療期間
Source: HZC102871 CSR Table 7.13
Population: Intent-to-Treat
[redacted]

表HZC102871-2 治験薬と関連がある有害事象(治療期間）（ITT）

	関連がある有害事象			
System Organ Class Preferred Term	VI 25群 (N=409)	FF/VI 50/25群 (N=408)	FF/VI 100/25群 (N=403)	FF/VI 200/25群 (N=402)
糖尿病	0	1 (<1%)	0	0
２型糖尿病	1 (<1%)	0	0	0
腎および尿路障害	1 (<1%)	0	0	0
失禁	1 (<1%)	0	0	0
生殖系および乳房障害	0	1 (<1%)	0	0
前立腺炎	0	1 (<1%)	0	0

n (%)
事象名: MedDRA/J Ver.14.1
評価期間：治療期間
Source: HZC102871 CSR Table 7.13
Population: Intent-to-Treat
[redacted]

HZC102970試験

HZC102970 試験

治験の標題：

慢性閉塞性肺疾患（COPD）患者を対象として、3 用量のフルチカゾンフランカルボン酸エステル（FF）／GW642444 吸入用散剤が増悪の年間発現頻度に与える効果を GW642444 と比較する 52 週間の有効性および安全性試験

治験責任医師：

多施設共同試験

実施医療機関：

合計 15 ヵ国、183 医療機関で少なくとも 1 例の被験者を組み入れた。

公表文献：

本報告書作成時点においてなし

治験期間：

2009 年 9 月 25 日から 2011 年 10 月 17 日

開発のフェーズ：

第Ⅲ相

目的：

本治験の主要目的は、52 週間の治療期間中での COPD 患者の中等度および重度の増悪の年間発現頻度について、FF/GW642444（ビランテロール、以下 VI）50/25 μg、100/25 μg、および 200/25 μg の 1 日 1 回朝投与の有効性および安全性を VI 25 μg と比較して評価することであった。本治験では、COPD 患者を対象に中等度および重度の増悪の年間発現頻度の減少を指標として固定用量の長時間作用性 β_2 刺激薬（LABA）と併用した際の吸入ステロイド薬の貢献度を評価した。さらに、最初に中等度または重度の増悪が発現するまでの時間、全身性／経口ステロイド薬を必要とする増悪の発現頻度、治療期間（52 週間）終了時での 1 秒量（FEV_1）トラフ値のベースラインからの変化量による有効性の評価も実施した。本治験のその他の目的は、COPD 患者を対象として、長期安全性およびその他の有効性評価項目を評価すること、および肺炎の報告例があれば、さらに検討することであった。

治験方法：

本治験は、COPD 患者を対象として、3 用量の FF/VI（50/25 μg、100/25 μg および 200/25 μg）の 1 日 1 回朝投与の有効性を VI 単剤（25 μg）と比較して評価する第Ⅲ相、多施設共同、無作為化、二重盲検、並行群間比較試験であった。スクリーニングにより適格性を確認し（Visit 1A での再スクリーニング可とした）、その後、4 週間の前観察期間にフルチカゾンプロピオン酸エステル（FP）／サルメテロール（SALM）250/50 μg を非盲検下で投

与しベースラインを安定させた。その後、被験者を FF/VI 50/25 µg、FF/VI 100/25 µg、FF/VI 200/25 µg あるいは VI 25 µg のいずれかに 1：1：1：1 の割合で無作為化し、二重盲検下で新規ドライパウダー吸入器（NDPI）により 1 日 1 回朝に 52 週間投与した。被験者は喫煙状況に基づき層別した。被験者に、52 週間の治療期間中には治験薬を 1 日 1 回朝吸入、前観察期間中には FP/SALM 250/50 µg を 1 日 2 回吸入するように指示した。被験者は、前観察期間の前に、短時間作用性抗コリン薬を除き、使用していた COPD 治療薬を中止した。被験者はスクリーニング時、無作為化時、投与 2、4、8、12、20、28、36、44 週目および投与 52 週目に来院した。治験薬投与終了または中止来院時から 1 週間後に電話連絡により後観察評価を行った。被験者には、治験期間中に救済薬として利用できるようサルブタモール吸入エアゾール剤を提供した。本治験を完了した被験者の治験期間は、約 57 週間（4 週間の前観察期間、52 週間の治療期間、1 週間の後観察期間）であった。

診断および主要な組入れ基準：

＜選択基準＞

- 外来患者
- 文書により同意を得ている患者
- 男性あるいは妊娠の可能性のない女性、妊娠の可能性のある女性の場合はスクリーニング時に妊娠検査が陰性であり、容認可能な避妊法の使用に同意している患者
- スクリーニング時（Visit 1）に 40 歳以上の患者
- 米国胸部学会（ATS）／欧州呼吸器学会（ERS）の診断基準に従い COPD と診断されている患者
- スクリーニング時（Visit 1）に 10 pack-years 以上の喫煙者である、あるいは喫煙歴を有する患者
- スクリーニング時（Visit 1）にサルブタモール吸入エアゾール剤投与後の FEV_1/努力性肺活量（FVC）比が 0.70 以下であり、かつサルブタモール吸入エアゾール剤投与後の FEV_1 が予測値の 70%以下である患者［予測値は米国健康栄養試験調査（NHANES）Ⅲに基づく数値］
- スクリーニング（Visit 1）前の 12 ヵ月以内に全身性／経口ステロイド薬または抗生物質の投与および／または入院を必要とした COPD の増悪の既往歴が少なくとも 1 回記録された患者

＜除外基準＞

- 現在、喘息であると診断されている患者（喘息の既往があるが、現在 COPD と診断されていれば組入れ可）
- COPD の潜在的な原因として α1-アンチトリプシン欠乏症を有する患者
- その他の呼吸器障害を有する患者
- 肺容量減少術を受けた患者
- 胸部 X 線写真で肺炎または臨床的に重要な異常が認められる患者（COPD によるものではないまたは治験中に肺炎が発現した場合の診断を妨げると考えられるもの）

- 免疫抑制あるいは肺炎に対するその他のリスクファクターを有する患者
- スクリーニング（Visit 1）の少なくとも 14 日前までに中等度または重度の COPD の増悪が回復していない、あるいはスクリーニング（Visit 1）の少なくとも 30 日前までに中等度または重度の COPD の増悪に対する経口ステロイド薬投与が終了していない患者
- スクリーニング（Visit 1）に肺炎および／または中等度または重度の COPD の増悪がみられた患者
- コントロール不良のその他の疾患／異常、消化性潰瘍疾患あるいは高血圧がみられる患者
- 5 年以上完全寛解していない癌を有する患者
- 過去 2 年以内にアルコールあるいは薬物乱用歴を有する患者あるいはその疑いがある患者
- 規定されている各来院時のスパイロメトリー検査前 4 時間に、サルブタモール吸入エアゾール剤またはイプラトロピウムの投与を医学上、控えることができない患者
- Visit 1 前の特定の期間あるいは治験中に追加薬剤を使用する患者
- 長期酸素療法あるいは 1 日 12 時間以上の夜間酸素療法を受けている患者
- 臨床的に重要な睡眠時無呼吸を有する患者
- スクリーニング前 4 週間以内に急性期の肺リハビリテーションプログラムに参加した患者
- 規定不遵守のリスクがある患者
- 参加同意の有効性に疑問がある患者
- 過去に本治験薬を使用したことがある患者
- 治験実施医療機関の関係者

＜無作為割付け時の基準＞

無作為化来院時（Visit 2）に以下のいずれかの基準に該当した被験者は、二重盲検下の治験薬へ無作為化しなかった。

- スクリーニング時（Visit 1）または前観察期間中に肺炎および／または、中等度または重度の COPD の増悪が認められる患者（肺炎および／または増悪が回復した場合には、Visit 1A での再スクリーニング可とした。）
- スクリーニング時（Visit 1）または無作為化前の再検査時に肝機能検査、血液学的検査、または血液生化学検査で、臨床的に重要な異常所見がみられる患者
- スクリーニング時（Visit 1）あるいは治験薬投与前（Visit 2）に治験実施計画書第 4.4 項に示す臨床的に重要な 12 誘導心電図（ECG）の異常が認められる患者
- 患者日記の記入規定、前観察期間の治験薬投与規定（服薬遵守率は 80%以上であること）、禁止薬の中止規定、または来院日を遵守しない患者

＜中止基準＞

以下の中止基準のいずれかに合致した被験者は、（メディカルモニターおよび治験責任医師と相談の上）治験を中止した。

- 臨床検査値に臨床的に重要な変化が認められた患者
- 治験中に臨床的に重要な ECG 異常が認められた患者
- 肝機能検査による中止基準のいずれかに合致した患者
- 妊娠血清検査が陽性となった患者

＜COPD の増悪および／または肺炎による中止＞

COPD の増悪を、中止理由「効果不十分」の副次的な理由とした。効果不十分による中止例で、中止から 7 日以内に COPD の症状悪化により抗生物質および／または全身性／経口ステロイド薬を処方されるかまたは入院した場合は、中等度または重度の増悪とみなした。前観察期間中に肺炎および／または中等度あるいは重度の増悪が認められた被験者は、無作為割付け時（Visit 2）における無作為割付けに不適格とした。これらの被験者は、再スクリーニング来院時［増悪および／または肺炎の回復日から 14 日以上後、および経口ステロイド薬の最終投与から 30 日以上後（該当する場合）］より前に肺炎および／または COPD の増悪が回復していた場合は、再スクリーニングが可能であった。

治療期間中に軽度、中等度または重度の増悪が発現した被験者は治験を継続することが可能であり、盲検下で治験薬の投与が継続された。増悪中に治験薬の投与が 14 日間を超えて連続して中止された場合、治験の継続に対する被験者の適格性を検討するため、治験依頼者およびモニターとの協議を必要とした。増悪が重篤な有害事象の定義を満たさない場合には、電子症例報告書（eCRF）の有害事象の欄に記録しなかった。

＜再スクリーニング基準＞

- スクリーニング日（Visit 1）に中等度あるいは重度の増悪および／または肺炎が認められた患者
- 前観察期間に中等度あるいは重度の増悪および／または肺炎が認められたため、無作為割付けされなかった患者

選択基準のうち、「サルブタモール吸入エアゾール剤投与後の FEV_1/FVC 比が 0.70 以下であり、かつ、サルブタモール吸入エアゾール剤投与後の FEV_1 がスクリーニング時の予測値の 70%以下である」に不適合であった被験者は、再スクリーニングはできないこととした。

治療および投与：

4 週間の前観察期間に FP/SALM 250/50 µg を非盲検下で投与しベースラインを安定させた。その後、被験者を FF/VI 50/25 µg、FF/VI 100/25 µg、FF/VI 200/25 µg あるいは VI 25 µg のいずれかに 1：1：1：1 の割合で無作為化し、二重盲検下で NDPI により 1 日 1 回朝に 52 週間投与した。被験者は喫煙状況に基づき層別した。被験者に、52 週間の治療期間中に二重盲検の治験薬を 1 日 1 回朝吸入するよう指示した。

評価基準：

有効性評価項目

＜主要評価項目＞

- 中等度および重度の増悪の年間発現頻度

＜副次評価項目＞

- 最初の中等度または重度の増悪までの時間
- 全身性／経口ステロイド薬を必要とする増悪の年間発現頻度
- 投与 52 週目（Visit 11）での FEV_1 トラフ値のベースラインからの変化量

＜その他の有効性評価項目＞

- 重度の増悪の年間発現頻度
- すべての増悪（軽度、中等度、重度）の年間発現頻度
- 複数の中等度および重度の増悪までの時間
- Visit 3～Visit 10 での FEV_1 トラフ値のベースラインからの変化量
- 治療期間中の各 4 週間および 52 週間の治療期間全体での COPD 症状による夜間覚醒の回数の平均値
- 治療期間中の各 4 週間および 52 週間の治療期間全体での COPD 症状による夜間覚醒がない夜間の割合。注意：この評価項目は、治験実施計画書（初回改訂版）では規定されていなかったが、解析計画書に規定されている。
- 治療期間中の各 4 週間および 52 週間の治療期間全体での 24 時間あたりの救済薬サルブタモール吸入エアゾール剤の平均使用回数
- 治療期間中の各 4 週間および 52 週間の治療期間全体での 24 時間救済薬未使用期間の割合
- 治療期間中の各 4 週間および 52 週間の治療期間全体での呼吸困難スコアの平均値
- 治療期間中の各 4 週間および 52 週間の治療期間全体での喀痰の増加がみられた 24 時間の割合
- 治療期間中の各 4 週間および 52 週間の治療期間全体での黄色／緑色の喀痰の増加がみられた 24 時間の割合

＜安全性評価項目＞

- 有害事象の発現頻度
- 肺炎の発現頻度
- 最初の肺炎発現までの時間
- 肺炎による最初の入院までの時間
- 肺炎による死亡
- 骨折の発現頻度
- 血液学的検査および血液生化学検査値
- バイタルサインの評価（脈拍数、収縮期／拡張期血圧）

- ECG 評価｛Fridericia 式で補正した QT 間隔［QTc（F）］、Bazett 式で補正した QT 間隔［QTc（B）］、および臨床的に重要と考えられる心拍数、脈拍所見｝。注：治験実施計画書初版の評価項目として記載した「全体的解釈」は解析計画書で臨床的に重要と考えられる所見に変更した。
- 口腔咽頭検査

統計手法：

＜被験者数と設定根拠＞

1560 例の無作為化した被験者（各群 390 例）から評価可能なデータを得るために合計 2635 例をスクリーニングした。この被験者数は、主要評価項目である中等度および重度の増悪の年間発現頻度および各 FF/VI 群と VI 群の比較に基づいて設定した。VI 群の中等度および重度の増悪の年間発現頻度は、FP/SALM 試験のサルメテロール群のデータからの推定で 1.40～1.59 であったことから 1.4 と仮定した。過去の FP/SALM 試験の分散パラメータの推定値は 0.7、0.46、0.48、および 0.47 であった。本試験は、多施設共同、多国間試験であったため、被験者数の算定には、より高い分散の推定値を用いた。

各群の評価可能被験者を 390 例とした本治験では、VI 群と比較して FF/VI 群で中等度および重度の増悪の年間発現頻度の 25%減少を検出するための検出力は 90%であった。算定は負の二項回帰に基づき、有意水準を両側 5%として行った。ステップダウン検定を採用したため、多重性に対する第一種の過誤の調整は行わなかった。

ステップダウン検定を採用したため、FF/VI 100/25 μg 群と VI 25 μg 群の比較で主要有効性評価項目について推定するには、まず、FF/VI 200/25 μg 群と VI 25 μg 群の比較で主要有効性評価項目について有意水準 5%で統計学的有意性が達成される必要があった。同様に、FF/VI 50/25 μg 群と VI 25 μg 群の比較で主要有効性評価項目について推定するには、まず、FF/VI 100/25 μg 群と VI 25 μg 群の比較で主要有効性評価項目について統計学的有意性が達成される必要があった。各用量の FF/VI 群で、副次評価項目を主要評価項目のもとでネストされていた。副次評価項目の順番は①最初の中等度または重度の増悪までの時間、②全身性／経口ステロイド薬による治療を必要とする増悪の年間発現頻度、③投与 52 週目の FEV_1 トラフ値とした。ある用量における副次評価項目の推定は、その用量で主要有効性評価項目が有意水準 5%で統計学的有意性を達成した後に行うこととした。各用量におけるその他の評価項目は、副次評価項目の下でネストされていた。副次評価項目はその他の評価項目に対するゲートキーパーの役割を果たした。したがって、ある用量におけるその他の評価項目の推定は、主要評価項目および全 3 つの副次評価項目（上述のステップダウン検定の手順）についての FF/VI 群と VI 群の比較における統計学的有意性に依存した。

＜事後解析＞

以下の事後解析（盲検解除前に計画していなかった解析）を行った。

- 重度の増悪の年間発現頻度の解析（主要評価項目で実施したものと同様の解析法）はデータ数がわずかであったため、実施できなかった。代わりに、この年間発現頻度の解析を最初の重度の増悪までの時間の解析に置き換えた。

- 治療期間全体での FEV_1 トラフ値の平均値の解析

＜解析対象集団＞

全被験者集団：スクリーニングを受け、試験データベースに入力されたすべての被験者

Intent-to-Treat（ITT）集団：二重盲検下で治験薬へ無作為割付けされ、治療期間中に 1 回以上の治験薬投与を受けたすべての被験者。有効性および安全性評価項目のための主解析対象集団とした。

Per Protocol（PP）集団：ITT 集団の被験者のうち、主要有効性解析に影響すると考えられる治験実施計画書からの重大な逸脱が認められなかったすべての被験者。主要有効性評価項目の結果の安定性の確認のために用いた。

＜有効性＞

有効性の主要評価項目は ITT 集団における中等度および重度の増悪の年間発現頻度とし、負の二項分布を仮定した一般化線形モデルを用いて解析した。反応変数は、治療期間中の中等度および重度の増悪の 1 被験者あたりの件数とした。説明変数は、投与群、スクリーニング時の喫煙状況（層別変数）、ベースライン時の疾患重症度（FEV_1 の予想値に対する割合）および施設のグルーピングとした。モデルには、オフセット変数として 1 被験者あたりの治療期間（曝露開始から終了までの期間）の対数も含めた。

副次評価項目である最初の中等度または重度の増悪までの時間は、ITT 集団を対象とし、投与群、スクリーニング時の喫煙状況、ベースラインの疾患重症度（FEV_1 の予測値に対する割合）および施設のグルーピングを共変量とした Cox 比例ハザードモデルにより解析した。全身性／経口ステロイド薬を必要とする増悪の年間発現頻度は、主要評価項目と同様の方法で解析した。また、投与 52 週目での FEV_1 トラフ値のベースラインからの変化量については、投与群、スクリーニング時の喫煙状況、ベースラインでの FEV_1、施設のグルーピングおよび来院、来院とベースラインおよび来院と投与群の交互作用を共変量とした反復測定混合モデルにより解析した。

その他の評価項目のうち、重度の増悪の年間発現頻度、すべての増悪（軽度、中等度および重度）の年間発現頻度については、主要評価項目と同様の解析を行った。複数の中等度および重度の増悪までの時間については、再発事象に対する Anderson-Gill モデルを用いて解析した。Visit 3～10 における FEV_1 トラフ値のベースラインからの変化量は、副次評価項目の投与 52 週目における FEV_1 トラフ値のベースラインからの変化量と同様の解析を行った。

患者日記の各項目では、COPD の症状による夜間覚醒、救済薬サルブタモール吸入エアゾール剤の使用、呼吸困難スコア、COPD の症状による夜間覚醒がない夜間、救済薬未使用の 24 時間、喀痰の増加および黄色／緑色の喀痰の増加について、要約統計量により要約を行った。

＜安全性＞

治療期間の各投与群での曝露は 4 つの期間（91 日以下、91 日超～182 日、182 日超～273 日以下および 273 日超）に分け、曝露を受けた被験者数および割合を示した。有害事象およ

び重篤な有害事象は MedDRA を用いて器官別大分類および基本語に読み替えた。有害事象（治験薬の投与中止または治験中止に至った有害事象を含む）の発現頻度を要約し、一覧で示した。治療期間中に肺炎により入院した被験者の人数およびその割合、肺炎により死亡した被験者の人数およびその割合を要約した。また、各四半期の最後の時点での最初の肺炎発現までの時間の要約統計量を示した。治療期間中の骨折のデータを示した。血液学的検査および血液生化学検査値の実測値およびベースラインからの変化量を要約統計量を用いて投与群ごとに要約した。ベースラインは Visit 2 の治験薬投与前とした。

結果：

被験者の内訳：

被験者の内訳を表 1 に示す。2635 例がスクリーニングされ、そのうち 1002 例がスクリーニングあるいは前観察期に脱落した。1633 例を無作為化し、ITT 集団とした。1184 例（73%）が治験を完了し、449 例（27%）が治験を中止した。中止理由の主な内訳は有害事象 122 例（7%）および同意撤回 102 例（6%）であった。

表 1　被験者の内訳（ITT）

	VI 25 群 (N=409)	FF/VI 50/25 群 (N=412)	FF/VI 100/25 群 (N=403)	FF/VI 200/25 群 (N=409)	計 (N=1633)
治験を完了した被験者 [1]	284 (69)	303 (74)	291 (72)	306 (75)	1184 (73)
治療期間を完了した被験者 [2]	285 (70)	305 (74)	293 (73)	307 (75)	1190 (73)
治験を中止した被験者	125 (31)	109 (26)	112 (28)	103 (25)	449 (27)
主要/その他の中止理由 [3]					
有害事象	25 (6)	32 (8)	35 (9)	30 (7)	122 (7)
同意撤回	30 (7)	22 (5)	25 (6)	25 (6)	102 (6)
効果不十分	35 (9)	14 (3)	16 (4)	14 (3)	79 (5)
増悪	20 (5)	8 (2)	9 (2)	7 (2)	44 (3)
治験実施計画書からの逸脱	7 (2)	11 (3)	9 (2)	8 (2)	35 (2)
治験実施計画書で規定された治験中止基準に合致	11 (3)	13 (3)	12 (3)	9 (2)	45 (3)
治験の終了／中止 [4]	1 (<1)[3]	1 (<1)[3]	0	0	2 (<1)[3]
追跡不能	6 (1)	8 (2)	6 (1)	10 (2)	30 (2)
治験責任医師の判断	10 (2)	8 (2)	9 (2)	7 (2)	34 (2)

n (%)

1. 治療期間を終了し、1 週間後の電話による後観察評価を終了した被験者を治験完了例とした。
2. 最終の来院日（Visit 11）に来院した被験者を治験期間完了例とした。
3. 中止理由は主要な一つのみを選択することとした。
4. 実施医療機関 065556 の医薬品の臨床試験の実施の基準（GCP）不遵守のため。本事項は FDA に報告された。

Source: HZC102970 CSR Table 5.03

解析対象集団：

解析対象集団の内訳を表 2 に示す。

表 2　解析対象集団の内訳（全被験者集団）

集団	VI 25 群	FF/VI 50/25 群	FF/VI 100/25 群	FF/VI 200/25 群	計
全被験者集団	－	－	－	－	2635
スクリーニングおよび前観察期間脱落	－	－	－	－	1002 (38)
無作為化された被験者 [1]	409	412	403	409	1635
ITT	409	412	403	409	1633
PP	382 (93)	391 (95)	379 (94)	386 (94)	1538 (94)

n (%)
注：2 例が無作為化された被験者ならびにスクリーニングおよび前観察期間脱落の 2 つのカテゴリーで重複してカウントされている。
1.　無作為化された被験者は定義された集団ではなく、無作為化され、割付け番号を与えられたすべての被験者である。
Source: HZC102970 CSR Table 5.01

人口統計学的および他の基準値の特性：

人口統計学的特性を表 3 に示す。ITT 集団において、多くの被験者が白人（88%）であり、55%が男性であった。平均年齢は 63.7 歳であった。ボディマス指数（体格指数）（BMI）の平均が 27.05 kg/m^2 であったことより被験者が平均的に肥満傾向であったと考えられる。人口統計学的特性は群間で同様であった。

表 3　人口統計学的特性（ITT）

	VI 25 群 (N=409)	FF/VI 50/25 群 (N=412)	FF/VI 100/25 群 (N=403)	FF/VI 200/25 群 (N=409)	計 (N=1633)
年齢 (歳)					
n	409	412	403	409	1633
平均値 (SD)	63.6 (9.29)	63.7 (9.56)	64.0 (9.28)	63.5 (8.84)	63.7 (9.24)
最小値－最大値	40－85	40－85	40－88	40－86	40－88
性別，n (%)					
n	409	412	403	409	1633
女性	174 (43)	181 (44)	181 (45)	191 (47)	727 (45)
男性	235 (57)	231 (56)	222 (55)	218 (53)	906 (55)
人種，n (%)					
n	409	412	403	409	1633
白人	360 (88)	359 (87)	353 (88)	359 (88)	1431 (88)
アフリカ系アメリカ人／アフリカ系統	9 (2)	14 (3)	7 (2)	9 (2)	39 (2)
アジア人	4 (<1)	3 (<1)	5 (1)	3 (<1)	15 (<1)
その他 [1]	36 (9)	36 (9)	38 (9)	38 (9)	148 (9)
民族，n (%)					
n	409	412	403	409	1633
ヒスパニック／ラテン系	70 (17)	68 (17)	74 (18)	73 (18)	285 (17)
非ヒスパニック／ラテン系	339 (83)	344 (83)	329 (82)	336 (82)	1348 (83)
BMI (kg/m^2)					
n	409	412	403	408	1632
平均値 (SD)	27.31 (6.184)	27.10 (5.737)	26.97 (5.638)	26.82 (5.979)	27.05 (5.886)
最小値－最大値	14.5－63.2	15.1－51.6	14.9－50.4	13.7－56.5	13.7－63.2

SD：標準偏差
1.　その他: アメリカ先住民またはアラスカ原住民および白人の混血、アメリカ先住民またはアラスカ原住民、アフリカ系アメリカ人／アフリカ系統および白人の混血、ハワイ先住民または太平洋諸島人、アジア人および白人の混血
Source: HZC102970 CSR Table 5.13, Table 5.16

有効性の結果：

主要評価項目

中等度および重度の増悪の年間発現頻度

中等度および重度の増悪を表 4 に、ITT 集団および PP 集団について負の二項回帰モデルおよびポアソン回帰モデルで解析した増悪の発現頻度の最小二乗平均値の VI 25 μg 群に対する比を図 1 に示す。

主要評価項目の主要解析（負の二項回帰モデル、ITT 集団）において VI 25 μg 群と比較して FF/VI 各用量群で、中等度および重度の増悪の年間発現頻度の最小二乗平均値に、統計学的に有意な改善がみられた。FF/VI 50/25 μg 群で 19%減少（p=0.040）、FF/VI 100/25 μg 群で 21%減少（p=0.024）、FF/VI 200/25 μg 群で 31%減少（p<0.001）した。

中等度および重度の増悪に対するポアソン回帰分析（ITT 集団）で、負の二項回帰分析の結果を確認したところ、増悪の年間発現頻度に統計学的に有意な減少がみられた。FF/VI 50/25 μg 群で 18%減少（p=0.037）、FF/VI 100/25 μg 群で 19%減少（p=0.023）、FF/VI 200/25 μg 群で 28%減少（p<0.001）した。PP 集団で中等度および重度の増悪について負の二項回帰分析およびポアソン回帰分析を行い、ITT 集団での結果を確認したところ、負の二項回帰分析では、FF/VI 50/25 μg 群で 22%減少、FF/VI 100/25 μg 群で 24%減少、FF/VI 200/25 μg 群で 33%減少し（p≤0.024）、ポアソン回帰分析では、FF/VI 50/25 μg 群で 19%減少、FF/VI 100/25 μg 群で 23%減少、FF/VI 200/25 μg 群で 31%減少した（p≤0.025）。

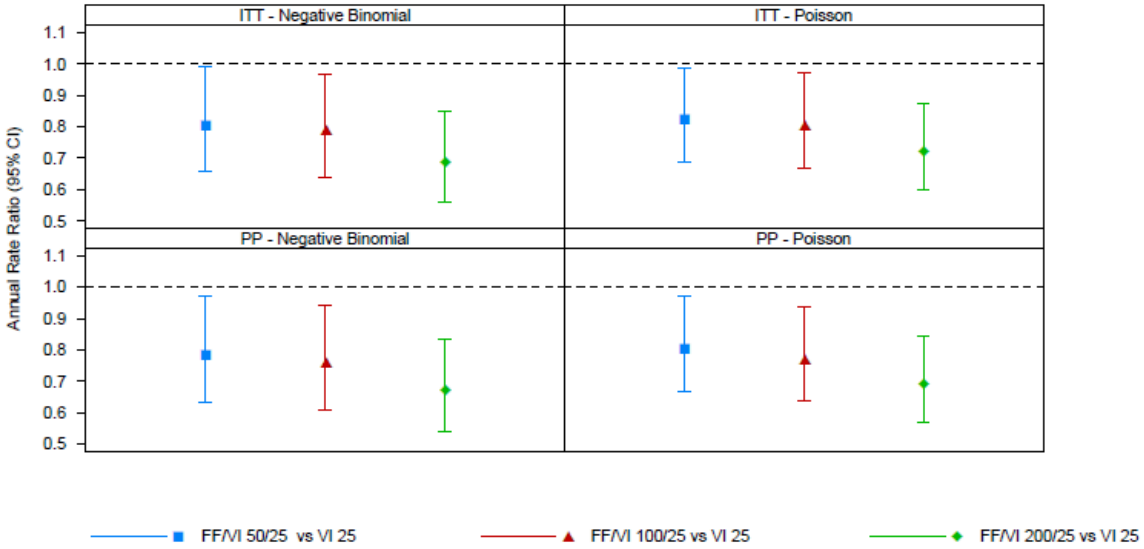
表 4　中等度および重度の増悪の年間発現頻度　負の二項回帰モデル（ITT）

	VI 25 群 (N=409)	FF/VI 50/25 群 (N=412)	FF/VI 100/25 群 (N=403)	FF/VI 200/25 群 (N=409)
n	402	411	401	407
年間発現頻度の最小二乗平均値	1.14	0.92	0.90	0.79
VI 25 群との比較				
VI 25 群との比	―	0.81	0.79	0.69
95% CI	―	(0.66, 0.99)	(0.64, 0.97)	(0.56, 0.85)
p 値	―	0.040	0.024	<0.001
減少率	―	19	21	31
95% CI	―	(1, 34)	(3, 36)	(15, 44)

CI：信頼区間

投与群、スクリーニングでの喫煙状況（層別）、ベースラインの疾患重症度（投与 1 日目の治験薬投与前の FEV_1 予測値に対する割合）および施設のグルーピングを共変量とし、治療期間の対数をオフセット変数とした負の二項回帰モデルによる解析を行った。

Source: HZC102970 CSR Table 6.01



投与群、スクリーニングでの喫煙状況（層別）、ベースラインの疾患重症度（投与 1 日目の治験薬投与前の FEV_1 予測値に対する割合）および施設のグルーピングを共変量とし、治療期間の対数をオフセット変数とした回帰モデルによる解析を行った。
Source: HZC102970 CSR Figure 6.19

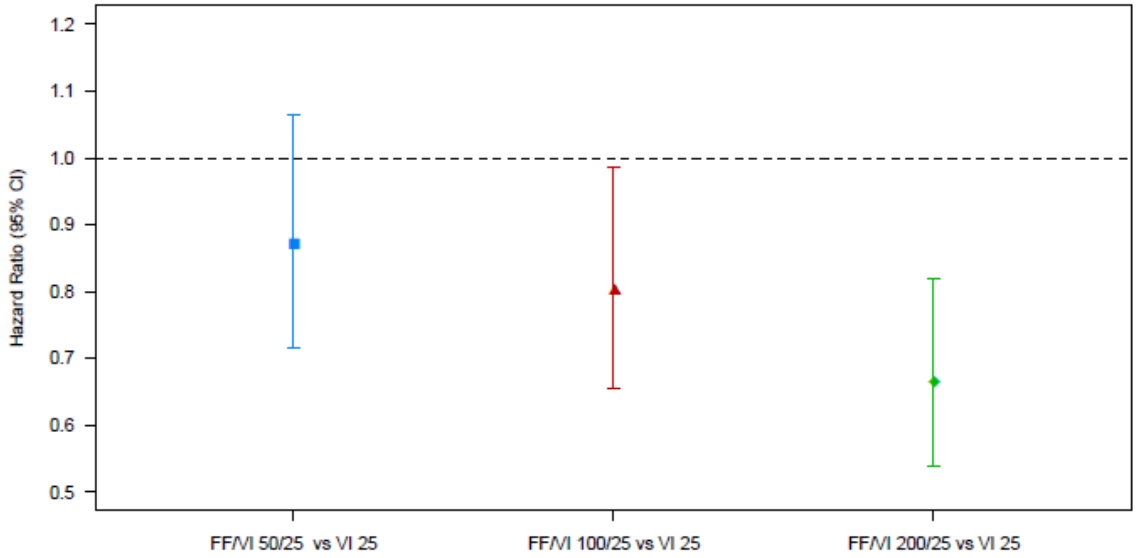
図 1　　中等度および重度の増悪の年間発現頻度の最小二乗平均値の VI 25 群に対する比（ITT）

副次評価項目

最初の中等度または重度の増悪までの時間

最初の中等度または重度の増悪までの時間に対するハザード比を図 2 に、解析結果を表 5 に示す。

FF/VI 100/25 µg 群および 200/25 µg 群は、VI 25 µg 群と比較して、最初の中等度または重度の増悪までの時間に対するリスクを統計学的に有意に減少させた（FF/VI 100/25 µg 群：p=0.036、FF/VI 200/25 µg 群：p<0.001）。ハザード比は、それぞれ 0.80 および 0.66 で、リスク減少は、それぞれ 20%および 34%であった。



投与群、スクリーニング時の喫煙状況（層別）、ベースラインの疾患重症度（投与 1 日目の治験薬投与前の FEV_1 予測値に対する割合）および施設のグルーピングを共変量とした Cox 比例ハザードモデルを用いて解析を行った。
Source: HZC102970 CSR Figure 6.04

図 2　　最初の中等度または重度の増悪までの時間に対するハザード比（ITT）

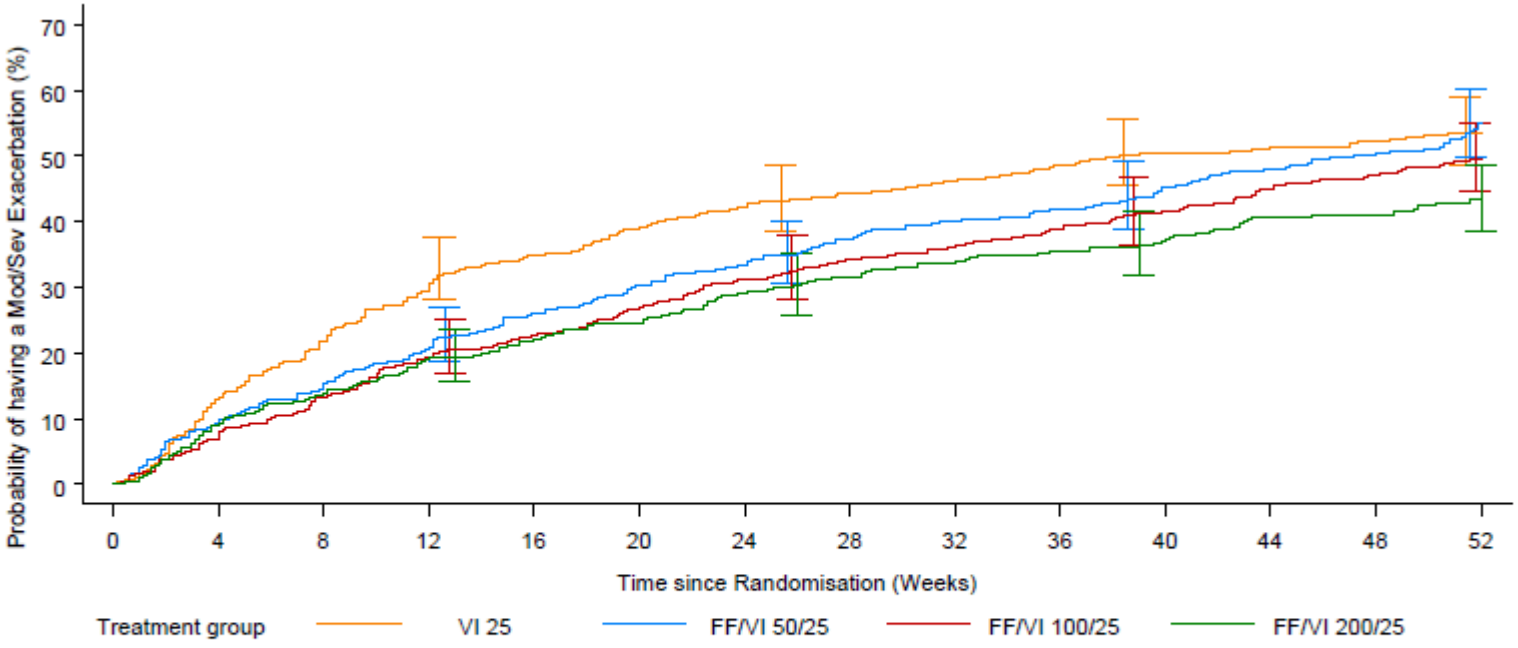
表 5　　最初の中等度または重度の増悪までの時間（ITT）

	VI 25 群 (N=409)	FF/VI 50/25 群 (N=412)	FF/VI 100/25 群 (N=403)	FF/VI 200/25 群 (N=409)
全体				
n	402	411	401	407
VI 25 群との比較				
ハザード比	—	0.87	0.80	0.66
95% CI	—	(0.71, 1.06)	(0.66, 0.99)	(0.54, 0.82)
p 値	—	0.177	0.036	<0.001

最初の増悪までの時間は、Kaplan-Meier 推定値で要約している。全体的なハザード比、信頼区間および p 値は、投与群、スクリーニング時の喫煙状況（層別）、ベースラインの疾患重症度（投与 1 日目の治験薬投与前の FEV_1 予測値に対する割合）および施設のグルーピングを共変量とした Cox 比例ハザードモデルを用いて解析を行った。
Source: HZC102970 CSR Table 6.12

最初の中等度または重度の増悪までの時間についての Kaplan-Meier 曲線を図 3 に示す。

VI 25 µg 群と比較して、FF/VI 50/25 µg 群で最初の中等度または重度の増悪までの時間に数値的なリスク減少がみられたが、統計学的に有意ではなかった（13%リスク減少：p=0.177）。したがって、本解析ではステップダウン検定の手順を実施したが、最初の中等度または重度の増悪までの時間について FF/VI 50/25 µg 群と VI 25 µg 群の比較で統計学的有意性は達成されなかったため、FF/VI 50/25 µg 群については厳密な推定はできない。



Number of Subjects at Risk:

Week	0	13	26	39	52
VI 25	409	241	196	162	0
FF/VI 50/25	412	282	226	188	0
FF/VI 100/25	403	286	234	194	0
FF/VI 200/25	409	300	251	215	0

信頼区間は投与 13、26、39 週目および投与 52 週目のみ示した。
Source: HZC102970 CSR Figure 6.03

図 3　　最初の中等度または重度の増悪までの時間の Kaplan-Meier 曲線（ITT）

全身性／経口ステロイド薬を必要とする増悪の年間発現頻度

52 週間の治療期間で、VI 25 μg 群と比較して FF/VI 100/25 μg 群および 200/25 μg 群で、全身性／経口ステロイド薬を必要とする増悪の年間発現頻度は統計学的に有意に減少した［それぞれ 23%減少（p=0.041）および 35%減少（p<0.001）］。FF/VI 50/25 μg 群では、全身性／経口ステロイド薬を必要とする増悪の年間発現頻度に 16%の減少がみられた（p=0.154）。

表 6　全身性／経口ステロイド薬を必要とする増悪の負の二項回帰（ITT）

	VI 25 群 (N=409)	FF/VI 50/25 群 (N=412)	FF/VI 100/25 群 (N=403)	FF/VI 200/25 群 (N=409)
n	402	411	401	407
年間発現頻度の最小二乗平均値	0.86	0.72	0.66	0.56
VI 25 群との比較				
VI 25 群との比	―	0.84	0.77	0.65
95% CI	―	(0.65, 1.07)	(0.60, 0.99)	(0.51, 0.84)
p 値	―	0.154	0.041	<0.001
減少率	―	16	23	35
95% CI	―	(-7, 35)	(1, 40)	(16, 49)

投与群、スクリーニング時の喫煙状況（層別）、ベースラインの疾患重症度（投与 1 日目の治験薬投与前の FEV_1 予測値に対する割合）および施設のグルーピングを共変量とし、治療期間の対数をオフセット変数とした負の二項回帰モデルによる解析を行った。
Source: HZC102970 CSR Table 6.13

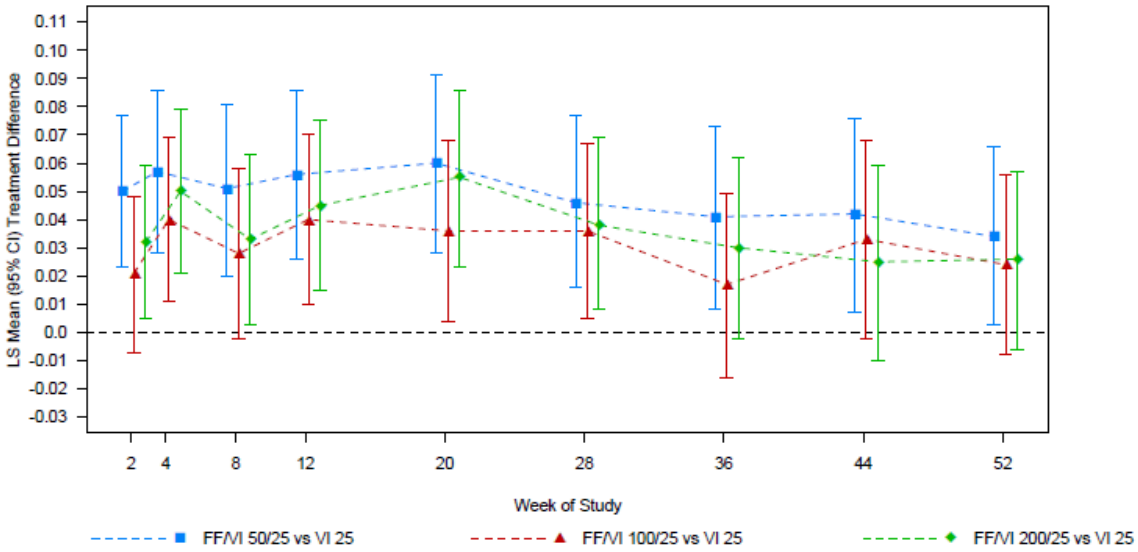
投与 52 週目（Visit 11）での FEV_1 トラフ値のベースラインからの変化量

各用量の FF/VI 群および VI 群との対比較において、52 週間の治療期間の終了時、FEV_1 トラフ値の最小二乗平均値に FF/VI 100/25 μg 群および VI 25 μg 群間［24 mL（p=0.143）］、FF/VI 200/25 μg 群および VI 25 μg 群間［26 mL（p=0.115）］で統計学的に有意な差はみられなかった。特定のステップダウン検定手順を解析に適用し、FF/VI 100/25 μg 群および FF/VI 200/25 μg 群について、以降の統計解析では記述を行うが、厳格な推定はできない。VI 25 μg 群と比較したところ、FF/VI 50/25 μg 群では 34 mL の改善（p=0.034）が認められた。

表 7　Visit 11 での FEV1 トラフ値のベースラインからの変化量（ITT）

	VI 25 群 (N=409)	FF/VI 50/25 群 (N=412)	FF/VI 100/25 群 (N=403)	FF/VI 200/25 群 (N=409)
n[1]	387	387	381	391
n[2]	276	304	287	300
最小二乗平均値 (SE)	1.219 (0.0116)	1.253 (0.0113)	1.242 (0.0115)	1.244 (0.0113)
変化量の最小二乗平均値 (SE)	-0.019 (0.0116)	0.015 (0.0113)	0.005 (0.0115)	0.006 (0.0113)
VI 25 群との比較				
VI 25 群との差	—	0.034	0.024	0.026
95% CI	—	(0.003,0.066)	(-0.008,0.056)	(-0.006,0.057)
p 値	—	0.034	0.143	0.115

SE：標準誤差
投与群、スクリーニング時の喫煙状況（層別）、ベースライン値（投与 1 日目の治験薬投与前）、施設のグルーピング、来院、来院×ベースライン値および来院×投与群の交互作用を共変量とした反復測定モデルによる解析
1. 1 時点以上の評価時期に解析可能データを有する被験者数
2. 規定の評価時期に評価可能なデータを有する被験者数
Source: HZC102970 CSR Table 6.17



投与群、スクリーニング時の喫煙状況（層別）、ベースライン値（投与 1 日目の治験薬投与前）、施設のグルーピング、来院、来院×ベースライン値および来院×投与群の交互作用を共変量とした反復測定モデルによる解析
Source: HZC102970 CSR Figure 6.10

図 4　FEV1 トラフ値のベースラインからの変化量の最小二乗平均値における VI 25 群との差（ITT）

その他の評価項目

重度の増悪の年間発現頻度

重度の増悪の年間発現頻度（平均値）は VI 25 μg 群でもっとも低く（0.13）、FF/VI 50/25 μg、100/25 μg および 200/25 μg 群ではそれぞれ 0.22、0.17 および 0.18 であった。解析計画書に従い、重度の増悪の年間発現頻度は、主要評価項目と同様の方法で解析する予定であった。しかしながら、データ数がわずかであったため、この解析は実施せず、事後解析（盲検解除前に計画していなかった解析）である最初の重度の増悪までの時間の解析に置き換えた。この解析の結果、FF/VI 50/25 μg 群および FF/VI 200/25 μg 群ではそれぞれ 7%（p=0.782）および 18%（p=0.476）のリスク減少が認められ、FF/VI 100/25 μg 群では 29%（p=0.318）のリスク増加が認められた。

すべての増悪（軽度、中等度、重度）の年間発現頻度

主要評価項目と同様に、VI 25 μg 群と比較して、FF/VI 50/25 μg、100/25 μg および 200/25 μg 群で、治療期間中のすべての増悪（軽度、中等度、重度）の年間発現頻度が数値的に改善した。年間発現頻度のリスク減少は VI 25 μg 群と比較して、FF/VI 50/25 μg 群 15%（p=0.094）、100/25 μg 群 19%（p=0.034）および 200/25 μg 群 31%（p<0.001）であった。

複数の中等度および重度の増悪までの時間

主要評価項目と同様に、FF/VI 100/25 μg 群および 200/25 μg 群では、VI 25 μg 群と比較して、治療期間中の複数の中等度および重度の増悪までの時間において、数値的な改善が認められた。リスク減少は VI 25 μg 群と比較して、FF/VI 100/25 μg 群 20%（p=0.035）、200/25 μg 群 28%（p=0.004）および 50/25 μg 群 18%（p=0.052）であった。

Visit 3～Visit 10 での FEV_1 トラフ値のベースラインからの変化量

52 週間の治療期間全体で、すべての用量の FF/VI 群で、VI 25 μg 群と比較して FEV_1 トラフ値のベースラインからの変化量の最小二乗平均値に改善が認められた。VI 25 μg 群と比較して、FF/VI 50/25 μg 群の FEV_1 トラフ値のベースラインからの変化量の最小二乗平均値の数値的改善がいずれの評価時点でももっとも大きかった（範囲：34～60 mL、p≤0.034）。VI 25 μg 群と比較して、FF/VI 100/25 μg 群で FEV_1 トラフ値の変化量の最小二乗平均値に 17～40 mL（p 値：0.007～0.310）の改善がみられ、FF/VI 200/25 μg 群で 25～55 mL（p 値：<0.001～0.157）の改善がみられた。

治療期間中の各 4 週間および 52 週間の治療期間全体での COPD 症状による夜間覚醒の回数の平均値

ベースラインで、COPD 症状による夜間覚醒回数の平均値（回数／24 時間）は、VI 25 μg 群で 0.48 であり、FF/VI 群では 0.47～0.51 であった。52 週間の治療期間全体で解析すると、すべての用量の FF/VI 群で、夜間覚醒回数の最小二乗平均値が VI 25 μg 群と比較して数値的に減少した（24 時間あたりの覚醒回数の差：-0.08～-0.12、p≤0.020）。ベースライン期間中に夜間覚醒が 1 回以上認められた被験者のみを対象として感度分析を行ったところ、すべて

の FF/VI 群で VI 25 μg 群と比較して数値的な減少が認められた（24 時間あたりの覚醒回数の差：-0.08～-0.18）。結果はそれぞれ FF/VI 50/25 μg 群-0.14（p=0.048）、FF/VI 100/25 μg 群-0.08（p=0.277）および FF/VI 200/25 μg 群-0.18（p=0.013）であった。

4 週間ごとで解析すると、治療期間を通して、FF/VI のいずれの用量群でも 24 時間あたりの夜間覚醒回数の最小二乗平均値は、VI 25 μg 群より常に低かった［FF/VI 50/25 μg 群：-0.07～-0.14（p≤0.024）、FF/VI 100/25 μg 群：-0.05～-0.12（p≤0.125）、および FF/VI 200/25 μg 群：-0.06～-0.15（p≤0.038）］。

治療期間中の各 4 週間および 52 週間の治療期間全体での COPD 症状による夜間覚醒がない夜間の割合

ベースラインで、COPD 症状による夜間覚醒がない夜間の割合の範囲は 70.04～71.27%であった。52 週間の治療期間で平均すると、COPD 症状による夜間覚醒がなかった夜間の割合はすべての用量の FF/VI 群（73.29～75.87%）で VI 25 μg 群（70.48%）と比較して高かった。

治療期間を通して、COPD 症状による夜間覚醒がない夜間の割合の 4 週間ごとの平均値は FF/VI 群（72.15～78.60%）で VI 25 μg 群（69.92～73.87%）よりも一貫して高かった。

治療期間中の各 4 週間および 52 週間の治療期間全体での 24 時間あたりの救済薬サルブタモール吸入エアゾール剤の平均使用回数

52 週間の治療期間全体で解析すると、24 時間あたりの救済薬サルブタモール吸入エアゾール剤の使用回数の最小二乗平均値に、すべての FF/VI 群で VI 25 μg 群と比較して数値的な減少がみられた（24 時間あたりの回数の差の範囲：-0.26～-0.33、p≤0.004）。

4 週間ごとに解析すると、治療期間を通して、24 時間あたりの救済薬使用回数の最小二乗平均値は、VI 25 μg 群より常に低かった［VI 25 μg 群と比較して、FF/VI 50/25 μg 群-0.23～-0.39（p≤0.020）、FF/VI 100/25 μg 群-0.16～-0.34（p≤0.201）および FF/VI 200/25 μg 群-0.23～-0.46（p≤0.006）］。

治療期間中の各 4 週間および 52 週間の治療期間全体での 24 時間救済薬未使用期間の割合

ベースラインで、24 時間救済薬未使用期間の割合の平均値は、FF/VI 100/25 μg 群（39.04%）および VI 25 μg 群（37.18%）と比較して FF/VI 50/25 μg 群（34.42%）および FF/VI 200/25 μg 群（33.77%）で低かった。52 週間の治療期間で平均すると、FF/VI 100/25 μg 群および FF/VI 200/25 μg 群での 24 時間救済薬未使用期間の割合の平均値（それぞれ 39.31%および 38.48%）は、FF/VI 50/25 μg 群および VI 25 μg 群のそれと比べて高かった（それぞれ 34.35%および 34.24%）。この結果は治療期間を通しても同様であり、FF/VI 100/25 μg 群および FF/VI 200/25 μg 群での 4 週間ごとの 24 時間救済薬未使用期間の割合の平均値（それぞれ 38.68～42.81%、37.76～42.26%）は、FF/VI 50/25 μg 群および VI 25 μg 群のそれと比べて高かった（それぞれ 33.13～36.03%、35.83～38.06%）。

治療期間中の各 4 週間および 52 週間の治療期間全体での呼吸困難スコアの平均値

治療期間中の各 4 週間および 52 週間の治療期間全体での呼吸困難スコアの平均値について、呼吸困難スコアは被験者自身が 5 段階で評価した（-2=いつもよりはるかに少ない、-1=いつもより少ない、0=いつもと同じ、1=いつもより多い、2=いつもよりはるかに多い）。52 週間の治療期間全体で解析すると、VI 群と比べて、FF/VI 100/25 μg 群（-0.11、p<0.001）および 200/25 μg 群（-0.12、p<0.001）の呼吸困難スコアの最小二乗平均値は減少した。呼吸困難スコアの最小二乗平均値の FF/VI 50/25 μg 群および VI 25 μg 群間の差は-0.05（p=0.126）であった。

4 週間ごとで解析すると、最初の 40 週間に、VI 25 μg 群と比較して FF/VI 100/25 μg 群および 200/25 μg 群で呼吸困難スコアに大きな改善がみられた［FF/VI 100/25 μg 群：-0.08～-0.14（p≤0.025）、FF/VI 200/25 μg 群：-0.10～-0.17（p≤0.017）］。投与 41 週目から 52 週目まででは、VI 25 μg 群と比較して呼吸困難スコアの最小二乗平均値の減少は少なく、FF/VI 100/25 μg 群で-0.06～-0.08（p 値：0.080～0.201）、200/25 μg 群で-0.05～-0.07（p 値：0.113～0.326）であった。FF/VI 50/25 μg 群では、治療期間の最初の 8 週間のみで呼吸困難スコアの最小二乗平均値が改善した（-0.07～-0.10、p≤0.045）。残りの治療期間中の群間差は-0.05～+0.02（p 値：0.208～0.886）であった。

治療期間中の各 4 週間および 52 週間の治療期間全体での喀痰の増加がみられた 24 時間の割合

ベースラインで、喀痰の増加がみられた 24 時間の割合の平均値の範囲は 7.89%（FF/VI 50/25 μg 群）～9.51%（FF/VI 200/25 μg 群）であった。52 週間の治療期間全体で要約すると、喀痰の増加がみられた 24 時間の割合の平均値は VI 25 μg 群（9.69%）でもっとも高く、FF/VI 群では低かった（7.20～8.59%）。治療期間中での 4 週間ごとの要約結果には、治療の影響を示す一貫した所見はみられず、差はいずれもベースラインで観察された数値範囲内であった。

治療期間中の各 4 週間および 52 週間の治療期間全体での黄色／緑色の喀痰の増加がみられた 24 時間の割合

ベースラインで、黄色／緑色の喀痰の増加がみられた 24 時間の割合の平均値の範囲は 3.72%（VI 25 μg 群）～4.95%（FF/VI 100/25 μg 群）であった。52 週間の治療期間全体で要約すると、黄色／緑色の喀痰の増加がみられた 24 時間の割合の平均値は VI 25 μg 群（4.45%）でもっとも高く、FF/VI 群では低かった（3.43～4.08%）。4 週間ごとの要約結果には、治療の影響を示す一貫した所見はみられなかった。

安全性の結果：

曝露状況

二重盲検下での治験薬への曝露期間は群間で同程度であった（VI 25 μg 群 291.5 日、FF/VI 群 299.3～308.8 日）。多くの被験者（VI 25 μg 群 74%、FF/VI 群 77～78%）で曝露期間は 273 日超であった。

有害事象

有害事象の概略

有害事象の概略を表 8 に示す。

治療期間中の有害事象の発現頻度は、FF/VI 群間では同程度（77～82%）であったが、VI 25 μg 群（72%）と比較して FF/VI 群で高かった。治験薬と関連がある有害事象の発現頻度は VI 25 μg 群で 15%、FF/VI 群で 17～20%であった。治験薬投与中止または治験中止に至った有害事象の発現頻度は、いずれの群でも同程度（VI 25 μg 群 6%、FF/VI 群 7～9%）であった。

治療期間中に重篤な有害事象は、VI 25 μg 群で 16%、FF/VI 群で 15～17%に発現した。これらのうち、治験責任（分担）医師により治験薬と関連があると判断された有害事象はわずかであった。死亡に至った重篤な有害事象は、VI 25 μg 群で 4 例（<1%）、FF/VI 50/25 μg 群で 7 例（2%）、FF/VI 100/25 μg 群で 3 例（<1%）に発現した。FF/VI 200/25 μg 群では死亡に至った重篤な有害事象の発現はなかった。

表 8　有害事象の概略（ITT）

	VI 25 群 (N=409)	FF/VI 50/25 群 (N=412)	FF/VI 100/25 群 (N=403)	FF/VI 200/25 群 (N=409)
有害事象発現例数 (%)				
前観察期間中の有害事象	92 (22)	94 (23)	74 (18)	93 (23)
治療期間中の有害事象	294 (72)	316 (77)	320 (79)	334 (82)
後観察期間中の有害事象	18 (4)	16 (4)	19 (5)	20 (5)
治療期間中の治験薬と関連がある有害事象	63 (15)	84 (20)	70 (17)	80 (20)
後観察期間中の治験薬と関連がある有害事象	1 (<1)	2 (<1)	2 (<1)	2 (<1)
治験薬投与中止または治験中止に至った有害事象 [1]	25 (6)	30 (7)	36 (9)	32 (8)
重篤な有害事象発現例数 (%)				
治療期間中の重篤な有害事象	66 (16)	71 (17)	67 (17)	61 (15)
後観察期間中の重篤な有害事象	9 (2)	4 (<1)	11 (3)	7 (2)
治療期間中の治験薬と関連がある重篤な有害事象	2 (<1)	3 (<1)	7 (2)	1 (<1)
後観察期間中の治験薬と関連がある重篤な有害事象	0	0	0	0
治療期間中の死亡に至った重篤な有害事象	4 (<1)	7 (2)	3 (<1)	0
後観察期間中の死亡に至った重篤な有害事象	2 (<1)	0	1 (<1)	1 (<1)

1. 治療期間中および後観察期間中

Source: HZC102970 CSR Table 7.04, Table 7.06

よくみられた有害事象

治療期間中にいずれかの群で 3%以上で発現した有害事象を表 9 に示す。また、すべての有害事象を表 HZC102970-1 に、治験薬と関連がある有害事象を表 HZC102970-2 に示す。

もっともよくみられた有害事象は鼻咽頭炎であり、VI 25 µg 群で 14%、FF/VI 50/25 µg 群で 13%、FF/VI 100/25 µg 群で 17%、FF/VI 200/25 µg 群で 20%に発現した。上気道感染は VI 25 µg 群で 8%、FF/VI 群で 9～10%に発現した。インフルエンザは、FF/VI 群（3～4%）と比較して VI 25 µg 群（1%）でわずかに低かった。下痢は、FF/VI 群（2～4%）と比較して VI 25 µg 群（<1%）でわずかに低かった。発熱は、VI 25 µg 群（1%）および FF/VI 50/25 µg 群（<1%）と比較して、FF/VI 100/25 µg 群および FF/VI 200/25 µg 群（各 3%）でわずかに高かった。肺炎および口腔カンジダ症は、FF/VI 群（肺炎 4～6%、口腔カンジダ症 9～10%）と比較して VI 25 µg 群（肺炎 3%、口腔カンジダ症 7%）でわずかに低かった。

表 9　いずれかの群で 3%以上で発現した有害事象（治療期間）（ITT）

器官別大分類 基本語	VI 25 群 (N=409)	FF/VI 50/25 群 (N=412)	FF/VI 100/25 群 (N=403)	FF/VI 200/25 群 (N=409)
有害事象発現例数 (%)	294 (72)	316 (77)	320 (79)	334 (82)
感染症および寄生虫症	186 (45)	203 (49)	221 (55)	240 (59)
鼻咽頭炎	58 (14)	54 (13)	68 (17)	82 (20)
口腔カンジダ症	29 (7)	39 (9)	39 (10)	40 (10)
上気道感染	31 (8)	37 (9)	39 (10)	36 (9)
副鼻腔炎	19 (5)	26 (6)	20 (5)	27 (7)
気管支炎	22 (5)	27 (7)	17 (4)	23 (6)
肺炎	11 (3)	18 (4)	24 (6)	19 (5)
インフルエンザ	6 (1)	18 (4)	14 (3)	18 (4)
咽頭炎	12 (3)	10 (2)	10 (2)	13 (3)
鼻炎	12 (3)	14 (3)	5 (1)	10 (2)
下気道感染	14 (3)	7 (2)	12 (3)	7 (2)
尿路感染	8 (2)	7 (2)	10 (2)	12 (3)
中咽頭カンジダ症	3 (<1)	15 (4)	11 (3)	5 (1)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	106 (26)	104 (25)	102 (25)	103 (25)
慢性閉塞性肺疾患	25 (6)	26 (6)	30 (7)	23 (6)
口腔咽頭痛	18 (4)	23 (6)	17 (4)	26 (6)
咳嗽	20 (5)	14 (3)	15 (4)	22 (5)
呼吸困難	17 (4)	12 (3)	14 (3)	11 (3)
筋骨格系および結合組織障害	87 (21)	78 (19)	93 (23)	86 (21)
背部痛	23 (6)	19 (5)	30 (7)	17 (4)
関節痛	17 (4)	6 (1)	20 (5)	13 (3)
四肢痛	11 (3)	10 (2)	7 (2)	11 (3)
胃腸障害	55 (13)	64 (16)	74 (18)	69 (17)
下痢	4 (<1)	10 (2)	14 (3)	15 (4)
悪心	11 (3)	10 (2)	11 (3)	9 (2)
神経系障害	62 (15)	57 (14)	60 (15)	59 (14)
頭痛	30 (7)	34 (8)	32 (8)	33 (8)
浮動性めまい	11 (3)	9 (2)	7 (2)	11 (3)
一般・全身障害および投与部位の状態	51 (12)	40 (10)	49 (12)	42 (10)
末梢性浮腫	16 (4)	12 (3)	12 (3)	8 (2)
発熱	5 (1)	4 (<1)	12 (3)	12 (3)
血管障害	31 (8)	20 (5)	19 (5)	24 (6)
高血圧	16 (4)	12 (3)	10 (2)	15 (4)

MedDRA/J Ver. 14.1
Source: HZC102970 CSR Table 7.07, Table 7.09

治療期間中に治験薬と関連がある有害事象は、VI 25 μg 群で 63 例（15%）および FF/VI 群で 70～84 例（17～20%）に発現した。もっともよくみられた有害事象は器官別大分類では「感染症および寄生虫症」（VI 25 μg 群：7%、FF/VI 群：11～12%）であり、基本語では口腔カンジダ症であった。その発現頻度は、VI 25 μg 群（6%）と比較して FF/VI 群（7～8%）で高かった。中咽頭カンジダ症（基本語）も VI 25 μg 群（<1%）と比較して FF/VI 群（1～3%）で高かった。一方で、この傾向は、カンジダ症および食道カンジダ症（基本語）（0～<1%）ではみられなかった。口腔カンジダ症および中咽頭カンジダ症（基本語）を除き、「呼吸器、胸郭および縦隔障害」（口腔咽頭痛および呼吸困難を含む）、「神経系障害」、「臨床検査」（例：血圧および臨床検査パラメータ）、「心臓障害」、「眼障害」に分類さ

れる有害事象を含め、治験薬と関連がある他の治療期間中の有害事象の発現頻度は、いずれの群でも 1%以下であった。

死亡

死亡の一覧を表 10 に示す。

治療期間中に 14 例が死亡に至った重篤な有害事象を発現した。内訳は、VI 25 µg 群 4 例（<1%）、FF/VI 50/25 µg 群 7 例（2%）、FF/VI 100/25 µg 群 3 例（<1%）であった。FF/VI 200/25 µg 群では死亡の報告はなかった。死亡原因は、肺癌を含む癌（VI 25 µg 群 1 例および FF/VI 50/25 µg 群 3 例）、動脈硬化症（VI 25 µg 群 1 例）、COPD の増悪（VI 25 µg 群 2 例、FF/VI 50/25 µg 群 1 例、および FF/VI 100/25 µg 群 1 例）、下気道感染（VI 25 µg 群 1 例、この被験者には死亡に至った重篤な有害事象である COPD の増悪も発現）、心筋梗塞（FF/VI 50/25 µg 群 2 例）、心停止（FF/VI 50/25 µg 群 1 例および FF/VI 100/25 µg 群 1 例）、肺炎（FF/VI 100/25 µg 群 1 例、この被験者には死亡に至った重篤な有害事象である COPD の増悪も発現）、および胆石症（FF/VI 100/25 µg 群 1 例）であった。

表 10　死亡一覧（全被験者集団）

治験責任医師 被験者識別コード	年齢 (歳) 性別	基本語	投与開始から 発現までの日数 最終投与から 発現までの日数	発現 期間	治験薬との 関連性
前観察期間					
064944 118855	85 男性	狭心症	－ －	1 日	なし
070220 123248	79 男性	感染による慢性閉塞性気道疾患の増悪	－ －	39 日	なし
070384 126499	71 男性	出血性卒中	－ －	6 日	なし
治療期間					
VI 25 群					
064659 116012	67 男性	転移性扁平上皮癌	293 日 -14 日	34 日	なし
064864 119011	65 女性	動脈硬化症	24 日 <1 日	1 日	なし
070239 124912	55 男性	慢性閉塞性肺疾患	262 日 <1 日	1 日	なし
070483 125934	65 男性	慢性閉塞性肺疾患	－ －	－	なし
		下気道感染	－ －	－	なし

表 10　死亡一覧（全被験者集団）（続き）

治験責任医師 被験者識別コード	年齢 (歳) 性別	基本語	投与開始から 発現までの日数 最終投与から 発現までの日数	発現 期間	治験薬との 関連性
FF/VI 50/25 群					
064793 117509	59 男性	扁平上皮癌	160 日 -9 日	70 日	なし
068585 122582	66 女性	心筋梗塞	343 日 2 日	1 日	なし
069761 127061	72 男性	慢性閉塞性肺疾患	204 日 -1 日	2 日	なし
070243 125117	65 男性	急性心筋梗塞	340 日 <1 日	1 日	なし
070409 123761	69 男性	胃腸管転移	188 日 -77 日	78 日	なし
		神経内分泌腫瘍	188 日 -77 日	78 日	なし
073324 126775	78 女性	肺扁平上皮癌、病期不明	35 日 2 日	56 日	なし
076650 118504	48 男性	心停止	195 日 <1 日	1 日	なし
FF/VI 100/25 群					
064934 119103	59 男性	心停止	251 日 <1 日	1 日	なし
066158 116955	67 男性	慢性閉塞性肺疾患	285 日 -25 日	29 日	なし
		肺炎	310 日 <1 日	4 日	なし
069773 127454	67 男性	胆石症	201 日 -3 日	72 日	なし
後観察期間					
VI 25 群					
069761 127070	55 男性	慢性閉塞性肺疾患	367 日 11 日	26 日	なし
		気道感染	367 日 11 日	26 日	なし
		肺炎	377 日 21 日	16 日	なし
070384 126522	58 女性	心肺不全	365 日 3 日	1 日	なし
FF/VI 100/25 群					
064935 118469	69 男性	うっ血性心不全	61 日 3 日	20 日	なし
FF/VI 200/25 群					
069333 124354	76 男性	骨転移	352 日 3 日	145 日	なし
		肝転移	352 日 3 日	145 日	なし
		肺転移	352 日 3 日	145 日	なし

MedDRA/J Ver. 14.1
Source: HZC102970 CSR Listing 7.06

重篤な有害事象

治療期間中に発現した重篤な有害事象（死亡に至った有害事象を含む）を表 11 に示す。

治療期間中に、重篤な有害事象の発現頻度は群間で同程度であった［VI 25 µg 群 66 例（16%）、FF/VI 群 61～71 例（15～17%）］。重篤な有害事象の発現頻度に治療との関連あるいは用量依存の傾向はみられなかった。もっともよくみられた重篤な有害事象は器官別大分類で「呼吸器、胸郭および縦隔障害」であり、その発現頻度は群間で同程度であった（VI 25 µg 群 7%、FF/VI 群 6～8%）。またもっともよくみられた重篤な有害事象は基本語では慢性閉塞性肺疾患であり、その次は肺炎であった。その他の重篤な有害事象の発現頻度は 1%未満であった。

治験薬と関連がある重篤な有害事象について症例の叙述の項に記載する。

表 11　重篤な有害事象（治療期間）（ITT）

器官別大分類 基本語	VI 25 群 (N=409)	FF/VI 50/25 群 (N=412)	FF/VI 100/25 群 (N=403)	FF/VI 200/25 群 (N=409)
有害事象発現例数 (%)	66 (16)	71 (17)	67 (17)	61 (15)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	30 (7)	28 (7)	33 (8)	26 (6)
慢性閉塞性肺疾患	25 (6)	26 (6)	29 (7)	23 (6)
気胸	0	2 (<1)	1 (<1)	1 (<1)
呼吸不全	0	2 (<1)	0	2 (<1)
呼吸困難	1 (<1)	0	1 (<1)	1 (<1)
胸水	1 (<1)	1 (<1)	0	0
急性呼吸不全	1 (<1)	0	0	0
慢性呼吸不全	1 (<1)	0	0	0
喀血	1 (<1)	0	0	0
低酸素症	0	0	1 (<1)	0
肺胞内嚢胞	0	1 (<1)	0	0
肺高血圧症	0	0	1 (<1)	0
肺水腫	0	0	0	1 (<1)
呼吸窮迫	0	0	1 (<1)	0
感染症および寄生虫症	10 (2)	16 (4)	22 (5)	16 (4)
肺炎	6 (1)	10 (2)	12 (3)	9 (2)
感染による慢性閉塞性気道疾患の増悪	0	2 (<1)	2 (<1)	3 (<1)
気管支炎	2 (<1)	2 (<1)	1 (<1)	0
蜂巣炎	0	0	2 (<1)	1 (<1)
下気道感染	1 (<1)	0	0	2 (<1)
憩室炎	1 (<1)	1 (<1)	0	0
大葉性肺炎	0	0	2 (<1)	0
尿路感染	0	0	1 (<1)	1 (<1)
四肢膿瘍	0	1 (<1)	0	0
菌血症	0	1 (<1)	0	0
胃腸炎	0	1 (<1)	0	0
肺膿瘍	0	0	1 (<1)	0
骨盤内炎症性疾患	0	0	0	1 (<1)
原発性異型肺炎	0	0	1 (<1)	0
術後創感染	0	0	1 (<1)	0
腎盂腎炎	0	0	1 (<1)	0
気管気管支炎	0	0	1 (<1)	0

表 11　重篤な有害事象（治療期間）（ITT）（続き）

器官別大分類 基本語	VI 25 群 (N=409)	FF/VI 50/25 群 (N=412)	FF/VI 100/25 群 (N=403)	FF/VI 200/25 群 (N=409)
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）	8 (2)	7 (2)	4 (<1)	11 (3)
肺扁平上皮癌、病期不明	0	1 (<1)	1 (<1)	1 (<1)
前立腺癌	0	1 (<1)	0	1 (<1)
小細胞肺癌、病期不明	0	1 (<1)	0	1 (<1)
甲状腺癌	0	0	0	2 (<1)
B 細胞性リンパ腫	1 (<1)	0	0	0
基底細胞癌	0	0	1 (<1)	0
膀胱癌	1 (<1)	0	0	0
膀胱新生物	0	0	1 (<1)	0
骨新生物	1 (<1)	0	0	0
乳癌	0	0	0	1 (<1)
気管支新生物	0	0	0	1 (<1)
喉頭癌	1 (<1)	0	0	0
白血病	0	0	0	1 (<1)
肺新生物	0	0	0	1 (<1)
肺の悪性新生物	1 (<1)	0	0	0
悪性黒色腫	0	0	0	1 (<1)
骨転移	0	0	1 (<1)	0
胃腸管転移	0	1 (<1)	0	0
転移性扁平上皮癌	1 (<1)	0	0	0
悪性新生物	1 (<1)	0	0	0
新生物再発	0	1 (<1)	0	0
神経内分泌腫瘍	0	1 (<1)	0	0
骨盤新生物	1 (<1)	0	0	0
下垂体の良性腫瘍	0	1 (<1)	0	0
腎癌	1 (<1)	0	0	0
腎細胞癌	0	0	0	1 (<1)
皮膚癌	0	1 (<1)	0	0
扁平上皮癌	0	1 (<1)	0	0
子宮平滑筋腫	0	0	1 (<1)	0
心臓障害	6 (1)	7 (2)	11 (3)	5 (1)
心房細動	1 (<1)	1 (<1)	2 (<1)	0
急性心筋梗塞	0	1 (<1)	2 (<1)	0
狭心症	1 (<1)	1 (<1)	0	0
徐脈	0	0	0	2 (<1)
心停止	0	1 (<1)	1 (<1)	0
心不全	1 (<1)	0	1 (<1)	0
心筋梗塞	0	1 (<1)	0	1 (<1)
上室性頻脈	2 (<1)	0	0	0
頻脈	0	0	2 (<1)	0
不安定狭心症	0	1 (<1)	0	0
心房粗動	0	0	0	1 (<1)
うっ血性心不全	0	0	1 (<1)	0
心筋症	0	1 (<1)	0	0
冠動脈疾患	0	1 (<1)	0	0
冠動脈狭窄	1 (<1)	0	0	0
心筋虚血	0	0	1 (<1)	0

表 11　重篤な有害事象（治療期間）（ITT）（続き）

器官別大分類 基本語	VI 25 群 (N=409)	FF/VI 50/25 群 (N=412)	FF/VI 100/25 群 (N=403)	FF/VI 200/25 群 (N=409)
頻脈性不整脈	0	0	0	1 (<1)
心室性頻脈	0	0	1 (<1)	0
胃腸障害	3 (<1)	9 (2)	1 (<1)	3 (<1)
腹部ヘルニア	0	1 (<1)	0	1 (<1)
腹痛	0	2 (<1)	0	0
便秘	0	2 (<1)	0	0
小腸閉塞	1 (<1)	1 (<1)	0	0
腹部癒着	0	1 (<1)	0	0
腸憩室	0	1 (<1)	0	0
十二指腸潰瘍	0	0	0	1 (<1)
胃潰瘍	0	0	0	1 (<1)
胃食道逆流性疾患	0	0	1 (<1)	0
イレウス	0	0	0	1 (<1)
鼠径ヘルニア	0	0	0	1 (<1)
腸閉塞	0	1 (<1)	0	0
腸管穿孔	0	1 (<1)	0	0
巨大結腸	1 (<1)	0	0	0
食道アカラシア	0	1 (<1)	0	0
食道狭窄	1 (<1)	0	0	0
急性膵炎	1 (<1)	0	0	0
傷害、中毒および処置合併症	4 (<1)	4 (<1)	4 (<1)	2 (<1)
股関節部骨折	1 (<1)	2 (<1)	0	0
寛骨臼骨折	1 (<1)	0	0	0
脳振盪	0	0	0	1 (<1)
挫傷	0	0	0	1 (<1)
転倒	0	0	1 (<1)	0
大腿骨骨折	0	0	0	1 (<1)
上腕骨骨折	0	0	1 (<1)	0
肉離れ	1 (<1)	0	0	0
骨盤骨折	0	0	1 (<1)	0
肋骨骨折	0	1 (<1)	0	0
交通事故	0	1 (<1)	0	0
脊椎圧迫骨折	0	0	1 (<1)	0
外傷性血腫	1 (<1)	0	0	0
神経系障害	4 (<1)	4 (<1)	3 (<1)	1 (<1)
脳血管発作	2 (<1)	1 (<1)	0	0
失神	0	1 (<1)	2 (<1)	0
脳虚血	0	1 (<1)	0	0
痙攣	1 (<1)	0	0	0
虚血性脳卒中	0	1 (<1)	0	0
失神寸前の状態	1 (<1)	0	0	0
くも膜下出血	0	0	1 (<1)	0
一過性脳虚血発作	0	0	0	1 (<1)

表 11　重篤な有害事象（治療期間）（ITT）（続き）

器官別大分類 基本語	VI 25 群 (N=409)	FF/VI 50/25 群 (N=412)	FF/VI 100/25 群 (N=403)	FF/VI 200/25 群 (N=409)
血管障害	4 (<1)	0	1 (<1)	3 (<1)
大動脈瘤	0	0	0	1 (<1)
動脈硬化症	1 (<1)	0	0	0
循環虚脱	0	0	0	1 (<1)
深部静脈血栓症	0	0	0	1 (<1)
出血	0	0	1 (<1)	0
不安定血圧	1 (<1)	0	0	0
末梢動脈閉塞性疾患	1 (<1)	0	0	0
血栓性静脈炎	1 (<1)	0	0	0
肝胆道系障害	2 (<1)	1 (<1)	4 (<1)	0
胆石症	1 (<1)	1 (<1)	2 (<1)	0
胆嚢炎	1 (<1)	0	1 (<1)	0
急性胆嚢炎	0	0	1 (<1)	0
一般・全身障害および投与部位の状態	2 (<1)	1 (<1)	2 (<1)	1 (<1)
非心臓性胸痛	2 (<1)	1 (<1)	0	0
胸痛	0	0	1 (<1)	1 (<1)
疲労	0	0	1 (<1)	0
筋骨格系および結合組織障害	3 (<1)	1 (<1)	1 (<1)	1 (<1)
関節痛	1 (<1)	0	1 (<1)	0
筋骨格系胸痛	2 (<1)	0	0	0
関節障害	0	0	0	1 (<1)
変形性関節症	0	1 (<1)	0	0
腎および尿路障害	1 (<1)	1 (<1)	1 (<1)	1 (<1)
急性腎不全	1 (<1)	0	1 (<1)	0
尿管結石	0	0	0	1 (<1)
血尿	0	0	0	1 (<1)
膀胱ポリープ	0	1 (<1)	0	0
血液およびリンパ系障害	1 (<1)	0	2 (<1)	0
貧血	1 (<1)	0	2 (<1)	0
代謝および栄養障害	1 (<1)	0	1 (<1)	1 (<1)
低ナトリウム血症	1 (<1)	0	1 (<1)	0
痛風	0	0	0	1 (<1)
内分泌障害	0	0	1 (<1)	1 (<1)
甲状腺機能亢進症	0	0	1 (<1)	1 (<1)
臨床検査	0	0	2 (<1)	0
血圧上昇	0	0	1 (<1)	0
心電図異常	0	0	1 (<1)	0
精神障害	0	0	1 (<1)	1 (<1)
大うつ病	0	0	1 (<1)	1 (<1)
自殺念慮	0	0	1 (<1)	0
生殖系および乳房障害	2 (<1)	0	0	0
良性前立腺肥大症	1 (<1)	0	0	0
子宮頚部上皮異形成	1 (<1)	0	0	0
皮膚および皮下組織障害	0	0	2 (<1)	0
血管浮腫	0	0	1 (<1)	0
蕁麻疹	0	0	1 (<1)	0

表 11　　重篤な有害事象（治療期間）（ITT）（続き）

器官別大分類 基本語	VI 25 群 (N=409)	FF/VI 50/25 群 (N=412)	FF/VI 100/25 群 (N=403)	FF/VI 200/25 群 (N=409)
耳および迷路障害	0	1 (<1)	0	0
回転性めまい	0	1 (<1)	0	0
眼障害	0	0	0	1 (<1)
眼出血	0	0	0	1 (<1)
免疫系障害	0	1 (<1)	0	0
アナフィラキシーショック	0	1 (<1)	0	0

MedDRA/J Ver. 14.1
Source: HZC102970 CSR Table 7.16

治験薬投与中止または治験中止に至った有害事象

治療期間中あるいは後観察期間中に治験薬投与中止または治験中止に至った有害事象を表12に示す。治療期間中あるいは後観察期間中において、慢性閉塞性肺疾患（基本語）のため治験を中止した被験者がもっとも多く、VI 25 μg 群および FF/VI 100/25 μg では治験中止に至った有害事象のうち約 3 分の 1 を占めた。他の治験中止に至った有害事象の発現頻度はいずれの群でも 0～1%未満であった。

表 12　治験薬投与中止または治験中止に至った有害事象
（治療期間または後観察期間）（ITT）

器官別大分類 基本語	VI 25 群 (N=409)	FF/VI 50/25 群 (N=412)	FF/VI 100/25 群 (N=403)	FF/VI 200/25 群 (N=409)
有害事象発現例数 (%)	25 (6)	30 (7)	36 (9)	32 (8)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	12 (3)	12 (3)	17 (4)	8 (2)
慢性閉塞性肺疾患	8 (2)	8 (2)	12 (3)	4 (<1)
呼吸困難	3 (<1)	2 (<1)	3 (<1)	2 (<1)
咳嗽	1 (<1)	0	0	1 (<1)
鼻閉	0	0	1 (<1)	0
胸水	1 (<1)	0	0	0
誤嚥性肺炎	0	0	1 (<1)	0
気胸	0	1 (<1)	0	0
肺胞内嚢胞	0	1 (<1)	0	0
肺水腫	0	0	0	1 (<1)
呼吸不全	0	1 (<1)	0	0
声帯肥厚	0	1 (<1)	0	0
心臓障害	2 (<1)	7 (2)	8 (2)	5 (1)
心房細動	0	1 (<1)	3 (<1)	0
急性心筋梗塞	0	1 (<1)	1 (<1)	0
心停止	0	1 (<1)	1 (<1)	0
心筋梗塞	0	2 (<1)	0	0
不整脈	0	0	0	1 (<1)
上室性不整脈	0	0	0	1 (<1)
心房粗動	0	0	0	1 (<1)
第一度房室ブロック	0	0	0	1 (<1)
二束ブロック	0	1 (<1)	0	0
左脚ブロック	0	1 (<1)	0	0
右脚ブロック	0	0	1 (<1)	0
心筋症	0	1 (<1)	0	0
心肺不全	1 (<1)	0	0	0
動悸	0	0	1 (<1)	0
頻脈	1 (<1)	0	0	0
心室性期外収縮	0	0	0	1 (<1)
心室性頻脈	0	0	1 (<1)	0
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	6 (1)	3 (<1)	3 (<1)	9 (2)
肺扁平上皮癌、病期不明	0	1 (<1)	1 (<1)	1 (<1)
前立腺癌	0	0	1 (<1)	2 (<1)
小細胞肺癌、病期不明	0	1 (<1)	0	1 (<1)
B 細胞性リンパ腫	1 (<1)	0	0	0
B 細胞性リンパ腫第４期	1 (<1)	0	0	0
基底細胞癌	0	0	1 (<1)	0
乳癌	0	0	0	1 (<1)
気管支新生物	0	0	0	1 (<1)
喉頭癌	1 (<1)	0	0	0
肺新生物	0	0	0	1 (<1)
肺の悪性新生物	1 (<1)	0	0	0
骨転移	0	0	1 (<1)	0
胃腸管転移	0	1 (<1)	0	0

表 12　治験薬投与中止または治験中止に至った有害事象
（治療期間または後観察期間）（ITT）（続き）

器官別大分類 基本語	VI 25 群 (N=409)	FF/VI 50/25 群 (N=412)	FF/VI 100/25 群 (N=403)	FF/VI 200/25 群 (N=409)
転移性扁平上皮癌	1 (<1)	0	0	0
悪性新生物	1 (<1)	0	0	0
神経内分泌腫瘍	0	1 (<1)	0	0
腎癌	1 (<1)	0	0	0
腎細胞癌	0	0	0	1 (<1)
甲状腺癌	0	0	0	1 (<1)
感染症および寄生虫症	4 (<1)	1 (<1)	9 (2)	6 (1)
肺炎	2 (<1)	0	3 (<1)	2 (<1)
口腔カンジダ症	0	1 (<1)	1 (<1)	2 (<1)
カンジダ症	0	0	1 (<1)	0
インフルエンザ	0	0	1 (<1)	0
下気道感染	1 (<1)	0	0	0
肺膿瘍	0	0	1 (<1)	0
マイコバクテリウム・アビウムコンプレックス感染	1 (<1)	0	0	0
中咽頭カンジダ症	0	0	1 (<1)	0
敗血症	0	0	1 (<1)	0
気管気管支炎	0	0	1 (<1)	0
結核	0	0	0	1 (<1)
尿路感染	0	0	0	1 (<1)
尿路性敗血症	0	0	1 (<1)	0
神経系障害	3 (<1)	2 (<1)	3 (<1)	0
頭痛	1 (<1)	1 (<1)	0	0
脳血管発作	1 (<1)	0	0	0
注意力障害	0	1 (<1)	0	0
浮動性めまい	0	0	1 (<1)	0
反射減弱	0	1 (<1)	0	0
錯感覚	0	0	1 (<1)	0
くも膜下出血	0	0	1 (<1)	0
振戦	1 (<1)	0	0	0
胃腸障害	1 (<1)	1 (<1)	0	4 (<1)
便秘	0	1 (<1)	0	0
嚥下障害	0	0	0	1 (<1)
消化器痛	0	0	0	1 (<1)
イレウス	0	0	0	1 (<1)
口唇水疱	0	0	0	1 (<1)
巨大結腸	1 (<1)	0	0	0
悪心	0	0	0	1 (<1)
精神障害	1 (<1)	2 (<1)	1 (<1)	1 (<1)
うつ病	0	0	0	1 (<1)
錯覚	0	1 (<1)	0	0
不眠症	0	1 (<1)	0	0
大うつ病	0	0	1 (<1)	0
落ち着きのなさ	1 (<1)	0	0	0
自殺念慮	0	0	1 (<1)	0

表 12　治験薬投与中止または治験中止に至った有害事象
（治療期間または後観察期間）（ITT）（続き）

器官別大分類 基本語	VI 25 群 (N=409)	FF/VI 50/25 群 (N=412)	FF/VI 100/25 群 (N=403)	FF/VI 200/25 群 (N=409)
一般・全身障害および投与部位の状態	2 (<1)	1 (<1)	0	1 (<1)
胸痛	0	0	0	1 (<1)
薬効欠如	1 (<1)	0	0	0
疲労	0	1 (<1)	0	0
倦怠感	1 (<1)	0	0	0
肝胆道系障害	0	0	2 (<1)	0
胆石症	0	0	2 (<1)	0
傷害、中毒および処置合併症	0	1 (<1)	1 (<1)	0
股関節部骨折	0	1 (<1)	0	0
脊椎圧迫骨折	0	0	1 (<1)	0
臨床検査	0	1 (<1)	1 (<1)	0
血中ブドウ糖異常	0	0	1 (<1)	0
体重増加	0	1 (<1)	0	0
皮膚および皮下組織障害	1 (<1)	0	1 (<1)	0
紅斑	0	0	1 (<1)	0
顔面腫脹	1 (<1)	0	0	0
眼障害	0	0	0	1 (<1)
加齢黄斑変性	0	0	0	1 (<1)
血管障害	1 (<1)	0	0	0
高血圧	1 (<1)	0	0	0

MedDRA/J Ver. 14.1
Source: HZC102970 CSR Table 7.21

臨床検査値およびバイタルサインの評価

血液学的検査値、血液生化学検査値、肝機能検査値あるいはバイタルサイン（脈拍数、収縮期／拡張期血圧）に FF/VI 投与による影響は認められなかった。

口腔咽頭検査

理学的検査に基づいたカンジダ症の徴候がみられた被験者の割合は治験中のいずれの時点でも低く（いずれの群でも 13%以下）、VI 25 µg 群と比べて FF/VI 群で高かった。

注目すべき有害事象

注目すべき有害事象として局所ステロイド作用（口腔カンジダ症および発声障害など）に分類された有害事象の発現頻度がもっとも高く、その発現頻度は VI 25 µg 群［56 例（14%）］と比べて FF/VI 群［64～77 例（16～19%）］のほうが高かった。一方で、これらの作用に用量依存性はみられなかった。

心血管系作用および肺炎を除く下気道感染に分類された有害事象が報告された被験者数は、FF/VI 群と VI 25 µg 群の比較では、同程度であった。心血管事象は VI 25 µg 群の被験者の 14%で報告されたのに対し、FF/VI 群の被験者では 11～13%であった。FF/VI 群で高血圧、頻脈、動悸またはその他の不整脈に発現頻度の増加は認められなかった。

肺炎は、吸入ステロイド薬を含むレジメンを使用した場合にCOPD患者で過去に観察されており、肺炎関連のeCRFページで報告することとした。いずれの群でも発現頻度は低かったが、VI群と比較してFF/VI群ではおよそ2倍であった（FF/VI 50/25 μg群：19例21件、FF/VI 100/25 μg群：27例33件、FF/VI 200/25 μg群：23例25件、VI 25 μg群：12例13件）。注目すべき有害事象としての肺炎のうち81～100%について胸部X線検査を規定時間内に実施し、中央機関でも再評価を行った。治療期間中の注目すべき有害事象としての肺炎のうち重篤な有害事象に該当する事象は、大半が規定時間内に撮影した胸部X線像を中央機関でも評価することにより裏付けられ、それらが利用できない場合は報告（症例の叙述）に基づき裏付けられた。その内訳はVI 25 μg群で2/6件（33%）、FF/VI 50/25 μg群で7/11件（64%）、FF/VI 100/25 μg群で12/18件（67%）、FF/VI 200/25 μgでは6/9件（67%）であった。一方、重篤な有害事象と判断された慢性閉塞性肺疾患において、規定時間内に実施した胸部X線検査および／またはCTスキャン結果の検討、あるいは報告（症例の叙述）を確認すると、浸潤は、得られた胸部X線検査および／またはCTスキャンの19%以下で認められた。胸部X線検査および／またはCTスキャンはVI 25 μg群の25/32件で得られ、そのうち浸潤は1件（4%）で確認された。FF/VI 50/25 μg群では、27/30件で得られ、いずれも浸潤はみられなかった。FF/VI 100/25 μg群では31/34件で得られ、そのうち6件（19%）が浸潤を示した。FF/VI 200/25 μg群では24/25件で得られ、そのうち3件（13%）が浸潤を示した。

FF/VI 100/25 μg群で治療期間中に死亡に至った肺炎が1例に発現した。また、VI 25 μg群で後観察期間中に死亡に至った肺炎が1例に発現した。いずれも治験責任（分担）医師により治験薬と関連なしと判断されており、X線検査で浸潤が確認された。

全体で、治療期間中の骨折はVI 25 μg群で6例（1%）、FF/VI 50/25 μg群で6例（1%）、FF/VI 100/25 μg群で12例（3%）、FF/VI 200/25 μg群で4例（<1%）に発現した。非外傷性の骨折はわずかであったため（VI 25 μg群で2例、FF/VI 50/25 μg群で1例、FF/VI 100/25 μg群で4例、FF/VI 200/25 μg群で3例）、ステロイド薬の作用を示唆する骨折について結論を導くことは困難であった。

結論：

FF/VI 50/25 μg、100/25 μgまたは200/25 μgの1日1回朝投与は、52週間にわたって中等度および重度の増悪の年間発現頻度をVIと比較して統計学的に有意に減少させた。FF/VI 100/25 μg群または200/25 μg群では、その他の増悪評価（最初の中等度または重度の増悪までの時間、全身性／経口ステロイド薬が必要となる増悪の年間発現頻度、複数の中等度および重度の増悪までの時間、すべての増悪の年間発現頻度）でも同様の結果がみられた。FF/VI 50/25 μg群は、最初の中等度または重度の増悪までの時間および全身性／経口ステロイド薬を必要とする増悪の年間発現頻度では統計学的有意性を達成できなかった。いずれの用量のFF/VI群でも、投与52週目に肺機能評価項目であるFEV_1トラフ値にVI 25 μg群と同程度のわずかな変化が認められた（24～34 mL）。その他の有効性のベネフィットは、FF/VI投与によるCOPD症状の改善（COPD症状による夜間覚醒の回数、救済薬サルブタモール吸入エアゾール剤使用回数の平均値、および呼吸困難スコアにより定義）であった。本治験では、25 μgの固定用量のLABAと併用したFF 100 μgおよびFF 200 μgの有効性が

COPD 患者で確認された。ステロイド薬の副作用として知られている肺炎およびカンジダ症の発現頻度の増加がみられた。

報告書の日付：

[redacted]年[redacted]月

HZC102970 試験　症例の叙述

重篤な有害事象

本項に記載した重篤な有害事象に関する叙述と、他項における安全性に関する表との間に軽微な相違が認められる場合がある。この相違は、二つのデータベース（すなわち、本項の叙述については安全性データベース、他項の安全性に関する表については臨床試験データベース）に異なる目的で収集されたデータを基にそれぞれ作成されているためであり、また、データが収集された時期も異なるためである。ただし、これらに本質的に重要な相違は含まれず、重篤な有害事象の全体的な臨床上の意義や理解に影響を及ぼすものではないとみなす。

治験薬と関連があると判断された重篤な有害事象について簡単に叙述する。

治験実施計画書番号	HZC102970
治験責任医師番号	064892
被験者番号	116356
治験割付けコード	11608
安全性データベース管理番号	Z0003978A
投与群	VI
重篤な有害事象	肺炎

71 歳の男性被験者は COPD を対象とした盲検試験に組み入れられた。被験者は、前観察期治療の吸入 FP/SALM を 2010 年 2 月 23 日から 2010 年 3 月 23 日まで連日投与し、吸入治験薬を 2010 年 3 月 23 日から連日投与した。

事象発現時に罹患していた疾患は COPD が含まれた。併用薬にはアスピリンおよびエノキサパリンが含まれた。

2010 年 4 月 16 日（前観察期 FP/SALM を 28 日間投与後、治験薬開始 24 日後）、グレード 3 または重度の肺炎が発現した。被験者は入院した。呼吸困難増悪および右胸部不快感の発現も認めた。咳嗽増加、喀痰増加、喀痰変色あるいは発熱は認められなかった。胸部 X 線撮影の結果、前回の検査以後新たに右上肺野小結節性陰影を認め、感染または粘液栓塞の疑いと診断された。可能性のある感染症は、結核、*mycobacterium avium intracellularae* による真菌感染などであるが、治験責任医師は「喀痰培養は実施せず。臨床チームは *mycobacterium* および真菌感染の可能性はないと考えた。」と報告した。臨床チームは結核とは考えなかった。胸部 CT スキャンからは肺塞栓の徴候は認められなかった。右肺上葉内の新たな気腔疾患および重度の気腫性変化（線維症および右尖部内側の 7 mm（不変）の肺結節に関連する可能性のある末梢の微細結節形成を伴う）が確認された。2010 年 4 月 20 日の検査結果は、酸素飽和度 96.6%（正常範囲 95～99）、白血球数 $8.9\times10^3/\mu l$（正常範囲 4.8～10.8）および pO_2 82 mmHg（80～90）であった。モキシフロキサシン塩酸塩、サルブタモール硫酸塩、臭化イプラトロピウム、酸素およびパラセタモールによる治療が行われた。治験薬投与は 2010 年 5 月 6 日に中止され、治験から脱落した。事象は 2010 年 5 月 7 日に回復した。治験責任医師は、肺炎が治験薬に起因する合理的可能性があり、FP/SALM に起因する合理的可能性はないと判断した。

関連する検査：

胸部 X 線－前回の検査以後に新規の右上肺野小結節性陰影を認め、感染または粘液栓塞が疑われた。可能性のある感染症には、結核、*mycobacterium avium intracellularae* による真菌感染などがある。胸部 CT スキャンが推奨される。臨床チームは結核とは考えなかった。好酸性喀痰検査または皮膚テストは行われなかった。CT スキャンの結果からは、肺塞栓、右肺上葉内の新規気腔疾患、線維症および右尖部内側の 7 mm の肺結節（不変）に関連する可能性のある末梢の微細結節形成を伴う重症気腫性変化の徴候は認められなかった。6～12 ヵ月以内の追跡検査が推奨された。

治験責任医師の記述：

2010 年 4 月 20 日、呼吸困難増悪および右胸部不快感発現の 5 日後に被験者を緊急治療室で診察。咳嗽増加、喀痰増加、喀痰変色あるいは発熱は認められなかった。胸部 X 線で右上肺野に感染または粘液栓塞を疑わせる影を認める。胸部 CT から気腔疾患が明らかになった。入院し、モキシフロキサシン塩酸塩 400 mg 経口投与を開始、サルブタモール＋イプラトロピウムのネブライザーによる投与を 3 時間ごとに行った。翌朝までに軽快しモキシフロキサシン塩酸塩を処方されて退院した。治験責任医師は、SAE はおそらく治験薬単剤に起因し、FP/SALM は関係なしと判断した。

2010 年 5 月 3 日に撮影した胸部 X 線で右上肺野に持続性の斑状浸潤が明らかになった。2010 年 6 月 7 日に CT スキャンを再度行い、続いて肺専門医の診察を受けた。肺の評価の結果、順調な回復と右上肺野の肺炎の瘢痕化を認めた。治験責任医師は、本 SAE に関する全来院記録と検査結果をレビューし、回復日は 5 月 7 日（早期中止来院日）で、臨床的にベースラインに回復したと判断した。

治験依頼者の見解：

肺炎は原疾患（COPD）に起因するものと考える。したがって、肺炎と本剤との関連性は「関連なし」に分類されると考える。

治験実施計画書番号	HZC102970
治験責任医師番号	075493
被験者番号	125539
治験割付けコード	16974
安全性データベース管理番号	Z0005674A
投与群	VI
重篤な有害事象	肺炎

72 歳の男性被験者は COPD を対象とした盲検試験に組み入れられた。被験者は、前観察期治療の吸入 FP/SALM を 2010 年 6 月 28 日から 2010 年 7 月 28 日まで連日投与し、吸入治験薬を 2010 年 7 月 28 日から連日投与した。

被験者は無作為割付けされ、VI を 25 µg 1 日 1 回投与した。

事象発現時に罹患していた疾患には、COPD があった。併用薬にはプレドニゾロンおよびオメプラゾールが含まれた。

2010 年 9 月 13 日（治験薬開始 47 日後、前観察期 FP/SALM 開始 77 日後）、グレード 2 または中等度の肺炎が発現した。被験者は急性呼吸困難で入院した。2010 年 9 月 13 日に撮影した胸部 X 線の結果、左肺浸潤影を認めた。2010 年 9 月 13 日の関連する検査結果は、赤血球沈降速度 1 時間値 108（正常範囲 1～30）および好中球 90.8%（正常範囲 42～75）であった。アモキシシリン+クラブラン酸カリウムおよびセフトリアキソンによる治療が行われた。治験薬投与は 2011 年 10 月 11 日に中止され、治験から脱落した。事象は 2010 年 9 月 24 日に回復した。治験責任医師は、肺炎が治験薬および FP/SALM に起因する合理的可能性があり、また気道感染を起こす吸入ステロイド薬に起因する可能性もあると判断した。

診断：

2010 年 9 月 13 日に実施した胸部 X 線で左肺浸潤影を確認した。

治験責任医師の記述：

患者は急性呼吸困難で 2010 年 9 月 13 日に入院した。胸部 X 線で肺炎を示唆する浸潤影を認めた。抗生物質治療を開始したが肺炎の原因は不明。吸入ステロイド薬は気道感染の原因（あるいは原因の一つ）の可能性があるとされており、治験薬との関係を明らかにするのは困難であった。

治験依頼者の見解：

肺炎は原疾患（COPD）に起因するものと考える。したがって、肺炎と本剤との関連性は「関連なし」に分類されると考える。

治験実施計画書番号	HZC102970
治験責任医師番号	065156
被験者番号	115610
治験割付けコード	10308
安全性データベース管理番号	Z0006293A
投与群	FF+ VI
重篤な有害事象	不安定狭心症

70 歳の男性被験者は COPD を対象とした盲検試験に組み入れられた。被験者は前観察期治療の吸入 FP/SALM1 日 2 回を 2010 年 9 月 14 日から 2010 年 10 月 13 日まで連日投与し、吸入治験薬を 2010 年 10 月 14 日から連日投与した。

被験者は無作為割付けされ、FF/VI 50/25 µg 1 日 1 回の投与を受けた。

被験者の既往歴には心筋梗塞が含まれた。事象発現時に罹患していた疾患には、狭心症、大動脈狭窄、冠動脈疾患および高脂血症が含まれた。

2010 年 10 月 24 日（治験薬開始 10 日後、前観察期 FP/SALM 開始 40 日後）、グレード 2 または中等度の不安定狭心症が発現した。被験者は左前胸部から左肩への胸痛が 3～4 時間発現したため救急治療部を受診し入院した。2010 年 10 月 24 日の関連する検査結果は、クロール 92 mmol/L（正常範囲 98～107）、ナトリウム 129 mmol/L（正常範囲 136～145）およびトロポニン 0.01 ng/mL（基準値低値 0.0）であった。ニトログリセリン、ヘパリンおよびメトプロロールによる治療が行われた。心カテーテル検査およびストレス試験を勧めたが被験者はこれを拒否し、さらにエプチフィバチド治療も拒否した。治験薬投与は 2010 年 10 月 24 日に中断された。事象は 2010 年 10 月 25 日に回復し、被験者は退院した。治験薬投与は 2010 年 11 月 2 日に再開された。治験責任医師は、不安定狭心症が治験薬および FP/SALM に起因する合理的な可能性があると判断した。

診断：

2010 年 10 月 24 日：クレアチンキナーゼ 79 U/L、CK-MB- 3.1 ng/mL、CK Index - 3.92

2010 年 10 月 24 日：心電図　上室性期外収縮を時折伴い、心室期外収縮を時折伴う洞調律、陳旧性下壁心筋梗塞の可能性。2010 年 6 月 22 日との比較－急性の有意な変化なし。

治験責任医師の記述：

2010 年 10 月 24 日に左前胸部から左肩への胸痛が 3～4 時間発現したため緊急治療室を受診。胸痛は安静時に始まった。被験者に胸痛の既往はあったが、今回の発症は「感じが違う」と説明した。ニトログリセリンスプレーを 3 噴霧後、痛みは緊急治療室にて軽快した。緊急治療室で測定した心電図では急性の有意な変化は認められず、また病院で繰り返し測定した心電図も同様であった。緊急治療室で測定した心筋酵素は正常値で、また繰り返し測定した一連の心筋酵素も同様であった。継続的な遠隔測定とモニタリングのために入院。ヘパリン開始。心カテーテル検査およびストレス試験を勧めたが拒否、さらにエプチフィバチド治療も拒否した。2010 年 10 月 25 日の時点では狭心症は認められず同日退院。

治験依頼者の見解：

交絡因子として被験者の既往歴が挙げられることから、不安定狭心症と本剤との関連性は「関連なし」に分類されると考える。

治験実施計画書番号	HZC102970
治験責任医師番号	065558
被験者番号	115960
治験割付けコード	10177
安全性データベース管理番号	Z0004184A
投与群	FF+ VI
重篤な有害事象	肺炎

58 歳の男性被験者は COPD を対象とした盲検試験に組み入れられた。被験者は前観察期治療の吸入 FP/SALM を 2010 年 4 月 6 日から 2010 年 5 月 5 日まで連日投与し、吸入治験薬を 2010 年 5 月 5 日から連日投与した。

被験者は FF/VI 50/25 μg を 1 日 1 回投与した。

被験者は 1 日 2 箱を 40 年間にわたり喫煙してきた現喫煙者で、塗装工として働いたが仕事中塗装用マスクは使用せず。併用薬にはエノキサパリン、グアイフェネシン、臭化イプラトロピウム＋アルブテロール硫酸塩、モルヒネ、ヒドロコドンおよびケトロラクトロメタモールが含まれた。

2010 年 5 月 6 日（前観察期治療 FP/SALM を 28 日間投与後、治験薬開始 1 日後）、グレード 3 または重度の肺炎が発現した。2010 年 5 月 6 日夕方の最初の症状は、呼吸困難、発熱、悪寒および咳嗽などであった。2010 年 5 月 10 日、増悪の可能性のため来院したが、訪問時に左肩痛および発現時間が短い胸骨下痛を訴えたとのこと。被験者は入院した。胸部 X 線撮影の結果、市中肺炎の可能性のある左上葉の浸潤を認めた。室内気における酸素飽和度は 90%。2010 年 5 月 10 日の検査は、WBC $25.7\times10^3/\mu L$（正常範囲 4～10）。最高体温：101.2 F（正常 98.6）。レボフロキサシン、セフトリアキソン、セフジニル、リネゾリド、コハク酸メチルプレドニゾロン ナトリウム、プレドニゾロンおよび酸素による治療が行われた。治験薬はそのまま継続。事象は軽快した（日付不明）。最終診断はメチシリン耐性 *Staphylococcus aureus* 感染に続発した市中肺炎とされ、2010 年 5 月 14 日に退院した。二次診断はいくつかの増悪要素を伴う COPD であった。2010 年 5 月 19 日来院時の胸部 X 線から左上葉肺炎が回復しつつあり、WBC は $26.7\times10^3/\mu L$（正常範囲 4～10）であった。治験責任医師は「COPD に関する直近の有害事象は 2010 年 2 月 15 日。被験者によると、肺炎の既往なし、最近の呼吸器感染なし、旅行も最近しておらず、入院前に病気の人に接触した記憶もないとのこと。被験者は Visit 2 の前日、屋外で仕事中に軽度の呼吸困難および喘鳴のような症状があったと訴えたが、治験分担医師は同来院時に『左側の強制呼気に伴うわずかな呼気喘鳴』と記載。」2010 年 7 月 15 日の CT スキャンからは、関連する胸膜の影を伴う、左尖部内の融合性の影を認め、これは炎症の緩徐な治癒過程に一致した。事象は 2010 年 8 月 17 日に回復した。治験責任医師は、肺炎が治験薬にも起因する合理的可能性があると判断した。治験責任医師は「重篤な有害事象と治験薬との関連性なしという可能性は排除できない。したがって関連性ありとする合理的可能性がある」と述べた。

治験責任医師の記述：

被験者によると、呼吸困難、発熱、悪寒および咳嗽の症状が 2010 年 5 月 6 日の夕方始まったとのこと。2010 年 5 月 10 日、増悪の可能性のため来院。訪問時に左肩痛および発現時間が短い胸骨下痛についても訴えたとのこと。治験責任医師が被験者を診察し胸部 X 線を確認した結果、市中肺炎の可能性が認められた。被験者は同日入院し、必要な抗生物質静注療法、ネブライザー療法、酸素療法および培養を行った。室内気における酸素飽和度は 90%であった。本報告時には被験者は治験薬を投与中であった。最終診断はメチシリン耐性 *Staphylococcus aureus* 感染に続発した市中肺炎とされ、2010 年 5 月 14 日に退院した。二次診断はいくつかの増悪要素を伴う COPD であった。入院期間中、被験者は盲検下の治験薬服用を継続した。2010 年 5 月 19 日に被験者来院：胸部 X 線では左上葉肺炎が回復しつつあり、WBC 26.7 であった。被験者によると、肺炎の既往なし、最近の呼吸器感染なし、旅行も最近しておらず、入院前に病気の人に接触した記憶もないとのこと。Visit 2（2010 年 5 月 5 日）の WBC は 9.4（正常 3.8～10.8）であった。被験者は Visit 2 の前日、屋外で仕事中に軽度の呼吸困難および喘鳴があったと訴えたが、治験分担医師は同来院時に「左側の強制呼気に伴うわずかな呼気喘鳴」と記載。2010 年 7 月 15 日の CT スキャンからは、関連する胸膜の影を伴う、左尖部内の融合性の影を認め、これは炎症の緩徐な治癒過程に一致した。

治験依頼者の見解：

肺炎は原疾患（COPD）に起因するものと考える。したがって、肺炎と本剤との関連性は「関連なし」に分類されると考える。

治験実施計画書番号	HZC102970
治験責任医師番号	064845
被験者番号	116614
治験割付けコード	11700
安全性データベース管理番号	Z0005911A
投与群	FF+ VI
重篤な有害事象	心房細動、心筋症

63 歳の男性被験者は COPD を対象とした盲検試験に組み入れられた。被験者は前観察期治療の吸入 FP/SALM を 2010 年 6 月 11 日から 2010 年 7 月 8 日まで連日投与し、吸入治験薬を 2010 年 7 月 8 日から連日投与した。

被験者は無作為割付けされ、FF/VI 50/25 µg 1 日 1 回の投与を受けた。

事象発現時に罹患していた疾患には、高コレステロール血症、高血圧および肥満があった。併用薬には、ロラタジン、グアイフェネシン、ジゴキシン、ブメタニド、ワルファリンナトリウムおよびメトプロロールが含まれた。

2010 年 9 月 30 日（治験薬開始 84 日後、前観察期 FP/SALM 開始 111 日後）、グレード 3 または重度の心房細動および心筋症が発現した。被験者は入院した。超音波ドップラーにて心房細動を認めた。レキスキャン心臓負荷試験にて心筋症および律動異常を認めた。胸部 CT 血管造影にて肺栓塞症ではない 4cm の胸部上行動脈瘤を認めた。ニトログリセリン、ジルチアゼム塩酸塩およびアスピリンによる治療が行われた。2010 年 9 月 29 日に治験薬の投与を中止し、治験も中止した。事象は軽快し（日付不明）、2010 年 10 月 5 日に退院した。治験責任医師は心房細動および心筋症が治験薬および FP/SALM に起因する合理的可能性があると判断した。

2010 年 12 月 9 日にクエリー応答への回答を介して取得した追跡情報：

治験責任医師は、心筋症の事象と治験薬とは関連性があり、また高血圧および肥満との関連性が強く疑われた。律動異常の本態は新たに発現した心房粗動であった。心房粗動に直接起因する合併症はなかった。

治験責任医師の記述：

2010 年 9 月 30 日の Visit 6 に被験者がクリニックに来院し、季節性アレルギーに対しロラタジンおよびグアイフェネシン＋デキストロメトルファンを 2010 年 9 月 15 日に使用開始したと報告。心拍数を何度も確認したが大変に不規則であった。心電図測定の結果、心房細動を認めた。治験責任医師は被験者を診察し、病院に移すべきと判断した。被験者は集中治療室に入院した。被験者はまだ入院中。集中治療室に入院し、超音波ドップラー検査（結果は心房細動）、レキスキャン心臓負荷試験（結果は心筋症および律動異常）、胸部 CT 血管造影検査（軽度慢性肺疾患および胸部上行動脈瘤）、胸部 X 線（結果は軽度慢性の肺の変化）を受けた。2010 年 10 月 5 日に退院し、その後の治療のためにかかりつけ医を受診した。

治験依頼者の見解：

交絡因子として被験者の既往歴が挙げられることから、心房細動、心筋症と本剤との関連性は「関連なし」に分類されると考える。

治験実施計画書番号	HZC102970
治験責任医師番号	065327
被験者番号	117802
治験割付けコード	10107
安全性データベース管理番号	Z0004332A
投与群	FF+ VI
重篤な有害事象	肺炎

60 歳の男性被験者は COPD を対象とした盲検試験に組み入れられた。被験者は前観察期治療の吸入 FP/SALM を 2010 年 2 月 4 日から 2010 年 3 月 4 日まで連日投与し、吸入治験薬を 2010 年 3 月 4 日から連日投与した。

被験者は無作為割付けされ、FF/VI 100/25 µg 1 日 1 回の投与を受けた。

被験者の既往歴は、再発性肺炎であった。

2010 年 5 月 21 日、（治験薬開始 78 日後、前観察期 FP/SALM 開始 28 日後）、中等度の肺炎が発現した。被験者は入院した。被験者は発熱および悪寒を発症しふるえがひどかった。2010 年 5 月 21 日の検査では、白血球数上昇 37200/uL（正常範囲 5000～10000/uL）を認めた。2010 年 5 月 21 日の胸部 X 線検査で左肺の後上葉に浸潤影を認めた。エノキサパリン、レボフロキサシン、オメプラゾール、デキストロース、パラセタモール、サルブタモール/イプラトロピウム、塩酸オンダンセトロン、塩酸プロメタゾン、塩酸トラゾドン、ペルコセット、モルヒネ、ニコチン、塩化トリベンゾトリキナセンカリウム、生理食塩水点鼻 0.65%および肺炎球菌ワクチン（GSK 製ではない）による治療が行われた。2010 年 5 月 21 日に治験薬投与を中断し 2010 年 5 月 26 日に再開した。事象は 2010 年 6 月 10 日に回復した。治験責任医師は、肺炎が FP/SALM および治験薬に起因する合理的可能性があると判断した。

治験責任医師の記述：

2010 年 3 月 4 日に被験者は無作為割付けされた。2010 年 5 月 21 日に発熱および悪寒のため緊急治療室を受診。コントロール不能なふるえが発現。検査実施。40000 前後の白血球数増加および発熱により入院。胸部 X 線検査で左肺上葉に肺炎を確認。被験者はまだ入院しており、抗生物質の静注を受けている。現時点では治験継続の予定。被験者は治験薬を所持しており毎日ダイアリーをつけている。入院期間中の 2010 年 5 月 21 日から 2010 年 5 月 26 日まで吸入治験薬の投与は中断された。被験者は治験薬の服用を退院後の 2010 年 5 月 26 日から再開した。被験者は治験から脱落した 2010 年 6 月 17 日まで毎日投与を継続した。治験から脱落したのは盲検が解除されたためである。

治験依頼者の見解：

肺炎は原疾患（再発性肺炎）に起因するものと考える。したがって、肺炎と本剤との関連性は「関連なし」に分類されると考える。

治験実施計画書番号	HZC102970
治験責任医師番号	065584
被験者番号	118902
治験割付けコード	10172
安全性データベース管理番号	Z0006159A
投与群	FF+ VI
重篤な有害事象	慢性閉塞性肺疾患

60 歳の女性被験者は COPD を対象とした盲検試験に組み入れられた。被験者は前観察期治療の吸入 FP/SALM を 2010 年 4 月 5 日から 2010 年 5 月 1 日まで連日投与し、次いで吸入治験薬を 2010 年 5 月 1 日から連日投与した。

被験者は無作為割付けされ、FF/VI 100/25 µg 1 日 1 回投与した。

肺炎の既往あり。事象発現時に罹患していた疾患には、アレルギー性鼻炎および橋本病（甲状腺機能低下症）があった。併用薬には季節性インフルエンザワクチンが含まれていた。

2010 年 10 月 13 日、（治験薬開始 164 日後、前観察期 FP/SALM 開始 190 日後）、グレード 2 または中等度の COPD の増悪が発現した。2010 年 10 月 13、14 日には呼吸困難増悪および咳嗽も発現した。緊急治療室（ER）受診時の酸素飽和度は 88～90 台とのこと。被験者は入院した。2010 年 10 月 14 日の胸部 X 線検査では肺炎／心肺疾患は認められなかった。酸素飽和度は 80 台と低値であった。2010 年 10 月 14 日の好酸球は 4.8%（正常範囲 0～4）で pCO_2 は 22 mmol/L（正常範囲 24～36）であった。2010 年 10 月 14 日の心電図では急性の所見は認められなかった。レボフロキサシン、プレドニゾロン、ドキシサイクリン、コハク酸メチルプレドニゾロン ナトリウム、アジスロマイシンおよび酸素による治療が行われた。治験薬投与は中断され、治験から脱落した。事象は 2010 年 10 月 26 日に回復した。治験責任医師は、COPD の増悪が治験薬および FP/SALM に起因する合理的可能性があると判断した。

2010 年 12 月 10 日に取得した追跡情報：

2010 年 11 月 18 日に治験薬投与を中止。治験責任医師は「治験薬と COPD の増悪が関連する可能性を排除できなかった」と報告した。

治験責任医師の記述：

2010 年 10 月 13 日および 2010 年 10 月 14 日に呼吸困難増悪および咳嗽を発症。2010 年 10 月 14 日に救急診療部を受診し、内科棟に入院した。胸部 X 線写真では肺炎は認められなかった。酸素飽和度は 80 台と低値であった。重篤な有害事象の重症度は中等度。事象と治験薬の関連性は否定できない。転帰：軽快。

治験依頼者の見解：

COPD の増悪は原疾患（肺炎）に起因するものと考える。したがって、COPD と本剤との関連性は「関連なし」に分類されると考える。

治験実施計画書番号	HZC102970
治験責任医師番号	064868
被験者番号	119306
治験割付けコード	10101
安全性データベース管理番号	Z0007478A
投与群	FF+ VI
重篤な有害事象	慢性閉塞性肺疾患

49 歳の女性被験者は COPD を対象とした盲検試験に組み入れられた。被験者は前観察期治療の吸入 FP/SALM を 2010 年 2 月 2 日から 2010 年 3 月 2 日まで連日投与し、次いで吸入治験薬を 2010 年 3 月 2 日から連日投与した。

被験者は FF/VI 100/25 µg 1 日 1 回投与群に無作為割付け投与された。

既往には不安症、喫煙また季節性アレルギーが含まれる。

2011 年 1 月 14 日、（治験薬開始 318 日後、前観察期 FP/SALM 開始 346 日後）、グレード 3 または重度の COPD の増悪を発現した。被験者によるとほこりっぽい仕事環境にいるとのこと。2011 年 1 月 14 日に咳嗽が始まり、2011 年 1 月 15 日に呼吸困難増悪、湿性咳嗽および軽度の発熱が発現し、ドキシサイクリンの投与を開始した。2011 年 1 月 16 日、症状が顕著になり緊急治療室を受診した。被験者は入院した。胸部 X 線は正常であった。さらにコハク酸メチルプレドニゾロン ナトリウム、プレドニゾロンおよびドキシサイクリンによる治療が行われた。治験薬投与を 1 日中断した（後日治験から脱落した）。事象は 2011 年 1 月 18 日に回復した。治験責任医師は COPD の増悪が治験薬および FP/SALM に起因する合理的可能性があると判断した。

2011 年 1 月 24 日に治験責任医師から取得した追跡情報：

治験薬は中断しなかった。入院中、被験者は病院で処方された FP/SALM ではなく治験薬である FP/SALM を服用した。

2011 年 2 月 2 日に取得した追跡情報：

治験責任医師は、増悪の原因が治験薬ではないと 100%の確信が持てなかった。他に原因があると考えられるが確信は持てなかったからである。

2011 年 2 月 10 日に治験責任医師から取得した追跡情報：

治験責任医師は「薬剤が事象の原因とは信じなかったが 100%確実に無関係とはいえないので、重篤な有害事象の書式の『おそらく関連性あり』にチェックを入れた」と述べた。

2011 年 6 月 7 日に取得した追跡情報：

入院の初日に治験薬を 1 日休薬、翌日以後は再開した。

治験責任医師の記述：

被験者には季節性アレルギーがあり、仕事で色々な場所に移動し、周辺がほこりっぽいである環境などの状況であった。1 月 14 日に咳嗽などが始まる。呼吸困難増悪および湿性咳嗽、軽度の発熱が発現した。1 月 15 日にドキシサイクリン 100 mg 1 日 2 回開始した。1 月 16 日には症状が顕著になり緊急治療室を受診し COPD の増悪で入院した。被験者の夫は同時期に似た症状で気管支炎と診断されていた。患者は喫煙を継続。1 日にたばこ 1/2～1 箱。入院中 FP/SALM を処方されたが被験者は治験薬の FP/SALM を服用した。

治験依頼者の見解：

COPD の増悪は原疾患（不安症、喫煙、季節性アレルギー）に起因するものと考える。したがって、COPD と本剤との関連性は「関連なし」に分類されると考える。

治験実施計画書番号	HZC102970
治験責任医師番号	077305
被験者番号	119412
治験割付けコード	11719
安全性データベース管理番号	Z0005724A
投与群	FF+ VI
重篤な有害事象	大葉性肺炎

69 歳の男性被験者は COPD を対象とした盲検試験に組み入れられた。被験者は前観察期治療の吸入 FP/SALM を 2010 年 6 月 28 日から 2010 年 7 月 26 日まで連日投与し、吸入治験薬を 2010 年 7 月 26 日から連日投与した。

被験者は FF/VI 100/25 µg 1 日 1 回投与群に無作為割付け投与された。

被験者には肺炎の既往あり。

2010 年 9 月 15 日、（治験薬開始 51 日後、前観察期 FP/SALM 開始 79 日後）、グレード 2 または中等度の中葉肺炎が発現し入院した。また悪寒を伴う発熱も発現した。胸部 X 線撮影の結果、右中葉肺炎と診断された。喀痰培養からは病原性の細菌は検出されなかった。血液培養陰性。2010 年 9 月 15 日の関連する検査結果は、WBC 数 19.7×103（正常範囲 4～11）、リンパ球 4.6%（正常範囲 15～50）、クレアチニン 1.8 mg/dL（正常範囲 0.5～1.4）、血中尿素窒素 24 mg/dL（正常範囲 6.0～22.0）であった。硫酸サルブタモール、セフトリアキソン ナトリウム、臭化イプラトロピウム（ネブライザー）、コハク酸メチルプレドニゾロン ナトリウム、塩酸モキシフロキサシンの静注およびパラセタモールによる治療が行われた。治験薬投与は継続された。経口塩酸モキシフロキサシンの 5 日分を処方され 2010 年 9 月 17 日に退院した。事象は 2010 年 9 月 22 日に回復した。治験責任医師は、入院を要した中葉肺炎が治験薬および FP/SALM に起因する合理的可能性があると判断した。

治験責任医師の記述：

患者は、胸部 X 線で右中葉肺炎と判明し 2010 年 9 月 15 日に入院した。入院 6 時間前から悪寒を伴う 101 度までの発熱が始まった。ロセフィン静注 1 g 24 時間ごとおよびアベロックス静注 400 mg 24 時間ごとによる治療が行われ、36 時間以内に臨床的軽快を認めた。抗生物質治療開始から 18 時間で平熱に回復。喀痰培養では病原性細菌を検出しなかった。血液培養は陰性だった。2010 年 9 月 17 日に、臨床的および X 線検査で軽快を認め、治療を完了し、さらにアベロックス経口投与 400 mg 24 時間ごとを 5 日分処方され退院した。

治験依頼者の見解：

大葉性肺炎の増悪は原疾患（肺炎）に起因するものと考える。したがって、大葉性肺炎と本剤との関連性は「関連なし」に分類されると考える。

治験実施計画書番号	HZC102970
治験責任医師番号	080533
被験者番号	123262
治験割付けコード	13119
安全性データベース管理番号	Z0011728A
投与群	FF+ VI
重篤な有害事象	心房細動

70 歳の女性被験者は COPD を対象とした盲検試験に組み入れられた。被験者は前観察期治療の吸入 FP/SALM を 2010 年 8 月 18 日から 2010 年 9 月 15 日まで連日投与し、ついで吸入治験薬を 2010 年 9 月 15 日から 2011 年 9 月 12 日まで連日投与した。

被験者は FF/VI 100/25 µg 1 日 1 回投与群にに無作為割付け投与された。

特に関連する病歴なし。

2011 年 9 月 12 日、（治験薬開始 362 日後、前観察期 FP/SALM 開始 363 日後）、心拍数の亢進を伴うグレード 3 または重度の心房細動が発現した。被験者は絶対性頻脈性不整脈による心不全に起因する呼吸困難の軽度悪化を数ヵ月間経験していたが、2011 年 9 月 12 日からその程度が重症化した。被験者は入院した。バイタルサインの心拍数は 130～150（正常範囲 60～90）であった。重篤でない肺炎も発現した。治験薬投与を 2011 年 9 月 12 日に中断し（再開せず）、2011 年 9 月 13 日に治験からも脱落した。メトプロロールおよびセフトリアキソンによる治療が行われた。本報告時には事象は未回復であった。治験責任医師は心拍数の亢進を伴う心房細動が治験薬および FP/SALM に起因する合理的可能性があると判断した。

治験責任医師の記述：:
数ヵ月前から呼吸困難の悪化（軽度）を経験するが、2011 年 9 月 12 日より絶対性頻脈性不整脈による心不全に起因する重度の呼吸困難発現。主要診断は心房細動。

治験依頼者の見解：

COPD の 70 歳女性被験者が治験薬開始 362 日後に心房細動と重篤ではない肺炎を発現した。本剤の曝露期間および重篤ではない肺炎が併発したことを考慮し、心房細動と本剤との関連性は「関連なし」に分類されると考える。

治験実施計画書番号	HZC102970
治験責任医師番号	069681
被験者番号	124414
治験割付けコード	14851
安全性データベース管理番号	Z0007253A
投与群	FF+ VI
重篤な有害事象	慢性閉塞性肺疾患、肺炎

62 歳の男性被験者は COPD を対象とした盲検試験に組み入れられた。被験者は前観察期治療の吸入 FP/SALM を 2010 年 7 月 6 日から 2010 年 8 月 2 日まで連日投与し、次いで吸入治験薬を 2010 年 8 月 2 日から 2011 年 1 月 3 日まで連日投与した。

被験者は FF/VI 100/25 µg 1 日 1 回に無作為割付け投与された。

被験者にはインフルエンザワクチン接種の既往歴があった。事象発現時に罹患していた疾患には COPD の増悪が含まれた。

2010 年 12 月 24 日、（治験薬投与開始 144 日後、前観察期 FP/SALM 開始 171 日後）、グレード 3 または重度の両側性肺炎およびグレード 3 または重度の COPD の増悪が発現した。2010 年 12 月 24 日に呼吸困難および発熱が発現し、2010 年 12 月 29 日に呼吸困難のため予定外来院した。2010 年 12 月 29 日に撮影した胸部 X 線で肺炎を認め、プレドニゾロン、シプロフロキサシン、コトリモキサゾールおよびクラリスロマイシンによる治療が行われた。2011 年 1 月 3 日、発熱、頻呼吸、気分不良を伴い酸素飽和度は 89%であった。被験者は入院した。2011 年 1 月 3 日の検査結果は、体温 38.4℃（正常範囲 36～37）、CRP 167 mg/mL（正常範囲 10～不明）、血小板数 479×10^9/L（正常範囲 150～400）および WBC 数 22.2×10^9/L（正常範囲 4～10）であった。プレドニゾロン、シプロフロキサシン、コルチモキサゾールおよびクラリスロマイシンによる治療が行われた。2011 年 1 月 3 日に治験薬投与を中断し、治験からも脱落した。2011 年 1 月 8 日に退院した。2011 年 2 月 1 日に重篤な有害事象の COPD は完全に回復し、重篤な有害事象の肺炎は後遺症を残して回復した。治験責任医師は両側性肺炎および COPD の増悪が治験薬および FP/SALM に起因する合理的可能性があると判断した。

2011 年 2 月 14 日に入手した、事象が治験薬および治験参加に関連するとの報告に関する治験責任医師の根拠：

治験責任医師の説明：ステロイド（治験薬）使用のため被験者の防御が低下し、肺炎を起こす変化が起きた。

2011 年 10 月 6 日にクエリー応答を介して取得した追跡情報：

正常範囲外：bez 117、CRP 167、白血球数 22.2、血小板 479、アルカリフォスファターゼ 139、AST70、ALT117、乳酸脱水素酵素（LD）288。

治験責任医師の記述：

2010 年 12 月 29 日：呼吸困難による予定外来院あり。発熱。胸部 X 線撮影で肺炎判明、抗生物質を開始した。2011 年 1 月 3 日、発熱、気分不良、頻呼吸、飽和度 89%で入院した。症状発現日は 2010 年 12 月 24 日、退院は 2011 年 1 月 8 日だった。

治験依頼者の見解：

COPD の増悪と肺炎は原疾患（COPD）に起因するものと考える。したがって、COPD および肺炎と本剤との関連性は「関連なし」に分類されると考える。

治験実施計画書番号	HZC102970
治験責任医師番号	066158
被験者番号	116953
治験割付けコード	10125
安全性データベース管理番号	Z0007556A
投与群	FF+ VI
重篤な有害事象	慢性閉塞性肺疾患、脊椎圧迫骨折

63 歳の女性被験者は COPD を対象とした盲検試験に組み入れられた。被験者は前観察期治療の吸入 FP/SALM を 2010 年 2 月 16 日から 2010 年 3 月 19 日まで連日投与し、次いで吸入治験薬を 2010 年 3 月 19 日から 2010 年 12 月 23 日まで連日投与した。

被験者は FF/VI 100/25 µg 1 日 1 回に無作為割付け投与された。

事象発現時に罹患していた疾患は、COPD および骨粗鬆症があった。

2010 年 12 月 8 日、（治験薬開始 264 日後、前観察期の FP/SALM 開始 295 日後）、グレード 1 または軽度の COPD の増悪およびグレード 2 または中等度の脊椎圧迫骨折が発現した。第 7、第 9 胸椎の急性脊椎圧迫骨折および T6、T8 の慢性脊椎骨折で被験者は入院した。椎骨形成術施行。チオトロピウム、プレドニゾロンおよび FP/SALM による治療が行われた。事象は 2010 年 12 月 13 日に回復した。治験薬投与を 2010 年 12 月 23 日に中断し、治験からも離脱した。治験責任医師は、脊椎圧迫骨折が治験薬および FP/SALM に起因する合理的可能性があると判断した。COPD の増悪は治験薬および FP/SALM 投与と関連性なしとされた。

診断評価:

胸部 X 線撮影結果：心肺疾患なし。新規／進行した椎体圧迫骨折。

2011 年 2 月 01 日に入手した、圧迫骨折が治験薬に関連するとの報告に関する治験責任医師の根拠：ステロイド薬には骨粗鬆症性骨折誘発の可能性がある。

治験責任医師の記述：

第 7 と第 9 胸椎の急性脊椎圧迫骨折および T6 と T8 の慢性脊椎骨折で入院した（非外傷性）。椎骨形成術施行。費用のため患者はビスフォスフォネートに同意せず。骨粗鬆症の既往あり。また軽度の呼吸困難があり、COPD の増悪と思われた。FP/SALM およびスピリーバなどのステロイド薬漸減にて軽快した。

治験依頼者の見解：

COPD の増悪は原疾患（COPD）に起因するものと考える。また、脊椎圧迫骨折は既往歴に起因するものと考えられる。したがって、慢性塞性肺疾患および脊椎圧迫骨折と本剤との関連性は「関連なし」に分類されると考える。

治験実施計画書番号	HZC102970
治験責任医師番号	065128
被験者番号	117362
治験割付けコード	10309
安全性データベース管理番号	Z0009015A
投与群	FF+ VI
重篤な有害事象	慢性閉塞性肺疾患

73 歳の女性被験者は COPD を対象とした盲検試験に組み入れられた。被験者は前観察期治療の吸入 FP/SALM を 2010 年 9 月 14 日から 2010 年 10 月 14 日まで、次いで吸入治験薬を 2010 年 10 月 14 日から連日投与した。

被験者は FF/VI 200/25 µg 1 日 1 回に無作為割付け投与された。

事象発現時の病状には、COPD および喫煙が含まれた。

2011 年 4 月 5 日、（治験薬投与開始 173 日後、FP/SALM 開始 203 日後）、グレード 3 または重度の COPD の増悪が発現した。被験者は 2011 年 4 月 7 日に入院した。関連する症状には、低酸素症、湿性咳嗽および嗜眠があった。胸部 CT から右肺中葉および上葉に斑状のすりガラス陰影を、また左葉により小さく微細な陰影領域を認め、所見から肺気腫の中等度の変化を伴う急性の感染過程が疑われた。X 線から顕著な心血管系鬱血を伴う心拡大を認めたが、浮腫浸潤または浸出は認められなかった。レボフロキサシン、メチルプレドニゾロン、プレドニゾロン、コハク酸メチルプレドニゾロン ナトリウム、臭化イプラトロピウム＋アルブテロール硫酸塩、グアイフェネシン、チオトロピウムおよび酸素による治療が行われた。2011 年 4 月 8 日から 2011 年 4 月 15 日まで治験薬投与を中断した。2011 年 4 月 14 日に退院した。事象は 2011 年 4 月 15 日に回復した。治験責任医師は、COPD の増悪が治験薬および FP/SALM に起因する合理的可能性があると判断した。

2011 年 6 月 6 日にクエリー応答を介して取得した追跡情報：

治験責任医師は、効果不十分に起因する可能性があることから治験薬との関連性はあると述べた。

2011 年 7 月 18 日に取得した追跡情報：

肺炎の可能性は除外された。急性気管支炎は重篤とは判断されなかった。

治験責任医師の記述：

ダイアリーのつけ忘れについて私が何度か連絡を試みた後で被験者から電話連絡があった。被験者によると 2011 年 4 月 7 日から肺炎で入院していたとのこと。入院当初に比べると現在は調子がよいとのことであった。2011 年 4 月 14 日に退院した。現在、併用薬の詳細と胸部 X 線情報を入手するために病院記録をリクエストしている。それに従い重篤な有害事象情報を更新する予定である。低酸素症、湿性咳嗽、嗜眠の徴候と症状がある。病院から記録を入手し、それにしたがって重篤な有害事象を更新した。退院時の最終診断は COPD の増悪であった。

治験依頼者の見解：

COPD の増悪と肺炎は原疾患（COPD）に起因するものと考える。したがって、COPD および肺炎と本剤との関連性は「関連なし」に分類されると考える。

表HZC102970-1 すべての有害事象（治療期間）（ITT）

	すべての有害事象			
System Organ Class Preferred Term	VI 25群 (N=409)	FF/VI 50/25群 (N=412)	FF/VI 100/25群 (N=403)	FF/VI 200/25群 (N=409)
有害事象発現例数	294 (72%)	316 (77%)	320 (79%)	334 (82%)
感染症および寄生虫症	186 (45%)	203 (49%)	221 (55%)	240 (59%)
鼻咽頭炎	58 (14%)	54 (13%)	68 (17%)	82 (20%)
口腔カンジダ症	29 (7%)	39 (9%)	39 (10%)	40 (10%)
上気道感染	31 (8%)	37 (9%)	39 (10%)	36 (9%)
副鼻腔炎	19 (5%)	26 (6%)	20 (5%)	27 (7%)
気管支炎	22 (5%)	27 (7%)	17 (4%)	23 (6%)
肺炎	11 (3%)	18 (4%)	24 (6%)	19 (5%)
インフルエンザ	6 (1%)	18 (4%)	14 (3%)	18 (4%)
咽頭炎	12 (3%)	10 (2%)	10 (2%)	13 (3%)
鼻炎	12 (3%)	14 (3%)	5 (1%)	10 (2%)
下気道感染	14 (3%)	7 (2%)	12 (3%)	7 (2%)
尿路感染	8 (2%)	7 (2%)	10 (2%)	12 (3%)
中咽頭カンジダ症	3 (<1%)	15 (4%)	11 (3%)	5 (1%)
胃腸炎	2 (<1%)	7 (2%)	9 (2%)	4 (<1%)
膀胱炎	3 (<1%)	2 (<1%)	4 (<1%)	9 (2%)
蜂巣炎	4 (<1%)	1 (<1%)	5 (1%)	7 (2%)
帯状疱疹	2 (<1%)	4 (<1%)	6 (1%)	5 (1%)
中耳炎	4 (<1%)	2 (<1%)	7 (2%)	1 (<1%)
耳感染	3 (<1%)	2 (<1%)	4 (<1%)	4 (<1%)
急性副鼻腔炎	3 (<1%)	2 (<1%)	2 (<1%)	5 (1%)

n (%)
事象名: MedDRA/J Ver.14.1
評価期間：治療期間
Source: HZC102970 CSR Table 7.07
Population: Intent-to-Treat

表HZC102970-1 すべての有害事象（治療期間）（ITT）

	すべての有害事象			
System Organ Class Preferred Term	VI 25群 (N=409)	FF/VI 50/25群 (N=412)	FF/VI 100/25群 (N=403)	FF/VI 200/25群 (N=409)
歯膿瘍	2 (<1%)	1 (<1%)	6 (1%)	2 (<1%)
ウイルス性上気道感染	5 (1%)	1 (<1%)	2 (<1%)	3 (<1%)
喉頭炎	1 (<1%)	1 (<1%)	4 (<1%)	4 (<1%)
ウイルス感染	4 (<1%)	1 (<1%)	4 (<1%)	1 (<1%)
外耳炎	1 (<1%)	4 (<1%)	3 (<1%)	1 (<1%)
ウイルス性胃腸炎	0	0	1 (<1%)	6 (1%)
感染による慢性閉塞性気道疾患の増悪	0	2 (<1%)	2 (<1%)	3 (<1%)
カンジダ症	1 (<1%)	4 (<1%)	1 (<1%)	0
大葉性肺炎	0	1 (<1%)	2 (<1%)	3 (<1%)
外陰部腟カンジダ症	4 (<1%)	0	1 (<1%)	1 (<1%)
眼感染	1 (<1%)	2 (<1%)	1 (<1%)	1 (<1%)
口腔真菌感染	2 (<1%)	0	0	3 (<1%)
気道感染	1 (<1%)	1 (<1%)	1 (<1%)	2 (<1%)
歯感染	1 (<1%)	2 (<1%)	1 (<1%)	1 (<1%)
ウイルス性咽頭炎	1 (<1%)	0	1 (<1%)	3 (<1%)
憩室炎	2 (<1%)	1 (<1%)	1 (<1%)	0
単純ヘルペス	0	2 (<1%)	1 (<1%)	1 (<1%)
口腔ヘルペス	2 (<1%)	1 (<1%)	1 (<1%)	0
皮下組織膿瘍	0	2 (<1%)	0	2 (<1%)
足部白癬	1 (<1%)	0	2 (<1%)	1 (<1%)

n (%)
事象名: MedDRA/J Ver.14.1
評価期間：治療期間
Source: HZC102970 CSR Table 7.07
Population: Intent-to-Treat

[redacted]

表HZC102970-1 すべての有害事象（治療期間）（ITT）

	すべての有害事象			
System Organ Class Preferred Term	VI 25群 (N=409)	FF/VI 50/25群 (N=412)	FF/VI 100/25群 (N=403)	FF/VI 200/25群 (N=409)
扁桃炎	1 (<1%)	1 (<1%)	0	2 (<1%)
気管気管支炎	1 (<1%)	1 (<1%)	2 (<1%)	0
感染性下痢	1 (<1%)	1 (<1%)	1 (<1%)	0
限局性感染	1 (<1%)	0	0	2 (<1%)
爪真菌症	1 (<1%)	1 (<1%)	0	1 (<1%)
細菌性咽頭炎	1 (<1%)	0	1 (<1%)	1 (<1%)
腎盂腎炎	0	2 (<1%)	1 (<1%)	0
皮膚感染	3 (<1%)	0	0	0
四肢膿瘍	0	2 (<1%)	0	0
慢性副鼻腔炎	0	2 (<1%)	0	0
ウイルス性結膜炎	1 (<1%)	0	0	1 (<1%)
丹毒	1 (<1%)	0	0	1 (<1%)
毛包炎	0	1 (<1%)	1 (<1%)	0
真菌感染	0	0	1 (<1%)	1 (<1%)
せつ	0	1 (<1%)	1 (<1%)	0
ヘリコバクター性胃炎	0	1 (<1%)	1 (<1%)	0
ウイルス性喉頭炎	0	0	0	2 (<1%)
マイコバクテリウム・アビウムコンプレックス感染	1 (<1%)	0	0	1 (<1%)
レンサ球菌性咽頭炎	2 (<1%)	0	0	0
ウイルス性気道感染	1 (<1%)	0	0	1 (<1%)

n (%)
事象名: MedDRA/J Ver.14.1
評価期間：治療期間
Source: HZC102970 CSR Table 7.07
Population: Intent-to-Treat

[redacted]

表HZC102970-1 すべての有害事象（治療期間）（ITT）

	すべての有害事象			
System Organ Class Preferred Term	VI 25群 (N=409)	FF/VI 50/25群 (N=412)	FF/VI 100/25群 (N=403)	FF/VI 200/25群 (N=409)
細菌性上気道感染	1 (<1%)	1 (<1%)	0	0
細菌性腟炎	1 (<1%)	0	0	1 (<1%)
外陰腟真菌感染	0	1 (<1%)	1 (<1%)	0
創傷感染	1 (<1%)	0	1 (<1%)	0
膿瘍	0	0	0	1 (<1%)
頚部膿瘍	0	1 (<1%)	0	0
口腔膿瘍	0	0	0	1 (<1%)
肛門膿瘍	0	0	0	1 (<1%)
感染性関節炎	0	0	0	1 (<1%)
菌血症	0	1 (<1%)	0	0
細菌感染	0	0	1 (<1%)	0
感染性水疱	0	0	1 (<1%)	0
ボレリア感染	1 (<1%)	0	0	0
乳房膿瘍	0	1 (<1%)	0	0
細菌性気管支炎	1 (<1%)	0	0	0
ウイルス性気管支炎	0	0	1 (<1%)	0
子宮頚管炎	1 (<1%)	0	0	0
感染性結膜炎	1 (<1%)	0	0	0
クリプトコッカス症	0	0	0	1 (<1%)
涙嚢炎	0	1 (<1%)	0	0
歯瘭	0	0	0	1 (<1%)

n (%)
事象名: MedDRA/J Ver.14.1
評価期間：治療期間
Source: HZC102970 CSR Table 7.07
Population: Intent-to-Treat

表HZC102970-1 すべての有害事象（治療期間）（ITT）

	すべての有害事象			
System Organ Class Preferred Term	VI 25群 (N=409)	FF/VI 50/25群 (N=412)	FF/VI 100/25群 (N=403)	FF/VI 200/25群 (N=409)
感染性湿疹	0	0	1 (<1%)	0
感染性腸炎	0	1 (<1%)	0	0
ブドウ球菌性眼感染	1 (<1%)	0	0	0
真菌性食道炎	0	0	1 (<1%)	0
皮膚真菌感染	0	0	0	1 (<1%)
真菌性胃炎	0	0	1 (<1%)	0
ノロウイルス性胃腸炎	0	0	1 (<1%)	0
消化管感染	0	0	0	1 (<1%)
真菌性性器感染	0	1 (<1%)	0	0
歯肉膿瘍	0	0	1 (<1%)	0
歯肉感染	0	1 (<1%)	0	0
ヘルペスウイルス感染	0	0	0	1 (<1%)
眼帯状疱疹	0	1 (<1%)	0	0
膿痂疹	1 (<1%)	0	0	0
咬傷感染	0	0	1 (<1%)	0
腎感染	0	1 (<1%)	0	0
迷路炎	0	1 (<1%)	0	0
肺膿瘍	0	0	1 (<1%)	0
ノカルジア症	0	0	0	1 (<1%)
食道カンジダ症	1 (<1%)	0	0	0
急性中耳炎	0	0	0	1 (<1%)

n (%)
事象名: MedDRA/J Ver.14.1
評価期間：治療期間
Source: HZC102970 CSR Table 7.07
Population: Intent-to-Treat

[redacted]

表HZC102970-1 すべての有害事象（治療期間）（ITT）

	すべての有害事象			
System Organ Class Preferred Term	VI 25群 (N=409)	FF/VI 50/25群 (N=412)	FF/VI 100/25群 (N=403)	FF/VI 200/25群 (N=409)
乳頭腫ウイルス感染	0	0	0	1 (<1%)
爪囲炎	1 (<1%)	0	0	0
骨盤内炎症性疾患	0	0	0	1 (<1%)
クラミジア性肺炎	0	0	0	1 (<1%)
原発性異型肺炎	0	0	1 (<1%)	0
処置後感染	0	1 (<1%)	0	0
術後創感染	0	0	1 (<1%)	0
膿疱性皮疹	0	1 (<1%)	0	0
呼吸器モニリア症	0	0	1 (<1%)	0
ロッキー山紅斑熱	0	0	0	1 (<1%)
サルモネラ症	0	0	1 (<1%)	0
唾液腺炎	0	0	0	1 (<1%)
副鼻腔気管支炎	0	0	0	1 (<1%)
ブドウ球菌感染	0	0	1 (<1%)	0
股部白癬	0	0	1 (<1%)	0
ウイルス血症	0	0	1 (<1%)	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	106 (26%)	104 (25%)	102 (25%)	103 (25%)
慢性閉塞性肺疾患	25 (6%)	26 (6%)	30 (7%)	23 (6%)
口腔咽頭痛	18 (4%)	23 (6%)	17 (4%)	26 (6%)
咳嗽	20 (5%)	14 (3%)	15 (4%)	22 (5%)
呼吸困難	17 (4%)	12 (3%)	14 (3%)	11 (3%)

n (%)
事象名: MedDRA/J Ver.14.1
評価期間：治療期間
Source: HZC102970 CSR Table 7.07
Population: Intent-to-Treat

表HZC102970-1 すべての有害事象（治療期間）（ITT）

	すべての有害事象			
System Organ Class Preferred Term	VI 25群 (N=409)	FF/VI 50/25群 (N=412)	FF/VI 100/25群 (N=403)	FF/VI 200/25群 (N=409)
アレルギー性鼻炎	8 (2%)	9 (2%)	2 (<1%)	6 (1%)
鼻漏	7 (2%)	6 (1%)	5 (1%)	7 (2%)
発声障害	6 (1%)	4 (<1%)	6 (1%)	6 (1%)
鼻閉	8 (2%)	0	6 (1%)	6 (1%)
喘鳴	6 (1%)	4 (<1%)	2 (<1%)	1 (<1%)
副鼻腔うっ血	3 (<1%)	2 (<1%)	4 (<1%)	3 (<1%)
上気道咳症候群	2 (<1%)	2 (<1%)	5 (1%)	2 (<1%)
鼻出血	1 (<1%)	1 (<1%)	4 (<1%)	2 (<1%)
気道うっ血	3 (<1%)	3 (<1%)	0	2 (<1%)
咽喉刺激感	1 (<1%)	3 (<1%)	0	3 (<1%)
喀痰増加	2 (<1%)	0	2 (<1%)	2 (<1%)
喀血	2 (<1%)	0	1 (<1%)	2 (<1%)
胸膜痛	2 (<1%)	1 (<1%)	1 (<1%)	1 (<1%)
湿性咳嗽	0	4 (<1%)	1 (<1%)	0
低酸素症	1 (<1%)	1 (<1%)	2 (<1%)	0
気胸	0	2 (<1%)	1 (<1%)	1 (<1%)
呼吸不全	0	2 (<1%)	0	2 (<1%)
睡眠時無呼吸症候群	2 (<1%)	1 (<1%)	0	1 (<1%)
副鼻腔分泌過多	1 (<1%)	1 (<1%)	0	1 (<1%)
咽頭紅斑	1 (<1%)	1 (<1%)	1 (<1%)	0
血管運動性鼻炎	0	3 (<1%)	0	0

n (%)
事象名: MedDRA/J Ver.14.1
評価期間：治療期間
Source: HZC102970 CSR Table 7.07
Population: Intent-to-Treat

[redacted]

表HZC102970-1 すべての有害事象（治療期間）（ITT）

	すべての有害事象			
System Organ Class Preferred Term	VI 25群 (N=409)	FF/VI 50/25群 (N=412)	FF/VI 100/25群 (N=403)	FF/VI 200/25群 (N=409)
アレルギー性副鼻腔炎	0	0	1 (<1%)	1 (<1%)
無気肺	1 (<1%)	0	1 (<1%)	0
咽喉乾燥	0	0	0	2 (<1%)
上気道分泌増加	1 (<1%)	0	1 (<1%)	0
高粘稠性気管支分泌物	0	0	2 (<1%)	0
肺障害	0	1 (<1%)	1 (<1%)	0
鼻閉塞	1 (<1%)	0	0	1 (<1%)
口腔咽頭不快感	1 (<1%)	1 (<1%)	0	0
胸水	1 (<1%)	1 (<1%)	0	0
肺うっ血	1 (<1%)	1 (<1%)	0	0
肺水腫	0	0	1 (<1%)	1 (<1%)
季節性鼻炎	0	1 (<1%)	0	1 (<1%)
痰貯留	1 (<1%)	0	0	1 (<1%)
上気道うっ血	0	0	0	2 (<1%)
声帯嚢胞	1 (<1%)	1 (<1%)	0	0
急性呼吸不全	1 (<1%)	0	0	0
誤嚥	0	0	0	1 (<1%)
慢性気管支炎	0	0	1 (<1%)	0
気管支痙攣	1 (<1%)	0	0	0
慢性呼吸不全	1 (<1%)	0	0	0
労作性呼吸困難	0	0	1 (<1%)	0

n (%)
事象名: MedDRA/J Ver.14.1
評価期間：治療期間
Source: HZC102970 CSR Table 7.07
Population: Intent-to-Treat

表HZC102970-1 すべての有害事象（治療期間）（ITT）

	すべての有害事象			
System Organ Class Preferred Term	VI 25群 (N=409)	FF/VI 50/25群 (N=412)	FF/VI 100/25群 (N=403)	FF/VI 200/25群 (N=409)
気管支分泌増加	0	0	0	1 (<1%)
喉頭紅斑	0	0	1 (<1%)	0
鼻茸	0	1 (<1%)	0	0
鼻中隔弯曲	0	1 (<1%)	0	0
鼻甲介肥大	0	0	1 (<1%)	0
夜間呼吸困難	0	1 (<1%)	0	0
口腔咽頭水疱形成	0	1 (<1%)	0	0
口腔咽頭プラーク	0	1 (<1%)	0	0
咽頭浮腫	0	1 (<1%)	0	0
咽頭潰瘍	0	0	0	1 (<1%)
胸膜炎	0	0	0	1 (<1%)
肺臓炎	0	0	0	1 (<1%)
肺胞内嚢胞	0	1 (<1%)	0	0
肺高血圧症	0	0	1 (<1%)	0
肺腫瘤	0	0	1 (<1%)	0
呼吸窮迫	0	0	1 (<1%)	0
肥厚性鼻炎	0	0	1 (<1%)	0
くしゃみ	0	1 (<1%)	0	0
変色痰	0	0	1 (<1%)	0
上気道の炎症	0	1 (<1%)	0	0
声帯ポリープ	0	0	1 (<1%)	0

n (%)
事象名: MedDRA/J Ver.14.1
評価期間：治療期間
Source: HZC102970 CSR Table 7.07
Population: Intent-to-Treat

[redacted]

表HZC102970-1 すべての有害事象（治療期間）（ITT）

	すべての有害事象			
System Organ Class Preferred Term	VI 25群 (N=409)	FF/VI 50/25群 (N=412)	FF/VI 100/25群 (N=403)	FF/VI 200/25群 (N=409)
声帯肥厚	0	1 (<1%)	0	0
筋骨格系および結合組織障害	87 (21%)	78 (19%)	93 (23%)	86 (21%)
背部痛	23 (6%)	19 (5%)	30 (7%)	17 (4%)
関節痛	17 (4%)	6 (1%)	20 (5%)	13 (3%)
四肢痛	11 (3%)	10 (2%)	7 (2%)	11 (3%)
筋骨格痛	7 (2%)	6 (1%)	10 (2%)	10 (2%)
筋痙縮	7 (2%)	8 (2%)	5 (1%)	9 (2%)
筋骨格系胸痛	8 (2%)	5 (1%)	8 (2%)	8 (2%)
筋肉痛	6 (1%)	10 (2%)	6 (1%)	5 (1%)
頚部痛	7 (2%)	3 (<1%)	5 (1%)	3 (<1%)
変形性関節症	5 (1%)	8 (2%)	1 (<1%)	3 (<1%)
滑液包炎	5 (1%)	2 (<1%)	2 (<1%)	1 (<1%)
腱炎	4 (<1%)	1 (<1%)	4 (<1%)	0
筋骨格硬直	3 (<1%)	1 (<1%)	1 (<1%)	2 (<1%)
関節炎	1 (<1%)	0	3 (<1%)	1 (<1%)
肋軟骨炎	0	0	1 (<1%)	4 (<1%)
関節リウマチ	0	3 (<1%)	0	1 (<1%)
外骨腫	0	2 (<1%)	1 (<1%)	0
線維筋痛	1 (<1%)	1 (<1%)	1 (<1%)	0
側腹部痛	0	2 (<1%)	1 (<1%)	0
痛風性関節炎	1 (<1%)	0	0	2 (<1%)

n (%)
事象名: MedDRA/J Ver.14.1
評価期間：治療期間
Source: HZC102970 CSR Table 7.07
Population: Intent-to-Treat

表HZC102970-1 すべての有害事象（治療期間）（ITT）

	すべての有害事象			
System Organ Class Preferred Term	VI 25群 (N=409)	FF/VI 50/25群 (N=412)	FF/VI 100/25群 (N=403)	FF/VI 200/25群 (N=409)
筋力低下	1 (<1%)	0	1 (<1%)	1 (<1%)
骨減少症	0	1 (<1%)	1 (<1%)	1 (<1%)
骨粗鬆症	1 (<1%)	2 (<1%)	0	0
関節周囲炎	0	0	3 (<1%)	0
足底筋膜炎	2 (<1%)	1 (<1%)	0	0
重感	0	1 (<1%)	1 (<1%)	1 (<1%)
脊椎障害	1 (<1%)	0	1 (<1%)	1 (<1%)
変形性脊椎症	1 (<1%)	0	0	2 (<1%)
関節障害	0	1 (<1%)	0	1 (<1%)
骨痛	1 (<1%)	0	1 (<1%)	0
椎間板変性症	1 (<1%)	0	1 (<1%)	0
椎間板障害	0	0	2 (<1%)	0
関節腫脹	0	2 (<1%)	0	0
筋緊張	0	0	1 (<1%)	1 (<1%)
顎痛	1 (<1%)	1 (<1%)	0	0
弾発指	0	1 (<1%)	1 (<1%)	0
軟骨軟化症	1 (<1%)	0	0	0
尾骨痛	0	0	0	1 (<1%)
足変形	0	0	0	1 (<1%)
凧径部痛	1 (<1%)	0	0	0
脛骨内側過労性症候群	0	0	0	1 (<1%)

n (%)
事象名: MedDRA/J Ver.14.1
評価期間：治療期間
Source: HZC102970 CSR Table 7.07
Population: Intent-to-Treat

表HZC102970-1 すべての有害事象（治療期間）（ITT）

	すべての有害事象			
System Organ Class Preferred Term	VI 25群 (N=409)	FF/VI 50/25群 (N=412)	FF/VI 100/25群 (N=403)	FF/VI 200/25群 (N=409)
筋拘縮	0	1 (<1%)	0	0
筋骨格障害	0	0	0	1 (<1%)
骨炎	0	0	1 (<1%)	0
多発性関節炎	1 (<1%)	0	0	0
肩回旋筋腱板症候群	0	0	0	1 (<1%)
仙腸骨炎	0	0	0	1 (<1%)
側弯症	1 (<1%)	0	0	0
脊柱管狭窄症	0	0	1 (<1%)	0
滑液嚢腫	0	0	1 (<1%)	0
腱鞘炎	0	0	1 (<1%)	0
斜頚	0	0	1 (<1%)	0
胃腸障害	55 (13%)	64 (16%)	74 (18%)	69 (17%)
下痢	4 (<1%)	10 (2%)	14 (3%)	15 (4%)
悪心	11 (3%)	10 (2%)	11 (3%)	9 (2%)
便秘	6 (1%)	9 (2%)	6 (1%)	3 (<1%)
上腹部痛	5 (1%)	5 (1%)	9 (2%)	4 (<1%)
胃食道逆流性疾患	8 (2%)	6 (1%)	6 (1%)	3 (<1%)
嘔吐	3 (<1%)	4 (<1%)	7 (2%)	8 (2%)
胃炎	8 (2%)	4 (<1%)	4 (<1%)	5 (1%)
腹痛	3 (<1%)	6 (1%)	5 (1%)	3 (<1%)
消化不良	4 (<1%)	4 (<1%)	4 (<1%)	3 (<1%)

n (%)
事象名: MedDRA/J Ver.14.1
評価期間：治療期間
Source: HZC102970 CSR Table 7.07
Population: Intent-to-Treat

表HZC102970-1 すべての有害事象（治療期間）（ITT）

	すべての有害事象			
System Organ Class Preferred Term	VI 25群 (N=409)	FF/VI 50/25群 (N=412)	FF/VI 100/25群 (N=403)	FF/VI 200/25群 (N=409)
歯痛	5 (1%)	4 (<1%)	3 (<1%)	2 (<1%)
鼡径ヘルニア	1 (<1%)	1 (<1%)	3 (<1%)	2 (<1%)
口内乾燥	0	1 (<1%)	1 (<1%)	4 (<1%)
結腸ポリープ	2 (<1%)	2 (<1%)	0	0
嚥下障害	0	2 (<1%)	1 (<1%)	1 (<1%)
裂孔ヘルニア	1 (<1%)	1 (<1%)	0	2 (<1%)
口内炎	1 (<1%)	0	1 (<1%)	2 (<1%)
腹部不快感	1 (<1%)	0	0	2 (<1%)
アフタ性口内炎	0	1 (<1%)	1 (<1%)	1 (<1%)
大腸炎	1 (<1%)	0	1 (<1%)	1 (<1%)
憩室	1 (<1%)	1 (<1%)	0	1 (<1%)
腸憩室	0	1 (<1%)	1 (<1%)	1 (<1%)
鼓腸	0	1 (<1%)	0	2 (<1%)
胃潰瘍	2 (<1%)	0	0	1 (<1%)
舌痛	1 (<1%)	0	1 (<1%)	1 (<1%)
腹部膨満	0	1 (<1%)	1 (<1%)	0
腹部ヘルニア	0	1 (<1%)	0	1 (<1%)
裂肛	1 (<1%)	1 (<1%)	0	0
十二指腸潰瘍	0	0	1 (<1%)	1 (<1%)
小腸炎	0	1 (<1%)	0	1 (<1%)
食中毒	0	0	0	2 (<1%)

n (%)
事象名: MedDRA/J Ver.14.1
評価期間：治療期間
Source: HZC102970 CSR Table 7.07
Population: Intent-to-Treat

表HZC102970-1 すべての有害事象（治療期間）（ITT）

	すべての有害事象			
System Organ Class Preferred Term	VI 25群 (N=409)	FF/VI 50/25群 (N=412)	FF/VI 100/25群 (N=403)	FF/VI 200/25群 (N=409)
歯肉炎	0	0	1 (<1%)	1 (<1%)
口腔内潰瘍形成	0	1 (<1%)	1 (<1%)	0
食道炎	1 (<1%)	1 (<1%)	0	0
口腔内痛	0	0	1 (<1%)	1 (<1%)
直腸出血	1 (<1%)	0	0	1 (<1%)
小腸閉塞	1 (<1%)	1 (<1%)	0	0
歯の障害	0	0	1 (<1%)	1 (<1%)
腹部癒着	0	1 (<1%)	0	0
異常便	0	1 (<1%)	0	0
腹水	0	0	0	1 (<1%)
便習慣変化	0	0	1 (<1%)	0
口唇のひび割れ	0	0	1 (<1%)	0
口唇症	0	0	1 (<1%)	0
顕微鏡的大腸炎	0	0	1 (<1%)	0
潰瘍性大腸炎	0	1 (<1%)	0	0
クローン病	0	0	0	1 (<1%)
齲歯	0	0	1 (<1%)	0
心窩部不快感	0	1 (<1%)	0	0
おくび	0	1 (<1%)	0	0
変色便	0	1 (<1%)	0	0
胃障害	0	0	1 (<1%)	0

n (%)
事象名: MedDRA/J Ver.14.1
評価期間：治療期間
Source: HZC102970 CSR Table 7.07
Population: Intent-to-Treat

表HZC102970-1 すべての有害事象（治療期間）（ITT）

	すべての有害事象			
System Organ Class Preferred Term	VI 25群 (N=409)	FF/VI 50/25群 (N=412)	FF/VI 100/25群 (N=403)	FF/VI 200/25群 (N=409)
胃ポリープ	0	0	1 (<1%)	0
びらん性胃炎	0	0	1 (<1%)	0
胃腸の炎症	0	0	1 (<1%)	0
消化器痛	0	0	0	1 (<1%)
歯肉出血	0	0	1 (<1%)	0
痔核	0	1 (<1%)	0	0
口の感覚鈍麻	0	0	0	1 (<1%)
イレウス	0	0	0	1 (<1%)
胃排出不全	0	1 (<1%)	0	0
腸管腫瘤	0	1 (<1%)	0	0
腸閉塞	0	1 (<1%)	0	0
腸管穿孔	0	1 (<1%)	0	0
過敏性腸症候群	0	1 (<1%)	0	0
口唇水疱	0	0	0	1 (<1%)
口唇痛	1 (<1%)	0	0	0
口唇潰瘍	0	0	0	1 (<1%)
下部消化管出血	0	0	1 (<1%)	0
腰ヘルニア	0	1 (<1%)	0	0
巨大結腸	1 (<1%)	0	0	0
口腔嚢胞	0	1 (<1%)	0	0
胃閉塞	1 (<1%)	0	0	0

n (%)
事象名: MedDRA/J Ver.14.1
評価期間：治療期間
Source: HZC102970 CSR Table 7.07
Population: Intent-to-Treat

表HZC102970-1 すべての有害事象（治療期間）（ITT）

	すべての有害事象			
System Organ Class Preferred Term	VI 25群 (N=409)	FF/VI 50/25群 (N=412)	FF/VI 100/25群 (N=403)	FF/VI 200/25群 (N=409)
嚥下痛	0	1 (<1%)	0	0
食道アカラシア	0	1 (<1%)	0	0
食道食物嵌入	0	0	1 (<1%)	0
食道狭窄	1 (<1%)	0	0	0
排便痛	0	0	1 (<1%)	0
膵炎	1 (<1%)	0	0	0
急性膵炎	1 (<1%)	0	0	0
口の錯感覚	0	0	0	1 (<1%)
消化性潰瘍	1 (<1%)	0	0	0
歯周病	1 (<1%)	0	0	0
歯周炎	0	0	1 (<1%)	0
直腸炎	0	0	0	1 (<1%)
唾液腺痛	1 (<1%)	0	0	0
舌出血	0	1 (<1%)	0	0
舌浮腫	0	1 (<1%)	0	0
神経系障害	62 (15%)	57 (14%)	60 (15%)	59 (14%)
頭痛	30 (7%)	34 (8%)	32 (8%)	33 (8%)
浮動性めまい	11 (3%)	9 (2%)	7 (2%)	11 (3%)
坐骨神経痛	3 (<1%)	3 (<1%)	4 (<1%)	2 (<1%)
錯感覚	3 (<1%)	1 (<1%)	3 (<1%)	3 (<1%)
失神	1 (<1%)	4 (<1%)	4 (<1%)	1 (<1%)

n (%)
事象名: MedDRA/J Ver.14.1
評価期間：治療期間
Source: HZC102970 CSR Table 7.07
Population: Intent-to-Treat

表HZC102970-1 すべての有害事象（治療期間）（ITT）

	すべての有害事象			
System Organ Class Preferred Term	VI 25群 (N=409)	FF/VI 50/25群 (N=412)	FF/VI 100/25群 (N=403)	FF/VI 200/25群 (N=409)
副鼻腔炎に伴う頭痛	1 (<1%)	2 (<1%)	0	3 (<1%)
感覚鈍麻	2 (<1%)	1 (<1%)	1 (<1%)	1 (<1%)
片頭痛	0	4 (<1%)	1 (<1%)	0
手根管症候群	1 (<1%)	1 (<1%)	2 (<1%)	0
失神寸前の状態	3 (<1%)	1 (<1%)	0	0
振戦	2 (<1%)	1 (<1%)	0	1 (<1%)
脳血管発作	2 (<1%)	1 (<1%)	0	0
嗜眠	1 (<1%)	1 (<1%)	0	1 (<1%)
末梢性ニューロパチー	2 (<1%)	0	1 (<1%)	0
緊張性頭痛	2 (<1%)	0	0	1 (<1%)
一過性脳虚血発作	1 (<1%)	0	0	2 (<1%)
頚腕症候群	0	0	2 (<1%)	0
神経圧迫	0	0	1 (<1%)	1 (<1%)
下肢静止不能症候群	0	0	0	2 (<1%)
三叉神経痛	1 (<1%)	1 (<1%)	0	0
健忘	1 (<1%)	0	0	0
失声症	0	0	0	1 (<1%)
平衡障害	0	0	1 (<1%)	0
灼熱感	0	0	1 (<1%)	0
頚動脈閉塞	0	0	0	1 (<1%)
頚動脈狭窄	1 (<1%)	0	0	0

n (%)
事象名: MedDRA/J Ver.14.1
評価期間：治療期間
Source: HZC102970 CSR Table 7.07
Population: Intent-to-Treat

表HZC102970-1 すべての有害事象（治療期間）（ITT）

	すべての有害事象			
System Organ Class Preferred Term	VI 25群 (N=409)	FF/VI 50/25群 (N=412)	FF/VI 100/25群 (N=403)	FF/VI 200/25群 (N=409)
脳虚血	0	1 (<1%)	0	0
脳室拡張	0	0	1 (<1%)	0
頚髄神経根痛	0	0	1 (<1%)	0
痙攣	1 (<1%)	0	0	0
泣き	0	0	1 (<1%)	0
糖尿病性ニューロパチー	0	0	1 (<1%)	0
注意力障害	0	1 (<1%)	0	0
本態性振戦	1 (<1%)	0	0	0
顔面不全麻痺	1 (<1%)	0	0	0
反射減弱	0	1 (<1%)	0	0
頭蓋内動脈瘤	0	0	0	1 (<1%)
虚血性脳卒中	0	1 (<1%)	0	0
意識消失	1 (<1%)	0	0	0
感覚異常性大腿神経痛	1 (<1%)	0	0	0
不随意性筋収縮	0	0	0	1 (<1%)
神経炎	0	0	1 (<1%)	0
ヘルペス後神経痛	1 (<1%)	0	0	0
鎮静	0	0	1 (<1%)	0
傾眠	0	0	1 (<1%)	0
くも膜下出血	0	0	1 (<1%)	0
視野欠損	0	0	1 (<1%)	0

n (%)
事象名: MedDRA/J Ver.14.1
評価期間：治療期間
Source: HZC102970 CSR Table 7.07
Population: Intent-to-Treat

表HZC102970-1 すべての有害事象（治療期間）（ITT）

	すべての有害事象			
System Organ Class Preferred Term	VI 25群 (N=409)	FF/VI 50/25群 (N=412)	FF/VI 100/25群 (N=403)	FF/VI 200/25群 (N=409)
一般・全身障害および投与部位の状態	51 (12%)	40 (10%)	49 (12%)	42 (10%)
末梢性浮腫	16 (4%)	12 (3%)	12 (3%)	8 (2%)
発熱	5 (1%)	4 (<1%)	12 (3%)	12 (3%)
疲労	3 (<1%)	7 (2%)	10 (2%)	6 (1%)
非心臓性胸痛	6 (1%)	3 (<1%)	4 (<1%)	2 (<1%)
胸痛	4 (<1%)	1 (<1%)	4 (<1%)	4 (<1%)
疼痛	3 (<1%)	3 (<1%)	2 (<1%)	2 (<1%)
胸部不快感	3 (<1%)	1 (<1%)	1 (<1%)	1 (<1%)
インフルエンザ様疾患	1 (<1%)	2 (<1%)	3 (<1%)	0
無力症	2 (<1%)	0	2 (<1%)	1 (<1%)
嚢胞	1 (<1%)	0	0	4 (<1%)
浮腫	2 (<1%)	2 (<1%)	1 (<1%)	0
炎症	0	3 (<1%)	0	0
局所腫脹	0	1 (<1%)	1 (<1%)	1 (<1%)
悪寒	1 (<1%)	0	1 (<1%)	0
倦怠感	1 (<1%)	0	1 (<1%)	0
医薬品副作用	1 (<1%)	0	0	0
捻髪音	0	0	0	1 (<1%)
医療機器不具合	0	0	1 (<1%)	0
不快感	0	1 (<1%)	0	0
薬効欠如	1 (<1%)	0	0	0

n (%)
事象名: MedDRA/J Ver.14.1
評価期間：治療期間
Source: HZC102970 CSR Table 7.07
Population: Intent-to-Treat

表HZC102970-1 すべての有害事象（治療期間）（ITT）

	すべての有害事象			
System Organ Class Preferred Term	VI 25群 (N=409)	FF/VI 50/25群 (N=412)	FF/VI 100/25群 (N=403)	FF/VI 200/25群 (N=409)
薬剤離脱症候群	0	0	1 (<1%)	0
運動耐性低下	1 (<1%)	0	0	0
顔面浮腫	0	1 (<1%)	0	0
脂肪織増加	0	1 (<1%)	0	0
冷感	1 (<1%)	0	0	0
びくびく感	0	1 (<1%)	0	0
歩行障害	0	1 (<1%)	0	0
全身健康状態低下	0	0	0	1 (<1%)
注入部位静脈炎	0	0	1 (<1%)	0
注射部位紅斑	0	0	1 (<1%)	0
注射部位腫脹	0	0	1 (<1%)	0
小結節	1 (<1%)	0	0	0
ポリープ	1 (<1%)	0	0	0
製品の異味	0	0	0	1 (<1%)
乾燥症	1 (<1%)	0	0	0
傷害、中毒および処置合併症	29 (7%)	40 (10%)	43 (11%)	34 (8%)
肉離れ	3 (<1%)	7 (2%)	7 (2%)	8 (2%)
挫傷	3 (<1%)	5 (1%)	4 (<1%)	6 (1%)
転倒	2 (<1%)	1 (<1%)	5 (1%)	3 (<1%)
裂傷	2 (<1%)	3 (<1%)	1 (<1%)	3 (<1%)
処置による疼痛	0	3 (<1%)	3 (<1%)	1 (<1%)

n (%)
事象名: MedDRA/J Ver.14.1
評価期間：治療期間
Source: HZC102970 CSR Table 7.07
Population: Intent-to-Treat

[redacted]

表HZC102970-1 すべての有害事象（治療期間）（ITT）

	すべての有害事象			
System Organ Class Preferred Term	VI 25群 (N=409)	FF/VI 50/25群 (N=412)	FF/VI 100/25群 (N=403)	FF/VI 200/25群 (N=409)
骨格損傷	0	2 (<1%)	5 (1%)	0
節足動物咬傷	1 (<1%)	0	2 (<1%)	3 (<1%)
擦過傷	2 (<1%)	0	3 (<1%)	1 (<1%)
靱帯捻挫	3 (<1%)	2 (<1%)	0	1 (<1%)
肋骨骨折	0	1 (<1%)	4 (<1%)	1 (<1%)
創傷	2 (<1%)	2 (<1%)	1 (<1%)	1 (<1%)
足骨折	1 (<1%)	0	3 (<1%)	0
関節損傷	1 (<1%)	2 (<1%)	0	1 (<1%)
第２度熱傷	1 (<1%)	1 (<1%)	1 (<1%)	0
上顆炎	1 (<1%)	1 (<1%)	1 (<1%)	0
股関節部骨折	1 (<1%)	2 (<1%)	0	0
手首関節骨折	1 (<1%)	0	1 (<1%)	1 (<1%)
背部損傷	0	2 (<1%)	0	0
脳振盪	1 (<1%)	0	0	1 (<1%)
頭部損傷	0	0	1 (<1%)	1 (<1%)
四肢損傷	1 (<1%)	1 (<1%)	0	0
処置後合併症	0	1 (<1%)	0	1 (<1%)
軟部組織損傷	0	0	2 (<1%)	0
脊椎圧迫骨折	1 (<1%)	0	1 (<1%)	0
熱傷	0	1 (<1%)	0	1 (<1%)
偶発的過量投与	1 (<1%)	0	0	0

n (%)
事象名: MedDRA/J Ver.14.1
評価期間：治療期間
Source: HZC102970 CSR Table 7.07
Population: Intent-to-Treat

[redacted]

表HZC102970-1 すべての有害事象（治療期間）（ITT）

	すべての有害事象			
System Organ Class Preferred Term	VI 25群 (N=409)	FF/VI 50/25群 (N=412)	FF/VI 100/25群 (N=403)	FF/VI 200/25群 (N=409)
寛骨臼骨折	1 (<1%)	0	0	0
足関節部骨折	0	1 (<1%)	0	0
胸部損傷	0	1 (<1%)	0	0
鎖骨骨折	0	0	1 (<1%)	0
耳擦過傷	0	0	0	1 (<1%)
顔面損傷	0	1 (<1%)	0	0
大腿骨骨折	0	0	0	1 (<1%)
手骨折	0	0	0	1 (<1%)
上腕骨骨折	0	0	1 (<1%)	0
創部炎症	0	1 (<1%)	0	0
関節脱臼	0	1 (<1%)	0	0
靭帯断裂	0	0	1 (<1%)	0
半月板障害	0	0	0	1 (<1%)
筋断裂	1 (<1%)	0	0	0
膝蓋骨骨折	0	1 (<1%)	0	0
骨盤骨折	0	0	1 (<1%)	0
眼窩周囲血腫	0	0	1 (<1%)	0
処置後便秘	0	0	1 (<1%)	0
術後創合併症	1 (<1%)	0	0	0
処置後局所反応	0	1 (<1%)	0	0
橈骨骨折	0	1 (<1%)	0	0

n (%)
事象名: MedDRA/J Ver.14.1
評価期間：治療期間
Source: HZC102970 CSR Table 7.07
Population: Intent-to-Treat

[redacted]

表HZC102970-1 すべての有害事象（治療期間）（ITT）

	すべての有害事象			
System Organ Class Preferred Term	VI 25群 (N=409)	FF/VI 50/25群 (N=412)	FF/VI 100/25群 (N=403)	FF/VI 200/25群 (N=409)
交通事故	0	1 (<1%)	0	0
肩甲骨骨折	1 (<1%)	0	0	0
腱断裂	0	0	0	1 (<1%)
胸椎骨折	0	1 (<1%)	0	0
歯牙破折	0	1 (<1%)	0	0
歯牙損傷	0	0	1 (<1%)	0
外傷性血腫	1 (<1%)	0	0	0
外傷性肺損傷	0	0	0	1 (<1%)
創し開	0	0	1 (<1%)	0
皮膚および皮下組織障害	28 (7%)	32 (8%)	31 (8%)	21 (5%)
発疹	4 (<1%)	10 (2%)	4 (<1%)	2 (<1%)
湿疹	5 (1%)	5 (1%)	4 (<1%)	1 (<1%)
そう痒症	4 (<1%)	5 (1%)	5 (1%)	1 (<1%)
皮膚炎	2 (<1%)	1 (<1%)	0	3 (<1%)
接触性皮膚炎	3 (<1%)	0	1 (<1%)	2 (<1%)
多汗症	1 (<1%)	2 (<1%)	2 (<1%)	0
皮膚病変	0	2 (<1%)	2 (<1%)	1 (<1%)
蕁麻疹	1 (<1%)	1 (<1%)	2 (<1%)	1 (<1%)
皮膚潰瘍	0	1 (<1%)	1 (<1%)	2 (<1%)
アレルギー性皮膚炎	0	0	1 (<1%)	2 (<1%)
皮膚乾燥	0	1 (<1%)	2 (<1%)	0

n (%)
事象名: MedDRA/J Ver.14.1
評価期間：治療期間
Source: HZC102970 CSR Table 7.07
Population: Intent-to-Treat

表HZC102970-1 すべての有害事象（治療期間）（ITT）

	すべての有害事象			
System Organ Class Preferred Term	VI 25群 (N=409)	FF/VI 50/25群 (N=412)	FF/VI 100/25群 (N=403)	FF/VI 200/25群 (N=409)
皮膚剥脱	2 (<1%)	1 (<1%)	0	0
皮膚嚢腫	0	2 (<1%)	0	0
斑状出血	0	1 (<1%)	0	1 (<1%)
紅斑	1 (<1%)	0	1 (<1%)	0
全身性そう痒症	1 (<1%)	0	0	1 (<1%)
乾癬	1 (<1%)	1 (<1%)	0	0
皮下気腫	0	1 (<1%)	1 (<1%)	0
皮下結節	0	0	1 (<1%)	1 (<1%)
顔面腫脹	1 (<1%)	0	0	1 (<1%)
脱毛症	1 (<1%)	0	0	0
円形脱毛症	0	1 (<1%)	0	0
血管浮腫	0	0	1 (<1%)	0
皮膚症	1 (<1%)	0	0	0
発汗障害	0	0	0	1 (<1%)
雀卵斑	0	0	0	1 (<1%)
嵌入爪	1 (<1%)	0	0	0
神経皮膚炎	0	1 (<1%)	0	0
寝汗	0	0	0	1 (<1%)
爪破損	0	0	1 (<1%)	0
前癌性皮膚病変	0	0	1 (<1%)	0
紅斑性皮疹	0	1 (<1%)	0	0

n (%)
事象名: MedDRA/J Ver.14.1
評価期間：治療期間
Source: HZC102970 CSR Table 7.07
Population: Intent-to-Treat

[redacted]

表HZC102970-1 すべての有害事象（治療期間）（ITT）

	すべての有害事象			
System Organ Class Preferred Term	VI 25群 (N=409)	FF/VI 50/25群 (N=412)	FF/VI 100/25群 (N=403)	FF/VI 200/25群 (N=409)
そう痒性皮疹	0	0	0	1 (<1%)
瘢痕	0	1 (<1%)	0	0
脂腺障害	0	0	1 (<1%)	0
脂漏性皮膚炎	0	1 (<1%)	0	0
ひび・あかぎれ	0	0	1 (<1%)	0
皮膚障害	0	1 (<1%)	0	0
うっ滞性皮膚炎	1 (<1%)	0	0	0
臨床検査	29 (7%)	27 (7%)	24 (6%)	28 (7%)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	5 (1%)	4 (<1%)	2 (<1%)	1 (<1%)
血圧上昇	2 (<1%)	2 (<1%)	4 (<1%)	4 (<1%)
体重減少	0	0	2 (<1%)	4 (<1%)
体重増加	1 (<1%)	3 (<1%)	0	2 (<1%)
血中クレアチニン増加	2 (<1%)	1 (<1%)	1 (<1%)	1 (<1%)
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	2 (<1%)	1 (<1%)	0	2 (<1%)
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	1 (<1%)	1 (<1%)	1 (<1%)	1 (<1%)
血中カリウム増加	0	4 (<1%)	0	0
心電図T波逆転	1 (<1%)	1 (<1%)	0	2 (<1%)
心電図異常	1 (<1%)	1 (<1%)	2 (<1%)	0
白血球数増加	1 (<1%)	2 (<1%)	1 (<1%)	0

n (%)
事象名: MedDRA/J Ver.14.1
評価期間：治療期間
Source: HZC102970 CSR Table 7.07
Population: Intent-to-Treat

[redacted]

表HZC102970-1 すべての有害事象（治療期間）（ITT）

	すべての有害事象			
System Organ Class Preferred Term	VI 25群 (N=409)	FF/VI 50/25群 (N=412)	FF/VI 100/25群 (N=403)	FF/VI 200/25群 (N=409)
心拍数増加	1 (<1%)	1 (<1%)	0	1 (<1%)
肝酵素上昇	0	0	2 (<1%)	1 (<1%)
前立腺特異性抗原増加	1 (<1%)	0	2 (<1%)	0
血中ブドウ糖増加	0	1 (<1%)	0	1 (<1%)
血中カリウム減少	1 (<1%)	1 (<1%)	0	0
血中尿素増加	2 (<1%)	0	0	0
血中尿酸増加	1 (<1%)	1 (<1%)	0	0
二酸化炭素減少	0	1 (<1%)	1 (<1%)	0
心電図異常Ｔ波	1 (<1%)	0	0	1 (<1%)
心電図Ｔ波振幅減少	2 (<1%)	0	0	0
好酸球数増加	0	0	1 (<1%)	1 (<1%)
ヘマトクリット増加	0	1 (<1%)	0	1 (<1%)
ヘモグロビン増加	0	1 (<1%)	0	1 (<1%)
好中球数増加	0	1 (<1%)	1 (<1%)	0
酸素飽和度低下	0	0	2 (<1%)	0
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1 (<1%)	0	0	0
血中コレステロール増加	1 (<1%)	0	0	0
血中ブドウ糖異常	0	0	1 (<1%)	0
血中ブドウ糖減少	0	1 (<1%)	0	0
拡張期血圧上昇	0	1 (<1%)	0	0

n (%)
事象名: MedDRA/J Ver.14.1
評価期間：治療期間
Source: HZC102970 CSR Table 7.07
Population: Intent-to-Treat

表HZC102970-1 すべての有害事象（治療期間）（ITT）

	すべての有害事象			
System Organ Class Preferred Term	VI 25群 (N=409)	FF/VI 50/25群 (N=412)	FF/VI 100/25群 (N=403)	FF/VI 200/25群 (N=409)
血中甲状腺刺激ホルモン異常	1 (<1%)	0	0	0
尿中血陽性	0	1 (<1%)	0	0
体温上昇	1 (<1%)	0	0	0
胸部Ｘ線異常	0	0	1 (<1%)	0
胸部コンピュータ断層撮影異常	0	1 (<1%)	0	0
白血球百分率数異常	1 (<1%)	0	0	0
心電図ＰＲ短縮	1 (<1%)	0	0	0
心電図Ｑ波	0	1 (<1%)	0	0
心電図ＱＴ間隔異常	0	0	1 (<1%)	0
心電図再分極異常	0	1 (<1%)	0	0
上部消化管内視鏡検査	1 (<1%)	0	0	0
上部消化管内視鏡検査異常	0	0	0	1 (<1%)
胃内ｐＨ低下	0	0	0	1 (<1%)
肝酵素異常	0	0	0	1 (<1%)
肝機能検査異常	1 (<1%)	0	0	0
低比重リポ蛋白増加	1 (<1%)	0	0	0
便潜血	0	0	0	1 (<1%)
血小板数減少	0	0	1 (<1%)	0
総蛋白増加	0	0	1 (<1%)	0
高色素性赤血球陽性	1 (<1%)	0	0	0
尿中赤血球	1 (<1%)	0	0	0

n (%)
事象名: MedDRA/J Ver.14.1
評価期間：治療期間
Source: HZC102970 CSR Table 7.07
Population: Intent-to-Treat

表HZC102970-1 すべての有害事象（治療期間）（ITT）

	すべての有害事象			
System Organ Class Preferred Term	VI 25群 (N=409)	FF/VI 50/25群 (N=412)	FF/VI 100/25群 (N=403)	FF/VI 200/25群 (N=409)
血清フェリチン減少	1 (<1%)	0	0	0
トロポニン増加	0	0	0	1 (<1%)
ビタミンD減少	0	0	0	1 (<1%)
白血球数減少	0	0	1 (<1%)	0
血管障害	31 (8%)	20 (5%)	19 (5%)	24 (6%)
高血圧	16 (4%)	12 (3%)	10 (2%)	15 (4%)
低血圧	3 (<1%)	2 (<1%)	3 (<1%)	0
ほてり	2 (<1%)	1 (<1%)	2 (<1%)	1 (<1%)
動脈硬化症	1 (<1%)	0	2 (<1%)	0
血腫	0	1 (<1%)	1 (<1%)	1 (<1%)
末梢動脈閉塞性疾患	2 (<1%)	1 (<1%)	0	0
大動脈瘤	0	0	1 (<1%)	1 (<1%)
潮紅	2 (<1%)	0	0	0
出血	0	1 (<1%)	1 (<1%)	0
血栓性静脈炎	1 (<1%)	0	0	1 (<1%)
血管障害	0	0	0	1 (<1%)
大動脈硬化症	1 (<1%)	0	0	0
大動脈石灰化	1 (<1%)	0	0	0
コントロール不良の血圧	0	1 (<1%)	0	0
循環虚脱	0	0	0	1 (<1%)
深部静脈血栓症	0	0	0	1 (<1%)

n (%)
事象名: MedDRA/J Ver.14.1
評価期間：治療期間
Source: HZC102970 CSR Table 7.07
Population: Intent-to-Treat

表HZC102970-1 すべての有害事象（治療期間）（ITT）

	すべての有害事象			
System Organ Class Preferred Term	VI 25群 (N=409)	FF/VI 50/25群 (N=412)	FF/VI 100/25群 (N=403)	FF/VI 200/25群 (N=409)
高血圧クリーゼ	0	0	0	1 (<1%)
間欠性跛行	0	0	1 (<1%)	0
不安定血圧	1 (<1%)	0	0	0
不安定高血圧	0	1 (<1%)	0	0
末梢血管障害	1 (<1%)	0	0	0
レイノー現象	0	1 (<1%)	0	0
静脈瘤	1 (<1%)	0	0	0
血管狭窄	1 (<1%)	0	0	0
静脈不全	0	0	0	1 (<1%)
精神障害	22 (5%)	26 (6%)	24 (6%)	13 (3%)
うつ病	6 (1%)	7 (2%)	7 (2%)	4 (<1%)
不安	6 (1%)	5 (1%)	8 (2%)	4 (<1%)
不眠症	9 (2%)	7 (2%)	4 (<1%)	3 (<1%)
抑うつ気分	0	1 (<1%)	2 (<1%)	0
ストレス	0	2 (<1%)	0	1 (<1%)
錯乱状態	0	2 (<1%)	0	0
大うつ病	0	0	1 (<1%)	1 (<1%)
攻撃性	0	1 (<1%)	0	0
不安障害	0	0	0	1 (<1%)
双極性障害	1 (<1%)	0	0	0
譫妄	0	0	0	1 (<1%)

n (%)
事象名: MedDRA/J Ver.14.1
評価期間：治療期間
Source: HZC102970 CSR Table 7.07
Population: Intent-to-Treat

表HZC102970-1 すべての有害事象（治療期間）（ITT）

	すべての有害事象			
System Organ Class Preferred Term	VI 25群 (N=409)	FF/VI 50/25群 (N=412)	FF/VI 100/25群 (N=403)	FF/VI 200/25群 (N=409)
失見当識	0	0	1 (<1%)	0
全般性不安障害	0	0	1 (<1%)	0
錯覚	0	1 (<1%)	0	0
神経過敏	0	1 (<1%)	0	0
パニック発作	1 (<1%)	0	0	0
人格障害	0	1 (<1%)	0	0
外傷後ストレス障害	0	0	1 (<1%)	0
落ち着きのなさ	1 (<1%)	0	0	0
睡眠障害	0	1 (<1%)	0	0
自殺念慮	0	0	1 (<1%)	0
心臓障害	21 (5%)	21 (5%)	21 (5%)	18 (4%)
狭心症	4 (<1%)	4 (<1%)	1 (<1%)	3 (<1%)
心房細動	2 (<1%)	1 (<1%)	5 (1%)	0
頻脈	3 (<1%)	1 (<1%)	4 (<1%)	0
心室性期外収縮	2 (<1%)	2 (<1%)	0	3 (<1%)
動悸	1 (<1%)	1 (<1%)	2 (<1%)	2 (<1%)
心不全	3 (<1%)	0	1 (<1%)	0
急性心筋梗塞	0	1 (<1%)	2 (<1%)	0
徐脈	0	1 (<1%)	0	2 (<1%)
右脚ブロック	1 (<1%)	1 (<1%)	1 (<1%)	0
心筋梗塞	0	2 (<1%)	0	1 (<1%)

n (%)
事象名: MedDRA/J Ver.14.1
評価期間：治療期間
Source: HZC102970 CSR Table 7.07
Population: Intent-to-Treat

[redacted]

表HZC102970-1 すべての有害事象（治療期間）（ITT）

	すべての有害事象			
System Organ Class Preferred Term	VI 25群 (N=409)	FF/VI 50/25群 (N=412)	FF/VI 100/25群 (N=403)	FF/VI 200/25群 (N=409)
上室性頻脈	2 (<1%)	0	1 (<1%)	0
心房粗動	0	0	1 (<1%)	1 (<1%)
第一度房室ブロック	0	0	1 (<1%)	1 (<1%)
左脚ブロック	0	1 (<1%)	1 (<1%)	0
心停止	0	1 (<1%)	1 (<1%)	0
肺性心	2 (<1%)	0	0	0
上室性期外収縮	0	0	0	2 (<1%)
不安定狭心症	0	1 (<1%)	0	0
不整脈	0	0	0	1 (<1%)
上室性不整脈	0	0	0	1 (<1%)
二束ブロック	0	1 (<1%)	0	0
うっ血性心不全	0	0	1 (<1%)	0
心拡大	0	0	0	1 (<1%)
心筋症	0	1 (<1%)	0	0
冠動脈疾患	0	1 (<1%)	0	0
冠動脈狭窄	1 (<1%)	0	0	0
肥大型心筋症	0	1 (<1%)	0	0
左室機能不全	1 (<1%)	0	0	0
心筋虚血	0	0	1 (<1%)	0
心嚢液貯留	0	1 (<1%)	0	0
洞性徐脈	1 (<1%)	0	0	0

n (%)
事象名: MedDRA/J Ver.14.1
評価期間：治療期間
Source: HZC102970 CSR Table 7.07
Population: Intent-to-Treat

表HZC102970-1 すべての有害事象（治療期間）（ITT）

	すべての有害事象			
System Organ Class Preferred Term	VI 25群 (N=409)	FF/VI 50/25群 (N=412)	FF/VI 100/25群 (N=403)	FF/VI 200/25群 (N=409)
洞性頻脈	0	1 (<1%)	0	0
頻脈性不整脈	0	0	0	1 (<1%)
心室性頻脈	0	0	1 (<1%)	0
代謝および栄養障害	18 (4%)	17 (4%)	21 (5%)	20 (5%)
痛風	4 (<1%)	3 (<1%)	5 (1%)	2 (<1%)
高血糖	1 (<1%)	4 (<1%)	4 (<1%)	4 (<1%)
ビタミンD欠乏	2 (<1%)	3 (<1%)	3 (<1%)	2 (<1%)
２型糖尿病	0	4 (<1%)	1 (<1%)	3 (<1%)
脱水	2 (<1%)	2 (<1%)	2 (<1%)	0
糖尿病	2 (<1%)	2 (<1%)	1 (<1%)	0
高脂血症	5 (1%)	0	0	0
低カリウム血症	0	1 (<1%)	1 (<1%)	2 (<1%)
低カルシウム血症	1 (<1%)	1 (<1%)	0	1 (<1%)
低血糖症	1 (<1%)	0	1 (<1%)	1 (<1%)
低ナトリウム血症	1 (<1%)	0	1 (<1%)	1 (<1%)
脂質異常症	0	0	1 (<1%)	1 (<1%)
高コレステロール血症	0	0	1 (<1%)	1 (<1%)
高カリウム血症	1 (<1%)	0	1 (<1%)	0
高尿酸血症	1 (<1%)	0	0	1 (<1%)
ビタミンＢ１２欠乏	0	1 (<1%)	0	1 (<1%)
食欲減退	0	0	0	1 (<1%)

n (%)
事象名: MedDRA/J Ver.14.1
評価期間：治療期間
Source: HZC102970 CSR Table 7.07
Population: Intent-to-Treat

表HZC102970-1 すべての有害事象（治療期間）（ITT）

	すべての有害事象			
System Organ Class Preferred Term	VI 25群 (N=409)	FF/VI 50/25群 (N=412)	FF/VI 100/25群 (N=403)	FF/VI 200/25群 (N=409)
電解質失調	0	0	1 (<1%)	0
体液貯留	0	0	1 (<1%)	0
高ナトリウム血症	0	0	0	1 (<1%)
低アルブミン血症	0	0	0	1 (<1%)
低蛋白血症	0	1 (<1%)	0	0
栄養障害	0	1 (<1%)	0	0
代謝性アシドーシス	0	1 (<1%)	0	0
代謝症候群	0	0	0	1 (<1%)
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）	16 (4%)	16 (4%)	10 (2%)	19 (5%)
基底細胞癌	3 (<1%)	2 (<1%)	2 (<1%)	1 (<1%)
肺新生物	0	2 (<1%)	2 (<1%)	3 (<1%)
前立腺癌	0	1 (<1%)	1 (<1%)	2 (<1%)
脂肪腫	0	1 (<1%)	1 (<1%)	1 (<1%)
肺扁平上皮癌、病期不明	0	1 (<1%)	1 (<1%)	1 (<1%)
喉頭癌	2 (<1%)	0	0	0
悪性黒色腫	0	1 (<1%)	0	1 (<1%)
メラノサイト性母斑	0	1 (<1%)	0	1 (<1%)
皮膚乳頭腫	1 (<1%)	0	0	1 (<1%)
小細胞肺癌、病期不明	0	1 (<1%)	0	1 (<1%)
甲状腺癌	0	0	0	2 (<1%)

n (%)
事象名: MedDRA/J Ver.14.1
評価期間：治療期間
Source: HZC102970 CSR Table 7.07
Population: Intent-to-Treat

表HZC102970-1 すべての有害事象（治療期間）（ITT）

	すべての有害事象			
System Organ Class Preferred Term	VI 25群 (N=409)	FF/VI 50/25群 (N=412)	FF/VI 100/25群 (N=403)	FF/VI 200/25群 (N=409)
子宮平滑筋腫	0	1 (<1%)	1 (<1%)	0
棘細胞腫	1 (<1%)	0	0	0
副腎腺腫	1 (<1%)	0	0	0
Ｂ細胞性リンパ腫	1 (<1%)	0	0	0
Ｂ細胞性リンパ腫第４期	1 (<1%)	0	0	0
膀胱癌	1 (<1%)	0	0	0
膀胱新生物	0	0	1 (<1%)	0
骨新生物	1 (<1%)	0	0	0
乳癌	0	0	0	1 (<1%)
気管支新生物	0	0	0	1 (<1%)
真珠腫	0	0	0	1 (<1%)
平滑筋腫	1 (<1%)	0	0	0
白血病	0	0	0	1 (<1%)
肺の悪性新生物	1 (<1%)	0	0	0
骨転移	0	0	1 (<1%)	0
胃腸管転移	0	1 (<1%)	0	0
転移性扁平上皮癌	1 (<1%)	0	0	0
悪性新生物	1 (<1%)	0	0	0
前立腺新生物	0	1 (<1%)	0	0
新生物再発	0	1 (<1%)	0	0
神経内分泌腫瘍	0	1 (<1%)	0	0

n (%)
事象名: MedDRA/J Ver.14.1
評価期間：治療期間
Source: HZC102970 CSR Table 7.07
Population: Intent-to-Treat

[redacted]

表HZC102970-1 すべての有害事象（治療期間）（ITT）

	すべての有害事象			
System Organ Class Preferred Term	VI 25群 (N=409)	FF/VI 50/25群 (N=412)	FF/VI 100/25群 (N=403)	FF/VI 200/25群 (N=409)
神経線維腫	0	0	1 (<1%)	0
骨盤新生物	1 (<1%)	0	0	0
下垂体の良性腫瘍	0	1 (<1%)	0	0
腎癌	1 (<1%)	0	0	0
腎細胞癌	0	0	0	1 (<1%)
皮膚癌	0	1 (<1%)	0	0
扁平上皮癌	0	1 (<1%)	0	0
甲状腺新生物	1 (<1%)	0	0	0
眼障害	11 (3%)	15 (4%)	12 (3%)	17 (4%)
白内障	4 (<1%)	3 (<1%)	2 (<1%)	1 (<1%)
結膜炎	0	0	6 (1%)	4 (<1%)
緑内障	1 (<1%)	0	2 (<1%)	1 (<1%)
霧視	3 (<1%)	1 (<1%)	0	0
眼乾燥	0	1 (<1%)	0	2 (<1%)
加齢黄斑変性	1 (<1%)	0	0	1 (<1%)
霰粒腫	1 (<1%)	1 (<1%)	0	0
眼のアレルギー	0	1 (<1%)	1 (<1%)	0
眼出血	0	0	0	2 (<1%)
眼の炎症	0	1 (<1%)	0	1 (<1%)
眼刺激	0	1 (<1%)	0	1 (<1%)
眼痛	0	0	0	2 (<1%)

n (%)
事象名: MedDRA/J Ver.14.1
評価期間：治療期間
Source: HZC102970 CSR Table 7.07
Population: Intent-to-Treat

表HZC102970-1 すべての有害事象（治療期間）（ITT）

	すべての有害事象			
System Organ Class Preferred Term	VI 25群 (N=409)	FF/VI 50/25群 (N=412)	FF/VI 100/25群 (N=403)	FF/VI 200/25群 (N=409)
眼そう痒症	0	1 (<1%)	0	1 (<1%)
硝子体剥離	1 (<1%)	1 (<1%)	0	0
眼瞼炎	0	1 (<1%)	0	0
結膜出血	0	1 (<1%)	0	0
前房出血	1 (<1%)	0	0	0
流涙増加	0	0	0	1 (<1%)
黄斑変性	0	0	1 (<1%)	0
黄斑円孔	0	1 (<1%)	0	0
眼部不快感	0	1 (<1%)	0	0
眼窩浮腫	0	0	1 (<1%)	0
光視症	1 (<1%)	0	0	0
網膜裂孔	0	1 (<1%)	0	0
視力障害	1 (<1%)	0	0	0
硝子体浮遊物	0	0	0	1 (<1%)
耳および迷路障害	8 (2%)	9 (2%)	15 (4%)	15 (4%)
耳痛	3 (<1%)	3 (<1%)	6 (1%)	5 (1%)
回転性めまい	3 (<1%)	3 (<1%)	2 (<1%)	6 (1%)
耳鳴	0	1 (<1%)	5 (1%)	0
耳垢栓塞	0	0	0	2 (<1%)
耳不快感	0	1 (<1%)	0	0
耳の障害	0	0	0	1 (<1%)

n (%)
事象名: MedDRA/J Ver.14.1
評価期間：治療期間
Source: HZC102970 CSR Table 7.07
Population: Intent-to-Treat

[redacted]

表HZC102970-1 すべての有害事象（治療期間）（ITT）

	すべての有害事象			
System Organ Class Preferred Term	VI 25群 (N=409)	FF/VI 50/25群 (N=412)	FF/VI 100/25群 (N=403)	FF/VI 200/25群 (N=409)
耳出血	0	0	1 (<1%)	0
耳そう痒症	1 (<1%)	0	0	0
耳管機能障害	0	0	1 (<1%)	0
耳漏	0	1 (<1%)	0	0
鼓膜充血	1 (<1%)	0	0	0
鼓膜穿孔	0	0	1 (<1%)	0
頭位性回転性めまい	0	0	0	1 (<1%)
腎および尿路障害	9 (2%)	7 (2%)	12 (3%)	4 (<1%)
緊張性膀胱	0	3 (<1%)	1 (<1%)	0
腎嚢胞	1 (<1%)	0	3 (<1%)	0
急性腎不全	2 (<1%)	0	2 (<1%)	0
排尿困難	2 (<1%)	0	0	1 (<1%)
血尿	0	1 (<1%)	1 (<1%)	1 (<1%)
蛋白尿	0	1 (<1%)	1 (<1%)	0
尿失禁	1 (<1%)	0	0	1 (<1%)
急性腎前性腎不全	0	0	1 (<1%)	0
高窒素血症	0	0	1 (<1%)	0
膀胱刺激症状	0	1 (<1%)	0	0
尿管結石	0	0	0	1 (<1%)
尿路結石	0	1 (<1%)	0	0
ミクロアルブミン尿	0	0	1 (<1%)	0

n (%)
事象名: MedDRA/J Ver.14.1
評価期間：治療期間
Source: HZC102970 CSR Table 7.07
Population: Intent-to-Treat
[redacted]

表HZC102970-1 すべての有害事象（治療期間）（ITT）

	すべての有害事象			
System Organ Class Preferred Term	VI 25群 (N=409)	FF/VI 50/25群 (N=412)	FF/VI 100/25群 (N=403)	FF/VI 200/25群 (N=409)
腎結石症	1 (<1%)	0	0	0
腎症	0	0	1 (<1%)	0
夜間頻尿	1 (<1%)	0	0	0
閉塞性尿路疾患	0	0	0	1 (<1%)
頻尿	1 (<1%)	0	0	0
腎不全	0	0	1 (<1%)	0
腎臓痛	0	0	1 (<1%)	0
腹圧性尿失禁	1 (<1%)	0	0	0
膀胱ポリープ	0	1 (<1%)	0	0
免疫系障害	3 (<1%)	9 (2%)	12 (3%)	7 (2%)
季節性アレルギー	1 (<1%)	3 (<1%)	6 (1%)	3 (<1%)
過敏症	1 (<1%)	3 (<1%)	4 (<1%)	1 (<1%)
薬物過敏症	0	1 (<1%)	1 (<1%)	1 (<1%)
節足動物刺傷アレルギー	1 (<1%)	0	0	1 (<1%)
複合アレルギー	0	1 (<1%)	1 (<1%)	0
アナフィラキシーショック	0	1 (<1%)	0	0
食物アレルギー	0	0	0	1 (<1%)
血液およびリンパ系障害	4 (<1%)	11 (3%)	11 (3%)	3 (<1%)
貧血	2 (<1%)	1 (<1%)	8 (2%)	0
白血球増加症	1 (<1%)	3 (<1%)	2 (<1%)	1 (<1%)
リンパ節症	1 (<1%)	3 (<1%)	0	1 (<1%)

n (%)
事象名: MedDRA/J Ver.14.1
評価期間：治療期間
Source: HZC102970 CSR Table 7.07
Population: Intent-to-Treat

表HZC102970-1 すべての有害事象（治療期間）（ITT）

	すべての有害事象			
System Organ Class Preferred Term	VI 25群 (N=409)	FF/VI 50/25群 (N=412)	FF/VI 100/25群 (N=403)	FF/VI 200/25群 (N=409)
好酸球増加症	0	1 (<1%)	1 (<1%)	0
鉄欠乏性貧血	0	0	1 (<1%)	1 (<1%)
赤血球増加症	0	0	1 (<1%)	1 (<1%)
大球性貧血	1 (<1%)	0	0	0
白血球減少症	0	1 (<1%)	0	0
リンパ節痛	0	1 (<1%)	0	0
悪性貧血	0	1 (<1%)	0	0
生殖系および乳房障害	7 (2%)	9 (2%)	3 (<1%)	8 (2%)
良性前立腺肥大症	2 (<1%)	3 (<1%)	0	1 (<1%)
乳房痛	0	0	1 (<1%)	2 (<1%)
閉経期症状	1 (<1%)	0	0	1 (<1%)
前立腺炎	0	1 (<1%)	0	1 (<1%)
腺筋症	1 (<1%)	0	0	0
子宮頚部上皮異形成	1 (<1%)	0	0	0
月経困難症	0	0	0	1 (<1%)
子宮内膜肥厚	1 (<1%)	0	0	0
勃起不全	0	1 (<1%)	0	0
線維嚢胞性乳腺疾患	1 (<1%)	0	0	0
骨盤癒着症	1 (<1%)	0	0	0
骨盤痛	0	0	0	1 (<1%)
閉経後出血	0	1 (<1%)	0	0

n (%)
事象名: MedDRA/J Ver.14.1
評価期間：治療期間
Source: HZC102970 CSR Table 7.07
Population: Intent-to-Treat

[redacted]

表HZC102970-1 すべての有害事象（治療期間）（ITT）

	すべての有害事象			
System Organ Class Preferred Term	VI 25群 (N=409)	FF/VI 50/25群 (N=412)	FF/VI 100/25群 (N=403)	FF/VI 200/25群 (N=409)
前立腺嚢胞	1 (<1%)	0	0	0
直腸瘤	0	0	1 (<1%)	0
精巣腫脹	0	1 (<1%)	0	0
子宮出血	1 (<1%)	0	0	0
腟出血	0	1 (<1%)	0	0
精索静脈瘤	0	1 (<1%)	0	0
外陰嚢胞	0	0	1 (<1%)	0
外陰腟乾燥	0	0	0	1 (<1%)
外陰腟そう痒症	1 (<1%)	0	0	0
肝胆道系障害	5 (1%)	3 (<1%)	7 (2%)	4 (<1%)
胆石症	2 (<1%)	1 (<1%)	4 (<1%)	2 (<1%)
脂肪肝	2 (<1%)	0	1 (<1%)	1 (<1%)
胆嚢炎	1 (<1%)	0	2 (<1%)	0
胆道仙痛	0	1 (<1%)	1 (<1%)	0
肝嚢胞	1 (<1%)	1 (<1%)	0	0
急性胆嚢炎	0	0	1 (<1%)	0
肝腫大	0	0	0	1 (<1%)
外科および内科処置	4 (<1%)	1 (<1%)	5 (1%)	7 (2%)
抜歯	1 (<1%)	0	1 (<1%)	2 (<1%)
白内障手術	0	0	2 (<1%)	1 (<1%)
耳垢除去	0	0	1 (<1%)	0

n (%)
事象名: MedDRA/J Ver.14.1
評価期間：治療期間
Source: HZC102970 CSR Table 7.07
Population: Intent-to-Treat

[redacted]

表HZC102970-1 すべての有害事象（治療期間）（ITT）

	すべての有害事象			
System Organ Class Preferred Term	VI 25群 (N=409)	FF/VI 50/25群 (N=412)	FF/VI 100/25群 (N=403)	FF/VI 200/25群 (N=409)
結腸ポリープ切除	0	0	0	1 (<1%)
嚢胞切除	1 (<1%)	0	0	0
ヘルニア修復	0	0	1 (<1%)	0
膝手術	0	0	0	1 (<1%)
鼓膜切開	0	0	1 (<1%)	0
鼻ポリープ切除	0	1 (<1%)	0	0
副鼻腔手術	1 (<1%)	0	0	0
皮膚新生物切除	1 (<1%)	0	0	0
経尿道的前立腺摘除	0	0	0	1 (<1%)
子宮脱修復	0	0	0	1 (<1%)
内分泌障害	1 (<1%)	3 (<1%)	5 (1%)	3 (<1%)
甲状腺機能低下症	1 (<1%)	0	3 (<1%)	2 (<1%)
甲状腺機能亢進症	0	2 (<1%)	1 (<1%)	1 (<1%)
甲状腺腫	0	0	1 (<1%)	0
精巣機能亢進症	0	1 (<1%)	0	0
先天性、家族性および遺伝性障害	1 (<1%)	0	0	1 (<1%)
魚鱗癬	0	0	0	1 (<1%)
鎌状赤血球貧血	1 (<1%)	0	0	0
社会環境	0	1 (<1%)	0	0
身体的暴行	0	1 (<1%)	0	0

n (%)
事象名: MedDRA/J Ver.14.1
評価期間：治療期間
Source: HZC102970 CSR Table 7.07
Population: Intent-to-Treat

[redacted]

表HZC102970-2 治験薬と関連がある有害事象(治療期間）（ITT）

	関連がある有害事象			
System Organ Class Preferred Term	VI 25群 (N=409)	FF/VI 50/25群 (N=412)	FF/VI 100/25群 (N=403)	FF/VI 200/25群 (N=409)
有害事象発現例数	63 (15%)	84 (20%)	70 (17%)	80 (20%)
感染症および寄生虫症	29 (7%)	51 (12%)	45 (11%)	45 (11%)
口腔カンジダ症	23 (6%)	28 (7%)	32 (8%)	34 (8%)
中咽頭カンジダ症	2 (<1%)	14 (3%)	10 (2%)	5 (1%)
肺炎	2 (<1%)	1 (<1%)	4 (<1%)	2 (<1%)
カンジダ症	1 (<1%)	2 (<1%)	1 (<1%)	0
インフルエンザ	1 (<1%)	1 (<1%)	1 (<1%)	0
喉頭炎	0	1 (<1%)	1 (<1%)	1 (<1%)
咽頭炎	1 (<1%)	0	1 (<1%)	0
副鼻腔炎	0	1 (<1%)	0	1 (<1%)
急性副鼻腔炎	0	1 (<1%)	0	0
クリプトコッカス症	0	0	0	1 (<1%)
真菌感染	0	0	0	1 (<1%)
胃腸炎	0	1 (<1%)	0	0
帯状疱疹	0	0	1 (<1%)	0
眼帯状疱疹	0	1 (<1%)	0	0
大葉性肺炎	0	0	1 (<1%)	0
鼻咽頭炎	0	0	0	1 (<1%)
食道カンジダ症	1 (<1%)	0	0	0
口腔真菌感染	0	0	0	1 (<1%)
口腔ヘルペス	0	0	1 (<1%)	0

n (%)
事象名: MedDRA/J Ver.14.1
評価期間：治療期間
Source: HZC102970 CSR Table 7.13
Population: Intent-to-Treat

[redacted]

表HZC102970-2 治験薬と関連がある有害事象(治療期間）（ITT）

	関連がある有害事象			
System Organ Class Preferred Term	VI 25群 (N=409)	FF/VI 50/25群 (N=412)	FF/VI 100/25群 (N=403)	FF/VI 200/25群 (N=409)
外耳炎	0	1 (<1%)	0	0
膿疱性皮疹	0	1 (<1%)	0	0
呼吸器モニリア症	0	0	1 (<1%)	0
上気道感染	0	1 (<1%)	0	0
細菌性上気道感染	0	1 (<1%)	0	0
尿路感染	0	0	0	1 (<1%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	17 (4%)	16 (4%)	14 (3%)	13 (3%)
口腔咽頭痛	3 (<1%)	6 (1%)	3 (<1%)	3 (<1%)
呼吸困難	4 (<1%)	4 (<1%)	3 (<1%)	1 (<1%)
発声障害	2 (<1%)	3 (<1%)	3 (<1%)	3 (<1%)
咳嗽	5 (1%)	0	1 (<1%)	4 (<1%)
慢性閉塞性肺疾患	0	0	3 (<1%)	1 (<1%)
鼻閉	2 (<1%)	0	0	0
咽頭紅斑	0	1 (<1%)	1 (<1%)	0
咽喉乾燥	0	0	0	1 (<1%)
喉頭紅斑	0	0	1 (<1%)	0
口腔咽頭水疱形成	0	1 (<1%)	0	0
口腔咽頭不快感	1 (<1%)	0	0	0
湿性咳嗽	0	1 (<1%)	0	0
気道うっ血	1 (<1%)	0	0	0
鼻漏	1 (<1%)	0	0	0

n (%)
事象名: MedDRA/J Ver.14.1
評価期間：治療期間
Source: HZC102970 CSR Table 7.13
Population: Intent-to-Treat

表HZC102970-2 治験薬と関連がある有害事象(治療期間）（ITT）

	関連がある有害事象			
System Organ Class Preferred Term	VI 25群 (N=409)	FF/VI 50/25群 (N=412)	FF/VI 100/25群 (N=403)	FF/VI 200/25群 (N=409)
喀痰増加	1 (<1%)	0	0	0
痰貯留	1 (<1%)	0	0	0
咽喉刺激感	0	0	0	1 (<1%)
神経系障害	7 (2%)	7 (2%)	2 (<1%)	4 (<1%)
頭痛	4 (<1%)	2 (<1%)	0	2 (<1%)
浮動性めまい	2 (<1%)	0	1 (<1%)	1 (<1%)
感覚鈍麻	1 (<1%)	1 (<1%)	0	0
振戦	1 (<1%)	1 (<1%)	0	0
失声症	0	0	0	1 (<1%)
注意力障害	0	1 (<1%)	0	0
反射減弱	0	1 (<1%)	0	0
錯感覚	0	0	1 (<1%)	0
坐骨神経痛	0	1 (<1%)	0	0
副鼻腔炎に伴う頭痛	0	1 (<1%)	0	0
心臓障害	2 (<1%)	3 (<1%)	6 (1%)	6 (1%)
心室性期外収縮	1 (<1%)	0	0	3 (<1%)
心房細動	0	1 (<1%)	2 (<1%)	0
動悸	0	0	2 (<1%)	1 (<1%)
第一度房室ブロック	0	0	1 (<1%)	1 (<1%)
頻脈	1 (<1%)	0	1 (<1%)	0
不安定狭心症	0	1 (<1%)	0	0

n (%)
事象名: MedDRA/J Ver.14.1
評価期間：治療期間
Source: HZC102970 CSR Table 7.13
Population: Intent-to-Treat

[redacted]

表HZC102970-2 治験薬と関連がある有害事象(治療期間）（ITT）

	関連がある有害事象			
System Organ Class Preferred Term	VI 25群 (N=409)	FF/VI 50/25群 (N=412)	FF/VI 100/25群 (N=403)	FF/VI 200/25群 (N=409)
上室性不整脈	0	0	0	1 (<1%)
心房粗動	0	0	1 (<1%)	0
心筋症	0	1 (<1%)	0	0
心嚢液貯留	0	1 (<1%)	0	0
上室性期外収縮	0	0	0	1 (<1%)
一般・全身障害および投与部位の状態	6 (1%)	5 (1%)	3 (<1%)	3 (<1%)
疲労	0	2 (<1%)	2 (<1%)	1 (<1%)
末梢性浮腫	2 (<1%)	1 (<1%)	0	0
胸痛	0	0	1 (<1%)	1 (<1%)
薬効欠如	1 (<1%)	0	0	0
顔面浮腫	0	1 (<1%)	0	0
びくびく感	0	1 (<1%)	0	0
倦怠感	1 (<1%)	0	0	0
浮腫	1 (<1%)	0	0	0
ポリープ	1 (<1%)	0	0	0
製品の異味	0	0	0	1 (<1%)
胃腸障害	1 (<1%)	3 (<1%)	3 (<1%)	9 (2%)
口内乾燥	0	0	1 (<1%)	2 (<1%)
口内炎	0	0	0	2 (<1%)
腹部膨満	0	1 (<1%)	0	0
異常便	0	1 (<1%)	0	0

n (%)
事象名: MedDRA/J Ver.14.1
評価期間：治療期間
Source: HZC102970 CSR Table 7.13
Population: Intent-to-Treat

表HZC102970-2 治験薬と関連がある有害事象(治療期間）（ITT）

	関連がある有害事象			
System Organ Class Preferred Term	VI 25群 (N=409)	FF/VI 50/25群 (N=412)	FF/VI 100/25群 (N=403)	FF/VI 200/25群 (N=409)
口唇のひび割れ	0	0	1 (<1%)	0
便秘	0	1 (<1%)	0	0
下痢	0	1 (<1%)	0	0
消化不良	0	0	0	1 (<1%)
嚥下障害	0	0	0	1 (<1%)
鼓腸	0	1 (<1%)	0	0
消化器痛	0	0	0	1 (<1%)
胃食道逆流性疾患	1 (<1%)	0	0	0
舌痛	0	0	1 (<1%)	0
裂孔ヘルニア	0	0	0	1 (<1%)
口唇水疱	0	0	0	1 (<1%)
口腔内痛	0	0	0	1 (<1%)
臨床検査	6 (1%)	5 (1%)	2 (<1%)	2 (<1%)
血圧上昇	1 (<1%)	1 (<1%)	0	1 (<1%)
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	2 (<1%)	1 (<1%)	0	0
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	1 (<1%)	1 (<1%)	0	0
体重増加	0	1 (<1%)	0	1 (<1%)
血中クレアチニン増加	1 (<1%)	0	0	0
血中カリウム増加	0	1 (<1%)	0	0
体温上昇	1 (<1%)	0	0	0

n (%)
事象名: MedDRA/J Ver.14.1
評価期間：治療期間
Source: HZC102970 CSR Table 7.13
Population: Intent-to-Treat

[redacted]

表HZC102970-2 治験薬と関連がある有害事象(治療期間）（ITT）

	関連がある有害事象			
System Organ Class Preferred Term	VI 25群 (N=409)	FF/VI 50/25群 (N=412)	FF/VI 100/25群 (N=403)	FF/VI 200/25群 (N=409)
好酸球数増加	0	0	1 (<1%)	0
心拍数増加	0	1 (<1%)	0	0
血小板数減少	0	0	1 (<1%)	0
総蛋白増加	0	0	1 (<1%)	0
筋骨格系および結合組織障害	3 (<1%)	3 (<1%)	1 (<1%)	4 (<1%)
筋痙縮	1 (<1%)	3 (<1%)	0	0
背部痛	0	0	1 (<1%)	1 (<1%)
筋肉痛	1 (<1%)	0	0	1 (<1%)
筋骨格硬直	1 (<1%)	0	0	0
骨減少症	0	0	0	1 (<1%)
四肢痛	0	0	0	1 (<1%)
皮膚および皮下組織障害	4 (<1%)	2 (<1%)	3 (<1%)	1 (<1%)
紅斑	1 (<1%)	0	1 (<1%)	0
脱毛症	1 (<1%)	0	0	0
皮膚乾燥	0	0	1 (<1%)	0
爪破損	0	0	1 (<1%)	0
そう痒症	0	1 (<1%)	0	0
発疹	1 (<1%)	0	0	0
皮膚障害	0	1 (<1%)	0	0
皮膚病変	0	0	1 (<1%)	0
皮下結節	0	0	0	1 (<1%)

n (%)
事象名: MedDRA/J Ver.14.1
評価期間：治療期間
Source: HZC102970 CSR Table 7.13
Population: Intent-to-Treat

[redacted]

表HZC102970-2 治験薬と関連がある有害事象(治療期間）（ITT）

	関連がある有害事象			
System Organ Class Preferred Term	VI 25群 (N=409)	FF/VI 50/25群 (N=412)	FF/VI 100/25群 (N=403)	FF/VI 200/25群 (N=409)
顔面腫脹	1 (<1%)	0	0	0
精神障害	2 (<1%)	3 (<1%)	2 (<1%)	0
不安	1 (<1%)	0	2 (<1%)	0
錯覚	0	1 (<1%)	0	0
不眠症	0	1 (<1%)	0	0
神経過敏	0	1 (<1%)	0	0
落ち着きのなさ	1 (<1%)	0	0	0
血管障害	2 (<1%)	0	0	2 (<1%)
高血圧	1 (<1%)	0	0	2 (<1%)
潮紅	1 (<1%)	0	0	0
耳および迷路障害	0	1 (<1%)	0	2 (<1%)
回転性めまい	0	0	0	2 (<1%)
耳鳴	0	1 (<1%)	0	0
傷害、中毒および処置合併症	0	1 (<1%)	2 (<1%)	0
膝蓋骨骨折	0	1 (<1%)	0	0
脊椎圧迫骨折	0	0	1 (<1%)	0
創傷	0	0	1 (<1%)	0
血液およびリンパ系障害	0	2 (<1%)	0	0
好酸球増加症	0	1 (<1%)	0	0
白血球増加症	0	1 (<1%)	0	0
眼障害	1 (<1%)	1 (<1%)	0	0

n (%)
事象名: MedDRA/J Ver.14.1
評価期間：治療期間
Source: HZC102970 CSR Table 7.13
Population: Intent-to-Treat

[redacted]

表HZC102970-2 治験薬と関連がある有害事象(治療期間）（ITT）

	関連がある有害事象			
System Organ Class Preferred Term	VI 25群 (N=409)	FF/VI 50/25群 (N=412)	FF/VI 100/25群 (N=403)	FF/VI 200/25群 (N=409)
白内障	0	1 (<1%)	0	0
視力障害	1 (<1%)	0	0	0
代謝および栄養障害	0	0	1 (<1%)	1 (<1%)
高血糖	0	0	1 (<1%)	0
低アルブミン血症	0	0	0	1 (<1%)
免疫系障害	1 (<1%)	0	0	0
季節性アレルギー	1 (<1%)	0	0	0
腎および尿路障害	1 (<1%)	0	0	0
夜間頻尿	1 (<1%)	0	0	0
頻尿	1 (<1%)	0	0	0

n (%)
事象名: MedDRA/J Ver.14.1
評価期間：治療期間
Source: HZC102970 CSR Table 7.13
Population: Intent-to-Treat

200820試験

200820 試験

1. 治験の標題

A 12-Week Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Fluticasone Furoate/Vilanterol Inhalation Powder (FF/VI) 100/25 mcg Once Daily Compared with Vilanterol Inhalation Powder (VI) 25 mcg Once Daily in Subjects with Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)

2. 報告書番号

2015N248038_00

3. 治験責任医師

多施設共同試験

4. 実施医療機関

11 ヵ国の 223 施設（ブルガリアの 8 施設、ドイツの 19 施設、日本の 107 施設、韓国の 10 施設、ポーランドの 7 施設、ルーマニアの 11 施設、ロシアの 15 施設、南アフリカの 10 施設、台湾の 6 施設、ウクライナ共和国の 13 施設、米国の 17 施設）

5. 公表文献

本報告書の作成時点においてなし

6. 治験期間

2014 年 4 月 7 日～2015 年 7 月 8 日

7. 開発のフェーズ

第 III 相

8. 目的

本治験の主要目的は、慢性閉塞性肺疾患（COPD）患者を対象として、12 週間の治療期間にて GW685698（フルチカゾンフランカルボン酸エステル、FF）／GW642444（ビランテロール、VI）100/25 µg 1 日 1 回投与と VI 25 µg 1 日 1 回投与（それぞれエリプタ®を用いて投与）を比較し、FF/VI 100/25 µg 1 日 1 回投与における FF 100 µg の上乗せ効果を肺機能［1 秒量（FEV_1）トラフ値を指標とする］を用いて評価すること、及び FF/VI 100/25 µg 1 日 1 回投与の安全性を評価することであった。

本治験の副次目的を以下に示す。

- 患者日記における救済薬［アルブテロール®（サルブタモール）］の使用及び COPD の症状（息切れ、咳嗽、喀痰）における FF/VI 100/25 µg 1 日 1 回投与の効果を VI 25 µg 1 日 1 回投与と比較して評価検討する。
- St. George Respiratory Questionnaire Chronic Obstructive Pulmonary Disorder（SGRQ-C）を用いた健康関連 QOL に対する FF/VI 100/25 µg 1 日 1 回投与の効果を VI 25 µg 1 日 1 回投与と比較して評価検討する。
- COPD アセスメントテスト（CAT）を用いた COPD 健康状態に対する FF/VI 100/25 µg 1 日 1 回投与の効果を VI 25 µg 1 日 1 回投与と比較して評価検討する。

9. 治験方法

治験デザイン

本治験は、COPD 患者を対象に、エリプタによる FF/VI 100/25 µg 1 日 1 回投与の有効性及び安全性を VI 25 µg 1 日 1 回投与と比較して評価検討する 12 週間、前期第 III 相、多施設共同、無作為化（1：1）、層別化（可逆性の有無）、二重盲検、並行群間比較試験であった。治験薬の投与は朝に行った。

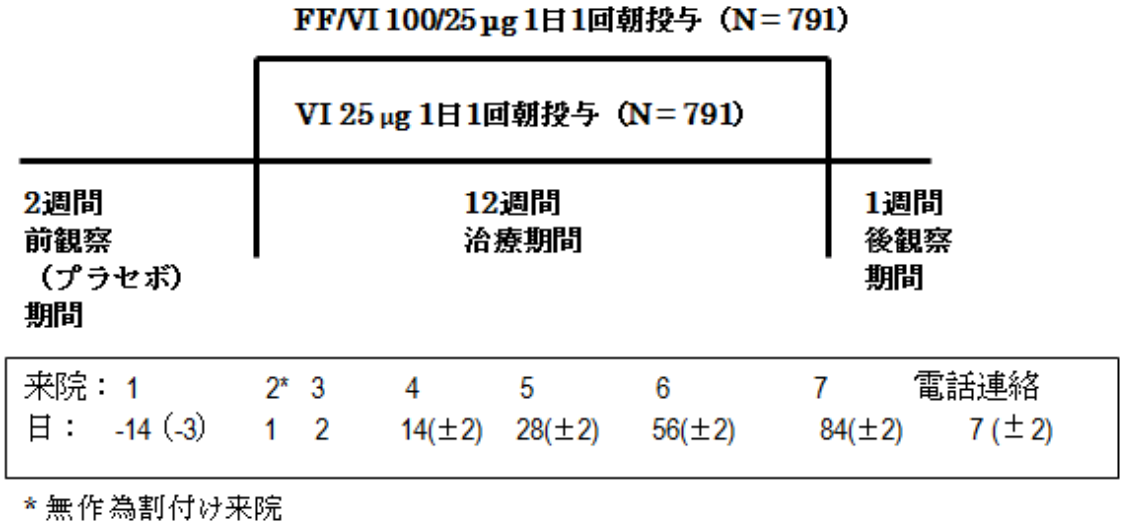


図 1　治験デザイン

被験者は 14 週間に少なくとも 7 回来院した［スクリーニング時（14 日前）、1 日目、2 日目、14 日目、28 日目、56 日目、84 日目］。被験者は Visit 0 又は Visit 1 で同意説明文書（ICF）に署名し、被験者識別コードを割り当てられた。スクリーニング時（Visit 1）に全ての選択基準を満たし、除外基準のいずれにも該当しない被験者は、2 週間の単盲検、プラセボ投与である前観察期間を開始した。前観察期間の終了時（Visit 2）に適格とされた被験者をいずれかの治療群（FF/VI 100/25 µg 群又は VI 25 µg 群）に無作為（1：1）に割り付け、二重盲検治験薬の投与による 12 週間の治療期間を開始した。無作為化は被験者の可逆性の有無に基づき層別化して行った。12 週間の治療期間終了後、治験薬の最終投与から 7 日後（試験 91 日目）に電話連絡による安全性に関する追跡調査を行った。被験者には前観察期

間及び治療期間に必要に応じて使用する救済薬を提供した。被験者は、治療期間終了時（Visit 7 又は早期中止時）に、これまでの COPD 治療薬の処方を治験責任医師から受けることができた。被験者の治験参加期間は約 15 週間であった。

10. 診断及び主要な組入れ基準

- 外来患者
- 治験参加を文書により同意した患者
- 男性又は女性。女性被験者は閉経しているか、又は極めて有効な避妊方法を用いていなければならない。妊娠の可能性のある女性の組入れ又は除外の決定は、各国の適切な避妊方法の実態に即して治験責任医師の判断で行った。
- スクリーニング時（Visit 1）に 40 歳以上の患者
- 米国胸部学会／欧州呼吸器学会の診断基準[Celli, 2004]に従って COPD の病歴を有する患者
- スクリーニング時にサルブタモール吸入エアゾール剤投与後の FEV_1／努力性肺活量（FVC）比が 0.70 以下であり、かつ、サルブタモール吸入エアゾール剤投与後の FEV_1 が、Global Lung Function Initiative（GLI）2012 の参照式 [Quanjer, 2012] を用いて計算される予測値の 30%以上 70%以下である患者
- スクリーニング時（Visit 1）に 10 pack-years 以上のタバコの喫煙歴を有する患者。元喫煙者は Visit 1 の 6 ヵ月以上前から禁煙している者と定義した。
- スクリーニング時前 12 ヵ月間に、全身性／経口ステロイド薬、抗菌薬の投与及び／又は入院を必要とした COPD の増悪歴が少なくとも 1 回以上記録された患者
- Visit 2（無作為化時）前の 7 日間のうち 5 日以上で患者日記の症状スコア（息切れ、咳嗽、喀痰及び救済薬の吸入が必要となる夜間覚醒）の合計が 4 点以上の患者
- QTc＜450 msec、又は脚ブロックの患者の場合、QTc＜480 msec の患者。QTc は心電図（ECG）を 1 回測定した値、あるいは、3 回測定した平均値にて判断した。

11. 治療及び投与

治験薬は全てエリプタにて投与した。エリプタには 30 回分（60 ブリスター）の薬剤が充填されており、それぞれの成分を含む 2 つのアルミニウム包装されたブリスターストリップから 1 ブリスターずつの内容量を 1 回の吸入で同時に吸入することができた。

前観察期間に単盲検下で投与するプラセボの成分・含量を表 1 に示す。前観察期間には、単盲検下でプラセボを 1 日 1 回投与（毎朝 1 回吸入）した。

表 1　プラセボ（前観察期間のみ）の性状

薬剤	第 1 ブリスターストリップ：乳糖	第 2 ブリスターストリップ：ステアリン酸マグネシウム[1]を含有する乳糖
剤形	30 回分を充填したエリプタ（2 ストリップ：1 ストリップにつき 30 ブリスターを充填）	
1 回吸入用量	－	－
物理的性状	白色粉末	白色粉末
投与経路	吸入	
Batch 番号	R605189、R639597、R683112、R683113	

1.　ステアリン酸マグネシウム 1% w/w 含有

2 週間の前観察期間終了後、適格と判断された被験者を 2 つの治療群のうちいずれか（FF/VI 100/25 µg 1 日 1 回投与又は VI 25 µg 1 日 1 回投与）に無作為化する（1：1）。無作為化は被験者のアルブテロール（サルブタモール）に対する可逆性の有無に基づき層別化して行う。アルブテロール（サルブタモール）吸入後の FEV_1 に吸入前と比較して 200 mL 以上かつ 12%以上の増加が認められる場合に可逆性があると判断する。それ以外の場合は可逆性がないと判断した。

治療期に投与した各ブリスターの成分・含量を表 2 及び表 3 に示す。被験者は治療期の治験薬として、いずれかの治験薬の投与を受け、12 週間にわたり毎朝 1 回吸入した。

表 2　FF/VI エリプタの性状

薬剤	第 1 ブリスターストリップ：賦形剤として乳糖を含有する FF 微粒粉末	第 2 ブリスターストリップ：賦形剤として乳糖とステアリン酸マグネシウム[1]を含有する VI（トリフェニル酢酸塩 M）微粒粉末
剤形	30 回分を充填したエリプタ（2 ストリップ：1 ストリップにつき 30 ブリスターを充填）	
1 回吸入用量	1 ブリスター中 100 µg	1 ブリスター中 25 µg
物理的性状	白色粉末	白色粉末
投与経路	吸入	
Batch 番号	R617317、R617318、R643600、R660895、R677960	

1.　ステアリン酸マグネシウム 1% w/w 含有

表 3　VI エリプタの性状

薬剤	第 1 ブリスターストリップ：乳糖を含有	第 2 ブリスターストリップ：賦形剤として乳糖とステアリン酸マグネシウム[1]を含有する VI（トリフェニル酢酸塩 M）微粒粉末
剤形	30 回分を充填したエリプタ（2 ストリップ：1 ストリップにつき 30 ブリスターを充填）	
1 回吸入用量	－	25 µg
物理的性状	白色粉末	白色粉末
投与経路	吸入	
Batch 番号	R618691、R638563、R660893、R677032	

1.　ステアリン酸マグネシウム 1% w/w 含有

12. 評価基準

主要評価項目

- 投与 84 日目（Visit 7）の FEV_1 トラフ値（気管支拡張剤及び治験薬の投与前に測定）のベースラインからの変化量：配合剤における FF の上乗せ効果を評価した。投与 84 日目の FEV_1 トラフ値は、投与 83 日目の投与から 23 時間後及び 24 時間後（Visit 7 に測定）の FEV_1 の平均値と定義した。ベースライン FEV_1 は、投与 1 日目の投与 30 分前及び直前に測定し、その平均値とした。

副次評価項目

- 救済薬を 24 時間使用しなかった日数：治療期間全 12 週間における割合（%）
- 中等度及び重度の増悪が最初に発現するまでの時間

その他の評価項目

- 治療期間全 12 週間の各週における救済薬を 24 時間使用しなかった日数の割合（%）
- 治療期間の各週及び全 12 週間における救済薬を 24 時間に使用した平均回数
- 治療期間の各週及び全 12 週間における各症状スコア（息切れ、咳嗽、喀痰）の平均値
- 治療期間の各週及び全 12 週間における 24 時間無症状の日数の割合（%）
- ベースライン時に救済薬を必要とする夜間覚醒が少なくとも 1 回あった被験者の治療期間の各週及び全 12 週間における救済薬を必要とする夜間覚醒がみられなかった日数の割合（%）
- ベースライン時に救済薬を必要とする夜間覚醒が少なくとも 1 回あった被験者の治療期間の各週及び全 12 週間における救済薬を必要とする夜間覚醒の平均回数
- SGRQ-C で評価した SGRQ 総スコアのレスポンダー率（ベースラインから 4 点以上の低下）
- Visit 2（無作為化）及び Visit 7（12 週目）又は早期中止時に CAT で評価した健康状態

安全性評価項目

- 有害事象の発現率
- 重篤な有害事象の報告
- 全ての肺炎の発現率
- COPD の増悪の発現率

健康関連 QOL に関する評価項目

- その他の評価項目にある SGRQ-C で評価した健康関連 QOL
- その他の評価項目にある CAT で評価した健康状態
- 日本をはじめとするバリデートされた翻訳版を利用可能な国の治験実施医療機関において、探索的評価として、Visit 2（無作為化）、Visit 5（4 週目）、Visit 7（12 週目）又は早期中止時に喀痰喀出障害質問票（CASA-Q） を実施

13. 統計手法

症例数の設計根拠

本治験の症例数は、主要評価項目である 12 週目の FEV_1 トラフ値に基づき算定した。

症例数の算出には、本治験の対象とする部分集団（スクリーニング時前 12 ヵ月以内に少なくとも 1 回の中等度及び重度の COPD の増悪があり、無作為化前 7 日間のうち 5 日以上で症状スコアの合計が 4 点以上であった患者）に含まれる COPD 患者を対象とした FF/VI（用量 100/25 µg を含む）の 2 つの第 III 相試験（HZC112206 試験及び HZC112207 試験；6 ヵ月投与により有効性及び安全性を評価した試験）の併合解析結果に基づいた残差標準偏差 230 mL の推定値を用いた。

残差標準偏差を 230 mL と仮定し、有意水準を両側 5%とすると、12 週目における FEV_1 トラフ値での FF/VI 100/25 µg 1 日 1 回投与群と VI 25 µg 1 日 1 回投与群間での差 40 mL を 90%の確率で検出するためには、評価可能な症例として各投与群当たり 696 例が必要とされた。

FEV_1 トラフ値の解析には、反復測定混合モデル（MMRM）解析を用いた。MMRM においては、ITT 集団の症例はベースライン後から最終時点までの全ての利用可能な評価データが解析に利用されるが、早期中止例のデータは、明確に補完は行わないこととした。

HZC112206 試験及び HZC112207 試験では、スクリーニング時前 12 ヵ月以内に少なくとも 1 回の COPD の増悪の既往歴がある被験者の治療 12 週目の中止率は、全体で 17.5%、FF/VI 100/25 µg 1 日 1 回投与群で 15%、VI 25 µg 1 日 1 回投与群で 12%であった。HZC112206 試験及び HZC112207 試験では実薬投与群とプラセボ群を設定していたが、本治験では実薬投与群のみを設定し、また、本治験では治験中に COPD の増悪を経験した被験者は治験治療及び／又は治験を中止しないことから、本治験の中止率をより低い 12%と推定した。

無作為化後の中止率を 12%と仮定し、各投与群の評価可能例を 696 例、全体で 1,392 例を確保するために、各投与群に 791 例、全体で 1,582 例を無作為化することとした。

被験者数の再推定

データのばらつき、すなわち被験者数を再設定する必要があるかどうかを判断するため、被験者の 50%が 4 週間の二重盲検治療を終了した後に FEV_1 トラフ値の盲検下でのレビューを計画した。このレビューでは脱落率に関する仮定も評価することとした。このレビューの結果、被験者数の変更は不要とされた。

解析対象集団

解析対象集団は Intent-to-Treat（ITT）集団（治療に無作為化され、割り付けられた治験薬を少なくとも 1 回以上投与された全ての被験者で構成される）を全ての有効性評価及び安全性評価の主要な対象集団とした。治験中止例については、中止時までに収集された全ての利用可能なデータを ITT 解析に含めることとした。

有効性の解析方法

有効性の主要評価項目は、投与 84 日目（VIsit 7）の FEV_1 トラフ値のベースラインからの変化量である。この評価項目は MMRM モデルを用いて解析した。可逆性の有無、ベースラインの FEV_1、及び地域を含む事前に定義した適切な変数を共変量、投与群を説明変数とした。来院をカテゴリカル変数として扱い、来院とベースライン値、及び投与群と来院の交互作用項をモデルに含め、各来院における治療効果を別々に推定した。分散－共分散行列は無構成であると仮定した。副次的評価項目のうち治療期間全 12 週間における救済薬を 24 時間使用しなかった日数の割合は、ベースライン値、スクリーニング時の可逆性の有無、地域及び投与群を共変量とした共分散分析（ANCOVA）を用いて解析した。副次的評価項目のうち最初に中等度及び重度の COPD の増悪が発現するまでの時間については、投与群、可逆性の有無及びベースラインでの疾患重症度（FEV_1 の予測値に対する割合）を考慮した Cox 比例ハザードモデルを用いて解析した。FF/VI 100/25 µg と VI 25 µg の比較について投与群間差の 95%信頼区間（CI）を推定し、p 値とともに示した。

主要な有効性評価項目においては単一の投与群間の比較（FF/VI 100/25 µg 対 VI 25 µg）であるため、多重性の調整は不要であった。2 つの副次的評価項目は主要評価項目の下位に位置付けた。

感度分析

開鍵前に作成された解析計画書（RAP）において、プロトコール違反等により治験から除外される治験責任医師が出た場合、これらの治験責任医師が組み入れた被験者を除いた ITT 集団を定義し、この被験者集団において追加の感度分析を主要評価項目及び副次評価項目において実施することと規定されていた。

治験責任医師 205595（施設番号 208620）に GCP に関わる問題が確認されたため、この治験責任医師により組入れられた 19 例（1%）を除いた感度分析が行われた。また、治験責任医師 234884（施設番号 207942）に GCP に関わる問題が確認された。この治験責任医師は 4 例をスクリーニングしていた。この 4 例は全て治験実施計画書の選択基準 6（疾患の重症度）への抵触によるスクリーニング脱落として報告されたため、この治験責任医師 234884 に関する感度分析は行わなかった。

また、その他の感度分析としては、MMRM モデルを用いた交互作用分析、欠測値に対する単一代入法として LOCF 及び多重代入法として MAR（Missing at Random）及び CIR（Copy Increment from Reference）を実施した。

安全性の解析方法

安全性の治験薬の曝露量は、投与群ごとに算出した。

有害事象は、ICH 国際医薬用語集（MedDRA_Ver.18.0）を用いてコード化し、器官別大分類（SOC）及び基本語に従って分類した。前観察期間、治療期間、及び後観察期間に発現した有害事象は、それぞれ分けて集計した。有害事象を 1 回以上経験した症例数とパーセンテージ、SOC 別の有害事象、及び基本語別の有害事象を投与群ごとに示した。全ての有害事象、治験薬投与に関連する有害事象、重篤な有害事象、及び治験中止に至った有害事象をそ

れぞれ集計した。全ての重篤な有害事象を投与群ごとに一覧にし、死亡及び重篤な有害事象を症例叙述形式で記録した。200820 試験における注目すべき有害事象について、吸入ステロイド薬（ICS）及び長時間作用性 β_2 刺激薬（LABA）の既知の臨床薬理作用に関連した有害事象を特定し、MedDRA 標準検索式（SMQ）又は SMQ に該当しない場合は GSK が定義した有害事象を用いて集計した。

以下に注目すべき有害事象のグループ、サブグループ及び SMQ を示す。

表 4　注目すべき有害事象の分類

グループ	サブグループ	SMQ
副腎抑制	－	－
ステロイドに関連した眼障害	－	－
骨ミネラル濃度の減少及び関連した骨折	－	－
肺炎	－	－
肺炎を除く下気道感染	－	－
局所ステロイド作用	－	－
カリウムへの作用	－	－
振戦	－	－
心血管系作用	不整脈	不整脈（SMQ）
	心不全	心不全（SMQ）
	心虚血	虚血性心疾患（SMQ）
	高血圧	高血圧（SMQ）
	脳卒中	中枢神経系出血および脳血管性疾患（SMQ）
グルコースへの作用	－	高血糖／糖尿病の発症（SMQ）
過敏症	－	アナフィラキシー反応（narrow SMQ）、血管浮腫（narrow SMQ）、過敏症（narrow SMQ）

MedDRA/J Ver. 18.0

治験期間中の肺炎については、投与群ごとに発現頻度を集計した。また発現日の 7 日前から 14 日後に X 線検査を実施した肺炎の頻度と割合、浸潤の有無について集計した。また肺炎の重症度についても集計した。

ヘルスアウトカムの解析方法

ヘルスアウトカムの解析は、SGRQ 総スコア及び CAT のスコアを、ANCOVA を用いて解析した。CAT スコアは投与 84 日目のベースラインからの変化量のデータを示した。探索的評価である CASA-Q スコアは投与 28 日目、投与 84 日目のベースラインからの変化量のデータを示した。更にいずれについても、ベースラインのスコア、可逆性の有無、地域及び投与群を共変量として ANCOVA モデルを用いて解析した。

14. 治験対象集団の結果

14.1. 被験者の内訳

11ヵ国（ブルガリア、ドイツ、日本、韓国、ポーランド、ルーマニア、ロシア、南アフリカ、台湾、ウクライナ、米国）における223施設で合計2,423名の被験者が登録された。801名（33%）がスクリーニング時前又はスクリーニング時に脱落した。スクリーニング脱落の主な理由は、プロトコールの選択／除外基準に合致しなかったことであった（75%）。

被験者の内訳を表 5に示す。

合計 1,620 例の被験者がスクリーニング及び前観察期間を完了後に、無作為化割付けされ、二重盲検期の治験薬を少なくとも1回以上投与された。これらの被験者をITT集団とした。2例（被験者番号002589 及び004363）が誤って無作為化割付けされたが、二重盲検期の治験薬を投与されなかったため、ITT集団には含まれていない。

大部分の被験者は治験を完了した（VI 25 µg群：93%、FF/VI 100/25 µg群：95%）。治験を中止した被験者の割合は各群で同様であった（VI 25 µg群：7%、FF/VI 100/25µg群：5%）。最も多かった治験中止の理由は有害事象であり、その割合はVI 25 µg群及びFF/VI 100/25 µg群でいずれも2%であった。次いで多かった治験中止の理由は、同意撤回であった（VI 25 µg群：2%、FF/VI 100/25 µg群：1%）。効果不十分で治験を中止した被験者は少なかった（VI 25 µg群：1%、FF/VI 100/25 µg群：1%未満）。その他の理由で中止した被験者も少なく、各群で同様であった（VI 25 µg群及びFF/VI 100/25 µg群とも0～1%未満）。

表 5　被験者の内訳

	Number (%) of Subjects		
	FF/VI 100/25 N=806	VI 25 N=814	Total N=1620
Completion Status			
Completed the study[1]	764 (95)	756 (93)	1520 (94)
Completed the treatment period[2]	764 (95)	754 (93)	1518 (94)
Withdrawn	42 (5)	58 (7)	100 (6)
Primary reason for withdrawal[3]			
Adverse event	14 (2)	18 (2)	32 (2)
Lack of efficacy	6 (<1)	9 (1)	15 (<1)
Protocol deviation	2 (<1)	6 (<1)	8 (<1)
Subject reached protocol-defined stopping criteria	1 (<1)	2 (<1)	3 (<1)
Study closed/terminated	0	0	0
Lost to follow-up	0	1 (<1)	1 (<1)
Investigator discretion	7 (<1)	4 (<1)	11 (<1)
Withdrew consent	12 (1)	18 (2)	30 (2)

Source : 200820 CSR Table 5.05

1. Subjects were considered to have completed the study if they attended the last clinic visit (Visit 7), had a follow-up phone contact and did not have an early withdrawal visit.
2. Subjects were considered to have completed the treatment period if they attended the last clinic visit (Visit 7) and did not withdraw at the visit and had an exposure stop date on or after the day prior to Visit 7.
3. Investigators only recorded one primary reason for withdrawal and were not required to indicate sub-reasons.

14.2. 解析対象集団

解析対象集団の内訳を表 6 に示す。

ITT 集団には 1,620 例が含まれた。

ITT 集団の内訳は、VI 25 µg 群が 814 例（50%）、及び FF/VI 100/25 µg 群が 806 例（50%）であり、両群で同様であった。

表 6　解析対象集団の内訳

	Number (%) of Subjects		
	FF/VI 100/25	VI 25	Total
Population			
All Subjects Enrolled (ASE)	-	-	2423
Screen Failure (including Pre-Screen and Screen Failure)[1]	-	-	801 (33)
Randomised[2]	807	815	1622
Intent-to-Treat (ITT)[3]	806	814	1620
Intent-to-Treat sensitivity (ITTX)	796 (99)	805 (99)	1601 (99)
Per-protocol (PP)	735 (91)	733 (90)	1468 (91)

Source: 200820 CSR Table 5.01

1. This population includes pre-screen and screen failures.
2. Randomised population is not a defined population and consists of all subjects who were randomized.
3. Two subjects were randomized in error (Subject 2589 and Subject 4363). Neither took double-blind study medication and they are not included in the ITT population.

14.3. 人口統計学的及び他の基準値の特性

人口統計学的特性を表 7 に示す。

ITT 集団の中で、人口統計学的特性は VI 25 µg 群及び FF/VI 100/25 µg 群の両群で同様であった。白人（67%）、男性（76%）が多かった。平均年齢は 65.3 歳、Body Mass Index（BMI）は 25.93 kg/m^2 であり、わずかに体重超過の傾向にあることが示された。

表 7　人口統計学的特性（ITT）

	FF/VI 100/25 N=806	VI 25 N=814	Total N=1620
Age (years)			
n	806	814	1620
Mean	65.3	65.4	65.3
SD	8.58	9.02	8.80
Median	65.0	66.0	65.0
Min.- Max.	41-88	40-89	40-89
Sex			
n (%)	806	814	1620
Female	201 (25)	189 (23)	390 (24)
Male	605 (75)	625 (77)	1230 (76)
Race			
n (%)	806	814	1620
African American/African Heritage	6 (<1)	10 (1)	16 (<1)
American Indian or Alaska Native	0	0	0
Asian	262 (33)	262 (32)	524 (32)
Central/South Asian Heritage	0	0	0
Japanese/East Asian Heritage/South East Asian Heritage	262 (33)	262 (32)	524 (32)

	FF/VI 100/25 N=806	VI 25 N=814	Total N=1620
Native Hawaiian or other Pacific Islander	0	0	0
White	538 (67)	541 (66)	1079 (67)
African American/African Heritage & White	0	1 (<1)	1 (<1)
Ethnicity			
n (%)	806	814	1620
Hispanic or Latino	0	0	0
Not Hispanic or Latino	806 (100)	814 (100)	1620 (100)
Height (cm)			
n	806	814	1620
Mean	167.6	167.7	167.6
SD	8.66	8.50	8.58
Median	167.0	168.0	168.0
Min.- Max.	142-198	145-191	142-198
Weight (kg)			
n	806	814	1620
Mean	73.11	73.41	73.26
SD	17.798	18.615	18.208
Median	70.00	71.05	71.00
Min.- Max.	34.5-160.0	35.4-161.9	34.5-161.9
BMI (kg/m^2)			
n	806	814	1620
Mean	25.90	25.95	25.93
SD	5.421	5.664	5.543
Median	25.13	25.22	25.17
Min.- Max.	13.5-55.1	14.3-55.7	13.5-55.7

Source: 200820 CSR Table 5.11, Table 5.14
Max.: Maximum; Min.: Minimum; SD: Standard deviation

合併症

70%の被験者が COPD に加えて合併症を有していた。血管障害が最も多く 58%であり、高血圧が最も多かった（VI 25 µg 群：56%、FF/VI 100/25 µg 群：60%）。代謝及び栄養障害は 33%の被験者で合併しており、高コレステロール血症が最も多く（VI 25 µg 群及び FF/VI 100/25 µg 群の両群とも 24%）、次いで糖尿病（VI 25 µg 群及び FF/VI 100/25 µg 群の両群とも 13%）であった。

心血管系の既往歴又はリスク因子

心血管系の既往歴又はリスク因子を表 8 に示す。

VI 25 µg 群及び FF/VI 100/25 µg 群それぞれ、68%及び 72%の被験者が、心血管系の既往歴又はリスク因子を有していた。最も多い心血管系の既往歴又はリスク因子は高血圧であり、その割合は 59%であった。次いで高コレステロール血症 25%、冠動脈疾患 19%及び糖尿病 13%であった。

表 8　心血管系の既往歴又はリスク因子（ITT)

	FF/VI 100/25 N=806	VI 25 N=814	Total N=1620
Any cardiovascular history/risk factors n(%)	583 (72)	553 (68)	1136 (70)
Coronary Artery Disease	165 (20)	135 (17)	300 (19)
Myocardial Infarction	49 (6)	34 (4)	83 (5)
Arrhythmia	73 (9)	76 (9)	149 (9)
Congestive Heart Failure	45 (6)	51 (6)	96 (6)
Hypertension	491 (61)	457 (56)	948 (59)
Cerebrovascular Accident	41 (5)	33 (4)	74 (5)
Diabetes Mellitus	110 (14)	105 (13)	215 (13)
Hypercholesterolemia	205 (25)	202 (25)	407 (25)

Source: 200820 CSR Table 5.18
Note: A subject with one or more of the above terms recorded as a current or past medical condition at the screening visit is considered to have cardiovascular history/risk factors.

COPD 罹患歴

ITT 集団の COPD 罹患歴を表 9 に示す。

ITT 集団うち、COPD 診断後 1 年以上～5 年未満が 37%、5 年以上 10 年未満が 32%であった。診断後 1 年未満は 7%であり、あとの被験者（93%）は診断後 1 年以上を経過していた。COPD 罹患歴は VI 25 μg 群及び FF/VI 100/25 μg 群の両群で同様であった。COPD の病型の分類は、1,035 例（64%）が慢性気管支炎型、1,064 例（66%）が肺気腫型であった（両病型を有する被験者を含む）。73%の被験者ではスクリーニング時前 1 年間に入院を伴う増悪は有していなかったものの、81%の被験者が経口／全身性ステロイド薬及び／又は抗菌薬の投与を必要（入院治療は含まない）とする増悪を有していた。

表 9　COPD 罹患歴（ITT)

	FF/VI 100/25 N=806	VI 25 N=814	Total N=1620
Duration of COPD			
n (%)	806	814	1620
< 1 year	63 (8)	47 (6)	110 (7)
≥1 year to < 5 years	299 (37)	304 (37)	603 (37)
≥5 years to < 10 years	251 (31)	263 (32)	514 (32)
≥10 years to < 15 years	115 (14)	124 (15)	239 (15)
≥15 years to < 20 years	48 (6)	41 (5)	89 (5)
≥20 years to < 25 years	21 (3)	20 (2)	41 (3)
≥25 years	9 (1)	15 (2)	24 (1)

COPD type[1]			
n (%)	806	814	1620
Chronic bronchitis	508 (63)	527 (65)	1035 (64)
Emphysema	528 (66)	536 (66)	1064 (66)
Unknown	0	1 (<1)	1 (<1)
Number of exacerbations in the last 12 months that required hospitalisation			
n (%)	806	814	1620
0	583 (72)	604 (74)	1187 (73)
1	205 (25)	188 (23)	393 (24)
2	18 (2)	19 (2)	37 (2)
>2	0	3 (<1)	3 (<1)
Number of exacerbations in the last 12 months that required oral/systemic corticosteroids and/or antibiotics (not involving hospitalisation)			
n (%)	806	814	1620
0	158 (20)	143 (18)	301 (19)
1	533 (66)	544 (67)	1077 (66)
2	82 (10)	91 (11)	173 (11)
>2	33 (4)	36 (4)	69 (4)
Number of exacerbations in the last 12 months that required oral/systemic corticosteroids and/or antibiotics and/or hospitalization			
n (%)	806	814	1620
0	0	1 (<1)[2,3]	1 (<1)[2,3]
1	626 (78)	619 (76)	1245 (77)
2	139 (17)	141 (17)	280 (17)
>2	41 (5)	53 (7)	94 (6)

Source: 200820 CSR Table 5.19

1. Subjects can select 'Chronic bronchitis', 'Emphysema' or both for COPD type.
2. Subject 429 was reported with a full protocol deviation.
3. As per Table 5.08, a total of 17 subjects were reported as not having met the History of COPD exacerbation criterion. A possible reason for this discrepancy is for eligibility, the prior use of antibiotics alone does not qualify as an exacerbation history, unless the use was associated with treatment of worsening symptoms of COPD, such as increased dyspnea, cough or sputum volume, or sputum purulence (color), onset or worsening of chest tightness.

喫煙歴

ITT 集団の喫煙歴及びスクリーニング時の喫煙状況を表 10 に示す。

1 日の平均喫煙本数は 22.9 本、平均喫煙年数は 38.1 年であった。平均喫煙量は 43.9 pack-years であり、55%の被験者が元喫煙者であった。喫煙歴及びスクリーニング時の喫煙状況については、VI 25 μg 群及び FF/VI 100/25 μg 群の両群で同様であった。

表 10　喫煙歴及びスクリーニング時の喫煙状況（ITT)

	FF/VI 100/25 N=806	VI 25 N=814	Total N=1620
Years Smoked			
n	806	812	1618
Mean	38.2	38.1	38.1
SD	11.09	11.19	11.14
Median	40.0	40.0	40.0
Min.- Max.	7-65	5-70	5-70
Cigarettes/Day			
n	806	811	1617
Mean	22.9	23.0	22.9
SD	11.26	10.71	10.98
Median	20.0	20.0	20.0
Min.- Max.	4-120	5-100	4-120
Smoking Pack Years[1]			
n	806	811	1617
Mean	43.7	44.1	43.9
SD	25.75	26.39	26.06
Median	40.0	40.0	40.0
Min.- Max.	10-300	10-250	10-300
Screening			
n	806	814	1620
Current smoker	367 (46)	363 (45)	730 (45)
Former smoker	439 (54)	449 (55)	888 (55)
Unknown	0	2 (<1)	2 (<1)

Source: 200820 CSR Table 5.20, Table 5.21

1. Smoking Pack Years = (Number of cigarettes smoked per day/20) x number of years smoked.

スクリーニング時及びベースラインの肺機能

ITT 集団のスクリーニング時及びベースラインの肺機能を表 11 に示す。

スクリーニング時の気管支拡張剤吸入後の FEV_1 の平均値は 1.433 L であり、気管支拡張剤投与後の FEV_1 の予測値に対する割合（$\%FEV_1$）の平均値は 50.4%であった。また気管支拡張剤吸入後の FEV_1/FVC 比の平均値は 45.8%であり、ITT 集団全体は中等度から重度の気流閉塞を有していると考えられた。スクリーニングの可逆性の割合の平均値は 11.9%であり、両群で同様であった。ベースライン時の FEV_1 の平均値は、VI 25 μg 群 1.293 L 及び FF/VI 100/25 μg 群 1.281 L であり、両群で同様であった。

表 11　スクリーニング時及びベースラインの肺機能（ITT)

	FF/VI 100/25 N=806	VI 25 N=814	Total N=1620
Pre-bronchodilator FEV_1 (L)			
n	806	814	1620
Mean	1.296	1.303	1.300
SD	0.4170	0.4321	0.4245
Median	1.240	1.240	1.240
Min.- Max.	0.52-3.09	0.45-3.00	0.45-3.09
Post-bronchodilator FEV_1 (L)			
n	806	814	1620
Mean	1.427	1.438	1.433
SD	0.4137	0.4311	0.4224
Median	1.380	1.380	1.380
Min.- Max.	0.61-3.21	0.47-3.00	0.47-3.21
Pre-bronchodilator FVC (L)			
n	806	814	1620
Mean	2.957	2.971	2.964
SD	0.7768	0.7759	0.7762
Median	2.900	2.880	2.890
Min.- Max.	1.23-6.23	1.04-5.61	1.04-6.23
Post-bronchodilator FVC (L)			
n	806	814	1620
Mean	3.163	3.179	3.171
SD	0.8017	0.7995	0.8004
Median	3.125	3.135	3.130
Min.- Max.	1.24-6.59	1.01-5.88	1.01-6.59
Percent predicted pre-bronchodilator FEV_1 (%)			
n	806	814	1620
Mean	45.7	45.7	45.7
SD	10.92	10.86	10.89
Median	45.2	45.6	45.4
Min.- Max.	22-90	21-71	21-90
Percent predicted post-bronchodilator FEV_1 (%)			
n	806	814	1620
Mean	50.3	50.5	50.4
SD	10.33	10.33	10.32
Median	50.4	51.4	50.9
Min.- Max.	30-70	30-71	30-71
Post-bronchodilator FEV_1/FVC (%)			
n	806	814	1620
Mean	45.8	45.9	45.8
SD	10.01	10.19	10.10
Median	45.0	46.0	45.0
Min.- Max.	24-68	23-70	23-70
Percent Reversibility FEV_1 (%)			
n	806	814	1620
Mean	11.7	12.1	11.9
SD	12.34	12.49	12.41
Median	9.5	10.1	9.7
Min.- Max.	-33-91	-25-64	-33-91
FEV_1 Reversibility (mL)			
n	806	814	1620
Mean	131.1	135.1	133.1
SD	136.18	141.75	138.97
Median	110.0	120.0	120.0
Min.- Max.	-980-670	-390-980	-980-980

	FF/VI 100/25 N=806	VI 25 N=814	Total N=1620
Baseline FEV_1 (L)[1]			
n	804	813	1617
Mean	1.281	1.293	1.287
SD	0.4377	0.4585	0.4482
Median	1.230	1.210	1.215
Min.- Max.	0.48-3.54	0.41-2.95	0.41-3.54
Baseline FVC (L) [1]			
n	804	813	1617
Mean	2.938	2.949	2.943
SD	0.7879	0.7765	0.7820
Median	2.870	2.855	2.860
Min.- Max.	1.27-6.33	0.86-5.81	0.86-6.33

Source: 200820 CSR Table 5.23

1. Baseline is the mean of the two FEV_1 or FVC assessments made 30 minutes and immediately pre-dose on Day 1.

スクリーニング時の%FEV_1に基づく GOLD 分類、GOLD 患者グループ及び可逆性の評価を表 12 に示す。

ITT 集団の全被験者は、GOLD 分類において、GOLD 2（中等度）（53%）又は GOLD 3（重度）（47%）に分類され、VI 25 µg 群（46%）と比較し、FF/VI 100/25 µg 群（49%）では GOLD 3 に分類される被験者がわずかに多かった。また GOLD 患者グループにおいては、グループ D が 64%、次いでグループ B が 28%であった。GOLD 患者グループの分布は、VI 25 µg 群及び FF/VI 100/25 µg 群で同様であった。大部分の被験者では、可逆性はなかった（VI 25 µg 群及び FF/VI 100/25 µg 群いずれも 73%）。

表 12　GOLD カテゴリーによるスクリーニング時の FEV1 及び可逆性（ITT)

	FF/VI 100/25 N=806	VI 25 N=814	Total N=1620
GOLD classification			
n (%)	806	814	1620
GOLD 1: $FEV_1 \geq 80\%$	0	0	0
GOLD 2: $50\% \leq FEV_1 < 80\%$	411 (51)	443 (54)	854 (53)
GOLD 3: $30\% \leq FEV_1 < 50\%$	395 (49)	371 (46)	766 (47)
GOLD 4: $FEV_1 <30\%$	0	0	0
GOLD Patient Group			
n (%)	806	814	1620
A	35 (4)	43 (5)	78 (5)
B	222 (28)	226 (28)	448 (28)
C	35 (4)	29 (4)	64 (4)
D	514 (64)	515 (63)	1029 (64)
missing	0	1 (<1)[1]	1 (<1)[1]
Reversibility[2]			
n (%)	806	814	1620
Reversible	218 (27)	218 (27)	436 (27)
Non-reversible	588 (73)	596 (73)	1184 (73)

Source: 200820 CSR Table 5.24

1. The missing subject (Subject 4511) had no baseline chronic obstructive pulmonary disease assessment test assessment, which is required to derive the GOLD patient group classification.
2. Reversible is an increase in FEV_1 of ≥12% and ≥200mL following administration of albuterol (salbutamol). Non reversible is an increase in FEV_1 of <200mL or a ≥200mL increase that is <12% from pre-albuterol (salbutamol) FEV_1.

14.4. 前治療及び併用療法

ITT 集団の 97%でスクリーニング前に COPD の治療薬を服用していた。最も多かったのは、短時間作用性 β_2 刺激薬（SABA）（69%）、次いで LABA（63%）であった。長時間作用性抗コリン薬及び短時間作用性抗コリン薬を使用していたのはそれぞれ 47%及び 29%であった。吸入ステロイド薬を服用していたのは 49%であった。前治療薬については、VI 25 µg 群及び FF/VI 100/25 µg 群は両群とも概ねバランスがとれていた。

治療期間中に併用した COPD 治療薬を表 13 に示す。

COPD 治療薬を併用した被験者は、VI 25 µg 群及び FF/VI 100/25 µg 群は両群とも 36%であった。その内訳は、SABA は両群とも 12%、短時間作用性抗コリン薬は両群とも 11%、粘液溶解薬は VI 25 µg 群が 11%、FF/VI 100/25 µg 群が 12%であった。VI 25 µg 群で抗菌薬及びステロイド薬（全身性、経口、非経口及び関節内投与）の併用頻度が、FF/VI 100/25 µg 群より高かったことを除き、その他の COPD 治療薬の併用は両群ともに概ね同様であった。

表 13　治療期間に併用した COPD 治療薬（ITT)

	FF/VI 100/25 N=806	VI 25 N=814	Total N=1620
Respiratory Medication Class [1]			
Any medication	290 (36)	295 (36)	585 (36)
Short-acting beta$_2$-agonist	95 (12)	96 (12)	191 (12)
Mucolytics	94 (12)	87 (11)	181 (11)
Short-acting anticholinergic	87 (11)	93 (11)	180 (11)
Antibiotic	52 (6)	83 (10)	135 (8)
Corticosteroid – Systemic, oral, parenteral and intra-articular	36 (4)	69 (8)	105 (6)
Other COPD medication	37 (5)	36 (4)	73 (5)
Other medication given for exacerbation	21 (3)	35 (4)	56 (3)
Oxygen	18 (2)	16 (2)	34 (2)
Xanthine	7 (<1)	14 (2)	21 (1)
Corticosteroid - Inhaled	6 (<1)	3 (<1)	9 (<1)
Long-acting anticholinergic	2 (<1)	0	2 (<1)
Corticosteroid – Depot	1 (<1)	3 (<1)	4 (<1)
Corticosteroid - Other	0	2 (<1)	2 (<1)
Long-acting beta$_2$ agonist	1 (<1)	1 (<1)	2 (<1)
Leukotriene receptor antagonist	0	1 (<1)	1 (<1)
Nedocromil or cromolyn sodium	1 (<1)	0	1 (<1)

Source: 200820 CSR Table 5.26

14.5. 治療の遵守状況

前観察期間の単盲検プラセボの服薬遵守率は VI 25 µg 群及び FF/VI 100/25 µg 群の両群とも高く、いずれも 101%であった。

治療期間の治験薬の服薬遵守状況を表 14 に示す。

治療期間の二重盲検治験薬の服薬遵守率は、VI 25 µg 群及び FF/VI 100/25 µg 群の両群とも 99%と高かった。服薬遵守率が 95%以上 105%以下であった被験者の割合は、VI 25 µg 群で 84%であり、FF/VI 100/25 µg 群で 88%と高かった。ITT 集団で服薬遵守率が 80%未満の被験者は 1%未満（16 例）、120%超も 1%未満（5 例）であった。

表 14　治療期間の治験薬の服薬遵守状況（ITT)

	FF/VI 100/25 N=806	VI 25 N=814	Total N=1620
Overall On-Treatment Compliance (%)			
n	798	807	1605
Mean	99.0	98.6	98.8
SD	5.78	4.87	5.34
Median	100.0	100.0	100.0
Min.-Max.	64-200	57-123	57-200
Overall On-Treatment Compliance, n (%)			
<80%	7 (<1)	9 (1)	16 (<1)
≥80% to <95%	64 (8)	92 (11)	156 (10)
≥95% to ≤105%	712 (88)	682 (84)	1394 (86)
>105% to ≤120%	12 (1)	22 (3)	34 (2)
>120%	3 (<1)	2 (<1)	5 (<1)
Non-calculable[1]	8 (<1)	7 (<1)	15 (<1)

Source: 200820 CSR Table 5.32

1. Overall compliance is not calculated if a subject has missing dose counter information for one or more containers.

15. 有効性の結果

15.1. 主要評価項目

有効性の主要評価項目は、投与 84 日目（Visit 7）の来院時の FEV_1 トラフ値（気管支拡張剤及び治験薬の投与前に測定）のベースラインからの変化量であった（FF の上乗せ効果を評価検討する）。投与 84 日目の FEV_1 トラフ値は、投与 83 日目の投与から 23 時間後及び 24 時間後（Visit 7 に測定）の FEV_1 の平均値と定義した。ベースラインの FEV_1 は、投与 1 日目の投与 30 分前及び直前に測定し、その平均値とした。

投与 84 日目の FEV_1 トラフ値及びベースラインからの変化量を表 15 に示す。また、投与 84 日目の FEV_1 トラフ値の統計解析結果を表 16 に示す。

投与 84 日目の VI 25 µg 群と比較した FF/VI 100/25 µg 群の FEV_1 トラフ値のベースラインからの変化量の投与群間差の最小二乗平均値は 34 mL であり、統計学的に有意な差（p=0.001; 95%CI; 14, 55）が認められた。 Per-Protocol 集団（PP 集団）の統計解析においても、その結果は一貫していた。

表 15　投与 84 日目の FEV1 トラフ値及びベースラインからの変化量（ITT)

Trough FEV_1(L)		FF/VI 100/25 N=806	VI 25 N=814
Day 84(Visit 7)			
Trough FEV_1	n	760	750
	Mean	1.410	1.391
	SD	0.4648	0.4756
	Median	1.350	1.320
	Min.	0.51	0.43
	Max.	3.74	3.06
Change from Baseline	n	759	749
	Mean	0.117	0.082
	SD	0.2147	0.2124
	Median	0.100	0.070
	Min.	-0.85	-0.73
	Max.	1.06	1.51

Source: 200820 CSR Table 6.01

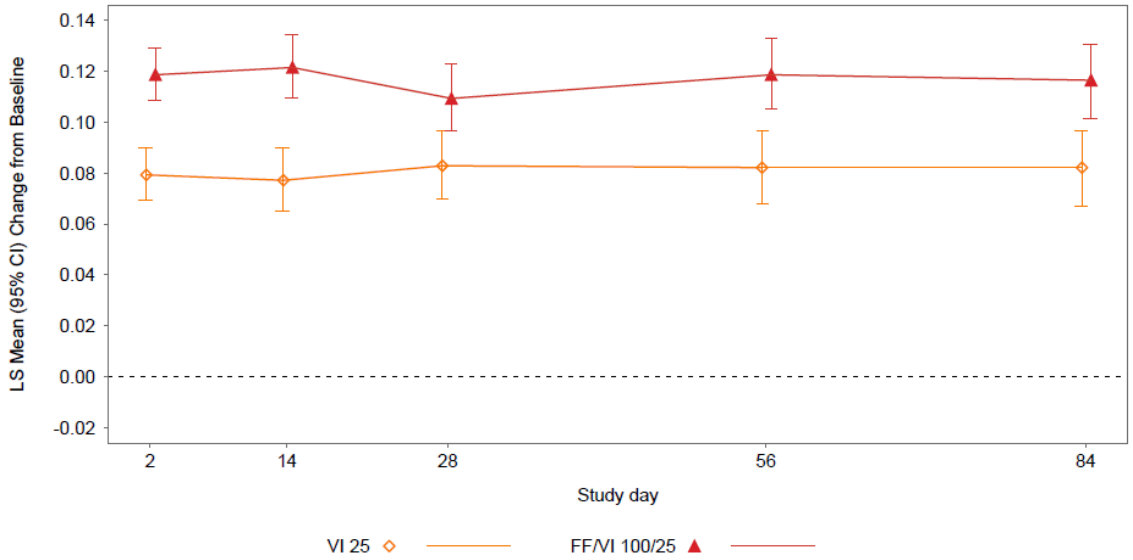
表 16　投与 84 日目の FEV1 トラフ値の統計解析結果（ITT)

Trough FEV_1(L)	FF/VI 100/25 N=806	VI 25 N=814
Day 84(Visit 7)		
n^1	802	811
n^2	759	749
LS Mean (SE)	1.404 (0.0074)	1.370 (0.0075)
LS Mean Change (SE)	0.116 (0.0074)	0.082 (0.0075)
FF/VI 100/25 vs VI 25		
Difference	0.034	
95% CI	(0.014, 0.055)	
p-value	0.001	

Source: 200820 CSR Table 6.03
CI: Confidence interval; LS: Least squares; SE: Standard error
Note: Analysis performed using a repeated measures model with covariates of treatment, reversibility status (stratum), baseline – mean of the two assessments made 30 minutes pre-dose and immediately pre-dose on Day 1, Region, Day, Day by Baseline and Day by treatment interactions.

1. Number of subjects with analysable data for one or more time points. Three subjects were missing from the VI 25 group, 2 subjects with baseline data present but no post-baseline assessments and 1 subject with no baseline, but post-baseline assessments were available. In the FF/VI 100/25 group, 1 subject with records for all visits in the PFT dataset, but all values were missing for the readings (with the exception of Screening), hence no baseline and no post-baseline assessments, 2 subjects with baseline data present but no post-baseline assessments, and 1 subject with reading's taken at all visits, but the reading at baseline was not eligible and hence missing, and therefore no change from baseline.
2. Number of subjects with analysable data at the given time point.

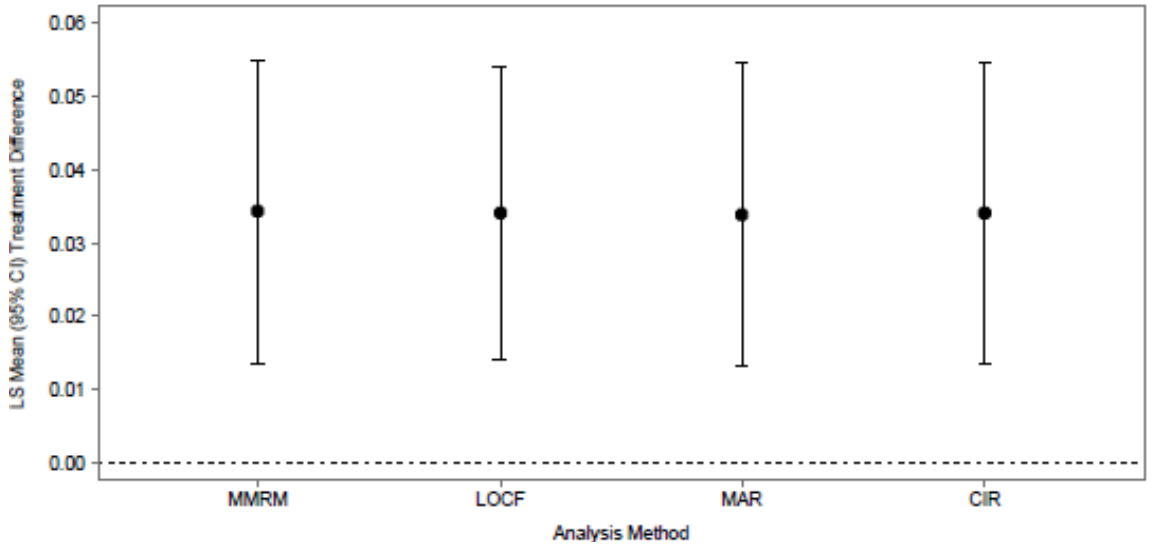
治療期間 84 日間の FEV_1 トラフ値のベースラインからの変化量における最小二乗平均値を図 2 に示す。84 日間の治療期間を通して、FF/VI 100/25 μg 群では VI 25 μg 群と比べて FEV_1 トラフ値のベースラインからの変化量における良好な改善が全ての評価時点において一貫して認められた。



Source: 200820 CSR Figure 6.03
Note: Analysis performed using a repeated measures model with covariates of treatment, reversibility status (stratum), baseline - mean of the two assessments made 30 minutes pre-dose and immediately pre-dose on Day 1, Region, Day, Day by baseline and Day by treatment interactions

図 2　　FEV1 トラフ値のベースラインからの変化量における最小二乗平均値（ITT）

欠測値の影響を検証するための FEV_1 トラフ値に関する単一代入法（LOCF）及び多重代入法（MAR 及び CIR）による感度分析を行った。主要解析と感度分析による解析結果は一貫していた（図 3）。



Source: 200820 CSR Figure 6.05
Note: MMRM = Mixed Model Repeated Measures, LOCF = Last Observation Carried Forward, MAR = Missing At Random multiple imputation method, CIR = Copy Increment from Reference multiple imputation method.
Note: Treatment comparison FF/VI 100/25 versus VI 25.

図 3　　投与 84 日目の FEV1 トラフ値のベースラインからの変化量における感度分析結果

GCP に関する問題が確認された治験責任医師（205595）により組み入れられた被験者 19 例（1%）を除外した FEV_1 トラフ値に関する感度分析を実施した。その結果は、ITT 集団での主要な解析結果と一貫していた。

15.2. 副次評価項目

救済薬を 24 時間使用しなかった日数：治療期間全 12 週間における割合（%）

副次評価項目の 1 つである治療期間全 12 週間における救済薬を 24 時間使用しなかった日数の割合を表 17 に示す。

治療期間全 12 週間における救済薬を 24 時間使用しなかった日数の割合は、両群ともに投与前に比較して増加が認められ、その割合は VI 25 µg 群（44.3%）に比べ、FF/VI 100/25 µg 群（47.1%）で高かった。治療期間全 12 週間における救済薬を 24 時間使用しなかった日数の割合の統計解析結果を表 18 に示す。

VI 25 µg 群及び FF/VI 100/25 µg 群の両群の群間差は 2.62 であり、数値的に FF/VI 100/25 µg 群のほうが良好であったものの、統計学的に有意な差は認められなかった（p=0.084; 95%CI: -0.35, 5.59）。

表 17　救済薬を 24 時間使用しなかった日数の割合（ITT）

		FF/VI 100/25 N=806	VI 25 N=814
Week -1 (Baseline)			
Rescue-free 24-hour periods (%)	n	805	812
	Mean	29.7	29.5
	SD	40.95	40.48
	Median	0.0	0.0
	Min.	0	0
	Max.	100	100
Week 1-12			
Rescue-free 24-hour periods (%)	n	801	803
	Mean	47.1	44.3
	SD	42.05	41.03
	Median	40.5	36.1
	Min.	0	0
	Max.	100	100

Source: 200820 CSR Table 6.12

表 18　救済薬を 24 時間使用しなかった日数の割合の統計解析（ITT）

	FF/VI 100/25 N=806	VI 25 N=814
Week 1-12		
n	801	802
LS Mean (SE)	47.03 (1.070)	44.41 (1.069)
FF/VI 100/25 vs VI 25		
Difference	2.62	
95% CI	(-0.35, 5.59)	
p-value	0.084	

Source: 200820 CSR Table 6.14

Note: Analysis performed using an ANCOVA model with covariates of treatment, baseline (Week -1), reversibility status (stratum) and region.
ANCOVA: Analysis of covariance

この 1 つ目の副次評価項目である治療期間全 12 週間における救済薬を 24 時間使用しなかった日数の割合に関する FF/VI 100/25 µg 群と VI 25 µg 群の比較に関して、有意水準 5%での統計学的に有意な差が認められず、ステップダウン閉検定法の条件に適合しなかった。そのため、2 つ目の副次評価項目（中等度及び重度の COPD の増悪が最初に発現するまでの時間）及びその他の評価項目の統計学的な解析結果は記述的な解釈であった。

中等度及び重度の COPD の増悪が最初に発現するまでの時間

治療期間中の中等度及び重度の COPD の増悪が最初に発現するまでの時間に関する統計解析結果を表 19 に、Kaplan-Meier 曲線を図 4 に示す。

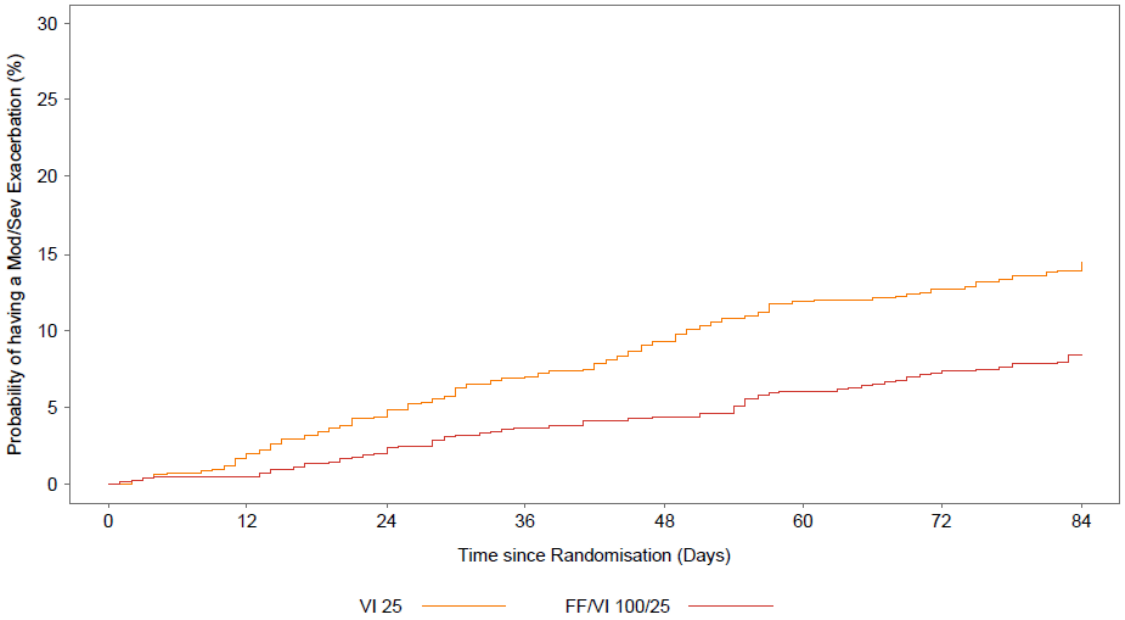
FF/VI 100/25 µg 群では、VI 25 µg 群と比べて、増悪の認められた被験者数は少なかった（VI 25 µg 群：114 例に 144 件の増悪、FF/VI 100/25 µg 群：69 例に 78 件の増悪）。FF/VI 100/25 µg 群では、VI 25 µg 群と比べて、中等度及び重度の増悪が最初に発現するまでの時間のリスクの低下が認められた（42%のリスク低下、p<0.001）。

治療期間終了後、後観察期間中に中等度及び重度の COPD の増悪が発現した被験者は VI 25 µg 群（2 例：中等度及び重度の COPD の増悪）及び FF/VI 100/25 µg 群（1 例：重度の COPD の増悪）の両群ともに非常に少なかった。

表 19　治療期間中に中等度及び重度の増悪が最初に発現するまでの時間の統計解析（ITT）

	FF/VI 100/25 N=806	VI 25 N=814
Number of Subjects with Event (%)	69 (9)	114 (14)
Number of Subjects Censored (%)	737 (91)	700 (86)
FF/VI 100/25 vs VI 25		
Hazard Ratio	0.58	
95% CI	(0.43, 0.78)	
p-value	<0.001	

Source: 200820 CSR Table 6.19
Note: Analysis performed using a Cox proportional hazards model, with terms for treatment, reversibility status and %predicted FEV_1 at screening.



Source: 200820 CSR Figure 6.06
Note: All subjects who have not experienced an exacerbation during the double-blind treatment period are considered censored.
Mod: Moderate; Sev: Severe

図 4　治療期間中の中等度及び重度の COPD の増悪が最初に発現するまでの時間の Kaplan-Meier 曲線（ITT）

GCP に関する問題が確認された治験責任医師（205595）により組み入れられた被験者 19 例（1%）を除外した副次評価項目［救済薬を 24 時間使用しなかった日数：治療期間全 12 週間における割合（%）及び中等度及び重度の COPD の増悪が最初に発現するまでの時間］に関する感度分析を実施した。その結果は、ITT 集団での主要な解析結果と一貫していた。

15.3. その他の評価項目

治療期間全 12 週間の各週における救済薬を 24 時間使用しなかった日数の割合（%）

治療期間の各週の救済薬を 24 時間の使用しなかった日数の割合は、VI 25 µg 群及び FF/VI 100/25 µg 群の両群とも前観察期間 1 週目及び前観察期間 2 週目（ベースライン）においてはほとんど差がなかった。その後治療期間の経過とともに VI 25 µg 群及び FF/VI 100/25 µg 群の両群ともベースラインからの変化量は漸増し、その割合は Week 12 を除き全期間で FF/VI 100/25 µg 群で VI 25 µg 群と比べて数値的に高く、Week 12 においては両群とも 19.9% と同じ割合であった。

治療期間の各週及び全 12 週間における救済薬を 24 時間に使用した平均回数

治療期間の各週及び全 12 週間における救済薬を 24 時間に使用した回数の最小二乗平均値を表 20 に示す。

前観察期間 1 週目及び前観察期間 2 週目（ベースライン）における救済薬を 24 時間に使用した平均回数は、VI 25 µg 群（1.84 回）及び FF/VI 100/25 µg 群（1.83 回）の両群とも同程度であった。各週の救済薬を 24 時間に使用した平均回数のベースラインからの減少は、

FF/VI 100/25 μg 群が Week 12 を除く全期間で VI 25 μg 群より数値的に大きかった。Week 12 においては、VI 25 μg 群及び FF/VI 100/25 μg 群の両群ともベースラインからの同程度の使用回数の減少であった（VI 25 μg 群：0.71 回減少、FF/VI 100/25 μg 群：0.70 回減少）。治療期間全 12 週間を通して、両群とも救済薬を 24 時間に使用した回数の最小二乗平均値は減少した。VI 25 μg 群（1.27 回）及び FF/VI 100/25 μg 群（1.15 回）の群間差は -0.12 回であり、FF/VI 100/25 μg 群のほうが良好であった（p=0.020; 95%CI: -0.21, -0.02）。

表 20　治療期間全 12 週間における救済薬を 24 時間に使用した平均回数（ITT)

	FF/VI 100/25 N=806	VI 25 N=814
Week 1-12		
n	801	802
LS Mean (SE)	1.15 (0.035)	1.27 (0.035)
FF/VI 100/25 vs VI 25		
Difference	-0.12	
95% CI	(-0.21, -0.02)	
p-value	0.020	

Source: 200820 CSR Table 6.22
Note: Analysis performed using an ANCOVA model with covariates of treatment, baseline (Week -1), reversibility status (stratum) and region.

治療期間の各週及び全 12 週間における各症状スコア（息切れ、咳嗽、喀痰）の平均値

患者日記には患者自身が日記記入前の 24 時間の息切れ、咳嗽、喀痰の症状を評価し記入した。治療期間全 12 週間における各症状スコア（息切れ、咳嗽、喀痰）を表 21 に示す。

ベースラインにおける息切れスコアは、VI 25 μg 群（2.09）及び FF/VI 100/25 μg 群（2.11）の両群で同程度であった。治療期間の経過とともに息切れスコアは低下し、その傾向は VI 25 μg 群よりも FF/VI 100/25 μg 群において大きかった。治療期間全 12 週間におけるベースラインからの変化量の最小二乗平均値の FF/VI 100/25 μg 群と VI 25 μg 群の群間差は-0.06 であった（p=0.043; 95%CI: -0.11, 0.00）。

ベースラインにおける咳嗽スコアは、VI 25 μg 群（1.79）及び FF/VI 100/25 μg 群（1.79）の両群で同等であった。その後、治療期間の経過とともに咳嗽スコアは低下し、その傾向は VI 25 μg 群及び FF/VI 100/25 μg 群において同程度であった。治療期間全 12 週間におけるベースラインからの変化量の最小二乗平均値の FF/VI 100/25 μg 群と VI 25 μg 群の群間差は 0.01 であった（p=0.643; 95%CI: -0.04, 0.06）。

ベースラインにおける喀痰のスコアは、VI 25 μg 群（1.64）及び FF/VI 100/25 μg 群（1.66）の両群で同程度であった。治療期間の経過とともに喀痰スコアは低下し、その傾向は VI 25 μg 群及び FF/VI 100/25 μg 群において同程度であった。治療期間全 12 週間におけるベースラインからの変化量の最小二乗平均値の FF/VI 100/25 μg 群と VI 25 μg 群の群間差は 0.01 であった（p=0.696; 95%CI: -0.04, 0.06）。

ベースラインにおける症状スコアの合計は、VI 25 μg 群（5.52）及び FF/VI 100/25 μg 群（5.56）の両群で同程度であった。治療期間の経過とともに症状スコアの合計は低下し、その傾向は VI 25 μg 群及び FF/VI 100/25 μg 群において同程度であった。治療期間全 12 週間に

おけるベースラインからの変化量の最小二乗平均値の FF/VI 100/25 μg 群と VI 25 μg 群の群間差は-0.04 であった（p=0.564; 95%CI: -0.17, 0.09）。

表 21　治療期間全 12 週間における各症状スコア（息切れ、咳嗽、喀痰）（ITT）

	FF/VI 100/25 N=806	VI 25 N=814
Breathlessness[1]		
Week 1-12		
n	803	804
LS Mean (SE)	1.63 (0.020)	1.69 (0.020)
FF/VI 100/25 vs VI 25		
Difference	-0.06	
95% CI	(-0.11, 0.00)	
p-value	0.043	
Cough[2]		
Week 1-12		
n	803	804
LS Mean (SE)	1.50 (0.018)	1.49 (0.018)
FF/VI 100/25 vs VI 25		
Difference	0.01	
95% CI	(-0.04, 0.06)	
p-value	0.643	
Sputum[3]		
Week 1-12		
n	803	804
LS Mean (SE)	1.43 (0.018)	1.42 (0.018)
FF/VI 100/25 vs VI 25		
Difference	0.01	
95% CI	(-0.04, 0.06)	
p-value	0.696	
Total Symptom Score		
Week 1-12		
n	803	804
LS Mean (SE)	4.56 (0.047)	4.60 (0.047)
FF/VI 100/25 vs VI 25		
Difference	-0.04	
95% CI	-0.17, 0.09	
p-value	0.564	

Source: 200820 CSR Table 6.24, Table 6.26, Table 6.28, Table 6.30
Note: Analysis performed using an ANCOVA model with covariates of treatment, baseline (Week -1), reversibility status (stratum) and region.

1. Breathlessness was assessed on the following scale: 0 = Not breathless at rest or on exertion; 1 = Not breathless at rest, but breathless on moderate exertion (e.g., walking quickly, climbing stairs); 2 = Not breathless at rest, but breathless on mild exertion (e.g., walking on the level); 3 = Not breathless at rest, but breathless on minimal exertion (e.g., getting washed or dressed); 4 = Breathless at rest (e.g., sitting down reading or watching television).
2. Cough was assessed on the following scale: 0 = No cough; 1 = Mild cough (e.g., some coughing mostly in the morning); 2 = Moderate cough (e.g., coughing in the morning and sometimes during the day); 3 = Severe cough (e.g., coughing in the morning and throughout the day).
3. Sputum production was assessed on the following scale: 0 = None; 1 = Mild sputum production (e.g., only in the morning); 2 = Moderate sputum production (e.g., in the morning and sometimes during the day); 3 = Severe sputum production (e.g., throughout the whole day).

治療期間の各週及び全 12 週間における 24 時間無症状の日数の割合（%）

治療期間全 12 週間における 24 時間無症状の日数の割合（%）を表 22 に示す。

ベースラインにおける 24 時間無症状の日数の割合は、VI 25 μg 群（0.1%）及び FF/VI 100/25 μg 群（0.1%）の両群とも低く同程度であった。治療期間の経過とともに 24 時間無症状の日数の割合は、両群とも増加した。全 12 週間における 24 時間無症状の日数の割合は FF/VI 100/25 μg 群（2.7%）と比較し、VI 25 μg 群（3.1%）において、わずかに高かった。また各週における 24 時間無症状の日数の割合のベースラインからの変化量の平均は、Week 9 及び Week 10 を除くと、FF/VI 100/25 μg 群と VI 25 μg 群の両群は同程度か、もしくは FF/VI 100/25 μg 群が VI 25 μg 群より低かった。

表 22　治療期間全 12 週間における 24 時間無症状の日数の割合（%）（ITT）

		FF/VI 100/25 N=806	VI 25 N=814
Week -1 (Baseline)			
Symptom-Free 24hr Periods	n	805	812
	Mean	0.1	0.1
	SD	1.12	1.00
	Median	0.0	0.0
	Min.	0	0
	Max.	14	14
Week 1-12			
Symptom-Free 24hr Periods	n	803	805
	Mean	2.7	3.1
	SD	11.02	11.93
	Median	0.0	0.0
	Min.	0	0
	Max.	90	100

Source: 200820 CSR Table 6.31

ベースライン時に救済薬を必要とする夜間覚醒が少なくとも 1 回あった被験者の治療期間の各週及び全 12 週における救済薬を必要とする夜間覚醒がみられなかった日数の割合（%）

ベースライン時に救済薬を必要とする夜間覚醒が少なくとも 1 回あった被験者の治療期間の各週及び全 12 週間における救済薬を必要とする夜間覚醒がみられなかった日数の割合（%）を表 23 に示す。

救済薬を必要とする夜間覚醒がみられなかった日数の割合は、ベースライン時では VI 25 μg 群（32.7%）及び FF/VI 100/25 μg 群（33.4%）の両群とも同程度であった。治療期間全 12 週間にわたり増加が見られたが、両群間の差に関しては明らかな傾向は認められなかった。治療期間全 12 週間における救済薬を必要とする夜間覚醒がみられなかった日数の割合は、VI 25 μg 群（56.9%）と比べて FF/VI 100/25 μg 群（58.7%）が数値的に高かった。

表 23　ベースライン時に救済薬を必要とする夜間覚醒が少なくとも 1 回あった被験者の治療期間の各週及び全 12 週における救済薬を必要とする夜間覚醒がみられなかった日数の割合（%）（ITT）

		FF/VI 100/25 N=806	VI 25 N=814
Week -1 (Baseline)			
No Night-Time Awakenings	n	385	387
	Mean	33.4	32.7
	SD	32.06	32.31
	Median	28.6	28.6
	Min.	0	0
	Max.	86	86
Week 1-12			
No Night-Time Awakenings	n	383	383
	Mean	58.7	56.9
	SD	36.95	37.14
	Median	69.9	65.1
	Min.	0	0
	Max.	100	100

Source: 200820 CSR Table 6.35

ベースライン時に救済薬を必要とする夜間覚醒が少なとも 1 回あった被験者の治療期間の各週及び全 12 週間における救済薬を必要とする夜間覚醒の平均回数

ベースライン時に救済薬を必要とする夜間覚醒が少なとも 1 回あった被験者の治療期間全 12 週間における救済薬を必要とする夜間覚醒の回数の最小二乗平均値及び統計解析結果を表 24 に示す。

ベースライン時の救済薬を必要とする夜間覚醒の平均回数は、VI 25 μg 群（1.0 回）及び FF/VI 100/25 μg 群（1.0 回）の両群とも同じであった。治療経過とともに VI 25 μg 群及び FF/VI 100/25 μg 群で夜間覚醒は減少したが、その群間差はほとんどなかった。治療期間全 12 週間における救済薬を必要とする夜間覚醒の最小二乗平均回数は、VI 25 μg 群（0.65 回）及び FF/VI 100/25 μg 群（0.63 回）の両群で同程度であり、群間差は-0.02 回であった（p=0.653; 95%CI: -0.10, 0.06）。

表 24　治療期間全 12 週間における救済薬を必要とする夜間覚醒の統計解析（ITT）

	FF/VI 100/25 N=806	VI 25 N=814
Week 1-12		
n	383	383
LS Mean (SE)	0.63 (0.030)	0.65 (0.030)
FF/VI 100/25 vs VI 25		
Difference	-0.02	
95% CI	(-0.10, 0.06)	
p-value	0.653	

Source: 200820 CSR Table 6.37
Note: Analysis performed using an ANCOVA model with covariates of treatment, baseline (Week -1), reversibility status (stratum) and region.

16. 安全性の結果

16.1. 治験薬の曝露

治験薬の曝露状況を表 25 に示す。

曝露期間の中央値は、FF/VI 100/25 µg 群及び VI 25 µg 群でいずれも 84.0 日間であった。

表 25　治験薬の曝露状況（ITT）

	FF/VI 100/25 N=806	VI 25 N=814
Exposure (days)		
n	806	814
Mean	81.3	80.4
SD	11.77	14.43
Median	84.0	84.0
Min.- Max.	1-98	1-149

Source: 200820 CSR Table 5.33

16.2. 有害事象

ITT 集団における有害事象の概略を表 26 に示す。

治療期間中の有害事象の発現頻度は、FF/VI 100/25 µg 群（32%）及び VI 25 µg 群（30%）で同程度であった。治療期間中の治験薬と関連がある有害事象の発現頻度は、両群で同程度（各 2%）であった。治験薬投与中止又は治験中止に至った有害事象の発現頻度は、いずれの投与群においても 2%であった。

治療期間中の重篤な有害事象（死亡を含む）の発現頻度は、FF/VI 100/25 µg 群で 3%及び VI 25 µg 群で 4%であった。そのうち、治験責任医師により、治験薬と関連があると判断された重篤な有害事象は、いずれの投与群においても 1 例であった。治療期間中の死亡に至った重篤な有害事象は 4 例（FF/VI 100/25 µg 群で 1 例及び VI 25 µg 群で 3 例）にみられ、後観察期間中に死亡に至った重篤な有害事象はみられなかった。

表 26　有害事象の概略（ITT）

	FF/VI 100/25 N=806	VI 25 N=814
Adverse Event Category, n (%)		
Any on-treatment AEs	260 (32)	244 (30)
Any post-treatment AEs	7 (<1)	13 (2)
Any on-treatment drug related AEs	20 (2)	16 (2)
Any post-treatment drug related AEs	0	1 (<1)
Any AEs leading to permanent discontinuation of study drug or withdrawal from study[1]	16 (2)	20 (2)
Serious Adverse Event Category, n (%)		
Any on-treatment SAEs	27 (3)	35 (4)
Any post-treatment SAEs	3 (<1)	3 (<1)
Any on-treatment drug related SAEs	1 (<1)	1 (<1)
Any post-treatment drug related SAEs	0	0
Any on-treatment fatal SAEs	1 (<1)	3 (<1)
Any post-treatment fatal SAEs	0	0

Source: 200820 CSR Table 7.01
1. Includes both on-treatment and post-treatment adverse events.

いずれかの投与群で 3%以上に発現した治療期間中の有害事象を表 27 に示す。

最も発現頻度が高かった有害事象は鼻咽頭炎であり、両群の発現頻度は同程度（各 6%）であった。次いで、発現頻度が高かった有害事象は慢性閉塞肺疾患（FF/VI 100/25 μg 群で 2%、VI 25 μg 群で 4%）及び頭痛（FF/VI 100/25 μg 群で 4%、VI 25 μg 群で 2%）であった。その他の全ての有害事象の発現頻度は両群ともに 3%未満であった。

治療期間中の有害事象及び治験薬と関連がある有害事象の要約を表 200820-1 に示す。

表 27　いずれかの投与群で 3%以上に発現した治療期間中の有害事象（ITT）

SOC 基本語	FF/VI 100/25 N=806	VI 25 N=814
有害事象発現例数 (%)	260 (32)	244 (30)
感染症および寄生虫症	116 (14)	117 (14)
鼻咽頭炎	49 (6)	48 (6)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	59 (7)	67 (8)
慢性閉塞性肺疾患	19 (2)	33 (4)
神経系障害	35 (4)	28 (3)
頭痛	29 (4)	19 (2)

Source: 200820 CSR Table 7.02
MedDRA/J Ver. 18.0

治療期間中の治験薬と関連がある有害事象を表 28 に示す。

治療期間中の治験薬と関連がある有害事象の発現頻度は、両群で同程度（各 2%）であった。治療期間中の最も発現頻度が高かった治験薬と関連がある有害事象の SOC は、「感染症および寄生虫症」であり、その発現頻度は両群で同程度であった（FF/VI 100/25 μg 群で 11 例、VI 25 μg 群で 8 例）。最も発現頻度が高かった治験薬と関連がある有害事象は口腔カンジダ症（FF/VI 100/25 μg 群で 4 例、VI 25 μg 群で 5 例）で、次いで上気道感染（FF/VI 100/25 μg 群で 3 例、VI 25 μg 群で 0 例）及び咽喉刺激感（FF/VI 100/25 μg 群で 1 例、VI

25 µg 群で 2 例）であった。その他の治験薬と関連がある有害事象の発現頻度は低く（両群で 1 例以下）、両群で明らかな違いは認められなかった。

表 28　治療期間中の治験薬と関連がある有害事象（ITT）

SOC 基本語	FF/VI 100/25 N=806	VI 25 N=814
有害事象発現例数 (%)	20 (2)	16 (2)
感染症および寄生虫症	11 (1)	8 (<1)
口腔カンジダ症	4 (<1)	5 (<1)
上気道感染	3 (<1)	0
鼻咽頭炎	1 (<1)	1 (<1)
気管支炎	0	1 (<1)
口腔ヘルペス	1 (<1)	0
細菌性咽頭炎	1 (<1)	0
肺炎	0	1 (<1)
細菌性肺炎	1 (<1)	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	5 (<1)	5 (<1)
咽喉刺激感	1 (<1)	2 (<1)
呼吸困難	1 (<1)	1 (<1)
鼻漏	1 (<1)	1 (<1)
気管支反応性亢進	0	1 (<1)
慢性閉塞性肺疾患	1 (<1)	0
発声障害	0	1 (<1)
口腔咽頭痛	1 (<1)	0
呼吸時疼痛	0	1 (<1)
神経系障害	2 (<1)	3 (<1)
頭痛	1 (<1)	1 (<1)
味覚消失	0	1 (<1)
浮動性めまい	0	1 (<1)
味覚異常	1 (<1)	0
心臓障害	1 (<1)	0
動悸	1 (<1)	0
胃腸障害	1 (<1)	0
口内乾燥	1 (<1)	0
一般・全身障害および投与部位の状態	1 (<1)	0
倦怠感	1 (<1)	0
傷害、中毒および処置合併症	1 (<1)	0
節足動物刺傷	1 (<1)	0
筋骨格系および結合組織障害	0	1 (<1)
背部痛	0	1 (<1)
血管障害	1 (<1)	0
高血圧	1 (<1)	0

Source: 200820 CSR Table 7.08
MedDRA/J Ver. 18.0

16.3. 死亡

治療期間中の死亡に至った有害事象を表 29 に示す。

治療期間中の死亡に至った有害事象の発現頻度は同程度で（1%未満）であった。4 例の死亡が試験期間中に報告され、いずれも治療期間中に認められた（FF/VI 100/25 µg 群で 1 例、

VI 25 μg 群で 3 例）。後観察期間中に死亡に至った有害事象はみられなかった。また、治験責任医師により、治験薬と関連があると判断された死亡に至った有害事象はみられなかった。

表 29　治療期間中の死亡に至った有害事象（ITT）

Investigator/ Subject	Age/ Sex	SAE (基本語)	Time Since First Dose/Last Dose (days)	Duration (days)	Drug-Related	Relevant Med History or Disorder (Status)
FF/VI 100/25						
207638/000430	63/M	慢性閉塞性肺疾患	3/1	8	No	Diabetes Mellitus (Current) Hypertension (Current)
		慢性呼吸不全	3/1	8	No	
		肺塞栓症	3/1	8	No	
VI 25						
208336/003374	72/M	心筋梗塞	76/2	1	No	Arrhythmia (Past)
210051/002497	70/M	うっ血性心不全	8/1	7	No	Congestive Heart Failure (Past)
212554/003903	71/F	大動脈解離	55/1	1	No	Glaucoma (Current) Hypercholesterolemia (Current)

Source: 200820 CSR Listing 5.12, Listing 7.06
MedDRA/J Ver. 18.0
F: female; M: male; SAE: Serious adverse event

16.4. 重篤な有害事象

治療期間中の重篤な有害事象（死亡を含む）を表 30 に示す。

治療期間中の重篤な有害事象（死亡を含む）の発現頻度は、両群で同程度であった（FF/VI 100/25 μg 群で 3%及び VI 25 μg 群で 4%）。最も発現頻度が高い重篤な有害事象は慢性閉塞性肺疾患であり、その発現頻度は両群で同程度であった（FF/VI 100/25 μg 群で 10 例、1%及び VI 25 μg 群で 17 例、2%）。次いで、肺炎の発現頻度が高く、FF/VI 100/25 μg 群で 2 例（1%未満）及び VI 25 μg 群で 4 例（1%未満）であった。白内障及び良性前立腺肥大症は、FF/VI 100/25 μg 群のみで 2 例以上認められたが、その他の重篤な有害事象は、両群においても 1 例以下の発現であった。

治験薬と関連がある重篤な有害事象について症例の叙述の項に記載する。

表 30　治療期間中の重篤な有害事象（死亡を含む）（ITT）

SOC 基本語	FF/VI 100/25 N=806	VI 25 N=814
有害事象発現例数 (%)	27 (3)	35 (4)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	10 (1)	19 (2)
慢性閉塞性肺疾患	10 (1)	17 (2)
慢性呼吸不全	1 (<1)	0
鼻出血	0	1 (<1)
誤嚥性肺炎	0	1 (<1)
気胸	0	1 (<1)
肺塞栓症	1 (<1)	0
感染症および寄生虫症	6 (<1)	7 (<1)
肺炎	2 (<1)	4 (<1)
虫垂炎	1 (<1)	0
気管支炎	0	1 (<1)
蜂巣炎	1 (<1)	0
精巣上体炎	0	1 (<1)
Ｂ型肝炎	0	1 (<1)
下気道感染	1 (<1)	0
細菌性肺炎	1 (<1)	0
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	4 (<1)	4 (<1)
膵癌	1 (<1)	1 (<1)
膵腺癌	0	1 (<1)
乳癌	0	1 (<1)
大腸腺腫	1 (<1)	0
肝癌	1 (<1)	0
肺の悪性新生物	1 (<1)	0
尿道腺腫	0	1 (<1)
心臓障害	2 (<1)	3 (<1)
心筋梗塞	1 (<1)	1 (<1)
心房細動	1 (<1)	0
心不全	0	1 (<1)
うっ血性心不全	0	1 (<1)
傷害、中毒および処置合併症	1 (<1)	3 (<1)
挫傷	1 (<1)	0
大腿骨頚部骨折	0	1 (<1)
大腿骨骨折	0	1 (<1)
上腕骨骨折	0	1 (<1)
骨盤骨折	0	1 (<1)
神経系障害	2 (<1)	1 (<1)
脳梗塞	0	1 (<1)
脳血管発作	1 (<1)	0
一過性脳虚血発作	1 (<1)	0
眼障害	2 (<1)	0
白内障	2 (<1)	0
胃腸障害	1 (<1)	1 (<1)
胃潰瘍	1 (<1)	0
大腸ポリープ	0	1 (<1)
臨床検査	0	2 (<1)
血圧上昇	0	1 (<1)
肝酵素上昇	0	1 (<1)

SOC 基本語	FF/VI 100/25 N=806	VI 25 N=814
生殖系および乳房障害	2 (<1)	0
良性前立腺肥大症	2 (<1)	0
肝胆道系障害	0	1 (<1)
急性胆嚢炎	0	1 (<1)
精神障害	1 (<1)	0
双極性障害	1 (<1)	0
血管障害	0	1 (<1)
大動脈解離	0	1 (<1)

Source: 200820 CSR Table 7.12
MedDRA/J Ver. 18.0

16.5. 治験中止又は治験薬投与中止に至った有害事象

治験中止又は治験薬投与中止に至った有害事象を表 31 に示す。

治験中止又は治験薬投与中止に至った有害事象の発現頻度は、両群で同程度であった（各2%）。発現頻度が高かった SOC は「呼吸器、胸郭および縦隔障害」、「感染症および寄生虫症」、「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）」及び「心臓障害」であり、いずれの投与群でもこれらの発現頻度は同程度であった。

最も発現頻度が高かった治験中止又は治験薬投与中止に至った有害事象は、慢性閉塞性肺疾患であった（FF/VI 100/25 μg 群で 3 例、1%未満及び VI 25 μg 群で 7 例、1%未満）。次いで発現頻度が高かった事象は肺炎であった（FF/VI 100/25 μg 群で 2 例、1%未満及び VI 25 μg 群で 5 例、1%未満）。

表 31　治験中止又は治験薬投与中止に至った有害事象（ITT）

SOC 基本語	FF/VI 100/25 N=806	VI 25 N=814
有害事象発現例数 (%)	16 (2)	20 (2)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	5 (<1)	8 (<1)
慢性閉塞性肺疾患	3 (<1)	7 (<1)
呼吸困難	2 (<1)	1 (<1)
慢性呼吸不全	1 (<1)	0
誤嚥性肺炎	0	1 (<1)
肺塞栓症	1 (<1)	0
感染症および寄生虫症	5 (<1)	6 (<1)
肺炎	2 (<1)	5 (<1)
気管支炎	0	1 (<1)
大葉性肺炎	1 (<1)	0
鼻咽頭炎	1 (<1)	0
細菌性肺炎	1 (<1)	0
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	4 (<1)	2 (<1)
膵癌	1 (<1)	1 (<1)
膵腺癌	0	1 (<1)
大腸腺腫	1 (<1)	0
肝癌	1 (<1)	0
肺の悪性新生物	1 (<1)	0
心臓障害	2 (<1)	2 (<1)
心房細動	1 (<1)	1 (<1)
心筋梗塞	1 (<1)	1 (<1)
肝胆道系障害	0	1 (<1)
急性胆嚢炎	0	1 (<1)
傷害、中毒および処置合併症	0	1 (<1)
大腿骨頚部骨折	0	1 (<1)
大腿骨骨折	0	1 (<1)
神経系障害	0	1 (<1)
脳梗塞	0	1 (<1)
皮膚および皮下組織障害	1 (<1)	0
皮膚炎	1 (<1)	0
血管障害	0	1 (<1)
大動脈解離	0	1 (<1)

Source: 200820 CSR Table 7.20
MedDRA/J Ver. 18.0

16.6. 注目すべき有害事象

治療期間中の注目すべき有害事象を表 32 に示す。

治療期間中の発現頻度が高かった注目すべき有害事象グループは心血管系作用（FF/VI 100/25 μg 群で 3%及び VI 25 μg 群で 2%）、肺炎を除く下気道感染（各 2%）、局所性ステロイド作用（FF/VI 100/25 μg 群で 2%及び VI 25 μg 群で 1%）及び過敏症（FF/VI 100/25 μg 群で 1%及び VI 25 μg 群で 1%未満）であった。

心血管系作用のうち、最も発現頻度が高かったサブグループは高血圧であった（FF/VI 100/25 μg 群で 10 例、1%及び VI 25 μg 群で 9 例、1%）。

肺炎を除く下気道感染のうち、発現頻度が高かった事象は、気管支炎（FF/VI 100/25 μg 群で 8 例、1%未満及び VI 25 μg 群で 12 例、1%）及び下気道感染（FF/VI 100/25 μg 群で 4 例、1%未満及び VI 25 μg 群で 0 例）であった。肺炎の発現頻度は、いずれの投与群でも 1%未満（7 例）であった。

局所性ステロイド作用のうち、発現頻度が高かった事象は、口腔カンジダ症（FF/VI 100/25 μg 群で 7 例、1%未満及び VI 25 μg 群で 6 例、1%未満）、口腔咽頭痛（FF/VI 100/25 μg 群で 3 例、1%未満及び VI 25 μg 群で 4 例、1%未満）及び咽喉刺激感（FF/VI 100/25 μg 群及び VI 25 μg 群で各 2 例、1%未満）であった。

過敏症のうち、発現頻度が高かった事象は、アレルギー性鼻炎（FF/VI 100/25 μg 群で 5 例、1%未満及び VI 25 μg 群で 2 例、1%未満）及び皮膚炎（FF/VI 100/25 μg 群で 3 例、1%未満及び VI 25 μg 群で 1 例、1%未満）であった。

副腎抑制及び振戦に関連する有害事象は報告されなかった。

表 32　治療期間中の注目すべき有害事象（ITT）

Special Interest Term Subgroup 基本語	FF/VI 100/25 N=806	VI 25 N=814
有害事象発現例数 (%)	71 (9)	58 (7)
副腎抑制	0	0
ステロイド薬に関連した眼障害	3 (<1)	0
白内障	3 (<1)	0
開放隅角緑内障	1 (<1)	0
骨ミネラル濃度の減少及び関連した骨折	3 (<1)	4 (<1)
足関節部骨折	1 (<1)	0
大腿骨頚部骨折	0	1 (<1)
大腿骨骨折	0	1 (<1)
上腕骨骨折	0	1 (<1)
骨粗鬆症	1 (<1)	0
骨盤骨折	0	1 (<1)
肋骨骨折	1 (<1)	1 (<1)
肺炎	7 (<1)	7 (<1)
大葉性肺炎	1 (<1)	0
肺炎	5 (<1)	5 (<1)
誤嚥性肺炎	0	1 (<1)
細菌性肺炎	1 (<1)	1 (<1)
肺炎を除く下気道感染	13 (2)	14 (2)
気管支炎	8 (<1)	12 (1)
ウイルス性気管支炎	1 (<1)	0
下気道感染	4 (<1)	0
気管炎	0	1 (<1)
気管気管支炎	0	1 (<1)
局所性ステロイド作用	15 (2)	12 (1)
発声障害	1 (<1)	1 (<1)
口腔カンジダ症	7 (<1)	6 (<1)
口腔咽頭不快感	2 (<1)	0
口腔咽頭痛	3 (<1)	4 (<1)
咽喉刺激感	2 (<1)	2 (<1)
カリウムへの作用	0	1 (<1)

Special Interest Term Subgroup 基本語	FF/VI 100/25 N=806	VI 25 N=814
低カリウム血症	0	1 (<1)
振戦	0	0
心血管系作用	22 (3)	18 (2)
不整脈 [1]	4 (<1)	3 (<1)
不整脈	1 (<1)	0
心房細動	1 (<1)	0
左脚ブロック	0	1 (<1)
心拍数増加	1 (<1)	0
意識消失	0	1 (<1)
動悸	1 (<1)	0
失神	0	1 (<1)
心不全 [1]	3 (<1)	3 (<1)
心不全	0	1 (<1)
うっ血性心不全	1 (<1)	1 (<1)
浮腫	1 (<1)	0
末梢性浮腫	1 (<1)	1 (<1)
心虚血 [1]	4 (<1)	3 (<1)
狭心症	2 (<1)	1 (<1)
不安定狭心症	1 (<1)	0
心筋梗塞	1 (<1)	1 (<1)
心筋虚血	0	1 (<1)
高血圧 [1]	10 (1)	9 (1)
血圧上昇	4 (<1)	3 (<1)
高血圧	6 (<1)	6 (<1)
脳卒中 [1]	2 (<1)	2 (<1)
脳梗塞	0	1 (<1)
脳血管発作	1 (<1)	0
脳血管障害	0	1 (<1)
一過性脳虚血発作	1 (<1)	0
グルコースへの作用 [1]	5 (<1)	5 (<1)
脱水	0	1 (<1)
糖尿病	2 (<1)	0
高コレステロール血症	1 (<1)	0
高血糖	0	1 (<1)
高脂血症	0	2 (<1)
意識消失	0	1 (<1)
2 型糖尿病	1 (<1)	0
体重減少	1 (<1)	0
過敏症 [1]	11 (1)	5 (<1)
皮膚炎	3 (<1)	1 (<1)
アレルギー性皮膚炎	2 (<1)	0
湿疹	1 (<1)	1 (<1)
アレルギー性鼻炎	5 (<1)	2 (<1)
蕁麻疹	1 (<1)	1 (<1)

Source: 200820 CSR Table 7.21
MedDRA/J Ver. 18.0
1. This special interest term was defined using Special MedDRA Queries.

16.7. 肺炎

治療期間中の肺炎の要約を表 33 に示す。

有害事象とされた肺炎は、いずれの投与群でも発現頻度は低かった（各 7 例、1%未満）。胸部 X 線検査は 14 例（FF/VI 100/25 μg 群で 7 例及び VI 25 μg 群で 7 例）のうち、13 例（FF/VI 100/25 μg 群で 6 例及び VI 25 μg 群で 7 例）で実施された。胸部 X 線検査を行った被験者のうち、FF/VI 100/25 μg 群で 5 例及び VI 25 μg 群で 7 例において浸潤が認められた。

治療期間中に肺炎を発現した 14 例中 8 例は BMI が 25 kg/m^2 未満であり、14 例中 9 例（FF/VI 100/25 μg 群で 4 例及び VI 25 μg 群で 5 例）は日本人で発現した。日本人で発現した肺炎は、異なる医療機関で発現し、FF/VI 100/25 μg 群の女性 1 例を除き男性で発現していた。

重篤な肺炎が FF/VI 100/25 μg 群で 3 例、VI 25 μg 群で 5 例にみられた。死亡に至った肺炎はみられなかった（表 34）。

表 33　　治療期間中の肺炎の要約（ITT）

	FF/VI 100/25 N=806	VI 25 N=814
Total number of subjects who had:		
Pneumonia recorded as AE	7 (<1)	7 (<1)
For Which:		
Chest x-ray performed	6 (<1)	7 (<1)
Chest x-ray performed and shows infiltrates	5 (<1)	7 (<1)
Chest x-ray performed and does not show inflitrates	0	0
Chest x-ray performed and unknown infiltrates	1 (<1)	0
No chest x-ray performed	1 (<1)	0
Pneumonia recorded as SAE	3 (<1)	5 (<1)
Fatal pneumonia recorded	0	0

Source: 200820 CSR Table 7.23
Note: A chest x-ray is associated with a pneumonia if it is performed within 48 hours of diagnosis.
Note: Pneumonia events are those pre-defined AE preferred terms that mapped to the AEs of special interest group of pneumonia.

表 34　肺炎（注目すべき有害事象）の要約（All Subjects Enrolled）

Subject	Age/ Sex/ Race/ BMI (kg/m^2)	Screening: Smoking Status/ Post-Bronchodilator FEV_1% Predicted/ eCRF Reported Past History of Pneumonia	Preferred term/ Verbatim term	Time Since First Dose/ Last Dose/ Duration of Event (days)	Outcome/ Drug-Related	Severity Serious (Y/N)
FF/VI 100/25						
207042/ 000224[1]	60/F/ W (E) 30.1	Former/41.1/Yes	肺炎/ Hospital Acquired Pneumonia	83/28/32	Recovered/resolved/ No	Severe (Y)
207048/ 001696	72/F W (E) 40.2	Former/63.5/No	肺炎/ Pneumonia	81/1/10	Recovered/ resolved with sequelae/ No	Moderate (N)
208087/ 001046	51/M/ W (E) 41.2	Current/33.7/No	肺炎/ Pneumonia	80/1/7	Recovered/resolved/ No	Moderate (N)
208095/ 001367	74/M/ W (E) 26.5	Former/55.9/No	肺炎/ Pneumonia	70/1/17	Recovered/resolved/ No	Severe (Y)
209443/ 002413	80/F/ A (J) 22.7	Former/66.7/Yes	大葉性肺炎/ left inferior lobe Pneumonia	55/2/8	Recovered/resolved/ No	Mild (N)
212114/ 003372	72/M/ A (J) 23.0	Former/42.5/Yes	肺炎/ Pneumonia	2/2/14	Recovered/resolved/ No	Mild (N)
212963/ 004181	74/M/ A (J) 18.7	Former/65.3/Yes	肺炎/ Pneumonia	52/1/11	Recovered/resolved/ No	Moderate (Y)
213039/ 004212	76/M/ A (J) 28.7	Former/45.5/Yes	細菌性肺炎/ Bacterial pneumonia	50/1/15	Recovered/resolved/ Yes	Severe (Y)
VI 25						
207031/ 000111	61/F/ W (E) 34.9	Current/52.4/No	細菌性肺炎/ bacterial pneumonia	70/1/8	Recovered/resolved/ No	Moderate (N)
208311/ 001815	73/M/ A (EA) 28.0	Former/46.2/No	肺炎/ Pneumonia	39/1/13	Recovered/resolved/ No	Moderate (Y)
210026/ 002459	82/M/ A (J) 16.0	Current/59.4/No	誤嚥性肺炎/ aspiration pneumonia	47/2/10	Recovered/resolved/ No	Severe (Y)
210714/ 002611	64/M/ A (J) 17.2	Former/54.9/Yes	肺炎/ Pneumonia	46/1/18	Recovered/resolved/ Yes	Severe (Y)
212162/ 003362	78/M/ A (J) 18.9	Former/62.1/Yes	肺炎/ Pneumonia	11/1/61	Recovered/resolved/ No	Severe (Y)
212601/ 003948	80/M/ A (J) 20.3	Former/50.4/Yes	肺炎/ focal pneumonia	75/1/-	Recovering/resolving No	Mild (N)
215287/ 004746	64/M/ A (J) 17.4	Current/41.8/NR	肺炎/ Pneumonia	54/2/11	Recovered/resolved/ No	Severe (Y)

Source: 200820 CSR Listing 5.07, Listing 5.08, Listing 5.12, Listing 5.14, Listing 5.15 , Listing 7.03
MedDRA/J Ver. 18.0
Note: Pneumonia events are those pre-defined AE preferred terms that mapped to the AEs of special interest group of pneumonia.
1. This event occurred in the post-treatment period. The subject was receiving albuterol (salbutamol) as treatment for COPD at the time of the event.
2. Subject 4746 does not appear in Listing 5.12 as they had no reported past or current medical conditions.
NR=Not Reported
A: Asian; E: European heritage; EA: East Asian heritage; F: female; J: Japanese heritage; M: male; W: White - White/Caucasian

16.8. COPD の増悪

治療期間中の中等度及び重度の COPD の増悪の要約を表 35 に示す。

治療期間中の中等度及び重度の COPD の増悪の発現頻度は、VI 25 μg 群（14%）と比較して、FF/VI 100/25 μg 群（9%）で低く、中等度及び重度の COPD の増悪の発現件数も、VI 25 μg 群（144 件）と比較して、FF/VI 100/25 μg 群（78 件）で低かった。また、治験中止に至った COPD の増悪及び入院が必要な COPD の増悪の発現頻度も、VI 25 μg 群（8%、15%）と比較して、FF/VI 100/25 μg 群（5%、13%）で低かった。

いずれの投与群でも、治療期間中にみられた COPD の増悪の大半は中等度であった。COPD の増悪により死亡に至った被験者は 1 例であった。FF/VI 100/25 μg 群で 1 例、VI 25 μg 群で 5 例が未回復であった。COPD の平均増悪期間は、FF/VI 100/25 μg 群で 12.4 日間（最小値－最大値：1-53 日間）、VI 25 μg 群で 14.4 日間（最小値－最大値：1-61 日間）であり、わずかに VI 25 μg 群で長かった。

表 35　治療期間中の中等度及び重度の COPD の増悪の要約（ITT）

	FF/VI 100/25 N=806	VI 25 N=814
Number of subjects with one or more exacerbations (%)	69 (9)	114 (14)
Total number of exacerbations	78	144
Withdrawn due to an exacerbation[1] (%)	4 (5)	11 (8)
Took systemic/oral corticosteroids for an exacerbation[1] (%)	50 (64)	108 (75)
Took antibiotics for an exacerbation[1] (%)	64 (82)	113 (78)
Hospitalised due to an exacerbation[1] (%)	10 (13)	21 (15)
Severity[1] (%)		
Moderate	68 (87)	123 (85)
Severe	10 (13)	21 (15)
Outcome[1] (%)		
Resolved	76 (97)	139 (97)
Fatal	1 (1)	0
Not resolved	1 (1)	5 (3)
Duration of exacerbation (days)		
n	77	139
Mean	12.4	14.4
SD	8.68	10.83
Median	10.0	10.0
Min. - Max.	1-53	1-61

Source : 200820 CSR Table 6.16

1. Percentages calculated using the number of exacerbations as the denominator.

また、後観察期間中に、中等度及び重度の COPD の増悪が FF/VI 100/25 μg 群で 1 例、VI 25 μg 群で 2 例にみられた。

16.9. 臨床検査値の評価

治験実施計画書で規定した肝機能検査に基づく治験中止基準に該当した被験者が 2 例（いずれも VI 25 μg 群）認められた。

17. ヘルスアウトカム

SGRQ-C

SGRQ-C で評価したベースラインと投与 84 日目の SGRQ の総スコア及びベースラインからの変化量を表 36 に示す。

VI 25 μg 群及び FF/VI 100/25 μg 群の両群ともに総スコアは 5 点以上減少した（VI 25 μg 群：-5.33 点、FF/VI 100/25 μg 群：-6.07 点）。SGRQ の総スコア変化量の統計解析の結果を表 37 に示す。

投与 84 日目のベースラインからの変化量の最小二乗平均値における、VI 25 μg 群及び FF/VI 100/25 μg 群の群間差は-0.63 であった（p=0.275; 95%CI: -1.76, 0.50）。

表 36　SGRQ の総スコア及びベースラインからの変化量

	FF/VI 100/25 N=806	VI 25 N=814
Total Score		
Week -1 (Baseline)[1]		
n	788	796
Mean (SD)	48.41 (15.578)	47.55 (15.241)
Median (Min.- Max.)	48.23 (11.7-91.5)	46.22 (8.3-91.9)
Week 12 (Day 84)		
n	744	735
Mean (SD)	42.21 (16.739)	42.36 (16.176)
Median (Min.- Max.)	41.11 (3.1-93.1)	41.05 (4.6-89.7)
Change from Baseline		
n	737	730
Mean (SD)	-6.07 (11.364)	-5.33 (11.720)
Median (Min.- Max.)	-5.20 (-47.6-34.7)	-3.64 (-60.8-35.1)

Source: 200820 CSR Table 8.01
Note: SGRQ-Cs completed in a different language as that completed at baseline are excluded.
Lower SGRQ scores indicate better health status.
SGRQ Scores have been calculated from the SGRQ-C scores using an appropriate adjustment.
1. Baseline is the score recorded prior to dosing on Day 1.

表 37　SGRQ の総スコア変化量の統計解析の結果

	FF/VI 100/25 N=806	VI 25 N=814
Week 12 (Day 84)		
n	737	730
LS Mean (SE)	41.91 (0.407)	42.54 (0.409)
LS Mean Change (SE)	-6.02 (0.407)	-5.39 (0.409)
FF/VI 100/25 vs VI 25		
Difference	-0.63	
95% CI	(-1.76, 0.50)	
p-value	0.275	

Source: 200820 CSR Table 8.09
Note: Analysis performed using an ANCOVA model with covariates of treatment, baseline (score on Day 1), reversibility status (stratum) and region.

なお、SGRQ-C による SGRQ の総スコアにおけるレスポンダー率（ベースラインから 4 点以上の低下）は、有効性の「その他の評価項目」であった。SGRQ の総スコアの投与 84 日目のレスポンダー率を表 38 に示す。

SGRQ の総スコアにおけるレスポンダー率は、FF/VI 100/25 μg 群（55%）は VI 25 μg 群（48%）と比較して高かった（オッズ比: 1.3、p=0.006; 95%CI: 1.1, 1.7）。

表 38　SGRQ 総スコアの投与 84 日目におけるレスポンダー率（ベースライン及び投与後ともに測定値のある集団）（ITT）

	FF/VI 100/25 N=806	VI 25 N=814
Week 12 (Day 84)		
n	737	730
Responder[1]	408 (55)	351 (48)
Non-responder[2]	329 (45)	379 (52)
FF/VI 100/25 vs VI 25		
Odds Ratio	1.3	
95% CI	(1.1, 1.7)	
p-value	0.006	

Source: 200820 CSR Table 8.10
Note: Analysis used logistic regression with covariates of treatment, baseline SGRQ total score (score on Day1), reversibility status (stratum) and region.
1. Response is defined as an SGRQ total score of 4 units below baseline (score on Day 1) or lower.
2. Non-response is defined as a SGRQ total score higher than 4 units below baseline, or a missing change from baseline in SGRQ total score. Early withdrawals are classified as non-response.

CAT

CAT スコアの解析結果を表 39 に示す。

Visit 2（無作為化）及び Visit 7（投与 84 日目）又は早期中止時に CAT で評価した健康状態は、有効性の「その他の評価項目」であった。投与 84 日目における CAT スコアのベースラインからの変化量の最小二乗平均値は、両群ともに臨床的に意義のある最小差（MCID）2 点を上回る改善がみられた（群間差: -0.2; p=0.577; 95%CI: -0.7, 0.4）。

表 39　CAT スコアの解析結果

	FF/VI 100/25 N=806	VI 25 N=814
Week 12 (Day 84)		
n	764	754
LS Mean (SE)	15.2 (0.20)	15.3 (0.21)
LS Mean Change (SE)	-3.0 (0.20)	-2.8 (0.21)
FF/VI 100/25 vs VI 25		
Difference	-0.2	
95% CI	(-0.7, 0.4)	
p-value	0.577	

Source: 200820 CSR Table 8.13
Note: Analysis performed using an ANCOVA model with covariates of treatment, baseline (score on Day 1), reversibility status (stratum) and region.

CASA-Q

CASA-Q は、探索的評価項目であった。本評価は、本治験開始時点で CASA-Q のバリデートされた翻訳版を利用可能な国（ドイツ、日本、韓国、ルーマニア、ロシア、台湾及び米国）の治験実施医療機関で行い、無作為化割り付けされた全被験者が回答することとした。CASA-Q は、咳嗽症状、咳嗽の影響、喀痰症状、喀痰の影響の 4 領域から構成され、Visit 2（無作為化）、Visit 5（投与 28 日目）及び Visit 7（投与 84 日目）又は早期中止時に実施した。

CASA-Q の咳嗽・喀痰症状及び咳嗽・喀痰の影響スコアを表 40 に示す。

咳嗽症状については、VI 25 µg 群及び FF/VI 100/25 µg 群の両群でベースラインからの数値的な改善が認められた。投与 28 日目及び投与 84 日目におけるベースラインからの変化量の最小二乗平均値は、FF/VI 100/25 µg 群に比べ VI 25 µg 群でわずかに大きかった（投与 28 日目の群間差: -0.24; p=0.783; 95%CI: -1.94, 1.46、投与 84 日目の群間差: -0.02; p=0.987; 95%CI: -1.96, 1.93）。また咳嗽の影響についても、VI 25 µg 群及び FF/VI 100/25 µg 群の両群において数値的な改善がみられた。投与 28 日目及び投与 84 日目におけるベースラインからの変化量の最小二乗平均値は、投与 28 日目は VI 25 µg 群に比べ FF/VI 100/25 µg 群でわずかに大きく、投与 84 日目においては FF/VI 100/25 µg 群に比べ VI 25 µg 群でわずかに大きかった（投与 28 日目の群間差:0.08 ; p=0.920; 95%CI: -1.51, 1.67、投与 84 日目の群間差: -0.18; p=0.837; 95%CI: -1.94, 1.57）。

喀痰症状については、VI 25 µg 群及び FF/VI 100/25 µg 群の両群でベースラインからの改善が認められた。投与 28 日目及び投与 84 日目におけるベースラインからの変化量の最小二乗平均値は、FF/VI 100/25 µg 群に比べ VI 25 µg 群でわずかに大きく、VI 25 µg 群の方が良好であった（投与 28 日目の群間差: -1.78; p=0.049; 95%CI: -3.56, -0.01、投与 84 日目の群間差: -3.02; p=0.004; 95%CI: -5.09, -0.95）。また咳嗽の影響についても、VI 25 µg 群及び FF/VI 100/25 µg 群の両群において改善がみられた。投与 28 日目及び投与 84 日目におけるベースラインからの変化量の最小二乗平均値は、FF/VI 100/25 µg 群に比べ VI 25 µg 群でわずかに大きかった（投与 28 日目の群間差: -0.80; p=0.324; 95%CI: -2.39, 0.79、投与 84 日目の群間差: -2.14; p=0.018; 95%CI; -3.91, -0.37）。

表 40　CASA-Q 咳嗽・喀痰症状及び咳嗽・喀痰の影響スコア（ITT）

	FF/VI 100/25 N=806	VI 25 N=814
Cough Symptoms		
Week 4 (Day 28)		
n	567	566
LS Mean (SE)	63.29 (0.612)	63.53 (0.612)
LS Mean Change (SE)	6.35 (0.612)	6.59 (0.612)
FF/VI 100/25 vs VI 25		
Difference	-0.24	
95% CI	(-1.94, 1.46)	
p-value	0.783	
Cough Symptoms		
Week 12 (Day 84)		
n	546	535
LS Mean (SE)	64.74 (0.697)	64.76 (0.704)
LS Mean Change (SE)	7.96 (0.697)	7.97 (0.704)
FF/VI 100/25 vs VI 25		
Difference	-0.02	
95% CI	(-1.96, 1.93)	
p-value	0.987	
Cough Impact		
Week 4 (Day 28)		
n	567	566
LS Mean (SE)	77.97 (0.573)	77.89 (0.574)
LS Mean Change (SE)	6.03 (0.573)	5.94 (0.574)
FF/VI 100/25 vs VI 25		
Difference	0.08	
95% CI	(-1.51, 1.67)	
p-value	0.920	
Cough Impact		
Week 12（Day 84）		
n	546	536
LS Mean (SE)	79.15 (0.629)	79.34 (0.635)
LS Mean Change (SE)	7.52 (0.629)	7.70 (0.635)
FF/VI 100/25 vs VI 25		
Difference	-0.18	
95% CI	(-1.94, 1.57)	
p-value	0.837	
Sputum Symptoms		
Week 4 (Day 28)		
n	566	566
LS Mean (SE)	62.83 (0.639)	64.61 (0.639)
LS Mean Change (SE)	5.51 (0.639)	7.30 (0.639)
FF/VI 100/25 vs VI 25		
Difference	-1.78	
95% CI	(-3.56, -0.01)	
p-value	0.049	
Sputum Symptoms		
Week 12 (Day 84)		
n	546	536
LS Mean (SE)	62.81 (0.742)	65.83 (0.749)
LS Mean Change (SE)	5.74 (0.742)	8.76 (0.749)
FF/VI 100/25 vs VI 25		
Difference	-3.02	
95% CI	(-5.09, -0.95)	
p-value	0.004	

	FF/VI 100/25 N=806	VI 25 N=814
Sputum Impact		
Week 4 (Day 28)		
n	566	566
LS Mean (SE)	79.02 (0.572)	79.82 (0.572)
LS Mean Change (SE)	4.76 (0.572)	5.56 (0.572)
FF/VI 100/25 vs VI 25		
Difference	-0.80	
95% CI	(-2.39, 0.79)	
p-value	0.324	
Sputum Impact		
Week 12 (Day 84)		
n	545	536
LS Mean (SE)	79.27 (0.635)	81.41 (0.640)
LS Mean Change (SE)	5.30 (0.635)	7.44 (0.640)
FF/VI 100/25 vs VI 25		
Difference	-2.14	
95% CI	(-3.91, -0.37)	
p-value	0.018	

Source: 200820 CSR Table 8.15
Note: Analysis performed using an ANCOVA model with covariates of treatment, reversibility status (stratum), baseline (score on Day 1), and region.
Note: Higher CASA-Q domain scores are better.

18. 結論

有効性の結果では、FEV_1 トラフ値のベースラインからの変化量において、投与 84 日目（主要評価項目）及び全評価時点の統計学的に有意な FF/VI 100/25 µg における FF 100 µg の肺機能における上乗せ効果が確認された。副次評価項目である治療期間全 12 週間における救済薬を 24 時間使用しなかった日数の割合は、FF/VI 100/25 µg 群では VI 25 µg 群より数値的には高かったが、両群の間で統計学的に有意な差は認められなかった。しかしながら、治療期間全 12 週間における救済薬を 24 時間に使用した回数（その他の評価項目）については、FF/VI 100/25 µg 群の結果は VI 25 µg 群と比べて良好であった。もう 1 つの副次評価項目である中等度及び重度の COPD の増悪が最初に発現するまでの時間において、FF/VI 100/25 µg 群では VI 25 µg 群と比べ、臨床的に意義のあるベネフィットが示された。

更なる FF/VI 100/25 µg 群の有効性におけるベネフィットとして、COPD に関連する障害や不安の主な原因となる息切れスコアは、VI 25 µg 群と比べてわずかに改善が認められた。治療期間全 12 週間にわたり、咳嗽や喀痰の症状、救済薬を必要とする夜間覚醒の回数は、両群とも同程度であった。

SGRQ の総スコアの変化量が MCID を上回ったレスポンダー率において VI 25 µg 群と比べた FF/VI 100/25 µg 群のオッズ比は 1.3 であった。この結果により、健康関連 QOL の改善という点においても、FF/VI 100/25 µg 群は VI 25 µg 群を上回るベネフィットが示された。CAT に関しては、MCID を上回るレスポンダー率に両群間の差は認められなかった。

安全性の結果では、新たな安全性の懸念は認められなかった。報告された有害事象には FF/VI 100/25 µg 群で確立された安全性プロファイルに影響する所見は認められず、COPD 患者に対して 12 週間投与における良好な忍容性を示す更なる結果が示された。

19. 報告書の日付

[redacted]年[redacted]月[redacted]日

200820 試験　症例の叙述

重篤な有害事象の詳細において、本項の叙述と他項における安全性に関する表との間に、軽微な相違が認められる場合がある。その相違は、各々のデータが異なるデータベース（データが固定された治験データベースと流動的な安全性データベース）に由来し、収集された時期が異なる可能性があることに起因する。ただし、すべての重要なデータポイントは一致するように設定される。二つのデータベースに本質的に重要な相違はなく、重篤な有害事象の全体的な臨床上の意義や理解に影響を及ぼさないものと考えられる。

治験薬と関連があると判断された重篤な有害事象について簡単に叙述する。

治験実施計画書 ID	200820
被験者識別コード	002611
症例 ID	JP2015000690
投与群	VI
重篤な有害事象	肺炎、慢性閉塞性肺疾患

被験者は 64 歳男性で、慢性閉塞性肺疾患（COPD）治療のため本治験に組み入れられた。被験者は 2014 年 11 月 20 日から治験薬（VI）を 1 日 1 回吸入した。

併用薬は、臭化イプラトロピウム及びアンブロキソールであった。

2015 年 1 月 4 日、治験薬の初回投与から 45 日後、被験者は重症度グレード 3 の肺炎を発現した。重篤性基準は「入院を要するもの」及び「医学的に重要なもの」（企業判断）であった。その他の事象として、2015 年 1 月 4 日に発現したグレード 3 の慢性閉塞性気道疾患の悪化があり、重篤性基準は「入院を要するもの」であった。有害事象に対して、メロペネム、塩酸プロカテロール、クロモグリク酸ナトリウム、酸素、ピペラシリンナトリウム、タゾバクタムナトリウム、ピペラシリン及びレボフロキサシンによる治療が実施された。治験薬投与は 2015 年 1 月 5 日に中止された（治験薬の投与中止後に有害事象は改善）。肺炎は 2015 年 1 月 21 日に回復／消失した。COPD の悪化は 2015 年 1 月 31 日に回復／消失した。

治験責任医師は、肺炎と治験薬との因果関係に合理的な可能性があると判断した。また、COPD の悪化と治験薬との因果関係に合理的な可能性はないと判断した。

関連する検査：血液ガス分析：pH：7.439、PaCO2：31.3torr、PaO2：47.8torr、SaO2：85.6%。2015 年 1 月 5 日：X 線検査の浸潤像：あり。胸水：なし。無気肺／腫瘤／心拡大／肺水腫：なし。検査結果（特に明記しない限り、基準値は提供されなかった）：2015 年 1 月 5 日、C 反応性タンパク 25.06 mg/dL（正常値下限：0.00、正常値上限：0.3）、白血球数 21000 /mcL（正常値下限：4000、正常値上限：8900）。

追加情報：

2015 年 1 月 6 日、2015 年 1 月 8 日、2015 年 1 月 15 日に、肺炎に関する eCRF から得た情報：

肺炎の症状は、咳嗽の程度の増加、膿性痰の増加、呼吸困難の悪化であった。体温 37.8C、呼吸数 27 回/分、脈拍数 135 回/分、血圧 129/97 mmHg であった。胸水は認められなかった。低酸素血症が認められた。事象発現時に、白血球数の増加が認められた。BUN は 19 mg/dl（7 mmol/L）であった。混乱の徴候が認められた。被験者は、肺炎発現時に、医療施設にいた（入院）。X 線検査を実施した。培養／スワブを実施した。細菌培養の検体は、呼吸器分泌物であった。肺炎の培養から、インフルエンザ菌が検出された。

2015 年 1 月 23 日に SAE の eCRF 以外の手段で治験実施医療機関から得た追加情報：肺炎は、2015 年 1 月 21 日に回復／消失したと判断された。

追加情報：治療に酸素が追加された。

2015 年 7 月 7 日にクエリーの回答から得た追加情報：
気管支肺胞洗浄は実施しなかった。最近、被験者に次の危険因子は認められなかった。化学療法中、栄養失調、鳥類／ウサギへの接触、家畜への接触、化学物質／汚染物質／毒ガスへの曝露、最近の海外旅行、人工呼吸器使用中、先週の開胸術、最近の麻酔、最近の脳卒中又は発作、臓器移植又は骨髄移植。また、最近、上気道感染症を発現していなかった。
MMRC（modified medical research council）呼吸困難スケールは評価していなかった。

被験者にうっ血性心不全（CHF）、コントロール不良の糖尿病、HIV/AIDS、鎌状赤血球貧血、気管支拡張症の病歴はなかった。
被験者は COPD の悪化及び肺炎のため入院した。
2015 年 7 月 27 日に入手した追加情報：2015 年 1 月 5 日：X 線検査の結果、浸潤物：あり。胸水：なし。無気肺／腫瘤／心拡大／肺水腫：なし。

治験依頼者の見解：
被験者は本有害事象の発現リスク要因となり得る COPD を病歴として有していたことから、本症例と VI との因果関係があるとは考え難い。

治験実施計画書 ID	200820
被験者識別コード	004212
症例 ID	JP2015002515
投与群	FF/VI
重篤な有害事象	細菌性肺炎、慢性閉塞性肺疾患

被験者は 76 歳男性で、慢性閉塞性肺疾患治療（COPD）のため本治験に組み入れられた。被験者は 2014 年 11 月 20 日から治験薬（FF/VI）を 1 日 1 回吸入した。

併用薬は塩化ナトリウムであった。

2015 年 1 月 8 日、治験薬の初回投与から 49 日後、被験者は重症度グレード 3 の細菌性肺炎を発現した。重篤性基準は「入院を要するもの」及び「医学的に重要なもの」（企業判断）であった。その他の事象として、2015 年 1 月 8 日に発現したグレード 3 の慢性閉塞性気道疾患の悪化があり、重篤性基準は「入院を要するもの」であった。有害事象に対して、酸素、塩酸プロカテロール水和物、クロモグリク酸ナトリウム、ピペラシリン＋タゾバクタム、硫酸サルブタモール、チオトロピウム臭化物、ブデソニド、フマル酸（ブデソニド＋フマル酸）及びデキサメタゾンによる治療が実施された。治験薬の投与は 2015 年 1 月 14 日に中止された（治験薬の投与中止後に有害事象は改善）。細菌性肺炎は、2015 年 1 月 22 日に回復／消失した。慢性閉塞性気道疾患の悪化は 2015 年 1 月 22 日に回復／消失した。

治験責任医師は、細菌性肺炎及び慢性閉塞性気道疾患の悪化と治験薬との因果関係に合理的な可能性があると判断した。慢性閉塞性気道疾患の悪化の発現に対するその他に考えられる原因として、治験参加に関連した医療行為があった。検査結果（特に明記しない限り、基準値は提供されなかった）：2015 年 1 月 8 日、C 反応性タンパク 1.40 mg/dL（正常値上限：0.18）及び白血球数 11300 µL（正常値下限：4000、正常値上限：9000）。

その他の治療は酸素、呼吸リハビリテーションであった。

2015 年 1 月 13 日、2015 年 2 月 19 日、2015 年 5 月 27 日、2015 年 5 月 30 日に特に注目すべき事象の CRF から入手した追加情報：
肺炎の症状は、咳嗽の程度の増加、膿性痰の増加、呼吸困難の悪化であった。胸部聴診から、クラックル／ラ音及び／又は気管支又は気管支肺胞の呼吸音が確認された。体温は 35.2°C であった。右胸水が認められた。低酸素血症が認められた。事象発現時、白血球数の上昇が認められた。BUN は 19 mg/dl（7 mmol/L）超であった。混乱の徴候は認められなかった。被験者は、肺炎発現時に医療施設にいた（入院）。X 線検査を実施した。培養／スワブは実施しなかった。

治験責任医師の記録

2014 年 12 月 30 日より、被験者に呼吸困難が認められた。2015 年 1 月 5 日、被験者は症状悪化のため受診した。COPD の悪化が認められ、COPD の症状は抗生物質及びステロイドで治療していた。しかし、労作時の呼吸困難が改善せず、2015 年 1 月 8 日、被験者は当院の救急診療部を受診した。治験責任医師は被験者の症状を COPD の悪化及び細菌性肺炎と診断した。被験者は入院し、点滴及び酸素投与を実施している。

治験依頼者の見解：

治験責任医師の評価に同意し、細菌性肺炎及び慢性閉塞性気道疾患の悪化と治験薬との因果関係に合理的な可能性があると考える。

表200820-1 すべての有害事象および治験薬と関連がある有害事象

	すべての有害事象		関連がある有害事象	
System Organ Class Preferred Term	FF/VI 100/25 (N=806)	VI 25 (N=814)	FF/VI 100/25 (N=806)	VI 25 (N=814)
有害事象発現例数	260 (32%)	244 (30%)	20 (2%)	16 (2%)
感染症および寄生虫症 Infections and infestations	116 (14%)	117 (14%)	11 (1%)	8 (<1%)
鼻咽頭炎 Nasopharyngitis	49 (6%)	48 (6%)	1 (<1%)	1 (<1%)
上気道感染 Upper respiratory tract infection	17 (2%)	15 (2%)	3 (<1%)	0
気管支炎 Bronchitis	8 (<1%)	12 (1%)	0	1 (<1%)
口腔カンジダ症 Oral candidiasis	7 (<1%)	6 (<1%)	4 (<1%)	5 (<1%)
咽頭炎 Pharyngitis	4 (<1%)	9 (1%)	0	0
肺炎 Pneumonia	5 (<1%)	5 (<1%)	0	1 (<1%)
鼻炎 Rhinitis	1 (<1%)	7 (<1%)	0	0
インフルエンザ Influenza	2 (<1%)	5 (<1%)	0	0
気道感染 Respiratory tract infection	2 (<1%)	3 (<1%)	0	0
副鼻腔炎 Sinusitis	4 (<1%)	1 (<1%)	0	0
蜂巣炎 Cellulitis	3 (<1%)	1 (<1%)	0	0

事象名: MedDRA Version 18.0/J Version 18.0
評価期間：治療期間
Source: 200820 CSR Table 7.02, Table 7.08
Population: Intent-to-Treat
relvar_200820_table_ae.sas 1.764.175.500

表200820-1 すべての有害事象および治験薬と関連がある有害事象

	すべての有害事象		関連がある有害事象	
System Organ Class Preferred Term	FF/VI 100/25 (N=806)	VI 25 (N=814)	FF/VI 100/25 (N=806)	VI 25 (N=814)
下気道感染 Lower respiratory tract infection	4 (<1%)	0	0	0
急性副鼻腔炎 Acute sinusitis	0	2 (<1%)	0	0
結膜炎 Conjunctivitis	1 (<1%)	1 (<1%)	0	0
単純ヘルペス Herpes simplex	1 (<1%)	1 (<1%)	0	0
中耳炎 Otitis media	1 (<1%)	1 (<1%)	0	0
細菌性肺炎 Pneumonia bacterial	1 (<1%)	1 (<1%)	1 (<1%)	0
皮膚感染 Skin infection	1 (<1%)	1 (<1%)	0	0
歯膿瘍 Tooth abscess	2 (<1%)	0	0	0
尿路感染 Urinary tract infection	1 (<1%)	1 (<1%)	0	0
ウイルス性上気道感染 Viral upper respiratory tract infection	1 (<1%)	1 (<1%)	0	0
虫垂炎 Appendicitis	1 (<1%)	0	0	0
ウイルス性気管支炎 Bronchitis viral	1 (<1%)	0	0	0
精巣上体炎 Epididymitis	0	1 (<1%)	0	0

事象名: MedDRA Version 18.0/J Version 18.0
評価期間：治療期間
Source: 200820 CSR Table 7.02, Table 7.08
Population: Intent-to-Treat
relvar_200820_table_ae.sas 1.764.175.500

表200820-1 すべての有害事象および治験薬と関連がある有害事象

	すべての有害事象		関連がある有害事象	
System Organ Class Preferred Term	FF/VI 100/25 (N=806)	VI 25 (N=814)	FF/VI 100/25 (N=806)	VI 25 (N=814)
胃腸炎 Gastroenteritis	0	1 (<1%)	0	0
ウイルス性胃腸炎 Gastroenteritis viral	0	1 (<1%)	0	0
鼠径部膿瘍 Groin abscess	1 (<1%)	0	0	0
ヘリコバクター性胃炎 Helicobacter gastritis	1 (<1%)	0	0	0
Ｂ型肝炎 Hepatitis B	0	1 (<1%)	0	0
帯状疱疹 Herpes zoster	1 (<1%)	0	0	0
感染 Infection	0	1 (<1%)	0	0
喉頭炎 Laryngitis	1 (<1%)	0	0	0
大葉性肺炎 Lobar pneumonia	1 (<1%)	0	0	0
口腔ヘルペス Oral herpes	1 (<1%)	0	1 (<1%)	0
外耳炎 Otitis externa	1 (<1%)	0	0	0
歯冠周囲炎 Pericoronitis	1 (<1%)	0	0	0
細菌性咽頭炎 Pharyngitis bacterial	1 (<1%)	0	1 (<1%)	0

事象名: MedDRA Version 18.0/J Version 18.0
評価期間：治療期間
Source: 200820 CSR Table 7.02, Table 7.08
Population: Intent-to-Treat
relvar_200820_table_ae.sas 1.764.175.500

表200820-1 すべての有害事象および治験薬と関連がある有害事象

	すべての有害事象		関連がある有害事象	
System Organ Class Preferred Term	FF/VI 100/25 (N=806)	VI 25 (N=814)	FF/VI 100/25 (N=806)	VI 25 (N=814)
歯髄炎 Pulpitis dental	0	1 (<1%)	0	0
皮下組織膿瘍 Subcutaneous abscess	1 (<1%)	0	0	0
扁桃炎 Tonsillitis	0	1 (<1%)	0	0
気管炎 Tracheitis	0	1 (<1%)	0	0
気管気管支炎 Tracheobronchitis	0	1 (<1%)	0	0
ウイルス感染 Viral infection	1 (<1%)	0	0	0
ウイルス性咽頭炎 Viral pharyngitis	0	1 (<1%)	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害 Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	59 (7%)	67 (8%)	5 (<1%)	5 (<1%)
慢性閉塞性肺疾患 Chronic obstructive pulmonary disease	19 (2%)	33 (4%)	1 (<1%)	0
上気道の炎症 Upper respiratory tract inflammation	6 (<1%)	6 (<1%)	0	0
呼吸困難 Dyspnoea	5 (<1%)	4 (<1%)	1 (<1%)	1 (<1%)
咳嗽 Cough	5 (<1%)	3 (<1%)	0	0
口腔咽頭痛 Oropharyngeal pain	3 (<1%)	4 (<1%)	1 (<1%)	0

事象名: MedDRA Version 18.0/J Version 18.0
評価期間：治療期間
Source: 200820 CSR Table 7.02, Table 7.08
Population: Intent-to-Treat
relvar_200820_table_ae.sas 1.764.175.500

表200820-1 すべての有害事象および治験薬と関連がある有害事象

	すべての有害事象		関連がある有害事象	
System Organ Class Preferred Term	FF/VI 100/25 (N=806)	VI 25 (N=814)	FF/VI 100/25 (N=806)	VI 25 (N=814)
アレルギー性鼻炎 Rhinitis allergic	5 (<1%)	2 (<1%)	0	0
鼻漏 Rhinorrhoea	3 (<1%)	4 (<1%)	1 (<1%)	1 (<1%)
鼻閉 Nasal congestion	3 (<1%)	2 (<1%)	0	0
鼻出血 Epistaxis	2 (<1%)	2 (<1%)	0	0
咽喉刺激感 Throat irritation	2 (<1%)	2 (<1%)	1 (<1%)	2 (<1%)
呼吸障害 Respiratory disorder	1 (<1%)	2 (<1%)	0	0
副鼻腔うっ血 Sinus congestion	3 (<1%)	0	0	0
上気道咳症候群 Upper-airway cough syndrome	1 (<1%)	2 (<1%)	0	0
発声障害 Dysphonia	1 (<1%)	1 (<1%)	0	1 (<1%)
喀血 Haemoptysis	1 (<1%)	1 (<1%)	0	0
口腔咽頭不快感 Oropharyngeal discomfort	2 (<1%)	0	0	0
無呼吸発作 Apnoeic attack	0	1 (<1%)	0	0
気管支反応性亢進 Bronchial hyperreactivity	0	1 (<1%)	0	1 (<1%)

事象名: MedDRA Version 18.0/J Version 18.0
評価期間：治療期間
Source: 200820 CSR Table 7.02, Table 7.08
Population: Intent-to-Treat
relvar_200820_table_ae.sas 1.764.175.500

表200820-1 すべての有害事象および治験薬と関連がある有害事象

	すべての有害事象		関連がある有害事象	
System Organ Class Preferred Term	FF/VI 100/25 (N=806)	VI 25 (N=814)	FF/VI 100/25 (N=806)	VI 25 (N=814)
慢性気管支炎 Bronchitis chronic	1 (<1%)	0	0	0
慢性呼吸不全 Chronic respiratory failure	1 (<1%)	0	0	0
血胸 Haemothorax	0	1 (<1%)	0	0
高炭酸ガス血症 Hypercapnia	0	1 (<1%)	0	0
低酸素症 Hypoxia	0	1 (<1%)	0	0
呼吸時疼痛 Painful respiration	0	1 (<1%)	0	1 (<1%)
胸水 Pleural effusion	1 (<1%)	0	0	0
誤嚥性肺炎 Pneumonia aspiration	0	1 (<1%)	0	0
気胸 Pneumothorax	0	1 (<1%)	0	0
肺塞栓症 Pulmonary embolism	1 (<1%)	0	0	0
肺出血 Pulmonary haemorrhage	0	1 (<1%)	0	0
くしゃみ Sneezing	0	1 (<1%)	0	0
喀痰増加 Sputum increased	1 (<1%)	0	0	0

事象名: MedDRA Version 18.0/J Version 18.0
評価期間：治療期間
Source: 200820 CSR Table 7.02, Table 7.08
Population: Intent-to-Treat
relvar_200820_table_ae.sas 1.764.175.500

表200820-1 すべての有害事象および治験薬と関連がある有害事象

	すべての有害事象		関連がある有害事象	
System Organ Class Preferred Term	FF/VI 100/25 (N=806)	VI 25 (N=814)	FF/VI 100/25 (N=806)	VI 25 (N=814)
上気道閉塞 Upper airway obstruction	1 (<1%)	0	0	0
胃腸障害 Gastrointestinal disorders	33 (4%)	35 (4%)	1 (<1%)	0
下痢 Diarrhoea	4 (<1%)	10 (1%)	0	0
歯痛 Toothache	4 (<1%)	3 (<1%)	0	0
腹痛 Abdominal pain	1 (<1%)	5 (<1%)	0	0
便秘 Constipation	5 (<1%)	0	0	0
消化不良 Dyspepsia	1 (<1%)	4 (<1%)	0	0
胃食道逆流性疾患 Gastrooesophageal reflux disease	4 (<1%)	1 (<1%)	0	0
悪心 Nausea	3 (<1%)	2 (<1%)	0	0
上腹部痛 Abdominal pain upper	2 (<1%)	2 (<1%)	0	0
口内炎 Stomatitis	2 (<1%)	2 (<1%)	0	0
口内乾燥 Dry mouth	1 (<1%)	1 (<1%)	1 (<1%)	0
腸炎 Enterocolitis	0	2 (<1%)	0	0

事象名: MedDRA Version 18.0/J Version 18.0
評価期間：治療期間
Source: 200820 CSR Table 7.02, Table 7.08
Population: Intent-to-Treat
relvar_200820_table_ae.sas 1.764.175.500

表200820-1 すべての有害事象および治験薬と関連がある有害事象

	すべての有害事象		関連がある有害事象	
System Organ Class Preferred Term	FF/VI 100/25 (N=806)	VI 25 (N=814)	FF/VI 100/25 (N=806)	VI 25 (N=814)
心窩部不快感 Epigastric discomfort	2 (<1%)	0	0	0
胃潰瘍 Gastric ulcer	2 (<1%)	0	0	0
歯肉痛 Gingival pain	1 (<1%)	1 (<1%)	0	0
大腸ポリープ Large intestine polyp	0	2 (<1%)	0	0
腹部不快感 Abdominal discomfort	1 (<1%)	0	0	0
腹部圧痛 Abdominal tenderness	1 (<1%)	0	0	0
大腸炎 Colitis	0	1 (<1%)	0	0
嚥下障害 Dysphagia	1 (<1%)	0	0	0
小腸炎 Enteritis	1 (<1%)	0	0	0
白色便 Faeces pale	0	1 (<1%)	0	0
胃炎 Gastritis	0	1 (<1%)	0	0
胃十二指腸潰瘍 Gastroduodenal ulcer	0	1 (<1%)	0	0
胃腸障害 Gastrointestinal disorder	0	1 (<1%)	0	0

事象名: MedDRA Version 18.0/J Version 18.0
評価期間：治療期間
Source: 200820 CSR Table 7.02, Table 7.08
Population: Intent-to-Treat
relvar_200820_table_ae.sas 1.764.175.500

表200820-1 すべての有害事象および治験薬と関連がある有害事象

	すべての有害事象		関連がある有害事象	
System Organ Class Preferred Term	FF/VI 100/25 (N=806)	VI 25 (N=814)	FF/VI 100/25 (N=806)	VI 25 (N=814)
鼠径ヘルニア Inguinal hernia	0	1 (<1%)	0	0
過敏性腸症候群 Irritable bowel syndrome	1 (<1%)	0	0	0
膵炎 Pancreatitis	0	1 (<1%)	0	0
唾液腺結石 Salivary gland calculus	1 (<1%)	0	0	0
神経系障害 Nervous system disorders	35 (4%)	28 (3%)	2 (<1%)	3 (<1%)
頭痛 Headache	29 (4%)	19 (2%)	1 (<1%)	1 (<1%)
浮動性めまい Dizziness	2 (<1%)	3 (<1%)	0	1 (<1%)
坐骨神経痛 Sciatica	1 (<1%)	1 (<1%)	0	0
緊張性頭痛 Tension headache	1 (<1%)	1 (<1%)	0	0
味覚消失 Ageusia	0	1 (<1%)	0	1 (<1%)
脳梗塞 Cerebral infarction	0	1 (<1%)	0	0
脳血管発作 Cerebrovascular accident	1 (<1%)	0	0	0
脳血管障害 Cerebrovascular disorder	0	1 (<1%)	0	0

事象名: MedDRA Version 18.0/J Version 18.0
評価期間：治療期間
Source: 200820 CSR Table 7.02, Table 7.08
Population: Intent-to-Treat
relvar_200820_table_ae.sas 1.764.175.500

表200820-1 すべての有害事象および治験薬と関連がある有害事象

	すべての有害事象		関連がある有害事象	
System Organ Class Preferred Term	FF/VI 100/25 (N=806)	VI 25 (N=814)	FF/VI 100/25 (N=806)	VI 25 (N=814)
体位性めまい Dizziness postural	1 (<1%)	0	0	0
味覚異常 Dysgeusia	1 (<1%)	0	1 (<1%)	0
意識消失 Loss of consciousness	0	1 (<1%)	0	0
片頭痛 Migraine	1 (<1%)	0	0	0
末梢性ニューロパチー Neuropathy peripheral	0	1 (<1%)	0	0
失神 Syncope	0	1 (<1%)	0	0
一過性脳虚血発作 Transient ischaemic attack	1 (<1%)	0	0	0
筋骨格系および結合組織障害 Musculoskeletal and connective tissue disorders	44 (5%)	18 (2%)	0	1 (<1%)
背部痛 Back pain	15 (2%)	8 (<1%)	0	1 (<1%)
関節痛 Arthralgia	8 (<1%)	3 (<1%)	0	0
筋肉痛 Myalgia	4 (<1%)	2 (<1%)	0	0
四肢痛 Pain in extremity	6 (<1%)	0	0	0
筋痙縮 Muscle spasms	3 (<1%)	1 (<1%)	0	0

事象名: MedDRA Version 18.0/J Version 18.0
評価期間：治療期間
Source: 200820 CSR Table 7.02, Table 7.08
Population: Intent-to-Treat
relvar_200820_table_ae.sas 1.764.175.500

表200820-1 すべての有害事象および治験薬と関連がある有害事象

	すべての有害事象		関連がある有害事象	
System Organ Class Preferred Term	FF/VI 100/25 (N=806)	VI 25 (N=814)	FF/VI 100/25 (N=806)	VI 25 (N=814)
筋骨格痛 Musculoskeletal pain	4 (<1%)	0	0	0
変形性関節症 Osteoarthritis	1 (<1%)	2 (<1%)	0	0
関節炎 Arthritis	1 (<1%)	1 (<1%)	0	0
脊柱管狭窄症 Spinal column stenosis	2 (<1%)	0	0	0
滑液包炎 Bursitis	1 (<1%)	0	0	0
結晶性関節障害 Crystal arthropathy	1 (<1%)	0	0	0
椎間板変性症 Intervertebral disc degeneration	1 (<1%)	0	0	0
筋骨格系胸痛 Musculoskeletal chest pain	1 (<1%)	0	0	0
肋間筋肉痛 Myalgia intercostal	0	1 (<1%)	0	0
骨粗鬆症 Osteoporosis	1 (<1%)	0	0	0
顎痛 Pain in jaw	0	1 (<1%)	0	0
関節周囲炎 Periarthritis	1 (<1%)	0	0	0
傷害、中毒および処置合併症 Injury, poisoning and procedural complications	16 (2%)	16 (2%)	1 (<1%)	0

事象名: MedDRA Version 18.0/J Version 18.0
評価期間：治療期間
Source: 200820 CSR Table 7.02, Table 7.08
Population: Intent-to-Treat
relvar_200820_table_ae.sas 1.764.175.500

表200820-1 すべての有害事象および治験薬と関連がある有害事象

	すべての有害事象		関連がある有害事象	
System Organ Class Preferred Term	FF/VI 100/25 (N=806)	VI 25 (N=814)	FF/VI 100/25 (N=806)	VI 25 (N=814)
挫傷 Contusion	2 (<1%)	7 (<1%)	0	0
靭帯捻挫 Ligament sprain	2 (<1%)	2 (<1%)	0	0
節足動物咬傷 Arthropod bite	2 (<1%)	0	0	0
肋骨骨折 Rib fracture	1 (<1%)	1 (<1%)	0	0
創傷 Wound	1 (<1%)	1 (<1%)	0	0
足関節部骨折 Ankle fracture	1 (<1%)	0	0	0
節足動物刺傷 Arthropod sting	1 (<1%)	0	1 (<1%)	0
背部損傷 Back injury	1 (<1%)	0	0	0
骨挫傷 Bone contusion	1 (<1%)	0	0	0
転倒 Fall	1 (<1%)	0	0	0
大腿骨頚部骨折 Femoral neck fracture	0	1 (<1%)	0	0
大腿骨骨折 Femur fracture	0	1 (<1%)	0	0
銃創 Gun shot wound	0	1 (<1%)	0	0

事象名: MedDRA Version 18.0/J Version 18.0
評価期間：治療期間
Source: 200820 CSR Table 7.02, Table 7.08
Population: Intent-to-Treat
relvar_200820_table_ae.sas 1.764.175.500

表200820-1 すべての有害事象および治験薬と関連がある有害事象

	すべての有害事象		関連がある有害事象	
System Organ Class Preferred Term	FF/VI 100/25 (N=806)	VI 25 (N=814)	FF/VI 100/25 (N=806)	VI 25 (N=814)
熱中症 Heat illness	1 (<1%)	0	0	0
上腕骨骨折 Humerus fracture	0	1 (<1%)	0	0
裂傷 Laceration	1 (<1%)	0	0	0
靭帯損傷 Ligament injury	0	1 (<1%)	0	0
肉離れ Muscle strain	1 (<1%)	0	0	0
骨盤骨折 Pelvic fracture	0	1 (<1%)	0	0
眼窩周囲挫傷 Periorbital contusion	0	1 (<1%)	0	0
処置による疼痛 Procedural pain	1 (<1%)	0	0	0
軟部組織損傷 Soft tissue injury	1 (<1%)	0	0	0
歯牙破折 Tooth fracture	1 (<1%)	0	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態 General disorders and administration site conditions	14 (2%)	15 (2%)	1 (<1%)	0
発熱 Pyrexia	1 (<1%)	4 (<1%)	0	0
疲労 Fatigue	1 (<1%)	3 (<1%)	0	0

事象名: MedDRA Version 18.0/J Version 18.0
評価期間：治療期間
Source: 200820 CSR Table 7.02, Table 7.08
Population: Intent-to-Treat
relvar_200820_table_ae.sas 1.764.175.500

表200820-1 すべての有害事象および治験薬と関連がある有害事象

	すべての有害事象		関連がある有害事象	
System Organ Class Preferred Term	FF/VI 100/25 (N=806)	VI 25 (N=814)	FF/VI 100/25 (N=806)	VI 25 (N=814)
非心臓性胸痛 Non-cardiac chest pain	2 (<1%)	2 (<1%)	0	0
無力症 Asthenia	1 (<1%)	2 (<1%)	0	0
胸痛 Chest pain	2 (<1%)	1 (<1%)	0	0
倦怠感 Malaise	2 (<1%)	1 (<1%)	1 (<1%)	0
胸部不快感 Chest discomfort	1 (<1%)	1 (<1%)	0	0
悪寒 Chills	2 (<1%)	0	0	0
末梢性浮腫 Oedema peripheral	1 (<1%)	1 (<1%)	0	0
高熱 Hyperthermia	0	1 (<1%)	0	0
不明確な障害 Ill-defined disorder	0	1 (<1%)	0	0
浮腫 Oedema	1 (<1%)	0	0	0
腫脹 Swelling	1 (<1%)	0	0	0
皮膚および皮下組織障害 Skin and subcutaneous tissue disorders	11 (1%)	8 (<1%)	0	0
皮膚炎 Dermatitis	3 (<1%)	1 (<1%)	0	0

事象名: MedDRA Version 18.0/J Version 18.0
評価期間：治療期間
Source: 200820 CSR Table 7.02, Table 7.08
Population: Intent-to-Treat
relvar_200820_table_ae.sas 1.764.175.500

表200820-1 すべての有害事象および治験薬と関連がある有害事象

	すべての有害事象		関連がある有害事象	
System Organ Class Preferred Term	FF/VI 100/25 (N=806)	VI 25 (N=814)	FF/VI 100/25 (N=806)	VI 25 (N=814)
アレルギー性皮膚炎 Dermatitis allergic	2 (<1%)	0	0	0
湿疹 Eczema	1 (<1%)	1 (<1%)	0	0
蕁麻疹 Urticaria	1 (<1%)	1 (<1%)	0	0
ざ瘡 Acne	1 (<1%)	0	0	0
皮膚乾燥 Dry skin	0	1 (<1%)	0	0
皮脂欠乏性湿疹 Eczema asteatotic	0	1 (<1%)	0	0
表皮下出血 Haemorrhage subepidermal	0	1 (<1%)	0	0
汗疹 Miliaria	0	1 (<1%)	0	0
爪破損 Onychoclasis	0	1 (<1%)	0	0
そう痒症 Pruritus	0	1 (<1%)	0	0
乾癬 Psoriasis	1 (<1%)	0	0	0
皮下気腫 Subcutaneous emphysema	1 (<1%)	0	0	0
尋常性白斑 Vitiligo	1 (<1%)	0	0	0

事象名: MedDRA Version 18.0/J Version 18.0
評価期間：治療期間
Source: 200820 CSR Table 7.02, Table 7.08
Population: Intent-to-Treat
relvar_200820_table_ae.sas 1.764.175.500

表200820-1 すべての有害事象および治験薬と関連がある有害事象

	すべての有害事象		関連がある有害事象	
System Organ Class Preferred Term	FF/VI 100/25 (N=806)	VI 25 (N=814)	FF/VI 100/25 (N=806)	VI 25 (N=814)
血管障害 Vascular disorders	9 (1%)	9 (1%)	1 (<1%)	0
高血圧 Hypertension	6 (<1%)	6 (<1%)	1 (<1%)	0
低血圧 Hypotension	1 (<1%)	1 (<1%)	0	0
大動脈解離 Aortic dissection	0	1 (<1%)	0	0
ほてり Hot flush	1 (<1%)	0	0	0
末梢静脈疾患 Peripheral venous disease	1 (<1%)	0	0	0
側頭動脈炎 Temporal arteritis	0	1 (<1%)	0	0
精神障害 Psychiatric disorders	9 (1%)	7 (<1%)	0	0
不眠症 Insomnia	3 (<1%)	3 (<1%)	0	0
不安 Anxiety	1 (<1%)	2 (<1%)	0	0
睡眠障害 Sleep disorder	1 (<1%)	2 (<1%)	0	0
感情障害 Affective disorder	1 (<1%)	0	0	0
双極性障害 Bipolar disorder	1 (<1%)	0	0	0

事象名: MedDRA Version 18.0/J Version 18.0
評価期間：治療期間
Source: 200820 CSR Table 7.02, Table 7.08
Population: Intent-to-Treat
relvar_200820_table_ae.sas 1.764.175.500

表200820-1 すべての有害事象および治験薬と関連がある有害事象

	すべての有害事象		関連がある有害事象	
System Organ Class Preferred Term	FF/VI 100/25 (N=806)	VI 25 (N=814)	FF/VI 100/25 (N=806)	VI 25 (N=814)
うつ病 Depression	1 (<1%)	0	0	0
神経過敏 Nervousness	1 (<1%)	0	0	0
心臓障害 Cardiac disorders	8 (<1%)	6 (<1%)	1 (<1%)	0
狭心症 Angina pectoris	2 (<1%)	1 (<1%)	0	0
うっ血性心不全 Cardiac failure congestive	1 (<1%)	1 (<1%)	0	0
心筋梗塞 Myocardial infarction	1 (<1%)	1 (<1%)	0	0
不安定狭心症 Angina unstable	1 (<1%)	0	0	0
不整脈 Arrhythmia	1 (<1%)	0	0	0
心房細動 Atrial fibrillation	1 (<1%)	0	0	0
左脚ブロック Bundle branch block left	0	1 (<1%)	0	0
心不全 Cardiac failure	0	1 (<1%)	0	0
心筋虚血 Myocardial ischaemia	0	1 (<1%)	0	0
動悸 Palpitations	1 (<1%)	0	1 (<1%)	0

事象名: MedDRA Version 18.0/J Version 18.0
評価期間：治療期間
Source: 200820 CSR Table 7.02, Table 7.08
Population: Intent-to-Treat
relvar_200820_table_ae.sas 1.764.175.500

表200820-1 すべての有害事象および治験薬と関連がある有害事象

	すべての有害事象		関連がある有害事象	
System Organ Class Preferred Term	FF/VI 100/25 (N=806)	VI 25 (N=814)	FF/VI 100/25 (N=806)	VI 25 (N=814)
代謝および栄養障害 Metabolism and nutrition disorders	7 (<1%)	5 (<1%)	0	0
糖尿病 Diabetes mellitus	2 (<1%)	0	0	0
高脂血症 Hyperlipidaemia	0	2 (<1%)	0	0
食欲減退 Decreased appetite	1 (<1%)	0	0	0
脱水 Dehydration	0	1 (<1%)	0	0
痛風 Gout	0	1 (<1%)	0	0
高コレステロール血症 Hypercholesterolaemia	1 (<1%)	0	0	0
高血糖 Hyperglycaemia	0	1 (<1%)	0	0
高尿酸血症 Hyperuricaemia	1 (<1%)	0	0	0
低カリウム血症 Hypokalaemia	0	1 (<1%)	0	0
低ナトリウム血症 Hyponatraemia	1 (<1%)	0	0	0
栄養障害 Malnutrition	0	1 (<1%)	0	0
２型糖尿病 Type 2 diabetes mellitus	1 (<1%)	0	0	0

事象名: MedDRA Version 18.0/J Version 18.0
評価期間：治療期間
Source: 200820 CSR Table 7.02, Table 7.08
Population: Intent-to-Treat
relvar_200820_table_ae.sas 1.764.175.500

表200820-1 すべての有害事象および治験薬と関連がある有害事象

	すべての有害事象		関連がある有害事象	
System Organ Class Preferred Term	FF/VI 100/25 (N=806)	VI 25 (N=814)	FF/VI 100/25 (N=806)	VI 25 (N=814)
臨床検査 Investigations	6 (<1%)	4 (<1%)	0	0
血圧上昇 Blood pressure increased	4 (<1%)	3 (<1%)	0	0
心拍数増加 Heart rate increased	1 (<1%)	0	0	0
肝酵素上昇 Hepatic enzyme increased	0	1 (<1%)	0	0
体重減少 Weight decreased	1 (<1%)	0	0	0
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む） Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	4 (<1%)	6 (<1%)	0	0
膵癌 Pancreatic carcinoma	1 (<1%)	1 (<1%)	0	0
膵腺癌 Adenocarcinoma pancreas	0	1 (<1%)	0	0
良性腺腫 Adenoma benign	1 (<1%)	0	0	0
乳癌 Breast cancer	0	1 (<1%)	0	0
大腸腺腫 Colon adenoma	1 (<1%)	0	0	0
肝臓血管腫 Haemangioma of liver	0	1 (<1%)	0	0

事象名: MedDRA Version 18.0/J Version 18.0
評価期間：治療期間
Source: 200820 CSR Table 7.02, Table 7.08
Population: Intent-to-Treat
relvar_200820_table_ae.sas 1.764.175.500

表200820-1 すべての有害事象および治験薬と関連がある有害事象

	すべての有害事象		関連がある有害事象	
System Organ Class Preferred Term	FF/VI 100/25 (N=806)	VI 25 (N=814)	FF/VI 100/25 (N=806)	VI 25 (N=814)
肝癌 Hepatic cancer	1 (<1%)	0	0	0
肺の悪性新生物 Lung neoplasm malignant	1 (<1%)	0	0	0
前立腺腺腫 Prostatic adenoma	0	1 (<1%)	0	0
尿道腺腫 Urethral adenoma	0	1 (<1%)	0	0
眼障害 Eye disorders	4 (<1%)	2 (<1%)	0	0
白内障 Cataract	3 (<1%)	0	0	0
眼瞼炎 Blepharitis	0	1 (<1%)	0	0
霰粒腫 Chalazion	1 (<1%)	0	0	0
眼そう痒症 Eye pruritus	1 (<1%)	0	0	0
涙腺肥大 Lacrimal gland enlargement	0	1 (<1%)	0	0
開放隅角緑内障 Open angle glaucoma	1 (<1%)	0	0	0
肝胆道系障害 Hepatobiliary disorders	2 (<1%)	3 (<1%)	0	0
胆嚢炎 Cholecystitis	1 (<1%)	0	0	0

事象名: MedDRA Version 18.0/J Version 18.0
評価期間：治療期間
Source: 200820 CSR Table 7.02, Table 7.08
Population: Intent-to-Treat
relvar_200820_table_ae.sas 1.764.175.500

表200820-1 すべての有害事象および治験薬と関連がある有害事象

	すべての有害事象		関連がある有害事象	
System Organ Class Preferred Term	FF/VI 100/25 (N=806)	VI 25 (N=814)	FF/VI 100/25 (N=806)	VI 25 (N=814)
急性胆嚢炎 Cholecystitis acute	0	1 (<1%)	0	0
慢性胆嚢炎 Cholecystitis chronic	0	1 (<1%)	0	0
肝嚢胞 Hepatic cyst	0	1 (<1%)	0	0
肝機能異常 Hepatic function abnormal	1 (<1%)	0	0	0
胆汁うっ滞性黄疸 Jaundice cholestatic	0	1 (<1%)	0	0
免疫系障害 Immune system disorders	2 (<1%)	3 (<1%)	0	0
季節性アレルギー Seasonal allergy	2 (<1%)	1 (<1%)	0	0
節足動物刺傷アレルギー Allergy to arthropod sting	0	1 (<1%)	0	0
食物アレルギー Food allergy	0	1 (<1%)	0	0
腎および尿路障害 Renal and urinary disorders	2 (<1%)	3 (<1%)	0	0
慢性腎臓病 Chronic kidney disease	0	1 (<1%)	0	0
排尿困難 Dysuria	1 (<1%)	0	0	0
腎結石症 Nephrolithiasis	0	1 (<1%)	0	0

事象名: MedDRA Version 18.0/J Version 18.0
評価期間：治療期間
Source: 200820 CSR Table 7.02, Table 7.08
Population: Intent-to-Treat
relvar_200820_table_ae.sas 1.764.175.500

表200820-1 すべての有害事象および治験薬と関連がある有害事象

	すべての有害事象		関連がある有害事象	
System Organ Class Preferred Term	FF/VI 100/25 (N=806)	VI 25 (N=814)	FF/VI 100/25 (N=806)	VI 25 (N=814)
切迫性尿失禁 Urge incontinence	1 (<1%)	0	0	0
尿閉 Urinary retention	0	1 (<1%)	0	0
生殖系および乳房障害 Reproductive system and breast disorders	3 (<1%)	2 (<1%)	0	0
良性前立腺肥大症 Benign prostatic hyperplasia	3 (<1%)	1 (<1%)	0	0
外陰腟乾燥 Vulvovaginal dryness	0	1 (<1%)	0	0
耳および迷路障害 Ear and labyrinth disorders	2 (<1%)	1 (<1%)	0	0
回転性めまい Vertigo	2 (<1%)	0	0	0
耳鳴 Tinnitus	0	1 (<1%)	0	0
血液およびリンパ系障害 Blood and lymphatic system disorders	1 (<1%)	0	0	0
貧血 Anaemia	1 (<1%)	0	0	0

事象名: MedDRA Version 18.0/J Version 18.0
評価期間：治療期間
Source: 200820 CSR Table 7.02, Table 7.08
Population: Intent-to-Treat
relvar_200820_table_ae.sas 1.764.175.500

HZC111348試験

HZC111348 試験

治験の標題：

慢性閉塞性肺疾患（COPD）の治療における GW685698/GW642444 吸入用散剤のプラセボ比較反復投与試験

治験責任医師：

9 名

実施医療機関：

計 9 施設（ノルウェーの 5 施設およびスウェーデンの 4 施設）にて被験者の無作為化を行った。

公表文献：

本報告書の作成時点においてなし

治験期間：

2008 年 8 月 11 日から 2009 年 2 月 25 日まで

開発のフェーズ：

前期第Ⅱ相

目的：

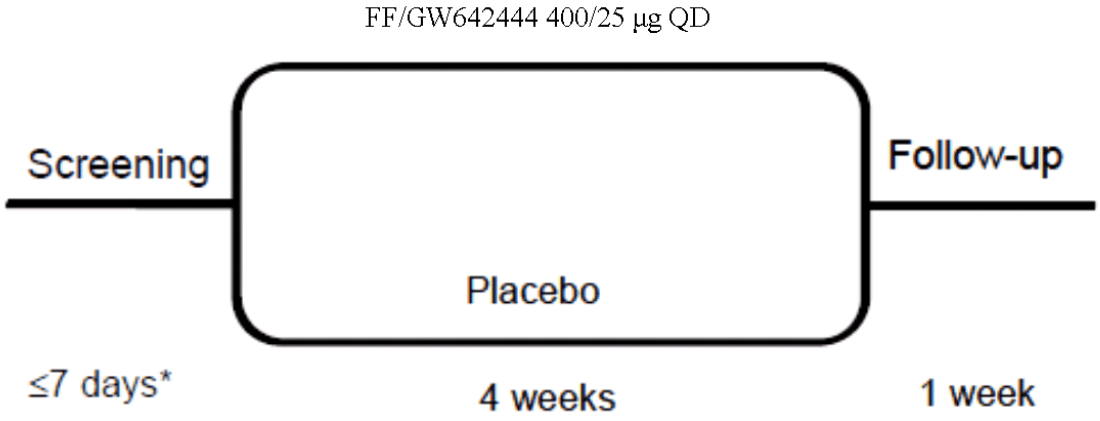
主要目的は、COPD 患者に対する GW685698（フルチカゾンフランカルボン酸エステル：以下、FF）/GW642444M（ビランテロールトリフェニル酢酸塩：ビランテロール、以下 VI）の 1 日 1 回（QD）4 週間投与の安全性および忍容性を検討することであった。副次目的は、それぞれの成分の薬物動態（PK）プロファイルおよび FF/VI の QD 投与の薬力学（PD）プロファイルを明らかにすることであった。

治験方法：

本治験は、COPD 患者を対象とした、前期第Ⅱ相、多施設共同、無作為化、プラセボ対照、二重盲検、並行群間試験であった。治験スケジュール概要を図 1 に示す。

Visit 1 にスクリーニングを実施し、組入れ基準を満たした被験者を対象に、治療開始前スクリーニングを実施した。スクリーニング期間終了時（Visit 2）に、無作為割付け時の基準を満たした被験者を FF/VI 400/25 μg QD 群またはプラセボ群のいずれかに 2：1 の割合で無作為割付けし、新規ドライパウダー吸入器（NDPI）を用いた QD 朝投与を 4 週間行った。投与 1 日目、14 日目および 28 日目の投与前および投与後 4 時間に一定間隔で PK 用に血液を採取した。高速液体クロマトグラフィー（HPLC）-MS/MS 法で血液検体中の VI、FF および GI179710（トリフェニル酢酸対イオン）の濃度を測定した。治療期間終了後、7 日間の後観察期間を実施した。治験期間を通して（すなわちスクリーニング期間開始時点から後観察

期間終了時点まで）、被験者に症状緩和のためにイプラトロピウム臭化物を提供した。各被験者の治験期間（スクリーニング期間開始時点から後観察期間終了時点まで）は約 40 日であった。



Source: HZC111348 CSR Figure 1

図 1　　治験スケジュール概要

診断およびおもな選択／除外、中止基準：

＜選択基準＞

- スクリーニング時（Visit 1）の年齢が 40～80 歳で、COPD と確定診断されている男性または女性患者
- 現在喫煙している患者、あるいは 10 pack-years 以上の喫煙歴を有する患者
- スクリーニング時（Visit 1）において、サルブタモール吸入エアゾール剤投与後の 1 秒量（FEV_1）／努力性肺活量（FVC）比が 0.70 以下であり、サルブタモール吸入エアゾール剤投与後の FEV_1 が予測値の 40%以上 80%以下［慢性閉塞性肺疾患の診断・管理・予防のグローバルストラテジー（GOLD）の重症度（病期）分類にてⅡ期／Ⅲ期］である患者

＜除外基準＞

- 喘息と診断されている患者。なお、喘息の既往を有する患者は現在 COPD と診断されていれば組入れ対象とした。
- 活動性結核、肺癌、気管支拡張症、サルコイドーシス、肺線維症、肺高血圧症、間質性肺疾患またはその他の活動性肺疾患を有する患者
- COPD の原因として α1-アンチトリプシン欠乏症を有する患者
- コントロール不良な COPD を有する患者。具体的には、スクリーニングのための Visit 1 来院前 6 週間以内に COPD の急性増悪がみられた（患者自身がステロイド薬もしくは抗生物質を服薬するか、あるいは医師から処方され対処した）、あるいはスクリーニング来院前 12 週間以内にコントロール不良な COPD のため入院した患者

- スクリーニングのための Visit 1 来院前 6 週間以内に抗生物質を必要とする下気道感染に罹患した患者
- 各来院時のスパイロメトリー実施前 6 時間にわたってサルブタモール吸入エアゾール剤の中断に耐えられない患者
- 臨床的に重要な 12 誘導心電図（ECG）異常により活動性の 医学的問題に至った患者

＜無作為割付け時の選択基準＞

- Visit 1（スクリーニング時）および Visit 2（無作為割付け時）の間に、COPD の増悪または下気道感染がみられなかった患者
- 肝機能、血液生化学、血液学および尿検査を含めて臨床的に重要な異常所見が認められなかった患者
- スクリーニング時の 24 時間ホルターECG で臨床的に重要な活動性の異常を示す所見または Visit 2 来院時（無作為割付け時）の投与前の 12 誘導 ECG で臨床的に重要な活動性の異常を示す所見がみられなかった患者
- 併用禁止薬および来院の規定を遵守できた患者

＜中止基準＞

- COPD の増悪（治験薬や救済用のイプラトロピウム臭化物以外の治療薬が必要となった場合）がみられた患者
- 肺炎と診断されてから 48 時間以内に実施した胸部 X 線検査で肺炎と確定された患者
- 心電図異常が認められた患者

治療および投与：

Visit 2 来院時（すなわちスクリーニング期間終了時）に、無作為割付け時の選択基準を満たした被験者を以下の 2 つの投与群のいずれかに無作為割付けし、28 日間の二重盲検治療期間に組み入れた。

- FF（400 µg）/VI（25 µg）を、NDPI を用いて QD 朝投与
- プラセボを、NDPI を用いて QD 朝投与

Visit 2 にいずれかの二重盲検下投与群（FF/VI 400/25 µg QD 群またはプラセボ群）に無作為に割り付けられた被験者は、4 週間にわたって朝、最大呼気流量（PEF）測定値を記録した後に、NDPI によって治験薬を 1 回吸入投与した（QD 朝投与）。治験薬の初回吸入は投与 1 日目（Visit 2）に行った。投与 1 日目、2 日目、14 日目、15 日目および 28 日目（それぞれ Visit 2、Visit 3、Visit 5、Visit 6 および Visit 7）に、被験者は院内にて訓練を受けたスタッフの指導のもとで治験薬を吸入し、その他の投与日は被験者は自ら治験薬を吸入した。

評価基準：

評価項目

＜主要評価項目＞

- 治療期間終了時（投与 28 日目）における心拍数の加重平均値（投与後 0～4 時間）のベースラインからの変化量
- 治験期間中の有害事象の発現頻度

＜副次評価項目＞

- 投与 2 日目、15 日目および 29 日目の来院時における FEV_1 トラフ値のベースラインからの変化量（FEV_1 トラフ値とは、投与 1 日目、14 日目および 28 日目の投与後 23 時間および 24 時間に得られた FEV_1 値の平均値と定義）
- 投与 1 日目および 28 日目の投与後 0～4 時間の FEV_1 の加重平均値

＜その他の評価項目＞

- 投与 1 日目、14 日目および 28 日目の投与後 0～4 時間の最大心拍数、収縮期血圧の加重平均値および最大収縮期血圧、拡張期血圧の加重平均値および最小拡張期血圧、ならびに投与 1 日目および 14 日目の投与後 0～4 時間の心拍数の加重平均値
- 投与 1 日目、14 日目および 28 日目の投与後 0～4 時間の動脈圧の加重平均値および最大動脈圧
- 投与 1 日目、14 日目および 28 日目の投与後 0～4 時間の血漿中グルコース濃度の加重平均値および最大血漿中グルコース濃度
- 投与 1 日目、14 日目および 28 日目の投与後 0～4 時間の血清中カリウム濃度の加重平均値および最小血清中カリウム濃度
- 電子的に記録された朝の PEF および夜の PEF の治療期間中の各週の平均値および 1～28 日の平均値
- 投与 1 日目、14 日目および 28 日目の投与後 0～4 時間の複数時点で記録した来院時の 12 誘導 ECG から求めた QTc（F）および QTc（B）の加重平均値ならびに最大 QTc（F）および QTc（B）
- スクリーニング時および投与 28 日目の 3 誘導ホルターECG モニタリングにより得られた心室期外収縮、上室期外収縮および心室期外収縮の連続発生の要約測定値
- 投与 14 日目および 28 日目の血液学的検査値および血液生化学的検査値のベースラインからの変化量
- COPD の増悪の発現頻度
- 投与 1 日目、14 日目および 28 日目の血漿中 FF、VI およびトリフェニル酢酸対イオン GI179710 の濃度および PK パラメータ（AUC、C_{max}、t_{max} および C_τ）の算出
- 投与 1 日目（投与後 0～4 時間）の FEV_1 のベースラインからの増加量が 100 mL 以上に達するまでの時間
- 投与 1 日目および 28 日目（投与後 0～4 時間）の FEV_1 ピーク値
- 投与 1 日目および 28 日目の連続測定 FEV_1

- 投与 1 日目および 28 日目の連続測定 FVC

統計手法：

＜被験者数と設定根拠＞

中止率を 15%と仮定し、治験完了例が 51 例となるよう、無作為化すべき被験者数を 60 例（プラセボ群 20 例、FF/VI 400/25 µg QD 群 40 例）とした。この被験者は、主要評価項目［治療期間終了時（投与 28 日目）の心拍数の加重平均値（投与後 0～4 時間）におけるベースラインからの変化量］に基づいて設定した。本治験では、心拍数の加重平均値［標準偏差（SD）を 10 bpm と仮定］について推定される群間差の 95%信頼区間（CI）の上限値が +10 bpm 未満であった場合に、心拍数についてのプラセボに対する非劣性を 90%の検出力で検出できるとした。

＜解析対象集団の定義＞

- 全被験者集団：スクリーニングし、試験データベースに記録があるすべての被験者集団
- Intent-to-Treat（ITT）集団：投与群へ無作為割付けされ、治験薬の投与を少なくとも 1 回以上受けた被験者集団
- Pharmacokinetic（PK）集団：ITT のうち PK サンプルを採取し、解析を行ったすべての被験者集団

有効性および安全性の主要解析は ITT を対象として行った。

＜有効性＞

FF/VI とプラセボ間のおもな比較は、主要評価項目である治療期間終了時（投与 28 日目）における心拍数の加重平均値（投与後 0～4 時間）のベースラインからの変化量とした。主たる解析は、投与 1 日目、14 日目および 28 日目の心拍数の加重平均値データを含めた反復測定混合モデルを用いて実施した。この解析ならびにその他のすべての有効性解析、安全性解析および PD 解析の主要対象集団は、ITT とした。おもな副次評価項目（FEV_1 のトラフ値および投与後 0～4 時間の加重平均値）については、FF/VI 400/25 µg QD 群とプラセボ群との対比較を実施し、同様に反復測定混合モデルを用いて解析した。FF および VI の PK パラメータを記述的に要約した。$AUC_{0\text{-}t}$、$AUC_{0\text{-}t'}$、C_{max} および C_{τ} は適切な場合には日を固定効果とした混合効果モデルを適用した。反復投与と単回投与との差の点推定値および 90% CI を求めた。

結果：

被験者の内訳：

被験者の内訳を表 1 に示す。計 89 例をスクリーニングし、60 例を無作為に割り付けた。5 例（8%）が治験を中止した。

表 1　被験者の内訳

	プラセボ群	FF/VI 400/25 QD 群	計
組み入れられたすべての被験者 [a]	-	-	89
スクリーニングでの脱落 [b]	-	-	17 (19)
Visit 2 での脱落 [c]	-	-	12 (13)
無作為化され、ITT 集団に含まれた被験者	20	40	60
終了時の状況			
治験を完了した被験者	16 (80)	39 (98)	55 (92)
治験を中止した被験者	4 (20)	1 (3)	5 (8)
中止理由			
効果不十分	0	0	0
中止基準に合致	0	0	0
同意撤回	0	0	0
治験責任医師の判断	0	0	0
治験実施計画書からの逸脱	1 (5)	0	1 (2)
有害事象	2 (10)[d]	1 (3)[e]	3 (5)
来院せず	1 (5)	0	1 (2)

n (%)
a：スクリーニングし、試験データベースに記録があるすべての被験者
b：Visit 1 でのスクリーニング脱落
c：Visit 1 後～無作為割付け前のスクリーニング脱落
d：尿路感染（治験薬と関連なし）および心電図異常（治験薬と関連あり）
e：憩室（治験薬と関連なし）
Source: HZC111348 CSR Table 6.01, Table 6.03, Table 6.04, Table 6.05

解析対象集団：

解析対象集団の内訳を表 2 に示す。

表 2　解析対象集団の内訳（全被験者集団）

	プラセボ群	FF/VI 400/25 QD 群	計
治験に組み入れた被験者	-	-	89
無作為化された被験者	20	40	60
ITT 集団	20 (100)	40 (100)	60 (100)
PK 集団	-	40 (100)	40 (67)

n (%)
Source: HZC111348 CSR Table 6.01

人口統計学的および他の基準値の特性：

人口統計学的特性を表 3 に示す。ITT の全例（100%）が白人で、男性の割合は 67%であった。平均年齢は 63.6 歳、平均 BMI は 26.23 kg/m^2 であった。ITT の 37%が組入れ時に喫煙者であり、平均喫煙歴は 33.8 pack-years であった。86%が COPD 罹患期間 10 年未満であっ

た。スクリーニング時の肺機能検査値により本治験の被験者集団はGOLDの重症度（病期）分類Ⅱ期（中等症）からⅢ期（重症）のCOPDを有していた。

表 3　人口統計学的特性（ITT）

	プラセボ群 (N = 20)	FF/VI 400/25 QD 群 (N = 40)	計 (N = 60)
年齢（歳）			
平均	63.8	63.5	63.6
SD	6.01	7.10	6.71
最小値, 最大値	53, 76	42, 77	42, 77
性別, n (%)			
女性	5 (25)	15 (38)	20 (33)
男性	15 (75)	25 (63)	40 (67)
民族, n (%)			
ヒスパニック／ラテン	0	0	0
非ヒスパニック／ラテン	20 (100)	40 (100)	60 (100)
人種, n (%)			
アフリカ系アメリカ人／アフリカ系統	0	0	0
アメリカ先住民またはアラスカ原住民	0	0	0
アジア人			
中央／南アジア系統	0	0	0
日本人／東アジア系統／南東アジア系統	0	0	0
ハワイ先住民または他の太平洋諸島	0	0	0
白人	20 (100)	40 (100)	60 (100)
身長 (cm)			
平均	174.6	174.1	174.3
SD	6.64	8.11	7.60
最小値, 最大値	163, 188	156, 192	156, 192
体重 (kg)			
平均	82.44	78.66	79.92
SD	16.276	14.169	14.875
最小値, 最大値	59.2, 114.0	45.0, 114.0	45.0, 114.0
BMI (kg/m^2)			
平均	26.97	25.87	26.23
SD	4.601	3.808	4.083
最小値, 最大値	20.0, 36.4	18.5, 35.2	18.5, 36.4

Source: HZC111348 CSR Table 6.09, Table 6.10

＜主要評価項目＞

治療期間終了時（投与 28 日目）における心拍数の加重平均値（投与後 0～4 時間）のベースラインからの変化量

投与 28 日目における心拍数の加重平均値（投与後 0～4 時間）のベースラインからの変化量（最小二乗平均値）を表 4 に示す。心拍数の加重平均値（投与後 0～4 時間）のベースラインからの変化量は、両群間で同程度で有意差はみられなかった。28 日間の治療期間終了時における、FF/VI 400/25 µg QD 群とプラセボ群の群間差は 0.6 bpm であった（95% CI :

-3.9～5.1）。FF/VI 400/25 µg QD 群とプラセボ群の CI の上限は事前に設定した非劣性限界値である+10 bpm を下回っていた。そのため FF/VI 400/25 µg QD 群はプラセボ群に対して非劣性であると判断された。

表 4　心拍数（bpm）の加重平均値（投与後 0～4 時間）のベースラインからの変化量（ITT）

	プラセボ群 (N = 20)	FF/VI 400/25 QD 群 (N = 40)
1 日目		
n[1]	20	40
最小二乗平均値（SE）	66.0 (1.35)	66.6 (0.95)
変化量の最小二乗平均値（SE）	-5.0 (1.35)	-4.3 (0.95)
プラセボ群との比較 95%CI	N/A	0.7 -2.7, 4.0
14 日目		
n[1]	16	39
最小二乗平均値（SE）	63.1 (1.83)	63.9 (1.24)
変化量の最小二乗平均値（SE）	-7.9 (1.83)	-7.1 (1.24)
プラセボ群との比較 95%CI	N/A	0.8 -3.7, 5.3
28 日目		
n[1]	16	39
最小二乗平均値（SE）	65.3 (1.83)	65.9 (1.23)
変化量の最小二乗平均値（SE）	-5.7 (1.83)	-5.1 (1.23)
プラセボ群との比較 95%CI	N/A	0.6 -3.9, 5.1

SE：標準誤差
1.　評価可能なデータがある被験者数
Source: HZC111348 CSR Table 8.04

有害事象

有害事象の要約を表 5 に示す。また、すべての有害事象を表 HZC111348-1 に、治験薬と関連がある有害事象を表 HZC111348-2 に示す。いずれかの群で 3%以上で発現した有害事象を表 6 に示す。

全体的に、治療期間中に有害事象が 1 件以上発現した被験者の割合は、FF/VI 400/25 µg QD 群がプラセボ群よりやや高かった（それぞれ 68%、50%）。治験薬と関連がある有害事象についても同様の傾向が認められ、FF/VI 400/25 µg QD 群のほうがプラセボ群より発現頻度が高かった（それぞれ 23%、10%）。治療期間中に発現した有害事象（治験薬との関連は問わない）でもっとも高い頻度だったのは鼻咽頭炎で、発現頻度は FF/VI 400/25 µg QD 群で 18%、プラセボ群で 15%であった。もう一つは頭痛で、発現頻度は FF/VI 400/25 µg QD 群（15%）のほうがプラセボ群（5%）より高かった。治験薬と関連がある有害事象でもっとも高い頻度でみられたものは口腔カンジダ症（8%）で、FF/VI 400/25 µg QD 群においてのみ報告された。

表 5　有害事象の要約（ITT）

有害事象の分類	プラセボ群 (N = 20)	FF/VI 400/25 QD 群 (N = 40)
治療期間中のすべての有害事象	10 (50)	27 (68)
治療期間終了後のすべての有害事象	0	4 (10)
治験薬と関連がある有害事象	2 (10)	9 (23)
治験中止に至った有害事象	2 (10)	1 (3)
治療期間前の重篤な有害事象	0	0
治療期間中の重篤な有害事象	0	1 (3)
治療期間終了後の重篤な有害事象	0	0

n (%)
Source: HZC111348 CSR Table 8.38, Table 8.39, Table 8.40, Table 8.41, Table 8.42, Table 8.43, Table 8.44

表 6　いずれかの群で 3%以上で発現した有害事象（治療期間）（ITT）

器官別大分類 基本語	プラセボ群 (N = 20)	FF/VI 400/25 QD 群 (N = 40)
有害事象発現例数 (%)	10 (50)	27 (68)
感染症および寄生虫症	4 (20)	12 (30)
鼻咽頭炎	3 (15)	7 (18)
口腔カンジダ症	0	3 (8)
気管支炎	0	1 (3)
ヘリコバクター性胃炎	0	1 (3)
副鼻腔炎	0	1 (3)
尿路感染	1 (5)	0
神経系障害	2 (10)	11 (28)
頭痛	1 (5)	6 (15)
浮動性めまい	1 (5)	2 (5)
味覚異常	0	1 (3)
傾眠	0	1 (3)
血管迷走神経性失神	0	1 (3)
胃腸障害	1 (5)	6 (15)
潰瘍性大腸炎	0	1 (3)
憩室	0	1 (3)
口内乾燥	1 (5)	0
胃障害	0	1 (3)
胃食道逆流性疾患	0	1 (3)
舌痛	0	1 (3)
悪心	0	1 (3)
食道炎	0	1 (3)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (5)	5 (13)
発声障害	0	2 (5)
呼吸困難	1 (5)	0
鼻出血	0	1 (3)
上気道分泌増加	0	1 (3)
気道刺激症状	0	1 (3)
筋骨格系および結合組織障害	1 (5)	3 (8)
関節痛	0	1 (3)
背部痛	0	1 (3)
筋痙縮	0	1 (3)
筋肉痛	1 (5)	0

表 6　いずれかの群で 3%以上で発現した有害事象（治療期間）（ITT）（続き）

器官別大分類 基本語	プラセボ群 (N = 20)	FF/VI 400/25 QD 群 (N = 40)
全身障害および投与局所様態	2 (10)	1 (3)
胸痛	1 (5)	1 (3)
発熱	1 (5)	0
臨床検査	1 (5)	2 (5)
心電図異常	1 (5)	0
外来心電図異常	0	1 (3)
洞調律	0	1 (3)
心臓障害	0	2 (5)
第一度房室ブロック	0	1 (3)
洞性徐脈	0	1 (3)
眼障害	0	2 (5)
眼乾燥	0	1 (3)
眼充血	0	1 (3)
皮膚および皮下組織障害	2 (10)	0
紅斑	1 (5)	0
多汗症	1 (5)	0
発疹	1 (5)	0
傷害、中毒および処置合併症	0	1 (3)
肋骨骨折	0	1 (3)
精神障害	0	1 (3)
不眠症	0	1 (3)
血管障害	0	1 (3)
血栓性静脈炎	0	1 (3)

MedDRA/J Ver. 11.1
Source: HZC111348 CSR Table 8.38

死亡

死亡例は報告されなかった。

重篤な有害事象

治療期間に発現した重篤な有害事象を表 7 に示す。FF/VI 400/25 µg QD 群で死亡以外の重篤な有害事象が 1 例（潰瘍性大腸炎）報告されたが、この事象は治験責任医師により治験薬との関連はないと判断された。

表 7　重篤な有害事象（治療期間）（全被験者集団）

被験者識別コード	有害事象（基本語）	発現時期	持続期間	転帰	治験薬との関連性	中止の有無
FF/VI 400/25 QD 群						
000031	潰瘍性大腸炎	投与 23 日目	3 日	回復	なし	なし

Source: HZC111348 CSR Listing 8.06

治験中止または治験薬投与中止に至った有害事象

治験中止または治験薬投与中止に至った有害事象を表 8 に示す。FF/VI 400/25 µg QD 群の 1 例（3%）（憩室）およびプラセボ群の 2 例（10%）（尿路感染および心電図異常）が有害事象により治験を中止した。

表 8　治験中止または治験薬投与中止に至った有害事象（ITT）

	プラセボ群 (N = 20)	FF/VI 400/25 QD 群 (N = 40)
治験中止または治験薬投与中止に至った有害事象	2 (10)	1 (3)
憩室	0	1 (3)
尿路感染	1 (5)	0
心電図異常	1 (5)	0

n (%)
Source: HZC111348 CSR Table 8.41

＜副次評価項目＞

本治験の有効性評価項目は、投与 2 日目、15 日目および 29 日目の来院時における FEV_1 トラフ値のベースラインからの変化量、ならびに投与 1 日目および 28 日目の FEV_1 の加重平均値（投与後 0～4 時間）であった。FEV_1 トラフ値のベースラインからの変化量を表 9 に、投与 1 日目および投与 28 日目の FEV_1 の加重平均値（投与後 0～4 時間）を表 10 に示す。

これらの結果から、来院時の FEV_1 トラフ値の調整済平均値は、FF/VI 400/25 µg QD 群においてプラセボ群より大きく改善された。FEV_1 トラフ値のベースラインからの変化量についての FF/VI 400/25 µg QD 群とプラセボ群との群間差（調整済平均値）は、投与 2 日目で 0.154 L、投与 15 日目で 0.172 L、投与 29 日目で 0.183 L であった。本治験は事前に有効性についての検出力を備えてはいなかったが、群間差の CI に 0 が含まれていなかったことから、投与 2 日目、15 日目および 29 日目の来院時 FEV_1 の調整済平均値は FF/VI 400/25 µg QD 群においてプラセボ群より大きく改善されたことが確認された。

FEV_1 の加重平均値（投与後 0～4 時間）についても同様の結果が認められた。FF/VI 400/25 µg QD 群とプラセボ群との変化量の群間差は、投与 1 日目で 0.201 L、投与 28 日目で 0.236 L であった。本治験は事前に有効性についての検出力を備えてはいなかったが、やはり、群間差の CI に 0 が含まれていなかったことから、初回投与後（投与 1 日目）および投与 4 週間後の FEV_1 調整済加重平均値（投与後 0～4 時間）は FF/VI 400/25 µg QD 群においてプラセボ群より大きく改善されたことが確認された。

投与後 5 分時点で FEV_1 のベースラインからの増加量が 100 mL 以上に達していた被験者の割合は、FF/VI 400/25 µg QD 群［26 例（65%）］のほうがプラセボ群より高かった［2 例（10%）］。

FEV_1 ピーク値（投与後 0～4 時間）のベースラインからの変化量の調整済平均値は、投与 1 日目および 28 日目の両日とも、FF/VI 400/25 µg QD 群（それぞれ 0.315 L、0.348 L）のほうがプラセボ群（それぞれ 0.098 L および 0.119 L）より大きかった。

投与 1 日目および 28 日目の連続測定 FEV_1 の調整済平均値のベースラインからの変化量の調整済平均値は、すべての時点において、FF/VI 400/25 µg QD 群のほうがプラセボ群より大きかった。連続測定 FVC のベースラインからの平均変化量についても同様の結果が認められた。

表 9　FEV1（L）トラフ値のベースラインからの変化量（ITT）

	プラセボ群 (N = 20)	FF/VI 400/25 QD 群 (N = 40)
2 日目		
n[1]	20	39
最小二乗平均値	1.661	1.815
変化量の最小二乗平均値（SE）	0.122 (0.0323)	0.276 (0.0229)
プラセボ群との比較 95%CI	N/A	0.154 0.075, 0.234
15 日目		
n[1]	15	39
最小二乗平均値	1.651	1.823
変化量の最小二乗平均値（SE）	0.113 (0.0387)	0.285 (0.0253)
プラセボ群との比較 95%CI	N/A	0.172 0.079, 0.265
29 日目		
n[1]	16	39
最小二乗平均値	1.626	1.809
変化量の最小二乗平均値（SE）	0.088 (0.0398)	0.271 (0.0262)
プラセボ群との比較 95%CI	N/A	0.183 0.087, 0.279

1.　評価可能なデータがある被験者数

Source: HZC111348 CSR Table 7.02

表 10　投与 1 日目および投与 28 日目の FEV1（L）の加重平均値（投与後 0～4 時間）(ITT)

	プラセボ群 (N = 20)	FF/VI 400/25 QD 群 (N = 40)
1 日目		
n[1]	20	40
最小二乗平均値	1.560	1.761
変化量の最小二乗平均値（SE）	0.022 (0.0259)	0.222 (0.0182)
プラセボ群との比較 95%CI	N/A	0.201 0.137, 0.264
28 日目		
n[1]	16	39
最小二乗平均値	1.585	1.822
変化量の最小二乗平均値（SE）	0.047 (0.0341)	0.283 (0.0227)
プラセボ群との比較 95%CI	N/A	0.236 0.154, 0.319

1.　評価可能なデータがある被験者数

Source: HZC111348 CSR Table 7.04

＜その他の評価項目＞

バイタルサイン（心拍数、血圧および動脈圧）

投与 1 日目、14 日目および 28 日目の投与後 0～4 時間における、最大心拍数、収縮期・拡張期血圧の加重平均値、最大収縮期血圧および最小拡張期血圧については、調整済平均値の FF/VI 400/25 μg QD 群とプラセボ群との群間差は小さく、投与 14 日目の拡張期血圧の加重平均値および最小拡張期血圧を除き、群間差の調整済平均値の 95% CI は 0 が含まれていたことから統計的に有意ではないことが推察された。投与 14 日目の拡張期血圧の加重平均

値および最小拡張期血圧については、プラセボ群との間に統計学的な有意差が認められたがその差は小さく（拡張期血圧の加重平均値で-3.6 mmHg、最小拡張期血圧で-5.2 mmHg）、投与 14 日目にしか認められなかったため、この群間差は臨床的に意味のあるものではないと判断された。

投与 1 日目、14 日目および 28 日目の平均動脈圧の加重平均値（投与後 0～4 時間）のベースラインからの平均変化量は、FF/VI 400/25 µg QD 群で-3.1～-5.1 mmHg、プラセボ群で-1.3～-3.1 mmHg であった。投与 1 日目、14 日目および 28 日目の最大動脈圧のベースラインからの平均変化量は、FF/VI 400/25 µg QD 群で 0.5～2.8 mmHg、プラセボ群で 2.2～5.1 mmHg であった。

臨床検査値

血液学的検査値、血液生化学的検査値および尿検査値に臨床的に治療と関連のある変化は認められなかった。治療期間中のいずれかの時点で肝機能検査値がベースラインから臨床上問題となる変動を示した被験者はみられなかった。

朝および夜の PEF

朝の PEF の治療期間の各週の平均値および投与 1～28 日目の平均値は、FF/VI 400/25 µg QD 群のほうがプラセボ群よりも高かったが、スクリーニング期間中の朝の PEF の平均値は FF/VI 400/25 µg QD 群のほうがプラセボ群よりも低かった。夜の PEF の平均値についても同様の傾向が認められた。

ECG

本治験で実施した 12 誘導 ECG パラメータに、臨床的に治療との関連を示唆する変化はみられなかった。また、本治験中に心室性不整脈は報告されなかった。投与 1 日目、14 日目および 28 日目の各時点で臨床的に重要な ECG 異常がみられた被験者の数および割合は低く、両投与群間で同程度であった［各時点において、プラセボ群で 0～2 例（10%）、FF/VI 400/25 µg QD 群で 0～2 例（5%）］。しかしながら、投与 1 日目の投与前の ECG に比べて臨床的に重要な好ましくない変化が認められた被験者の割合は投与 1 日目、14 日目および 28 日目のほとんどの時点で、FF/VI 400/25 µg QD 群のほうがプラセボ群よりも高かった［各時点において、FF/VI 400/25 µg QD 群で 8～17 例（20～44%）、プラセボ群で 0～6 例（38%）］。最大 QTc（F）（投与後 0～4 時間）におけるベースラインからの変化量の調整済平均値について FF/VI 400/25 µg QD 群とプラセボ群との間に認められた群間差は投与 1 日目が 1.0 msec、投与 14 日目が-1.5 msec、投与 28 日目が-4.4 msec で、これらの群間差の CI はいずれも 0 を含んでいたが、QTc（F）（投与後 0～4 時間）のベースラインからの最大変化量にベースラインからの 30 msec を超える増加が認められたのは、FF/VI 400/25 µg QD 群のみであった。QTc（B）についても同様の結果が確認された。

COPD の増悪

本治験中では COPD の増悪は報告されなかった。

PK：

$AUC_{0\text{-}t'}$に基づく投与 14 日目および 28 日目の VI の平均蓄積率は、それぞれ 72%および 99%であった。VI の C_{max} に基づく投与 14 日目および 28 日目の平均蓄積率はこれよりもやや低く、それぞれ 33%および 72%であった。FF の $AUC_{0\text{-}t'}$に基づく投与 14 日目および 28 日目の平均蓄積率は、それぞれ 196%および 213%であった。これは、過去にみられたものよりもやや高く、本治験での蓄積比が投与後 4 時間にわたり推定された部分的な AUC から求められたものであることを反映していると考えられる。FF の C_{max} に基づく投与 14 日目および 28 日目の平均蓄積率は、それぞれ 130%および 139%であった。血漿中 GI179710 濃度は、投与 1 日目、14 日目および 28 日目のすべての評価時点で定量限界（1 ng/mL）未満であった。

PD：

血漿中グルコースおよび血清中カリウム値に対して臨床的に意味のある影響はみられなかった。投与後 0～4 時間の最大血漿中グルコース値（投与 1 日目で 0.13 mmol/L、投与 14 日目で 0.29 mmol/L、投与 28 日目で 0.41 mmol/L）および血清中カリウムの最小値（投与 1 日目で-0.06 mmol/L、投与 14 日目で-0.08 mmol/L、28 日目で-0.06 mmol/L）のベースラインからの調整済平均変化量には、FF/VI 400/25 µg QD 群とプラセボ群との間でわずかな差が認められた。投与後 0～4 時間の血漿中グルコース値の加重平均値および血清中カリウムの加重平均値におけるベースラインからの調整済平均変化量についても同様の結果がみられた。投与 1 日目、14 日目および 28 日目の血清中カリウムの最小値および加重平均値におけるベースラインからの変化量についてのプラセボ群との調整済平均差の CI は、いずれも 0 を含んでいた。投与 1 日目および 14 日目の血漿中グルコース値の最大値および加重平均値におけるベースラインからの変化量についてのプラセボ群との調整済平均差の CI は、すべて 0 を含んでいたが、投与 28 日目の最大値および加重平均値については 0 を含んでいなかった。このことは、FF/VI 400/25 µg QD 群のベースラインからの調整済平均変化量が増加したことによるものではなく、プラセボ群のベースラインからの調整済平均変化量が減少したことによるものであるため、臨床上問題とはならなかった。

結論：

FF/VI 400/25 µg の QD28 日間投与はプラセボとの比較で、良好な忍容性を示した。FF/VI 400/25 µg は主要評価項目［治療期間終了時（投与 28 日目）の心拍数の加重平均値（投与後 0～4 時間）におけるベースラインからの変化量］でプラセボに対して非劣性を示した。もう一つの主要評価項目（治験期間中の有害事象の発現頻度）については、FF/VI 400/25 µg QD 群のほうがプラセボ群よりもやや高かった。治療期間中に FF/VI 400/25 µg QD 群においてもっとも高い頻度で認められた有害事象は、鼻咽頭炎、頭痛および口腔カンジダ症であった。これらの事象は同類の薬で予期できるものと考えられる。臨床検査値（血液学的検査値、血液生化学的検査値および尿検査値）、バイタルサイン、ECG、24 時間ホルターECG のモニタリング結果、血漿中グルコースおよび血清中カリウム値の評価において、臨床的に治療と関連があるとされる変化はみられなかった。

また、本治験は事前に有効性についての検出力を備えてはいなかったが、副次評価項目［FEV_1 トラフ値（投与後 23 時間および 24 時間の平均値）および FEV_1 加重平均値（投与後 0～4 時間）のベースラインからの変化量］についての FF/VI 400/25 µg QD 群とプラセボ群との差の CI に 0 が含まれていなかったことから、FF/VI 400/25 µg QD 群の被験者はプラセボ群よりも大きく改善されたことが確認された。その他の有効性パラメータについても同様の結果が認められた。

VI に蓄積（投与 28 日目の C_{max} および $AUC_{0-t'}$に基づく平均蓄積率はそれぞれ 72%および 99%）および FF に蓄積（投与 28 日目の C_{max} に基づく平均蓄積率は 139%）が認められ、FF/VI 吸入用散剤を単回および反復吸入投与したときの GI179710 濃度は定量限界（1 ng/mL）未満であった。

報告書の日付：

[redacted]年[redacted]月

表HZC111348-1 すべての有害事象（治療期間）（ITT）

	すべての有害事象	
System Organ Class Preferred Term	プラセボ群 (N=20)	FF/VI 400/25OD群 (N=40)
有害事象発現例数	10 (50%)	27 (68%)
感染症および寄生虫症	4 (20%)	12 (30%)
鼻咽頭炎	3 (15%)	7 (18%)
口腔カンジダ症	0	3 (8%)
気管支炎	0	1 (3%)
ヘリコバクター性胃炎	0	1 (3%)
副鼻腔炎	0	1 (3%)
尿路感染	1 (5%)	0
神経系障害	2 (10%)	11 (28%)
頭痛	1 (5%)	6 (15%)
浮動性めまい	1 (5%)	2 (5%)
味覚異常	0	1 (3%)
傾眠	0	1 (3%)
血管迷走神経性失神	0	1 (3%)
胃腸障害	1 (5%)	6 (15%)
潰瘍性大腸炎	0	1 (3%)
憩室	0	1 (3%)
口内乾燥	1 (5%)	0
胃障害	0	1 (3%)
胃食道逆流性疾患	0	1 (3%)
舌痛	0	1 (3%)

n (%)
事象名: MedDRA/J Ver.11.1
評価期間：治療期間
Source: HZC111348 CSR Table 8.38
Population: Intent-to-Treat

[redacted]

表HZC111348-1 すべての有害事象（治療期間）（ITT）

	すべての有害事象	
System Organ Class Preferred Term	プラセボ群 (N=20)	FF/VI 400/25OD群 (N=40)
悪心	0	1 (3%)
食道炎	0	1 (3%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (5%)	5 (13%)
発声障害	0	2 (5%)
呼吸困難	1 (5%)	0
鼻出血	0	1 (3%)
上気道分泌増加	0	1 (3%)
気道刺激症状	0	1 (3%)
筋骨格系および結合組織障害	1 (5%)	3 (8%)
関節痛	0	1 (3%)
背部痛	0	1 (3%)
筋痙縮	0	1 (3%)
筋肉痛	1 (5%)	0
全身障害および投与局所様態	2 (10%)	1 (3%)
胸痛	1 (5%)	1 (3%)
発熱	1 (5%)	0
臨床検査	1 (5%)	2 (5%)
心電図異常	1 (5%)	0
外来心電図異常	0	1 (3%)
洞調律	0	1 (3%)
心臓障害	0	2 (5%)

n (%)
事象名: MedDRA/J Ver.11.1
評価期間：治療期間
Source: HZC111348 CSR Table 8.38
Population: Intent-to-Treat

表HZC111348-1 すべての有害事象（治療期間）（ITT）

	すべての有害事象	
System Organ Class Preferred Term	プラセボ群 (N=20)	FF/VI 400/25OD群 (N=40)
第一度房室ブロック	0	1 (3%)
洞性徐脈	0	1 (3%)
眼障害	0	2 (5%)
眼乾燥	0	1 (3%)
眼充血	0	1 (3%)
皮膚および皮下組織障害	2 (10%)	0
紅斑	1 (5%)	0
多汗症	1 (5%)	0
発疹	1 (5%)	0
傷害、中毒および処置合併症	0	1 (3%)
肋骨骨折	0	1 (3%)
精神障害	0	1 (3%)
不眠症	0	1 (3%)
血管障害	0	1 (3%)
血栓性静脈炎	0	1 (3%)

n (%)
事象名: MedDRA/J Ver.11.1
評価期間：治療期間
Source: HZC111348 CSR Table 8.38
Population: Intent-to-Treat

[redacted]

表HZC111348-2 治験薬と関連がある有害事象（ITT）

	関連がある有害事象	
System Organ Class Preferred Term	プラセボ群 (N=20)	FF/VI 400/25OD群 (N=40)
有害事象発現例数	2 (10%)	9 (23%)
感染症および寄生虫症	0	3 (8%)
口腔カンジダ症	0	3 (8%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	3 (8%)
発声障害	0	2 (5%)
上気道分泌増加	0	1 (3%)
胃腸障害	0	2 (5%)
胃食道逆流性疾患	0	1 (3%)
悪心	0	1 (3%)
臨床検査	1 (5%)	1 (3%)
心電図異常	1 (5%)	0
外来心電図異常	0	1 (3%)
神経系障害	0	2 (5%)
味覚異常	0	1 (3%)
頭痛	0	1 (3%)
心臓障害	0	1 (3%)
第一度房室ブロック	0	1 (3%)
眼障害	0	1 (3%)
眼乾燥	0	1 (3%)
筋骨格系および結合組織障害	0	1 (3%)
筋痙縮	0	1 (3%)

n (%)
事象名: MedDRA/J Ver.11.1
評価期間：治療期間および後観察期間
Source: HZC111348 CSR　Table 8.40
Population: Intent-to-Treat

表HZC111348-2 治験薬と関連がある有害事象（ITT）

	関連がある有害事象	
System Organ Class Preferred Term	プラセボ群 (N=20)	FF/VI 400/25OD群 (N=40)
皮膚および皮下組織障害	1 (5%)	0
発疹	1 (5%)	0

n (%)
事象名: MedDRA/J Ver.11.1
評価期間：治療期間および後観察期間
Source: HZC111348 CSR Table 8.40
Population: Intent-to-Treat

[redacted]

HZC110946試験

HZC110946 試験

治験の標題：

慢性閉塞性肺疾患（COPD）の患者を対象に、3 用量のフルチカゾンフランカルボン酸エステル/GW642444 吸入用散剤を投与した時の 24 時間の肺機能をプラセボと比較して評価する、3 期不完全ブロッククロスオーバー試験

治験責任医師：

多施設共同試験

実施医療機関：

米国内 8 施設

公表文献：

本報告書の作成時点においてなし

治験期間：

2010 年 1 月 25 日から 2010 年 7 月 1 日まで

開発のフェーズ：

第Ⅲ相

目的：

本治験の主要目的は、COPD 患者にフルチカゾンフランカルボン酸エステル（以下、FF）/GW642444（ビランテロール、以下 VI）50/25 μg、100/25 μg、および 200/25 μg を投与した時の、28 日間の治験薬投与期間終了時における 24 時間の肺機能［1 秒量（FEV_1）］に与える効果をプラセボと比較して評価することであった。投与はすべて 1 日 1 回（OD）朝に行われた。

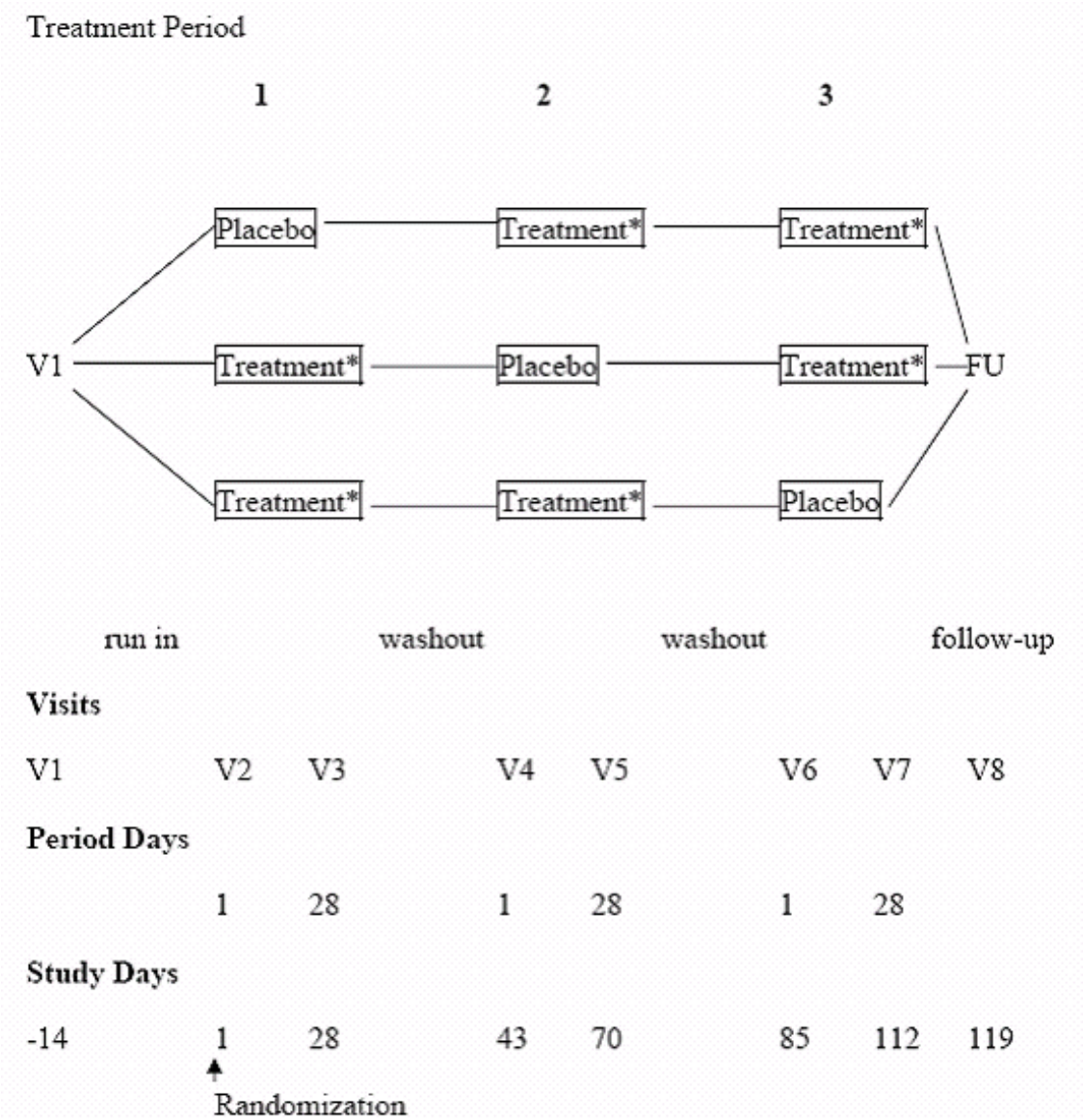
本治験の副次目的は、有効性に加えて、COPD 患者に FF/VI の配合剤の上記 3 用量で 28 日間投与した時の安全性、薬力学（PD）および忍容性を評価すること、ならびに各治験薬投与期間終了時の FF および VI の定常状態での薬物動態（PK）プロファイルを評価することであった。

治験方法：

本治験は、COPD 患者に FF/VI を OD 朝投与した時の肺機能における効果を評価する、多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、3 期不完全ブロッククロスオーバー試験であった。試験デザインを図 1 に示す。

適格性評価のためのスクリーニングおよび 2 週間の前観察期間の終了後、被験者を FF/VI の 3 用量のうち 2 用量およびプラセボの 3 つの治験薬に無作為割付けし、吸入器を用いて投与した。本治験の治療期間は 3 回の 28 日間の治験薬投与期間とその各治験薬投与期間の間

の各 14 日間のウォッシュアウト期間で構成された。被験者を各治験薬投与期間の初日と最終日に来院させ、肺機能の連続測定、安全性モニタリングならびに PK（投与 28 日目の最終日のみ）、PD および血清コルチゾール用の採血（投与 28 日目の最終日のみ）を実施した。3 回の治験薬投与期間をすべて終了後、1 週間の後観察期間または早期中止来院を設けた。



*FF/VI 50/25 µg、100/25 µg あるいは 200/25 µg

図 1　　試験デザイン

診断およびおもな選択／除外、中止基準：

＜選択基準＞

- 米国胸部学会／欧州呼吸器学会の診断基準に従って COPD と診断されている患者
- 男性および女性患者（妊娠可能な女性は妊娠検査が陰性であること）
- 現在または過去に 10 pack-years 以上の喫煙歴がある 40 歳以上の患者

- スクリーニング（Visit 1）時における気管支拡張剤投与後の FEV_1／努力性肺活量（FVC）比が 0.70 以下かつ FEV_1 が予測値の 70%以下の患者
- スクリーニング（Visit 1）時における MRC（英国医学研究協議会）の呼吸困難評価指標（mMRC、0～4 スケール）のスコアが 2 以上の患者

＜除外基準＞
- 喘息と診断されている患者（なお、喘息の既往を有する患者は現在 COPD と診断されていれば組入れ対象とした）
- COPD の原因として α1-アンチトリプシン欠乏症を有する患者
- スクリーニング（Visit 1）来院前 12 週間以内にコントロール不良な COPD のため入院した患者
- コントロール不良な COPD を有する患者
- 各来院時のスパイロメトリー実施前 4 時間にわたってサルブタモール吸入エアゾール剤またはイプラトロピウムの中断に耐えられない患者

＜無作為割付け時の除外基準＞
- 前観察期間中に COPD の増悪または下気道感染がみられた患者
- スクリーニング（Visit 1）時または無作為化前の再検査時の肝機能、血液生化学的または血液学的検査において臨床的に重要な異常がみられた患者
- スクリーニング（Visit 1）時または Visit 2 来院時の投与前の 12 誘導心電図（ECG）において、臨床的に重要な異常を示す所見がみられた患者
- 前観察期間中にプラセボの服薬率（80%以上または 120%以下）を遵守できなかった患者。併用禁止薬を中止できなかった患者。予定来院日に来院しなかった患者

＜中止基準＞
- 各来院間における治験薬の服薬率（80%以上 120%以下）を遵守できなかった患者
- 治験薬または救済用のサルブタモール吸入エアゾール剤以外の治療（抗生物質、全身性ステロイド薬の投与および／または緊急治療や入院を含む）を要する COPD の増悪がみられた患者
- 臨床検査値に臨床的に重要な変化がみられた患者
- 肺炎と推定診断されたか、または X 線検査により肺炎と確定された患者
- 臨床的に重要な ECG 異常がみられた患者

治療および投与：

2 週間の前観察期間で、全被験者にプラセボを投与して安定したベースラインを確立させた後、被験者を FF/VI の 3 用量のうち 2 用量およびプラセボの 3 つの治験薬に無作為割付けした。被験者は 1 回目の治験薬投与期間終了後に 2 週間ウォッシュアウトした後、残る 2 つの治験薬のうち 1 つを 28 日間にわたり吸入した。次の 2 週間のウォッシュアウト後、被験者は 3 つの治験薬のうち残る 1 つを 28 日間にわたり吸入した。すべての治験薬は吸入器を

使用し吸入した。28 日間の各治験薬投与期間には二重盲検用の治験薬を OD 朝 1 吸入、前観察期間と 14 日間の各ウォッシュアウト期間には単盲検用の治験薬を OD 朝 1 吸入するように被験者を指導した。

評価基準：

有効性評価項目

＜主要評価項目＞

- 各 28 日間の治験薬投与期間終了時における投与後 0～24 時間（投与 28～29 日目）の連続 FEV_1 加重平均値
  投与前の FEV_1（30 分前および 5 分前に測定した平均値）ならびに投与後 5、15、30、60 分および投与後 2、4、6、8、12、16、20、22、23、24 時間の FEV_1 から算出した。

＜副次評価項目＞

- 各 28 日間の治験薬投与期間終了時における来院時の FEV_1 トラフ値（投与 29 日目）の治療期間ベースラインからの変化量
  FEV_1 トラフ値とは投与後 23 時間および 24 時間に測定した FEV_1 の平均値と定義し、治療期間ベースライン値とは各治験薬投与期間 1 日目の投与 30 分前および 5 分前に測定した FEV_1 の平均値と定義した。
- 各 28 日間の各治験薬投与期間終了時における投与後 0～25 時間（投与 28～29 日目）の連続 FEV_1 の経時的変化

＜その他の評価項目＞

- 各 28 日間の治験薬投与期間終了時の投与後 0～4 時間（投与 28 日目)の FEV_1 ピーク値
- 投与 28～29 日目の 24 時間の連続 FEV_1 加重平均値および投与 29 日目の来院時の FEV_1 トラフ値の治療期間ベースラインからの変化量の非線形混合効果の母集団用量反応解析
- 各 28 日間の治験薬投与期間終了時（投与 28～29 日目)の非線形混合効果の母集団用量-時間- FEV_1 反応解析

安全性評価項目

- 有害事象の発現頻度
- COPD の増悪の発現頻度
- 肺炎の発現頻度
- 血液学的および血液生化学的検査値
- 各治験薬投与期間の投与 1 日目に測定した t_{max}（投与後 10 分）におけるバイタルサイン（脈拍数および収縮期／拡張期血圧）の治療期間ベースラインからの変化量
- 各治験薬投与期間の投与 28～29 日目におけるバイタルサイン（脈拍数および収縮期／拡張期血圧）の投与後 0～24 時間の加重平均値の治療期間ベースラインからの変化量
- 各治験薬投与期間の投与 28 日目における投与後 0～4 時間の最大の脈拍数および収縮期血圧の治療期間ベースラインからの変化量

- 各治験薬投与期間の投与 28 日目における投与後 0～4 時間の最小拡張期血圧の治療期間ベースラインからの変化量
- 口腔咽頭検査
- 各治験薬投与期間の投与 28 日目における投与前の QTc（F）および心拍数のベースラインからの変化量
- 各治験薬投与期間の投与 1 日目および 28 日目における投与 10 分後（t_{max}）の QTc（F）および心拍数のベースラインからの変化量
- 各治験薬投与期間の投与 28～29 日目における 0～24 時間の血清コルチゾール（投与前と投与後 2、4、8、12、16、24 時間に検体を採取し算出）

PK

- 各治験薬投与期間の投与 28～29 日目における血漿中 FF および VI 濃度
- 各治験薬投与期間の投与 28～29 日目における PK パラメータ（C_{max}、t_{max} および AUC）

PD

- 各治験薬投与期間の投与 28 日目における投与前の空腹時血糖値およびカリウム値のベースラインからの変化量
- 各治験薬投与期間の投与 1 日目および 28 日目における投与 30 分後の空腹時血糖値およびカリウム値の投与前および治療期間ベースラインからの変化量

薬理遺伝学

薬理遺伝学研究への参加に同意した被験者から、Visit 2 以降に検体を採取することとした。

統計手法：

＜被験者数と設定根拠＞

全 3 回の治験薬投与期間から評価可能な 27 例の被験者データを得るために、計 87 例の被験者をスクリーニングした。この目標被験者数は、プラセボ群と各 FF/VI 投与群（FF/VI 50/25 µg OD 群、FF/VI 100/25 µg OD 群、および FF/VI 200/25 µg OD 群）の比較における、主要評価項目である投与 28～29 日目の 0～24 時間の連続 FEV_1 加重平均値を基に設定した。本治験では 0～24 時間の連続 FEV_1 加重平均値において、FF/VI 投与群とプラセボ群間で 90%の検出力で 130 mL の差を検出できるとした。標準偏差（SD）は 123 mL と推定し、有意水準は両側 5%とした。

＜解析対象集団＞

- 全被験者集団：スクリーニングし、試験データベースに記録があるすべての被験者集団
- Screen and Run-in Failure 集団：全被験者集団のうちスクリーニング脱落あるいは前観察期間脱落の記録がある被験者集団
- Intent-to-Treat（ITT）集団：二重盲検用の治験薬に無作為に割り付けられ、いずれかの治験薬投与期間にその治験薬の投与を少なくとも 1 回受けた被験者集団

- Per Protocol（PP）集団：ITT 集団のうち、主要な有効性解析に影響すると考えられる基準に関して治験実施計画書からの逸脱がなかった被験者集団。治験実施計画書からの逸脱は、全治験薬投与期間に影響すると考えられるもの（full deviations）または特定の治験薬投与期間のみに影響すると考えられるもの（period deviations）であった。period deviations のみであった被験者は、逸脱がみられたまたは関連した治験薬投与期間の PP 集団には含めないものとした。
- Pharmacokinetic（PK）集団：ITT 集団のうち PK 検体を採取し解析を行ったすべての被験者集団

すべての有効性および安全性の評価項目の主要な解析は ITT 集団を対象として行った。すべての PK の評価項目の主要な解析は PK 集団を対象として行った。PP 集団は、PP 集団の被験者の割合に関係なく、主要な有効性評価項目の検証のための解析にのみ使用する集団とした。

＜治療の比較＞

本治験は優越性試験であった。各 FF/VI のプラセボとの対比較における主要な解析では、ステップダウン閉検定手順によって推定が制限される混合モデルを用いて実施した。したがって、FF/VI 100/25 µg OD 群とプラセボ群との比較に関する推定は、先に FF/VI 200/25 µg OD 群とプラセボ群との比較で得られた統計学的な有意性に依存した。同様に、VI 50/25 µg OD 群とプラセボ群との比較に関する推定は、先に FF/VI 100/25 µg OD 群とプラセボ群との比較で得られた統計学的な有意性に依存した。

すべての副次有効性評価項目ならびに FEV_1 ピーク値、バイタルサイン、QTc（F）、血清コルチゾールおよび PD 評価項目の解析についても対比較を実施した。

結果：

被験者の内訳：

被験者の内訳を表 1 に示す。計 54 例の被験者が ITT 集団になった。被験者の大半（78%）が治験を完了した。早期に治験を中止したもっとも多い理由は同意の撤回（5 例、9%）であった。有害事象による中止の割合は低かった（1 例、2%が FF/VI 50/25 µg 投与後の 2 回目のウォッシュアウト期間中に報告された）。1 例のみが効果不十分のため治験を中止した。その中止の理由は 2 回目の治験薬投与期間における FF/VI 100/25 µg の投与最終日に発現した COPD の増悪であった（2 回目のウォッシュアウト期間中に回復）。

表 1　被験者の内訳（ITT）

	プラセボ群 (N = 51)	FF/VI 50/25 OD 群 (N = 34)	FF/VI 100/25 OD 群 (N = 33)	FF/VI 200/25 OD 群 (N = 31)	計[a] (N = 54)
治験を完了した被験者[b]	48 (94)	32 (94)	31 (94)	30 (97)	42 (78)
治験を中止した被験者[c]	3 (6)	2 (6)	2 (6)	1 (3)	12 (22)
おもな中止理由					
同意撤回	2 (4)	1 (3)	0	1 (3)	5 (9)
治験責任医師の判断	0	1 (3)	0	0	2 (4)
有害事象	0	0	0	0	1 (2)[d]
効果不十分	0	0	0	0	1 (2)[e]
COPD の増悪	0	0	0	0	1 (2)[e]
来院せず	1 (2)	0	1 (3)	0	2 (4)
治験実施計画書からの逸脱	0	0	1 (3)	0	1 (2)
中止基準に合致	0	0	0	0	0
試験の終了／中止	0	0	0	0	0
試験の継続基準に合致しない	0	0	0	0	0
試験継続の同意が取得できない	0	0	0	0	0

n (%)

a. 無作為割付け後（ウォッシュアウト期間を含む）のあらゆる時点での中止を合計に含む。

b. 治験薬投与期間を完了した場合は、その該当する治験薬投与期間を完了した被験者として集計した。後観察期間を含み治験を完了した場合は、治験を完了した被験者の合計として集計した。

c. 治験薬投与期間中に中止した場合、該当する投与群のみに計数した。

d. この有害事象は、治験薬投与期間中に FF/VI 50/25 µg を投与した被験者について、その後の 2 回目のウォッシュアウト期間中に報告された。

e. この増悪は、治験薬投与期間中に FF/VI 100/25 µg を投与した被験者について、その後の 2 回目のウォッシュアウト期間中に報告された。

Source: HZC110946 CSR Table 5.03, Table 5.05

解析対象集団：

解析対象集団の内訳を表 2 に示す。いずれかの治験薬投与期間において、薬剤ごと（FF/VI 50/25 µg OD、FF/VI 100/25 µg OD、FF/VI 200/25 µg OD、プラセボ）に投与された被験者数を合計し、各用量群とした。無作為化された被験者の全 54 例が ITT 集団となった。

表 2　解析対象集団の内訳（全被験者集団）

	プラセボ群	FF/VI 50/25 OD 群	FF/VI 100/25 OD 群	FF/VI 200/25 OD 群	計
治験に組み入れられた被験者	-	-	-	-	87
スクリーニングあるいは前観察期間で脱落した被験者	-	-	-	-	33 (38)
無作為化された被験者	51	34	33	31	54
ITT	51 (100)	34 (100)	33 (100)	31 (100)	54 (100)
PP	48 (94)	29 (85)	29 (88)	28 (90)	51 (94)

n (%)

Source: HZC110946 CSR Table 5.01

人口統計学的特性：

人口統計学的特性を表 3 に示す。ITT 集団におけるほとんどの被験者が白人（89%）、女性（54%）で、平均年齢は 57.9 歳であった。BMI の平均値は 28.03 kg/m^2 で、被験者に過体重の傾向がみられたことを示した。

表 3　人口統計学的特性（ITT）

		計 (N = 54)
年齢（歳）	平均値 SD 最小値, 最大値	57.9 9.24 44, 82
性別, n (%)	女性 男性	29 (54) 25 (46)
人種, n (%)	白人 アフリカ系アメリカ人／アフリカ系統 アメリカ先住民またはアラスカ原住民 アジア人 ハワイ先住民または他の太平洋諸島	48 (89) 6 (11) 0 0 0
身長(cm)	平均値 SD 最小値, 最大値	170.2 9.69 152, 191
体重(kg)	平均値 SD 最小値, 最大値	81.54 22.205 43.6, 137.3
BMI(kg/m^2)	平均値 SD 最小値, 最大値	28.03 6.890 16.3, 45.7

Source: HZC110946 CSR Table 5.12, Table 5.14

有効性：

＜主要評価項目＞

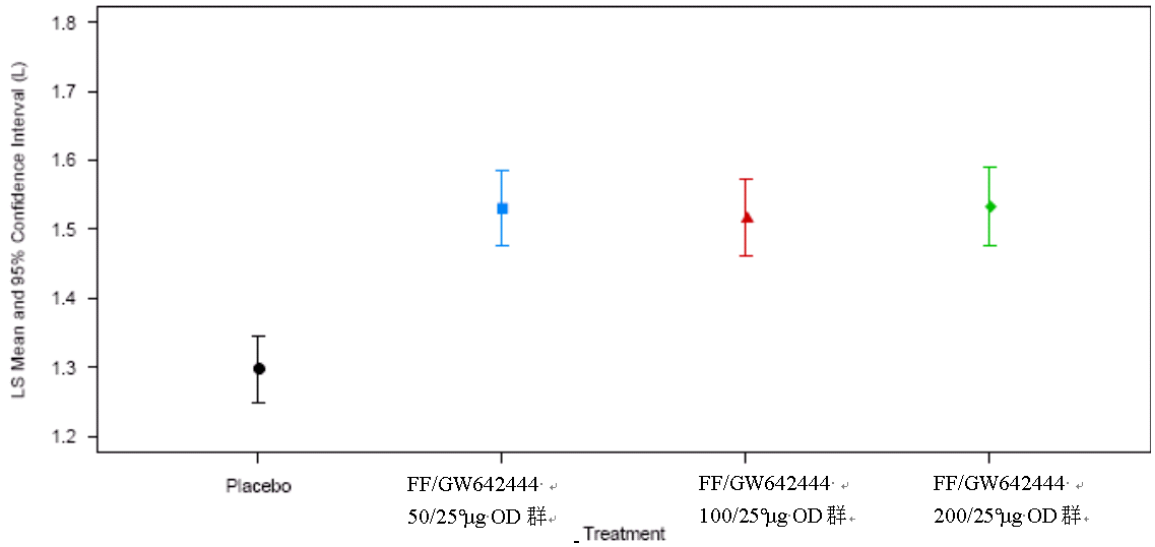
各治験薬投与期間終了時における投与後 0～24 時間（投与 28～29 日目）の連続 FEV_1 加重平均値の解析結果を表 4 および図 2 に示す。ITT 集団による主要な解析の結果では、各治験薬投与期間終了時の投与後 0～24 時間の連続 FEV_1 加重平均値における FF/VI の各 3 用量とプラセボとの対比較で、調整済平均値に 220～236 mL の差がみられ、FF/VI はプラセボに比べ統計学的に有意な増加を示し（いずれも $p<0.001$）、24 時間にわたり FF/VI による肺機能の改善が認められた。

PP 集団による主要な解析の結果では、FF/VI の全用量において FEV_1 の調整済加重平均値にプラセボと比較して 210～225 mL の差がみられ、統計学的に有意差が認められた（いずれも $p<0.001$）。

表 4　投与 28～29 日目における投与後 0～24 時間連続 FEV1 加重平均値（L）の解析（ITT）

	プラセボ群 (N = 51)	FF/VI 50/25 OD 群 (N = 34)	FF/VI 100/25 OD 群 (N = 33)	FF/VI 200/25 OD 群 (N = 31)
n	48	32	30	30
最小二乗平均値 (SE)	1.297 (0.0240)	1.530 (0.0276)	1.517 (0.0282)	1.533 (0.0282)
変化量の最小二乗平均値 (SE)	-0.056 (0.0240)	0.177 (0.0276)	0.164 (0.0282)	0.180 (0.0282)
プラセボ群との差	N/A	0.233	0.220	0.236
95%CI	N/A	(0.179, 0.287)	(0.165, 0.275)	(0.181, 0.291)
p 値	N/A	<0.001	<0.001	<0.001

SE：標準誤差 、CI：信頼区間
Source: HZC110946 CSR Table 6.02

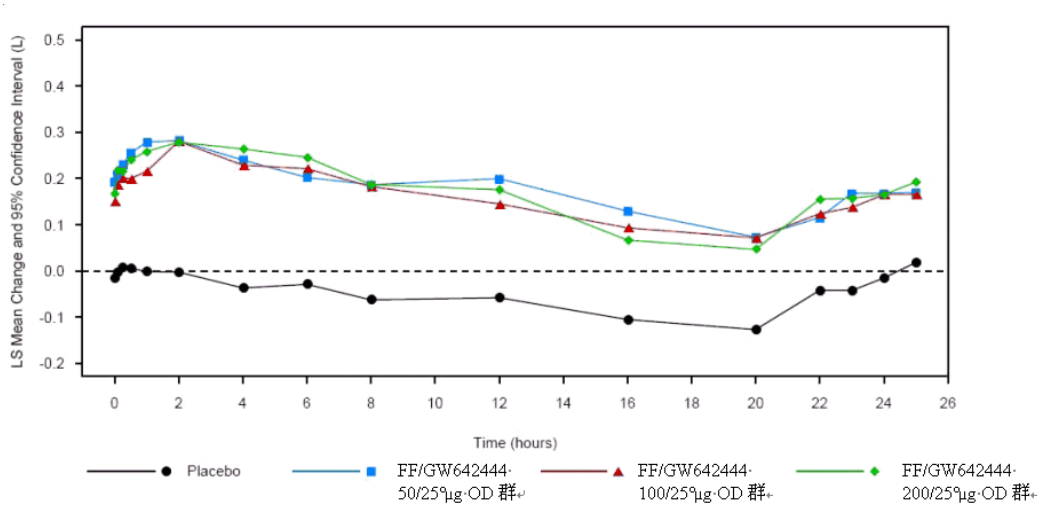


Source: HZC110946 CSR Figure 6.04

図 2　投与 28～29 日目における投与後 0～24 時間連続 FEV1 加重平均値（L）（ITT）

＜副次評価項目＞

投与 28～29 日目における投与後 0～25 時間連続 FEV_1 の治療期間ベースラインからの変化量を図 3 に示す。投与 28～29 日目の投与後 0～25 時間の連続 FEV_1 について実施した解析では、いずれの時点においてもすべての FF/VI 投与群で 25 時間の効果の持続がみられ、プラセボ群と比較して優越性が示された。また治療効果において調整済平均値ではプラセボ群と比較して 147～301 mL の増加がみられ、この増加はいずれの時点においても統計学的に有意であった（いずれも $p<0.001$）。FF/VI 投与群で記録されたスパイロメトリーのプロファイルの動きは、各時点でプラセボ群よりも FEV_1 が高値を示していることを除き、プラセボ群と類似していた。



Source: HZC110946 CSR Figure 6.10

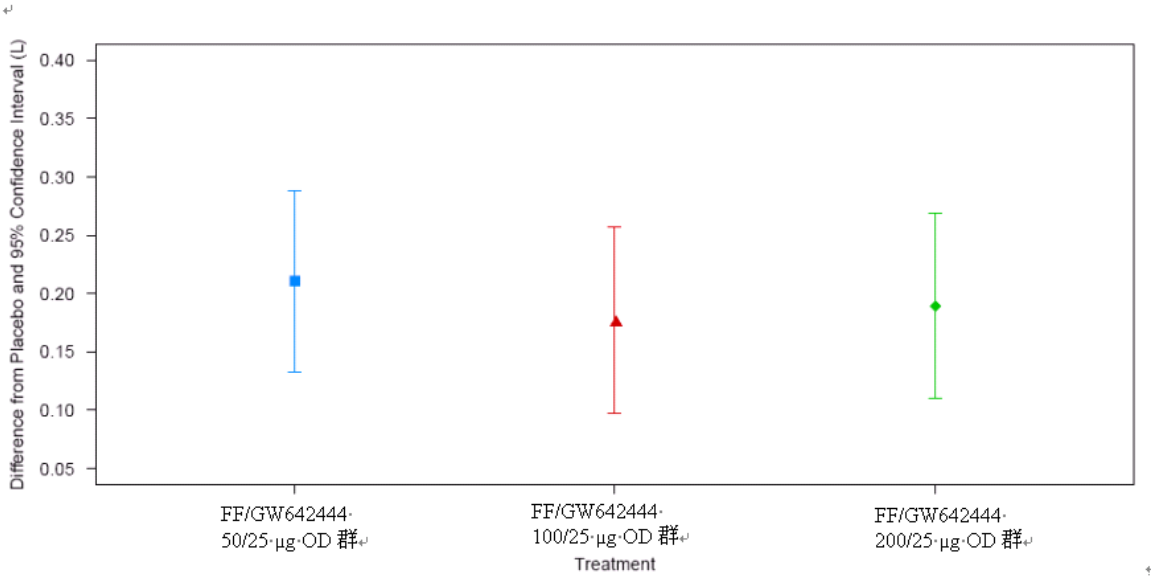
図 3　投与 28～29 日目における投与後 0～25 時間連続 FEV1（L）の治療期間ベースラインからの変化量（ITT）

各 28 日間の治験薬投与期間終了時における来院時の FEV_1 トラフ値（投与 29 日目）の治療期間ベースラインからの変化量を表 5 に、そのプラセボ群との差を図 4 に示す。対比較の結果、すべての FF/VI 投与群でプラセボ群と比較して統計学的に有意な優越性が示され、調整済平均値で最大 211 mL の差がみられた（いずれも p<0.001）。

表 5　投与 29 日目の FEV1 トラフ値（L）の治療期間ベースラインからの変化量の解析（ITT）

	プラセボ群 (N = 51)	FF/VI 50/25 OD 群 (N = 34)	FF/VI 100/25 OD 群 (N = 33)	FF/VI 200/25 OD 群 (N = 31)
n	48	32	30	30
最小二乗平均値 (SE)	1.328 (0.0286)	1.539 (0.0343)	1.506 (0.0354)	1.518 (0.0353)
変化量の最小二乗平均値 (SE)	-0.024 (0.0286)	0.186 (0.0343)	0.153 (0.0354)	0.165 (0.0353)
プラセボ群との差	N/A	0.211	0.177	0.189
95%CI	N/A	(0.132, 0.289)	(0.097, 0.257)	(0.110, 0.269)
p 値	N/A	<0.001	<0.001	<0.001

Source: HZC110946 CSR Table 6.06



Source: HZC110946 CSR Figure 6.07

図 4　投与 29 日目の FEV1 トラフ値（L）の治療期間ベースラインからの変化量におけるプラセボ群との差（ITT）

＜その他の評価項目＞

投与 28 日目の投与後 0～4 時間の FEV_1 ピーク値の解析を表 6 に示す。FEV_1 ピーク値の調整済平均値において、すべての FF/VI 投与群でプラセボ群と比べて 200 mL を超える増加がみられ、いずれも FEV_1 ピーク値に統計学的に有意な差が認められた（いずれも $p<0.001$）。このことから、FF/VI の 3 用量において投与後の肺機能が著しく改善することが示された。FEV_1 ピーク値の増加は FEV_1 トラフ値でみられた結果と同程度であったことから OD 投与が支持される。

表 6　投与 28 日目の投与後 0～4 時間の FEV1 ピーク値（L）の解析（ITT）

	プラセボ群 (N = 51)	FF/VI 50/25 OD 群 (N = 34)	FF/VI 100/25 OD 群 (N = 33)	FF/VI 200/25 OD 群 (N = 31)
n	49	32	31	31
最小二乗平均値 (SE)	1.471 (0.0301)	1.714 (0.0350)	1.678 (0.0354)	1.700 (0.0354)
変化量の最小二乗平均値 (SE)	0.118 (0.0301)	0.361 (0.0350)	0.325 (0.0354)	0.347 (0.0354)
プラセボ群との差	N/A	0.242	0.207	0.228
95%CI	N/A	(0.173, 0.311)	(0.137, 0.276)	(0.159, 0.298)
p 値	N/A	<0.001	<0.001	<0.001

Source: HZC110946 CSR Table 6.11

いずれの肺機能のパラメータにおいても、FF/VI の用量反応性は認められなかった。このため、投与後 0～24 時間連続 FEV_1 加重平均値および各治験薬投与期間終了時における FEV_1

トラフ値の解析対象集団での用量反応解析ならびに FEV_1 の時間経過の PD モデリングは実施しなかった。

安全性：

曝露状況

計画した各治験薬投与期間は 28 日間であった。平均曝露期間は 4 つの各投与群で同程度であり、大半の被験者（FF/VI 200/25 µg OD 群の 45%～FF/VI 50/25 µg OD 群の 62%）の曝露期間は 21～28 日であった。

有害事象

有害事象の要約を表 7 に示す。また、すべての有害事象を表 HZC110946-1 に、いずれかの群で発現頻度が 3%以上の有害事象を表 8 に示す。

治験薬投与期間中の有害事象の発現頻度は各 FF/VI 投与群において同程度（各用量で 3～4 例、10～12%）であり、プラセボ群よりも高かった（2 例、4%）。

もっとも高い頻度で報告された有害事象は、器官別大分類で感染症および寄生虫症に分類されるものであった（FF/VI 200/25 µg OD 群で 0%、プラセボ群で 2%、FF/VI 50/25 µg OD 群で 3%、FF/VI 100/25 µg OD 群で 9%）。FF/VI 100/25 µg OD 群において蜂巣炎、鼻炎および上気道感染が報告された。これらの事象はそれぞれ 1 例のみ報告されており、FF/VI 投与による有害事象の増加に関連すると特定される事象はみられなかった。

ウォッシュアウト期間中の有害事象は、直前の治験薬投与期間に FF/VI 50/25 µg を投与した被験者の報告がもっとも多く（4 例、12%）、直前の治験薬投与期間にプラセボを投与した被験者では 3 例（6%）、FF/VI 200/25 µg を投与した被験者では 1 例（3%）であった。直前の治験薬投与期間に FF/VI 100/25 µg を投与した被験者では、ウォッシュアウト期間中の有害事象は報告されなかった。ウォッシュアウト期間中に報告された有害事象は頚部痛、クレスト症候群、上気道感染、頭痛、悪心、低ナトリウム血症および高血圧で、いずれの投与群においても 3%以下であった。ウォッシュアウト期間中に報告された一過性脳虚血発作は、重篤な有害事象と判断された。

表 7　有害事象の要約（ITT）

	プラセボ群 (N = 51)	FF/VI 50/25 OD 群 (N = 34)	FF/VI 100/25 OD 群 (N = 33)	FF/VI 200/25 OD 群 (N = 31)
有害事象, n (%)				
治験薬投与期間中	2 (4)	4 (12)	4 (12)	3 (10)
ウォッシュアウト期間中	3 (6)	4 (12)	0	1 (3)
治験薬と関連がある有害事象	0	0	0	0
治験中止に至った有害事象（治験薬投与期間中）	0	0	0	0
治験中止に至った有害事象（ウォッシュアウト期間中）	0	1 (3)[a]	0	0
後観察期間中	0	0	0	0
重篤な有害事象, n (%)				
前観察期間中	0	0	0	0
治験薬投与期間中	0	0	0	0
ウォッシュアウト期間中	1 (2)	1 (3)	0	0
治験薬と関連がある有害事象	0	0	0	0
死亡（治験薬投与期間中）	0	0	0	0
死亡（ウォッシュアウト期間中）	0	0	0	0
後観察期間中	0	0	0	0

a.この被験者は重篤な有害事象を発現し、本表中の「ウォッシュアウト期間中の重篤な有害事象」に記載されている。
治験薬投与期間中の有害事象は、各治験薬投与期間の最終投与の翌日までに、二重盲検用の治験薬の投与において発現した有害事象として定義した。
ウォッシュアウト期間または後観察期間中に発現した有害事象については、直前の二重盲検の治験薬投与期間の投与群として集計した。
前観察期間中 1 例で有害事象として上気道感染が報告された。被験者は治験を継続した。
Source: HZC110946 CSR Table 7.02, Table 7.05, Table7.08, Table7.09, Table7.11

表 8　いずれかの群で 3%以上で発現した有害事象（治療期間）（ITT）

器官別大分類 基本語	プラセボ群 (N = 51)	FF/VI 50/25 OD 群 (N = 34)	FF/VI 100/25 OD 群 (N = 33)	FF/VI 200/25 OD 群 (N = 31)
有害事象発現例数 (%)	2 (4)	4 (12)	4 (12)	3 (10)
感染症および寄生虫症	1 (2)	1 (3)	3 (9)	0
蜂巣炎	0	0	1 (3)	0
鼻炎	0	0	1 (3)	0
副鼻腔炎	0	1 (3)	0	0
上気道感染	0	0	1 (3)	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (2)	1 (3)	0	1 (3)
鼻出血	0	1 (3)	0	0
鼻閉	0	1 (3)	0	0
咽頭の炎症	0	0	0	1 (3)
胃腸障害	0	0	1 (3)	0
下痢	0	0	1 (3)	0
嘔吐	0	0	1 (3)	0
傷害、中毒および処置合併症	0	0	0	1 (3)
腐食性損傷	0	0	0	1 (3)
筋骨格系および結合組織障害	0	0	0	1 (3)
筋痙縮	0	0	0	1 (3)
神経系障害	0	1 (3)	0	0
頭痛	0	1 (3)	0	0
血管障害	0	1 (3)	0	0
レイノー現象	0	1 (3)	0	0

Note：治験薬投与期間中の有害事象は、各治験薬投与期間の最終投与の翌日までに、二重盲検用の治験薬の投与において発現した有害事象として定義した。
MedDRA/J Ver. 13.0
Source: HZC110946 CSR Table 7.03

治験責任医師により治験薬と関連があると判断された有害事象はみられなかった。

死亡

死亡例は報告されなかった。

重篤な有害事象

前観察期間中、各治験薬投与期間中および後観察期間中に重篤な有害事象は報告されなかった。ウォッシュアウト期間中に重篤な有害事象が 2 例報告された。

- 被験者識別コード 160215：プラセボ投与後のウォッシュアウト期間中に頚部痛のため入院した。MRI により第 4-5 頸椎および第 5-6 頸椎の脊髄圧迫による狭窄症がみられたため、矯正手術が実施された。
- 被験者識別コード 160001：FF/VI 50/25 μg 投与後のウォッシュアウト期間中に重度の一過性脳虚血発作がみられたが、この被験者には過去に 3 度の発作歴があった。またこの被験者には悪心および低ナトリウム血症の有害事象もみられた。

治験責任医師により治験薬と関連があると判断された事象はみられなかったが、重篤な有害事象の一過性脳虚血発作のみ治験の中止に至った。

治験中止または治験薬投与中止に至った有害事象

治験中止または治験薬投与中止に至った有害事象を表 9 に示す。

治験期間中に、1 例（3%）が有害事象により治験を中止した。この被験者は、FF/VI 50/25 μg 投与後のウォッシュアウト期間中に悪心、低ナトリウム血症および一過性脳虚血発作の有害事象がみられた。

表 9　治験中止または治験薬投与中止に至った有害事象（ITT）

器官別大分類 基本語	プラセボ群 (N = 51)	FF/VI 50/25 OD 群 (N = 34)	FF/VI 100/25 OD 群 (N = 33)	FF/VI 200/25 OD 群 (N = 31)
有害事象発現例数 (%)	0	1 (3)	0	0
胃腸障害	0	1 (3)	0	0
悪心	0	1 (3)	0	0
代謝および栄養障害	0	1 (3)	0	0
低ナトリウム血症	0	1 (3)	0	0
神経系障害	0	1 (3)	0	0
一過性脳虚血発作	0	1 (3)	0	0

Note：治験薬投与期間中の有害事象は、各治験薬投与期間の最終投与の翌日までに、二重盲検用の治験薬の投与において発現した有害事象として定義した。
Note：ウォッシュアウト期間中に発現した有害事象については、直前の二重盲検の治験薬投与期間の投与群として集計した。
MedDRA/J Ver. 13.0
Source: HZC110946 CSR Table 7.12

注目すべき有害事象

被験者識別コード 160353 にみられた高血圧は 1 回目の治験薬投与期間に FF/VI 200/25 μg を投与した後のウォッシュアウト期間終了時（治験薬の最終投与から 13 日目、初回治療開始から 39 日目）に発現し、注目すべき有害事象と判断された。この有害事象は軽度であったが、治験中に回復しなかった。有害事象が発現した日にヒドロクロロサイアザイドによる治療を開始した。FF/VI 200/25 μg を投与した治験薬投与期間の投与 28 日目に測定された血圧の最高値は 158/102 mmHg（収縮期/拡張期）であった。これは治験薬の最終投与 25 時間後に測定され、スクリーニング時の測定値（151/105 mmHg）と同程度であった。2 回目の治験薬投与期間開始時の初回治療開始から 41 日目に測定された血圧は 136/94 mmHg であった。この事象は治験責任医師により治験薬と関連があると判断されなかった。また治験を中止しなかった。

その他の安全性評価項目

血液学的および血液生化学的検査のパラメータ、バイタルサイン、口腔咽頭検査、ECG、肝機能検査あるいは血清コルチゾール検査の結果から、特筆すべき安全性の問題は認められなかった。

血糖値（臨床検査または PD のいずれかの結果で、プラセボ群を含む投与群全体で 13 例以下）またはカリウム値（臨床検査または PD のいずれかの結果で、プラセボ群を含む投与群全体で 2 例以下）において、統計学的または臨床的に重要な FF/VI の影響を示すエビデン

スは認められなかった。これらのパラメータにおいて正常範囲を外れた値を有害事象として報告されたものはなかった。

肺炎の報告はなかった。

口腔咽頭検査により 3 例にカンジダ症が検出されたが、スワブ培養検査は陰性だった。

1 例が 28 日間の FF/VI 100/25 µg 投与後に中等度の COPD の増悪を発現し、ウォッシュアウト期間中に回復したが治験を中止した。

おもな安全性評価項目である投与 28～29 日目の 0～24 時間の血清コルチゾールの加重平均値について、FF/VI において用量反応性の減少が認められ、プラセボ群と比べ FF/VI 200/25 µg OD 群でもっとも減少した（11%）が、統計学的に有意あるいは臨床的に重要な結果とはみなされなかった。

PK/PD：

FF/VI を朝投与した際に VI は速やか（t_{max} の中央値：投与後 12～14 分）に体内に吸収され、血漿中から速やか（t_{last} の中央値：投与後 2～3 時間）に消失した。定常状態における全身曝露量は FF/VI 用量間で同程度であった。FF は血漿中に速やかに吸収され、各投与後 30～58 分（中央値）で最大となった。定常状態における FF の全身曝露量は低く、用量に依存して増加した。VI の全身曝露量の低かったことは、血糖、カリウムおよび脈拍数に臨床的に重要な影響が認められなかったことと一致した。

結論：

- COPD の患者に FF/VI 50/25 µg、100/25 µg、200/25 µg を OD 朝、28 日間投与することにより、プラセボと比較して統計学的に有意な肺機能の改善が認められた。
- FEV_1 の連続測定値および FEV_1 トラフ値の結果において、FF/VI 投与により全般的にも、投与後 0～25 時間のいずれの時点においても気管支拡張作用が増大し、25 時間にわたり気管支拡張作用が持続したことから、OD 投与が支持された。
    - 各治験薬投与期間終了時の投与後 0～24 時間の連続 FEV_1 の調整済加重平均値はプラセボ群に比べ 220～236 mL 増加したことから、FF/VI の 24 時間にわたる肺機能の改善が認められた。
    - 各治験薬投与期間終了時の投与後 0～25 時間の連続 FEV_1 の調整済平均値について各時点においてプラセボ群と比べ 147～301 mL の増加がみられたことから、25 時間をとおして FF/VI の気管支拡張作用が増大したことが示された。
    - 各治験薬投与期間終了時の FEV_1 トラフ値の治療期間ベースラインからの変化量の調整済平均値についてプラセボ群と比べ 177～211 mL の増加がみられたことから、気管支拡張作用が 24 時間にわたり持続したことが示された。
- 各治験薬投与期間終了時の投与後 0～4 時間の FEV_1 ピーク値において、投与後の FF/VI がプラセボより強い影響を及ぼすことが示された。
- 連続 FEV_1 の測定値、FEV_1 トラフ値および FEV_1 ピーク値において、FF/VI の用量反応性は認められなかった。

- 4 週間の治験薬投与期間をとおして、バイタルサイン、ECG、血液学的および血液生化学的検査のパラメータに臨床的に重要な影響はみられず、FF/VI の各用量において良好な忍容性が示された。この結果は FF/VI のいずれの用量においても FF および VI の全身曝露量が低いことと一致している。有害事象の発現頻度は低く、プラセボ群で 2 例（4%）に対し、FF/VI の各投与群で 3～4 例（10～12%）であった。プラセボおよび FF/VI 50/25 µg 投与後のウォッシュアウト期間中に 2 例の重篤な有害事象が報告された。
  FF/VI 投与による有害事象の増加に関連すると特定される有害事象ならびに治験責任医師により治験薬と関連があると判断された有害事象はみられなかった。
- 視床下部－下垂体－副腎皮質系（HPA-axis）に対して臨床的に重要な影響は認められなかった。FF/VI 200/25 µg OD 群において、プラセボ群と比べ血清コルチゾールの加重平均値が 11%減少したが、統計学的または臨床的に有意な減少ではなかった。これは同用量の FF の全身曝露量の低さを考えても一致する結果である。
- VI および FF は速やかに体内に吸収された（t_{max} の中央値：VI で投与後 12～14 分、FF で投与後 30～58 分であり、FF は用量に依存しない）。VI は血漿中から速やかに消失した（t_{last} の中央値：投与後 2～3 時間）。定常状態における全身曝露量は FF/VI 用量間で同程度であった。定常状態における FF の全身曝露量は低く、用量依存的に増加した。VI の全身曝露量が低かったことは、血糖、カリウムおよび脈拍数に臨床的に重要な影響が認められなかったことと一致した。

報告書の日付：

[redacted]年[redacted]月

表HZC110946-1 すべての有害事象（治験薬投与期間）（ITT）

	すべての有害事象			
System Organ Class Preferred Term	プラセボ群 (N=51)	FF/VI 50/25OD群 (N=34)	FF/VI 100/25OD群 (N=33)	FF/VI 200/25OD群 (N=31)
有害事象発現例数	2 (4%)	4 (12%)	4 (12%)	3 (10%)
感染症および寄生虫症	1 (2%)	1 (3%)	3 (9%)	0
蜂巣炎	0	0	1 (3%)	0
鼻炎	0	0	1 (3%)	0
副鼻腔炎	0	1 (3%)	0	0
上気道感染	0	0	1 (3%)	0
尿路感染	1 (2%)	0	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (2%)	1 (3%)	0	1 (3%)
鼻出血	0	1 (3%)	0	0
鼻閉	0	1 (3%)	0	0
口腔咽頭痛	1 (2%)	0	0	0
咽頭の炎症	0	0	0	1 (3%)
後鼻漏	1 (2%)	0	0	0
胃腸障害	0	0	1 (3%)	0
下痢	0	0	1 (3%)	0
嘔吐	0	0	1 (3%)	0
傷害、中毒および処置合併症	0	0	0	1 (3%)
腐食性損傷	0	0	0	1 (3%)
筋骨格系および結合組織障害	0	0	0	1 (3%)
筋痙縮	0	0	0	1 (3%)
神経系障害	0	1 (3%)	0	0

n (%)
事象名: MedDRA/J Ver.13.0
評価期間：治験薬投与期間
Source: HZC110946 CSR Table 7.03
Population: Intent-to-Treat

[redacted]

表HZC110946-1 すべての有害事象（治験薬投与期間）（ITT）

	すべての有害事象			
System Organ Class Preferred Term	プラセボ群 (N=51)	FF/VI 50/25OD群 (N=34)	FF/VI 100/25OD群 (N=33)	FF/VI 200/25OD群 (N=31)
頭痛	0	1 (3%)	0	0
血管障害	0	1 (3%)	0	0
レイノー現象	0	1 (3%)	0	0

n (%)
事象名: MedDRA/J Ver.13.0
評価期間：治験薬投与期間
Source: HZC110946 CSR Table 7.03
Population: Intent-to-Treat

[redacted]

HZC113107試験

HZC113107 試験

治験の標題：

慢性閉塞性肺疾患（COPD）患者を対象に、12 週間のフルチカゾンフランカルボン酸エステル（FF）／ビランテロール（VI）吸入用散剤を 1 日 1 回投与およびサルメテロール／フルチカゾンプロピオン酸エステル（FP）吸入用散剤を 1 日 2 回投与したときの 24 時間における肺機能を比較検討する試験

治験責任医師：

多施設共同試験

実施医療機関：

9 ヵ国（ベルギー、フランス、ドイツ、イタリア、フィリピン、ポーランド、ロシア、スペインおよびウクライナ）の合計 61 施設で被験者の無作為割付けを行った。

公表文献：

本報告書の作成時点においてなし

治験期間：

2011 年 2 月 9 日～2011 年 10 月 19 日

開発のフェーズ：

第Ⅲ相

目的：

本治験の主要目的は、COPD 患者を対象に、12 週間の治療期間にわたる FF/VI 吸入用散剤 100/25 μg 1 日 1 回（OD）投与の 24 時間の肺機能［1 秒量（FEV_1）］に対する効果を、FP／サルメテロール（FP/SALM）吸入用散剤 500/50 μg 1 日 2 回（BD）投与と比較して評価することであった。

治験方法：

本治験は、COPD 患者を対象に、FF/VI 100/25 μg の OD 朝投与の肺機能に対する有効性および安全性を、FP/SALM 500/50 μg の BD 投与と比較評価する 12 週間の多施設共同、無作為化（1：1）、層別化（被験者のサルブタモールに対する可逆性）、二重盲検、ダブルダミー、並行群間比較試験であった。来院スケジュールを図 1 に示す。

Visit 1（スクリーニング来院時、前観察期間開始時）で、すべての組入れ基準を満たし、いずれの除外基準にも該当しなかった被験者を、2 週間の前観察期間に組み入れて単盲検下でプラセボを投与した。この前観察期間の目的は、ベースライン値となるサルブタモールの使用状況を評価し、被験者の治験薬や治験手順の遵守状況および患者日記の記録状況ならびに疾患の安定性の評価について評価を行うことであった。また、前観察期間および治療期間

中にCOPD症状緩和のために必要に応じて使用するサルブタモール［短時間作用性β_2刺激薬：定量噴霧式吸入用エアゾール剤（MDI）および／またはネブライザー用吸入剤］を被験者へ交付した。被験者のサルブタモールの使用状況を各来院時に評価し、必要に応じて被験者に追加のサルブタモールを交付した（救済用のサルブタモールは、各来院の4時間前から来院中は中止することとした）。Visit 1から一定用量で使用し、治験期間中を通じて一定用量で投与を続ける条件で臭化イプラトロピウムの使用を可能とした。しかし、救済用のサルブタモールと同様、各来院の4時間前から来院中は臭化イプラトロピウムを中止することとした。

前観察期間の終了時（Visit 2）で、すべての無作為割付け時の基準を満たす被験者を無作為に二重盲検用の治験薬に割り付け、12週間の治療期間に組み入れた。無作為化は、被験者のサルブタモールに対する可逆性（可逆性の有無）に基づいて層別化した。

治療期間の終了時（Visit 5あるいは早期中止）に、被験者は治験責任医師から処方される従来のCOPD治療を再開した。

最終来院時（Visit 5あるいは早期中止）から約7日後に電話連絡により後観察評価を行った。本治験を完了した被験者の全治験期間（スクリーニングから後観察期間まで）は、約15週間であった。

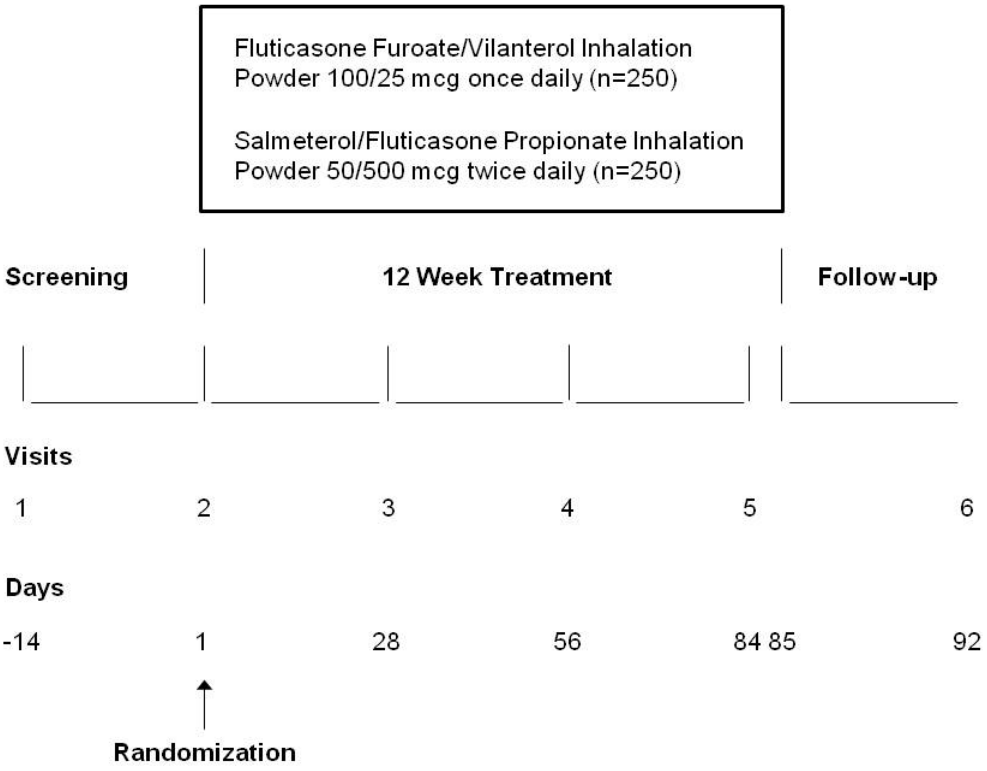


図1　来院スケジュール

診断およびおもな選択／除外基準、中止基準：

＜選択基準＞

- 米国胸部学会／欧州呼吸器学会の診断基準に従ってCOPDと診断されている患者
- 男性および妊娠中でない女性患者（妊娠可能な女性は適切な避妊方法を実施すること）
- スクリーニング時に現在喫煙しているまたは過去に10 pack-years以上の喫煙歴がある40歳以上の患者
- スクリーニング時（Visit 1）に米国健康栄養試験調査（NHANES）Ⅲの基準方程式を用いた計算で、サルブタモール投与後におけるFEV_1／努力性肺活量（FVC）比が0.70以下、かつサルブタモール投与後におけるFEV_1が予測値の70%以下の患者
- スクリーニング（Visit 1）前3年以内に、COPDの増悪のために入院または経口ステロイド薬あるいは抗生物質を投与された患者

＜除外基準＞

- 喘息と診断されている患者。喘息の既往を有する患者は現在COPDと診断されていれば組入れ対象とした。
- COPDの原因としてのα1-アンチトリプシン欠乏症、活動性の結核、肺がん、気管支拡張症、サルコイドーシス、肺線維症、肺高血圧症、間質性肺疾患またはその他の活動性肺疾患を有する患者
- Visit 1（スクリーニング）前12週間以内にコントロール不良なCOPDのため入院した患者
- スクリーニング（Visit 1）前6週間以内に、以下の定義のいずれかに該当するコントロール不良なCOPDがみられた患者
  - 患者自身がステロイド薬または抗生物質の投与により対処したCOPDの急性の悪化
  - 医師からの薬剤の処方が必要となったCOPDの急性の悪化

＜無作為割付け時の除外基準＞

- 前観察期間中にCOPDの増悪／下気道感染が認められた患者
- スクリーニング時または無作為割付け前の再検査時の肝機能検査、生化学的検査、または血液学的検査で臨床的に重要な異常所見が認められた患者
- Visit 1（スクリーニング）の12誘導心電図（ECG）検査で、異常かつ臨床的に重要な所見が認められた患者
- 患者日記に記入があり（来院前7日間のうちの4日以上で患者日記のすべての記入がある）、前観察期間の単盲検用薬剤の服薬遵守率が80%以上で、抗COPD薬の使用を控え、来院予定を守るという規定を遵守できなかった患者

＜中止基準＞

- COPD の増悪（治験薬や救済用のサルブタモール以外の治療が必要となった COPD の急性の悪化を COPD の増悪と定義）がみられた患者
- 推定診断もしくは X 線による確認により肺炎と診断された患者

治療および投与：

2 週間の前観察期間終了後の Visit 2 で、組入れ可能な被験者を以下の 2 種類の治験薬のいずれか一つに無作為に割り付け（1：1）、12 週間にわたり、朝に新規ドライパウダー吸入器（NDPI）およびディスカス™をそれぞれ 1 吸入し、夜にディスカスを 1 吸入した。

- FF/VI 100/25 µg OD 群
- FP/SALM 500/50 µg BD 群

FF/VI 100/25 µg OD 群に無作為に割り付けられた被験者は、朝に NDPI により実薬を吸入し、朝および夜にディスカスによりプラセボを吸入した。FP/SALM 500/50 µg BD 群に無作為に割り付けられた被験者は、朝および夜にディスカスにより実薬を吸入し、朝に NDPI によりプラセボを吸入した。

評価基準：

有効性評価項目

＜主要評価項目＞

- 12 週間の治療期間終了時（投与 84 日目、Visit 5）における 24 時間連続 FEV_1 加重平均値のベースラインの FEV_1 トラフ値からの変化量
  24 時間連続 FEV_1 加重平均値は、投与 84 日目（Visit 5）における治験薬投与前 FEV_1 ならびに投与 5、15、30、60 分後、2、4、6、8、12、13、14、16、20 および 24 時間後の FEV_1 から算出した。ベースラインの FEV_1 トラフ値は、投与 1 日目（Visit 2）の投与 30 分前および 5 分前に得られる 2 測定値の平均値と定義した。

＜副次評価項目＞

- 投与 1 日目（Visit 2）における効果発現（FEV_1 値がベースラインから 100 mL 上回る）までの時間
- 12 週間の治療期間終了時（投与 85 日目、Visit 5 の投与 24 時間後）における FEV_1 トラフ値のベースラインからの変化量

＜その他の評価項目＞

- Visit 2、Visit 5 または早期中止時における St. George's Respiratory Questionnaire-COPD（SGRQ-C）により判定された QOL
- Visit 2、Visit 5 または早期中止時における EuroQol Questionnaire（EQ-5D）により判定された QOL
- 救済用サルブタモールの使用状況

- 救済用サルブタモールの未使用期間
- 12 週間の治療期間終了時（投与 84 日目、Visit 5）における治験薬投与前の最大吸気量（IC）のベースラインからの変化量
- 12 週間の治療期間終了時（投与 84 日目、Visit 5）における治験薬投与前の FVC のベースラインからの変化量
- 12 週間の治療期間終了時（投与 84 日目、Visit 5）における治験薬投与前 FEV_1 のベースラインからの変化量
- 医療機関の利用

安全性評価項目

- 12 週間の治療期間をとおした有害事象の発現頻度
- 12 週間の治療期間をとおした重篤な有害事象の発現頻度
- 12 週間の治療期間をとおした肺炎の発現頻度
- Visit 1（スクリーニング）および治療期間終了時（Visit 5 または早期中止）の血液学的検査パラメータおよび生化学的検査パラメータ
- Visit 2 および Visit 5 における脈拍数
- 12 週間の治療期間をとおした COPD の増悪の発現頻度

統計手法：

＜被験者数と設定根拠＞

被験者数は主要評価項目である治療期間終了時の 24 時間連続 FEV_1 加重平均値のベースラインの FEV_1 トラフ値からの変化量に基づいて算出した。各実薬群における評価可能な被験者の合計が 212 例であれば、標準偏差を 190 mL、有意水準を両側 5%とした場合、90%の検出力で投与 12 週目における FEV_1 加重平均値に FF/VI 投与群と FP/SALM 投与群間で 60 mL の差の検出が可能であるとした。無作為割付け後の脱落率を 15%と仮定し、両方の実薬群に 250 例の被験者が無作為に割り付けられるよう計画した。被験者数の算出で選択された変動の予測は、中央のスパイロメトリー機器業者を利用して実施された FP/SALM および FF/VI の試験で得られたヒストリカルデータに基づいた。

＜解析対象集団＞

- 全被験者集団：スクリーニングし、試験データベースに記録があるすべての被験者集団
- Intent-to-Treat（ITT）集団：投与群へ無作為割付けされ、二重盲検用の治験薬の投与を少なくとも 1 回受けたすべての被験者集団
- Per Protocol（PP）集団：ITT 集団のうち、有効性に影響を及ぼす治験実施計画書からの逸脱がなかった被験者集団

＜有効性および安全性＞

本治験は優越性試験であった。有効性の主要評価項目は、ITT 集団における投与 12 週目の 24 時間連続 FEV_1 加重平均値のベースラインの FEV_1 トラフ値からの変化量であった。有効性の主要評価項目の比較は、FF/VI 100/25 µg OD 群と FP/SALM 500/50 µg BD 群間で行われた。有効性の主要評価項目に関する唯一の主要比較であったため、多重性の調整は必要なかった。主要解析では共分散分析（ANCOVA）モデルを用いた。共変量には、ベースラインの FEV_1、可逆性の層別、喫煙状況（スクリーニング時）、および治療が含まれた。

副次評価項目（投与 1 日目における効果発現までの時間および投与 85 日目の FEV_1 トラフ値）は、主要評価項目の下にネストされた。投与の比較で、有効性の主要評価項目に関して 5%の有意水準で統計学的有意性が示された場合、今回の投与の比較に対して副次評価項目に関連する推定がなされた。副次評価項目は順次評価され、効果発現までの時間の評価項目が最初に評価された。効果発現までの時間の評価項目において 5%の有意水準で統計学的優位性が示された場合、副次評価項目の投与 85 日目における FEV_1 トラフ値に関する推定がなされた。効果発現までの時間は、可逆性で層別化を行い Log-Rank 検定を用いて分析した。投与 12 週目における FEV_1 トラフ値はまた、ANCOVA を用いてモデル化された。「その他」の有効性の評価項目は、副次評価項目の下にネストされた。これ以上の多重性の調整は行われなかった。

有効性の評価項目と同様に分析を行った投与 1 日目および投与 84 日目における投与後 0～4 時間の脈拍数の加重平均値および脈拍数最大値を例外として、どの安全性のパラメータについても、正式な統計学的仮説検定は実施されなかった。

結果：

被験者の内訳：

被験者の内訳を表 1 に示す。本治験では合計 702 例がスクリーニングされた。

合計 528 例の被験者がスクリーニングと前観察期間を完了し、投与群に無作為に割付けされ、治療期間中に二重盲検用の治験薬の投与を 1 回以上受けた。この被験者を ITT 集団とした。

各投与群の大半の被験者（FF/VI 100/25 µg OD 群および FP/SALM 500/50 µg BD 群のいずれも 90%超えた被験者が該当）が治験を完了した。治験を中止した被験者の割合は、FF/VI 100/25 µg OD 群で 9%、FP/SALM 500/50 µg BD 群で 6%といずれの投与群でも同程度であった。

各投与群にもっともよくみられた早期中止のおもな理由は、治験実施計画書からの逸脱で、FF/VI 100/25 µg OD 群で 9 例（3%）、FP/SALM 500/50 µg BD 群で 6 例（2%）であった。次に有害事象で、FF/VI 100/25 µg OD 群で 6 例（2%）、FP/SALM 500/50 µg BD 群で 3 例（1%）であった。

表 1　被験者の内訳（ITT）

	FF/VI 100/25 OD 群 (N = 266)	FP/SALM 500/50 BD 群 (N = 262)	計 (N = 528)
被験者の状態			
治験を完了した被験者 [1]	243 (91)	246 (94)	489 (93)
治験を中止した被験者	23 (9)	16 (6)	39 (7)
中止の主要理由			
治験実施計画書からの逸脱	9 (3)	6 (2)	15 (3)
有害事象	6 (2)	3 (1)	9 (2)
効果不十分	3 (1)	2 (<1)	5 (<1)
追跡不能	3 (1)	1 (<1)	4 (<1)
同意撤回	2 (<1)	2 (<1)	4 (<1)
治験責任医師の判断	0	2 (<1)	2 (<1)

n (%)

1. 治験終了の記録に基づき、無作為化され、Visit 5 および電話連絡による後観察評価を含めたすべての評価および手順を完了した被験者を治験を完了したとみなした。

Source: HZC113107 CSR Table 6.03

解析対象集団：

全被験者集団における解析対象集団の内訳を表 2 に示す。無作為化した 528 例すべてを ITT 集団とした。ITT 集団のうち 89%（468 例）を PP 集団とした。

表 2　解析対象集団の内訳（全被験者集団）

集団	FF/VI 100/25 OD 群	FP/SALM 500/50 BD 群	計
スクリーニングされた被験者	―	―	702
スクリーニング脱落	―	―	174
無作為化された被験者	266	262	528
ITT	266 (100)	262 (100)	528 (100)
PP	231 (87)	237 (90)	468 (89)

n (%)
Source: HZC113107 CSR Table 6.01

人口統計学的特性：

ITT 集団における人口統計学的特性を表 3 に示す。ITT 集団では、白人（81%）および男性（82%）が大半を占め、平均年齢はおよそ 63 歳であった。ボディマス指数（体格指数）（BMI）の平均値は 25.9 kg/m^2 であったことから、被験者にはわずかに過体重の傾向がみられた。

表 3　人口統計学的特性（ITT）

	FF/VI 100/25 OD 群 (N = 266)	FP/SALM 500/50 BD 群 (N = 262)	計 (N = 528)
年齢 (歳)			
n	266	262	528
平均値 (SD)	63.0 (8.10)	62.9 (9.07)	62.9 (8.59)
中央値	63.0	63.0	63.0
最小値－最大値	41－84	39－83	39－84
性別, n (%)			
n	266	262	528
男性	212 (80)	221 (84)	433 (82)
女性	54 (20)	41 (16)	95 (18)
人種, n (%)			
n	266	262	528
白人	218 (82)	208 (79)	426 (81)
アジア人／東南アジア系統	48 (18)	53 (20)	101 (19)
アフリカ系アメリカ人／アフリカ系統	0	1 (<1)	1 (<1)
民族, n (%)			
n	266	262	528
非ヒスパニックまたはラテン系	266 (100)	260 (>99)	526 (>99)
ヒスパニックまたはラテン系	0	2 (<1)	2 (<1)
BMI (kg/m^2)			
n	266	262	528
平均値 (SD)	26.2 (5.67)	25.6 (4.94)	25.9 (5.32)
中央値	25.9	25.7	25.8
最小値－最大値	15－45	16－43	15－45

SD：標準偏差
Source: HZC113107 CSR Table 6.08, Table 6.09

有効性の結果：

＜主要評価項目＞

ITT 集団における、投与 84 日目の 24 時間連続 FEV_1 加重平均値におけるベースライン FEV_1 トラフ値からの変化量を表 4 に、投与 84 日目における FEV_1 のベースラインからの変化量の最小二乗平均値を図 2 に示す。

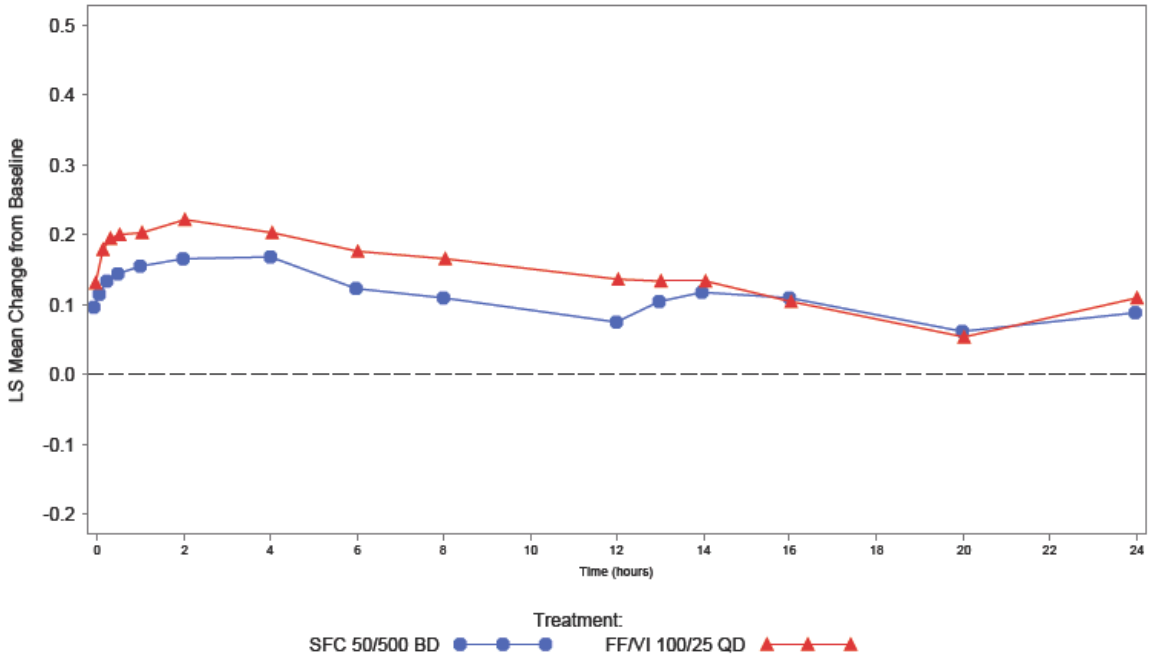
投与 84 日目の 24 時間連続 FEV_1 加重平均値におけるベースライン FEV_1 トラフ値からの変化量の最小二乗平均値は、FF/VI 100/25 µg OD 群で 0.130 L、FP/SALM 500/50 µg BD 群で 0.108 L であった。投与 84 日目における 24 時間 FEV_1 加重平均値の変化量の最小二乗平均値に、FF/VI 100/25 µg OD 群と FP/SALM 500/50 µg BD 群間で統計学的に有意な差は認められなかった（p=0.282）。

副次評価項目は、主要評価項目の下にネストされた。したがって、主要評価項目で統計学的な有意性が確認されなかったため、本治験では、副次評価項目およびその他の評価項目について厳格な統計学的推定は行うことができなかった。副次評価項目については、データをより完全に記述するために名目 p 値を表示する。

表 4　投与 84 日目における 24 時間連続 FEV1（L）加重平均値に関する解析結果（ITT）

投与 84 日目における 24 時間連続 FEV_1 加重平均値（L）	FF/VI 100/25 OD 群 (N = 266)	FP/SALM 500/50 BD 群 (N = 262)
投与 84 日目の投与後 0～24 時間		
n	224	233
最小二乗平均値 (SE)	1.417 (0.0148)	1.395 (0.0145)
変化量の最小二乗平均値 (SE)	0.130 (0.0148)	0.108 (0.0145)
FF/VI 100/25 OD 群と FP/SALM 500/50 BD 群との比較		
変化量の最小二乗平均値の差	0.022	
95% CI	(-0.018, 0.063)	
p 値	0.282	

SE：標準誤差、CI：信頼区間
Source: HZC113107 CSR Table 7.02



Source: HZC113107 CSR Figure 7.05

図 2　投与 84 日目における FEV1（L）のベースラインからの変化量の最小二乗平均値（ITT）

＜副次評価項目＞

ITT 集団における、投与 1 日目の投与後 0～4 時間における効果発現（FEV_1 値がベースラインから 100 mL 上回る）までの時間に関する解析結果を表 5 に、投与 1 日目における FEV_1 のベースラインからの変化量の最小二乗平均値を図 3 に示す。

FF/VI 100/25 µg OD 群では 80%、FP/SALM 500/50 µg BD 群では 78%の被験者が、投与 5 分後から 4 時間後までにベースラインを 100 mL 以上上回る増加を達成した。

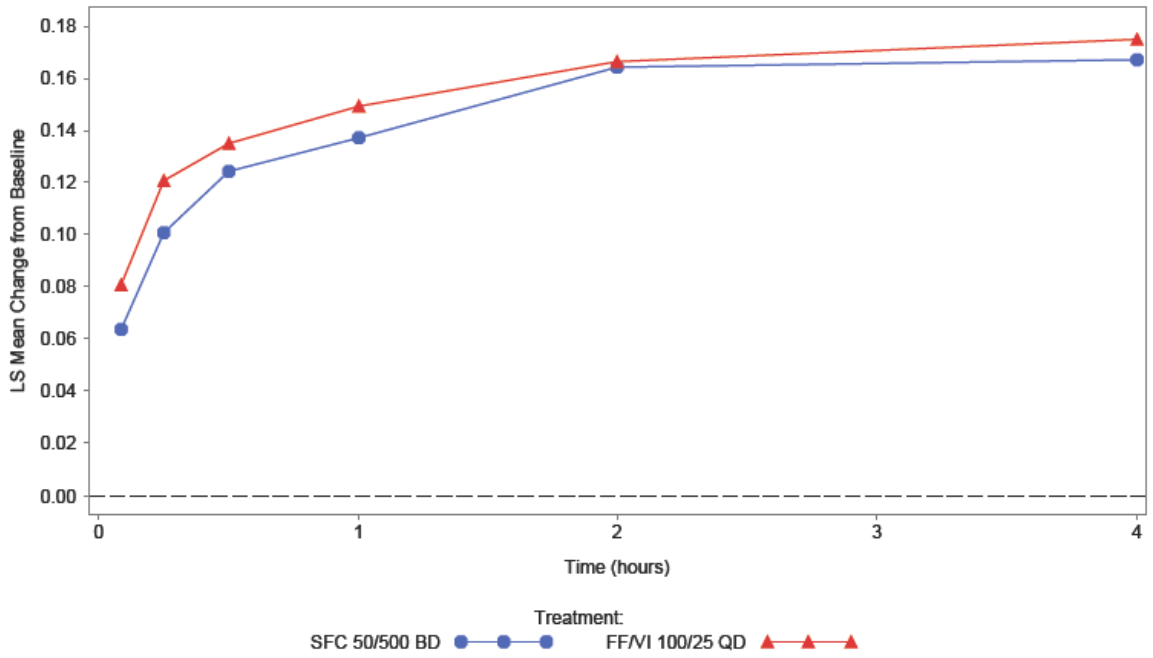
効果発現までの時間の中央値は、FF/VI 100/25 µg OD 群では投与 16 分後、FP/SALM 500/50 µg BD 群では投与 28 分後であった。FF/VI 100/25 µg OD 群と FP/SALM 500/50 µg BD 群間において、効果発現までの時間に統計学的に差はみられなかった（p=0.280）。投与 1 日目に FEV_1 でみられたベースラインからの変化量の最小二乗平均値は、両投与群で同様のプロファイルを示した。

表 5　投与 1 日目の投与後 0～4 時間における FEV1 のベースラインから 100 mL を上回るまでの時間に関する Log-Rank 解析結果（ITT）

投与 1 日目における効果発現までの時間	FF/VI 100/25 OD 群 (N = 266)	FP/SALM 500/50 BD 群 (N = 262)
投与 1 日目における朝の投与		
n	260	260
効果発現までの時間の中央値（分）	16	28
投与群間の差，p 値 [1]	0.280	

1.　差：FF/VI と FP/SALM との比較

Source: HZC113107 CSR Table 7.22



Source: HZC113107 CSR Figure 7.04

図 3　投与 1 日目における FEV1（L）のベースラインからの変化量の最小二乗平均値（ITT）

投与 85 日目における FEV_1 トラフ値に関する解析結果を表 6 に示す。

投与 85 日目（Visit 5 の投与 24 時間後の評価）における FEV_1 トラフ値のベースラインからの変化量の最小二乗平均値は FF/VI 100/25 µg OD 群で 0.111 L、FP/SALM 500/50 µg BD 群で 0.088 L であった。投与 85 日目における FEV_1 トラフ値のベースラインからの変化量の最小二乗平均値に、FF/VI 100/25 µg OD 群と FP/SALM 500/50 µg BD 群間で、統計学的に差はみられなかった（p=0.294）。

表 6　投与 85 日目における FEV1 トラフ値（L）に関する解析結果（ITT）

投与 85 日目の FEV_1 トラフ値 (L)	FF/VI 100/25 OD 群 (N = 266)	FP/SALM 500/50 BD 群 (N = 262)
投与 12 週目		
n	242	245
最小二乗平均値 (SE)	1.403 (0.0155)	1.380 (0.0154)
変化量の最小二乗平均値 (SE)	0.111 (0.0155)	0.088 (0.0154)
FF/VI 100/25 OD 群と FP/SALM 500/50 BD 群との比較		
変化量の最小二乗平均値の差	0.023	
95% CI	(-0.020, 0.066)	
p 値	0.294	

Note：FEV_1 トラフ値は Visit 5 の投与 24 時間後の測定値と定義した。
Source: HZC113107 CSR Table 7.20

＜その他の評価項目＞

その他の有効性のパラメータとして、SGRQ-C を用いた QOL の評価を設定した。SGRQ 合計スコアに両投与群間で統計学的な差は認められなかった。しかしながら、12 週間の投与後に、FF/VI 100/25 µg OD 群において SGRQ 合計スコアの変化量の最小二乗平均値が -4.31 と臨床的に意義のある改善が認められたが、FP/SALM 500/50 µg BD 群では変化量の最小二乗平均値が-2.96 と臨床的に意義のある改善は認められなかった。

名目上の統計学的な差として、Visit 5 における EQ-5D の不安／うつ病の項目へのレスポンダーの割合が、FF/VI 100/25 µg OD 群に比べ、FP/SALM 500/50 µg BD 群が優れていた（p=0.049）。その他の項目では 2 投与群間で統計学的な差は認められなかった。Visit 5 において、FF/VI 100/25 µg OD 群と FP/SALM 500/50 µg BD 群の EQ-5D 視覚アナログスケール（尺度）スコアの Visit 2 からの変化量の最小二乗平均値の差は 0.773、p=0.474 であり、両投与群間に統計学的な差は認められなかった。

安全性の結果：

曝露状況

計画した治療期間は 12 週間（84 日間）であった。平均曝露期間は FF/VI 100/25 µg OD 群で 81.5 日間、FP/SALM 500/50 µg BD 群で 82.2 日間であった。曝露期間の中央値は、いずれの投与群でも同様に 85.0 日間であった。

有害事象

すべての有害事象を表 HZC113107-1 に、治験薬と関連がある有害事象を表 HZC113107-2 に示す。また、いずれかの群で発現頻度が 3%以上の有害事象を表 7 に示す。治療期間中の有害事象の発現頻度は、FF/VI 100/25 µg OD 群で 27%、FP/SALM 500/50 µg BD 群で 26%と両投与群で同程度であった。

もっとも高い頻度で報告された有害事象は頭痛であり、FF/VI 100/25 µg OD 群で 8%、FP/SALM 500/50 µg BD 群で 7%と両投与群で同程度の発現頻度であった。この他に、治験期間中にいずれかの投与群で発現頻度が 2%以上であった有害事象は、背部痛、鼻咽頭炎、咳嗽および口腔カンジダ症のみであった。特に高い頻度で報告された有害事象の器官別大分類は、「感染症および寄生虫症」および「神経系障害」であった。「感染症および寄生虫症」に分類された有害事象の発現頻度は、FF/VI 100/25 µg OD 群で 8%、FP/SALM 500/50 µg BD 群で 11%であり、「神経系障害」では FF/VI 100/25 µg OD 群で 8%、FP/SALM 500/50 µg BD 群で 7%であった。

治療期間中の治験薬と関連がある有害事象の発現頻度は低く、FF/VI 100/25 µg OD 群で 2%、FP/SALM 500/50 µg BD 群で 3%と両投与群で同程度であった。

もっともよくみられた特に注目すべき有害事象は、FF/VI 100/25 µg OD 群では「心血管系作用」に分類されるもので、FP/SALM 500/50 µg BD 群では「局所ステロイド作用」に分類されるものであった。その他の特に注目すべき有害事象の発現例数（%）は低く、両投与群で同程度であった。

表 7　いずれかの群で 3%以上で発現した有害事象（治療期間）（ITT）

器官別大分類 　基本語	FF/VI 100/25 OD 群 (N = 266)	FP/SALM 500/50 BD 群 (N = 262)
有害事象発現例数 (%)	73 (27)	68 (26)
感染症および寄生虫症	22 (8)	28 (11)
鼻咽頭炎	8 (3)	12 (5)
神経系障害	21 (8)	19 (7)
頭痛	20 (8)	18 (7)
筋骨格系および結合組織障害	16 (6)	9 (3)
背部痛	10 (4)	3 (1)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	8 (3)	16 (6)
咳嗽	3 (1)	7 (3)

MedDRA/J Ver. 14.1
Source: HZC113107 CSR Table 8.03, Table 8.04

死亡

FF/VI 100/25 µg OD 群の 1 例が、投与終了後の後観察期間中（治験薬最終投与の 2 日後）にうっ血性心不全で死亡した。被験者には不整脈の既往歴があり、うっ血性心不全、冠動脈疾患および高血圧を合併していた。治験責任医師は、本事象は治験参加に関連なしと判断した。

重篤な有害事象

治療期間に発現した重篤な有害事象を表 8 に示す。治療期間中の重篤な有害事象の発現頻度は低く、FF/VI 100/25 µg OD 群で 2%、FP/SALM 500/50 µg BD 群で 1%と両投与群で同程度であった。肺炎および心房細動は、いずれかの投与群において 2 例以上で報告された重篤な有害事象であった。心房細動は FF/VI 100/25 µg OD 群で 2 例（<1%）に発現がみられ、肺炎は FF/VI 100/25 µg OD 群で 1 例（<1%）および FP/SALM 500/50 µg BD 群で 2 例（<1%）に発現がみられた。その他の重篤な有害事象はいずれも 1 例で報告されたのみであった。

治療期間中に発現がみられた重篤な有害事象で、治験責任医師により治験薬と関連があると判断された有害事象はなかった。

表 8　重篤な有害事象（治療期間）（ITT）

器官別大分類 基本語	FF/VI 100/25 OD 群 (N = 266)	FP/SALM 500/50 BD 群 (N = 262)
有害事象発現例数 (%)	6 (2)	3 (1)
感染症および寄生虫症	2 (<1)	3 (1)
肺炎	1 (<1)	2 (<1)
感染による慢性閉塞性気道疾患の増悪	1 (<1)	0
唾液腺炎	0	1 (<1)
心臓障害	3 (1)	0
心房細動	2 (<1)	0
狭心症	1 (<1)	0
冠動脈疾患	1 (<1)	0
胃腸障害	1 (<1)	0
食中毒	1 (<1)	0
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	1 (<1)	0
直腸癌	1 (<1)	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (<1)	0
慢性閉塞性肺疾患	1 (<1)	0

MedDRA/J Ver. 14.1
Source: HZC113107 CSR Table 8.07

治験中止または治験薬投与中止に至った有害事象

治験中止または治験薬投与中止に至った有害事象を表 9 に示す。治験中止に至った有害事象の発現頻度は低く、FF/VI 100/25 µg OD 群で 2%、FP/SALM 500/50 µg BD 群で 1%と同程度であった。治験中止または治験薬投与中止に至った有害事象の発現頻度がもっとも高かった器官別大分類は、「感染症および寄生虫症」であった。この器官別大分類で、肺炎がもっともよくみられた事象であったが、発現頻度は両投与群で 1%未満であった。その他に、いずれかの投与群において 2 例以上に報告され、治験中止に至った有害事象は心房細動のみであり、FF/VI 100/25 µg OD 群で 2 例（<1%）であった。その他の治験中止に至った有害事象はいずれも 1 例で報告されたのみであった。

表 9　治験中止または治験薬投与中止に至った有害事象（ITT）

器官別大分類 基本語	FF/VI 100/25 OD 群 (N = 266)	FP/SALM 500/50 BD 群 (N = 262)
有害事象発現例数 (%)	6 (2)	3 (1)
感染症および寄生虫症	2 (<1)	2 (<1)
肺炎	1 (<1)	2 (<1)
感染による慢性閉塞性気道疾患の増悪	1 (<1)	0
心臓障害	3 (1)	0
心房細動	2 (<1)	0
うっ血性心不全	1 (<1)	0
血液およびリンパ系障害	0	1 (<1)
白血球増加症	0	1 (<1)
耳および迷路障害	1 (<1)	0
回転性めまい	1 (<1)	0
良性、悪性および詳細不明の新生物 （嚢胞およびポリープを含む）	1 (<1)	0
直腸癌	1 (<1)	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (<1)	0
慢性閉塞性肺疾患	1 (<1)	0

MedDRA/J Ver. 14.1
Source: HZC113107 CSR Table 8.06

肺炎

肺炎の発現頻度は低く、両投与群間で同程度であった。FF/VI 100/25 µg OD 群で 1 例、FP/SALM 500/50 µg BD 群で 2 例と、合計 3 例 4 件で肺炎の発現がみられた。3 例すべての肺炎が重篤な有害事象に該当し（合計 3 件）、治験薬の中止または治験中止に至ったが、肺炎に関連した死亡はみられなかった。

COPD の増悪

COPD の増悪の発現頻度は、FF/VI 100/25 µg OD 群で 6 例（2%）および FP/SALM 500/50 µg BD 群で 7 例（3%）と同程度であった。COPD の増悪に関連した死亡はなかった。いずれの投与群においても、すべての COPD の増悪は回復した。

臨床検査、ECG およびバイタルサイン

臨床検査パラメータ、ECG、バイタルサインに治験薬投与に関連する明らかな変動はみられなかった。

結論：

FF/VI 100/25 µg OD 群および FP/SALM 500/50 µg BD 群のいずれも COPD 患者の肺機能がベースラインから改善した。しかしながら、投与群間の改善の差は統計学的に有意差は認められず、また、臨床的意義のあるものではなかった。

本治験における安全性評価はこれまでに実施された治験で得られた結果を確認・支持するものであり、3 ヵ月の治療期間を通じて FF/VI 100/25 µg OD 群の忍容性が良好であることを示した。本治験の全体データから、FF/VI 100/25 µg OD 群と FP/SALM 500/50 µg BD 群間で有効性または安全性に差があると結論付けることはできない。

報告書の日付：

[redacted]年[redacted]月

表HZC113107-1 すべての有害事象（治療期間）（ITT）

	すべての有害事象	
System Organ Class Preferred Term	FP/SALM 500/50 BD群 (N=262)	FF/VI 100/25 OD群 (N=266)
有害事象発現例数	68 (26%)	73 (27%)
感染症および寄生虫症	28 (11%)	22 (8%)
鼻咽頭炎	12 (5%)	8 (3%)
口腔カンジダ症	4 (2%)	2 (<1%)
インフルエンザ	2 (<1%)	1 (<1%)
中咽頭カンジダ症	3 (1%)	0
肺炎	2 (<1%)	1 (<1%)
喉頭炎	1 (<1%)	1 (<1%)
咽頭炎	0	2 (<1%)
急性副鼻腔炎	1 (<1%)	0
気管支炎	0	1 (<1%)
耳感染	0	1 (<1%)
胃腸炎	0	1 (<1%)
Ｂ型肝炎	0	1 (<1%)
感染による慢性閉塞性気道疾患の増悪	0	1 (<1%)
外耳炎	0	1 (<1%)
中耳炎	1 (<1%)	0
ウイルス性気道感染	1 (<1%)	0
鼻炎	1 (<1%)	0
唾液腺炎	1 (<1%)	0
副鼻腔炎	1 (<1%)	0

n (%)
事象名: MedDRA/J Ver.14.1
評価期間：治療期間
Source: HZC113107 CSR Table 8.03
Population: Intent-to-Treat

[redacted]

表HZC113107-1 すべての有害事象（治療期間）（ITT）

	すべての有害事象	
System Organ Class Preferred Term	FP/SALM 500/50 BD群 (N=262)	FF/VI 100/25 OD群 (N=266)
歯感染	0	1 (<1%)
ウイルス性下痢	0	1 (<1%)
ウイルス感染	0	1 (<1%)
外陰腟真菌感染	0	1 (<1%)
神経系障害	19 (7%)	21 (8%)
頭痛	18 (7%)	20 (8%)
坐骨神経痛	0	2 (<1%)
浮動性めまい	1 (<1%)	0
振戦	0	1 (<1%)
胃腸障害	11 (4%)	16 (6%)
歯痛	3 (1%)	3 (1%)
下痢	2 (<1%)	3 (1%)
上腹部痛	1 (<1%)	3 (1%)
悪心	1 (<1%)	3 (1%)
腹痛	0	2 (<1%)
消化不良	2 (<1%)	0
胃炎	1 (<1%)	1 (<1%)
口腔内潰瘍形成	1 (<1%)	1 (<1%)
下腹部痛	0	1 (<1%)
口内乾燥	1 (<1%)	0
食中毒	0	1 (<1%)

n (%)
事象名: MedDRA/J Ver.14.1
評価期間：治療期間
Source: HZC113107 CSR Table 8.03
Population: Intent-to-Treat

[redacted]

表HZC113107-1 すべての有害事象（治療期間）（ITT）

	すべての有害事象	
System Organ Class Preferred Term	FP/SALM 500/50 BD群 (N=262)	FF/VI 100/25 OD群 (N=266)
消化器痛	0	1 (<1%)
腸管ポリープ	0	1 (<1%)
嘔吐	0	1 (<1%)
筋骨格系および結合組織障害	9 (3%)	16 (6%)
背部痛	3 (1%)	10 (4%)
四肢痛	2 (<1%)	2 (<1%)
関節痛	1 (<1%)	2 (<1%)
筋肉痛	3 (1%)	0
筋痙縮	1 (<1%)	1 (<1%)
筋骨格痛	1 (<1%)	1 (<1%)
筋緊張	0	1 (<1%)
筋骨格系胸痛	0	1 (<1%)
変形性関節症	0	1 (<1%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	16 (6%)	8 (3%)
咳嗽	7 (3%)	3 (1%)
鼻閉	2 (<1%)	1 (<1%)
口腔咽頭痛	3 (1%)	0
発声障害	1 (<1%)	1 (<1%)
呼吸困難	2 (<1%)	0
慢性閉塞性肺疾患	0	1 (<1%)
咽喉乾燥	1 (<1%)	0

n (%)
事象名: MedDRA/J Ver.14.1
評価期間：治療期間
Source: HZC113107 CSR Table 8.03
Population: Intent-to-Treat

[redacted]

表HZC113107-1 すべての有害事象（治療期間）（ITT）

	すべての有害事象	
System Organ Class Preferred Term	FP/SALM 500/50 BD群 (N=262)	FF/VI 100/25 OD群 (N=266)
上気道分泌増加	0	1 (<1%)
湿性咳嗽	1 (<1%)	0
鼻漏	1 (<1%)	0
痰貯留	0	1 (<1%)
上気道咳症候群	1 (<1%)	0
一般・全身障害および投与部位の状態	5 (2%)	3 (1%)
発熱	3 (1%)	2 (<1%)
嚢胞	0	1 (<1%)
易刺激性	1 (<1%)	0
末梢性浮腫	0	1 (<1%)
疼痛	1 (<1%)	0
傷害、中毒および処置合併症	2 (<1%)	5 (2%)
挫傷	0	2 (<1%)
靭帯捻挫	0	2 (<1%)
節足動物刺傷	0	1 (<1%)
胸部損傷	0	1 (<1%)
肋骨骨折	1 (<1%)	0
腱損傷	1 (<1%)	0
創傷	1 (<1%)	0
心臓障害	0	6 (2%)
心房細動	0	2 (<1%)

n (%)
事象名: MedDRA/J Ver.14.1
評価期間：治療期間
Source: HZC113107 CSR Table 8.03
Population: Intent-to-Treat

[redacted]

表HZC113107-1 すべての有害事象（治療期間）（ITT）

	すべての有害事象	
System Organ Class Preferred Term	FP/SALM 500/50 BD群 (N=262)	FF/VI 100/25 OD群 (N=266)
頻脈	0	2 (<1%)
狭心症	0	1 (<1%)
徐脈	0	1 (<1%)
冠動脈疾患	0	1 (<1%)
精神障害	1 (<1%)	5 (2%)
不眠症	0	3 (1%)
不安	0	1 (<1%)
抑うつ気分	0	1 (<1%)
神経過敏	1 (<1%)	0
緊張	0	1 (<1%)
耳および迷路障害	1 (<1%)	4 (2%)
耳痛	0	2 (<1%)
回転性めまい	1 (<1%)	1 (<1%)
耳鳴	0	1 (<1%)
皮膚および皮下組織障害	2 (<1%)	2 (<1%)
そう痒症	0	2 (<1%)
発疹	1 (<1%)	0
そう痒性皮疹	1 (<1%)	0
血管障害	2 (<1%)	2 (<1%)
高血圧	1 (<1%)	2 (<1%)
低血圧	1 (<1%)	0

n (%)
事象名: MedDRA/J Ver.14.1
評価期間：治療期間
Source: HZC113107 CSR Table 8.03
Population: Intent-to-Treat

[redacted]

表HZC113107-1 すべての有害事象（治療期間）（ITT）

	すべての有害事象	
System Organ Class Preferred Term	FP/SALM 500/50 BD群 (N=262)	FF/VI 100/25 OD群 (N=266)
血液およびリンパ系障害	2 (<1%)	1 (<1%)
好酸球増加症	1 (<1%)	0
鉄欠乏性貧血	0	1 (<1%)
白血球増加症	1 (<1%)	0
代謝および栄養障害	2 (<1%)	1 (<1%)
高血糖	2 (<1%)	0
高尿酸血症	0	1 (<1%)
眼障害	0	2 (<1%)
眼の炎症	0	1 (<1%)
眼痛	0	1 (<1%)
免疫系障害	1 (<1%)	0
季節性アレルギー	1 (<1%)	0
臨床検査	0	1 (<1%)
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	0	1 (<1%)
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	1 (<1%)
直腸癌	0	1 (<1%)
外科および内科処置	1 (<1%)	0
白内障手術	1 (<1%)	0

n (%)
事象名: MedDRA/J Ver.14.1
評価期間：治療期間
Source: HZC113107 CSR Table 8.03
Population: Intent-to-Treat

[redacted]

表HZC113107-2 治験薬と関連がある有害事象（ITT）

	関連がある有害事象	
System Organ Class Preferred Term	FP/SALM 500/50 BD群 (N=262)	FF/VI 100/25 OD群 (N=266)
有害事象発現例数	9 (3%)	4 (2%)
感染症および寄生虫症	7 (3%)	2 (<1%)
口腔カンジダ症	4 (2%)	2 (<1%)
中咽頭カンジダ症	2 (<1%)	0
鼻炎	1 (<1%)	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	2 (<1%)	1 (<1%)
発声障害	1 (<1%)	1 (<1%)
咽喉乾燥	1 (<1%)	0
胃腸障害	1 (<1%)	0
口内乾燥	1 (<1%)	0
代謝および栄養障害	1 (<1%)	0
高血糖	1 (<1%)	0
神経系障害	0	1 (<1%)
振戦	0	1 (<1%)

n (%)
事象名: MedDRA/J Ver.14.1
評価期間：治療期間および後観察期間
Source: HZC113107 CSR Table 8.05
Population: Intent-to-Treat