HZC113109試験

HZC113109 試験

治験の標題：

慢性閉塞性肺疾患（COPD）患者を対象として 1 日 1 回投与の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（FF/VI）100/25 μg 吸入用散剤または 1 日 2 回投与の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 吸入用散剤の 24 時間肺機能プロファイルを評価する 12 週間の比較試験

治験責任医師：

多施設共同試験

実施医療機関：

6 ヵ国（チェコ共和国、ドイツ、ルーマニア、ロシア、ポーランドおよび米国）の合計 51 施設で被験者を無作為化した。

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 3 年 18 日～2011 年 12 月 14 日

開発のフェーズ：

後期第Ⅲ相試験

目的：

本治験の主要目的は、12 週間の治療期間を通じて COPD 患者を対象に 1 日 1 回投与の FF/VI 100/25 μg と 1 日 2 回投与の FP/SALM 250/50 μg による 24 時間肺機能［1 秒量（FEV_1）］を比較し評価することであった。

また、副次目的は FF/VI 100/25 μg および FP/SALM 250/50 μg の投与による投与 1 日目の効果発現（FEV_1 がベースライン時より 100 mL 増加）までの時間を評価することであった。

治験方法：

本治験は、COPD 患者を対象として FF/VI 100/25 μg 吸入用散剤を 1 日 1 回朝投与したときと FP/SALM 250/50 μg 吸入用散剤を 1 日 2 回投与したときの肺機能に対する効果を評価する多施設共同、無作為化（1：1）、層別化（サルブタモールに対する可逆性）、二重盲検、ダブルダミー、12 週間並行群間試験であった。

Visit 1［スクリーニング時（前観察期間開始時）］に選択基準をすべて満たし、いずれの除外基準にも該当しない被験者を 2 週間の前観察期間に組み入れ、単盲検下でプラセボの投与を行った。前観察期間は、ベースライン時のサルブタモールの使用を評価するために設けられた。前観察期間のその他の目的は、被験者の治験薬や治験手順の遵守状況、患者日記の

記録状況および病状の安定性についての評価を行うことであった。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（SABA）］を提供した。各来院時に、被験者のサルブタモールの使用状況を確認し、必要に応じてサルブタモールの追加処方を行った。Visit 1（スクリーニング）から一定用量で使用し、治療期間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。

被験者は、前観察期間の終了時に Visit 2 のために来院した（無作為化割付け時）。無作為化割付け基準をすべて満たす被験者を二重盲検用の治験薬投与群に割り付け、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（可逆性ありまたは可逆性なし）に基づいて層別化した。

治療期間の終了時（Visit 5）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。治験終了後の本治験薬の例外的使用は、計画されなかった。

最終来院（Visit 5 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行った。全治験期間（スクリーニング時から後観察期間まで）は、約 15 週間であった。

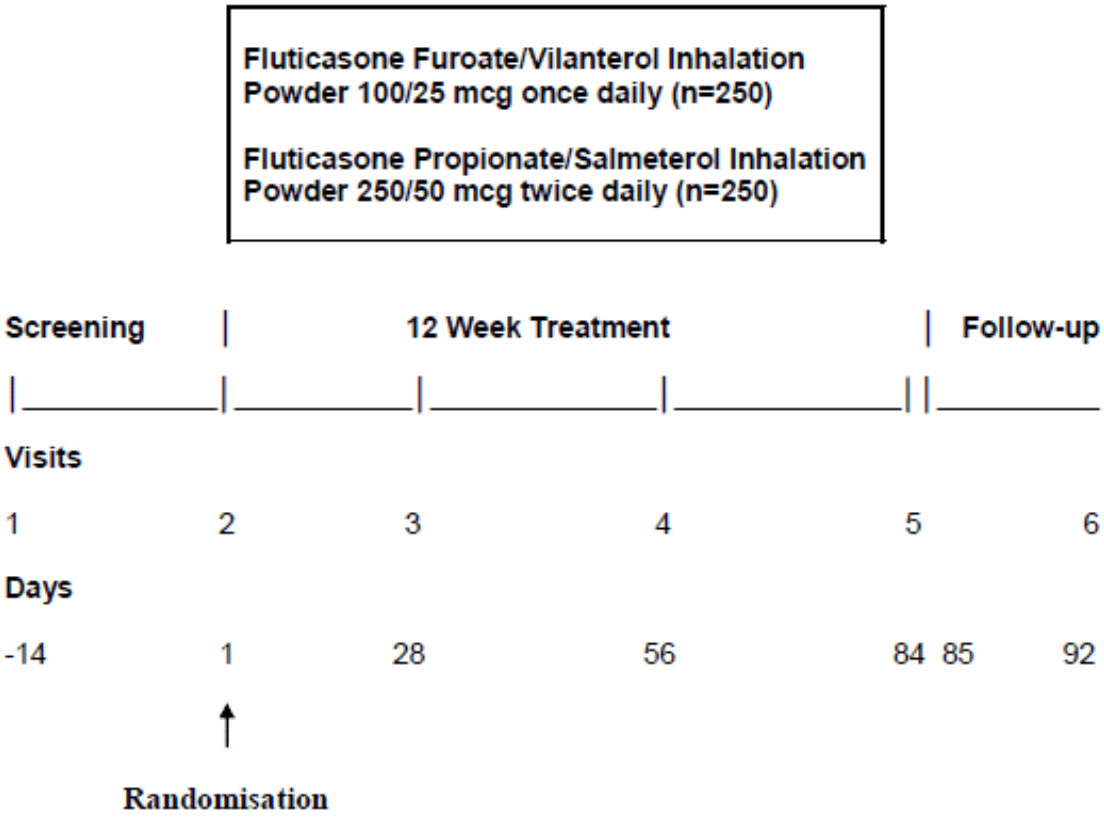


図 1　　来院スケジュール

診断およびおもな選択／除外基準、中止基準：

以下の基準を満たす被験者を本試験に組み入れた。

＜選択基準＞

- Visit 1（スクリーニング時）に 40 歳以上の男女
- 米国胸部学会／欧州呼吸器学会の診断基準に従って COPD と診断された患者
- スクリーニング時に喫煙している、または過去（Visit 1 から 6 ヵ月以前）に 10 pack-years 以上の喫煙歴がある患者
- 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、スクリーニング時にサルブタモール投与後の FEV_1／努力性肺活量（FVC）比が 0.70 以下で、かつサルブタモール投与後の FEV_1 の予測値が 70%以下の患者

＜除外基準＞

- 喘息と診断されている患者。ただし喘息の既往を有する患者のうち、現在 COPD と診断されている場合は組入れ対象とした。
- COPD の原因として α1-アンチトリプシン欠乏症、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
- スクリーニング（Visit 1）前 12 ヵ月以内に肺活量減量術を受けた患者
- 胸部 X 線（または CT スキャン）で COPD によるものではないと考えられる臨床的に重要な異常が認められた患者。スクリーニング（Visit 1）前 6 ヵ月以内の胸部 X 線画像または CT スキャン画像を入手できない場合は、スクリーニング時に胸部 X 線撮像を実施した。ドイツの医療機関では、スクリーニング（Visit 1）前 6 ヵ月以内の胸部 X 線画像または CT スキャン画像が入手できない場合、その患者を除外することとした。
- スクリーニング（Visit 1）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
- Visit 1（スクリーニング時）前 6 週間以内にコントロール不良の COPD を発現した患者。コントロール不良の COPD とは、患者がステロイド薬または抗生物質により管理したもしくは医師の処方による治療を要した COPD の急性増悪と定義した。
- Visit 1（スクリーニング時）前 6 週間以内に抗生物質の使用を必要とする下気道感染を発現した患者
- 心血管系疾患［植込み型心臓除細動器またはペースメーカーにより 60 拍動数／分（bpm）超を要する］、高血圧、神経系疾患、精神疾患、腎疾患、肝疾患、免疫系疾患、内分泌系疾患（管理されていない糖尿病または甲状腺疾患を含む）、消化性潰瘍または血液学的異常などの管理されていないまたは臨床的に重要な疾患の現病歴または既往歴を有する患者。重要とは、治験参加中に患者の安全を危険に曝される可能性があると治験責任医師が判断した疾患、あるいは治験中にその疾患／症状が悪化した場合に有効性または安全性解析に影響を及ぼす可能性がある疾患と定義した。

以下の基準に抵触する被験者を、無作為割付け時（Visit 2）に二重盲検治験薬への割付けを行わなかった。

＜無作為割付け時除外基準＞

- 前観察期間中に COPD の増悪または下気道感染が認められた患者
- スクリーニング時にみられた肝機能検査、血液生化学検査または血液学的検査の臨床的に重要な異常を示す所見が再検査においても認めた患者
- スクリーニング時（Visit 1）に臨床的に重要な 12 誘導心電図の異常がみられた患者
- 試験を適切に遵守できない患者。適切な遵守とは、患者日記の記入完了（直前の連続する 7 日間のうち 4 日間以上ですべての項目について記入完了）、前観察期間中に 80%以上の服薬遵守、抗 COPD 療法の中止および規定の来院と定義した。

＜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 の急性の悪化を COPD の増悪と定義）が認められた患者。抗生物質や全身性ステロイド薬の使用および／または救急治療や入院が必要となった場合を含む。
- 肺炎と推定診断された患者、または X 線により肺炎の診断が確認された患者
- 肝機能検査中止基準のいずれかに合致した患者
- 血清妊娠検査が陽性となった患者
- 臨床検査値に臨床的に重要な変化が認められた患者

増悪により中止した被験者については、増悪から回復するまで追跡することとした。肺炎により中止した被験者については、肺炎が臨床的に回復するまで追跡することとした。

治療および投与：

盲検下におけるすべての治療には、新規ドライパウダー吸入器（NDPI）またはディスカスを用いた。前観察期間では被験者に単盲検下でディスカスおよび NDPI によりプラセボ投与を行った。被験者に、毎朝両方のデバイスを 1 回ずつ吸入し、夜はディスカスを 1 回吸入するよう指導した。さらに治験中に必要に応じて使用するための追加のサルブタモール［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］が被験者に提供された。Visit 1（スクリーニング時）から一定用量で使用し、治療期間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。

2 週間の前観察期間終了後の Visit 2（無作為割付け時）で、適格であった被験者を 2 つの投与群のいずれかに 1：1 で割り付け、12 週間にわたり吸入を行った。

- FF/VI 100/25 µg OD 群
- FP/SALM 250/50 µg BD 群

FF/VI 100/25 µg OD 群に割り付けられた被験者は、朝の NDPI 投与で実薬を吸入し、朝と夜のディスカス投与で偽薬（プラセボ）を吸入した。FP/SALM 250/50 µg BD 群に割り付けられた被験者は、朝と夜のディスカス投与で実薬を吸入し、朝の NDPI 投与でプラセボを吸入した。

表 1　治験薬のバッチ番号

治験薬	バッチ番号
FF/VI 100/25 µg 吸入用散剤	R477472
FF/VI 100/25 µg 吸入用散剤に対するプラセボ	R468566
FP/SALM 250/50 µg 吸入用散剤	R492024
FP/SALM 250/50 µg 吸入用散剤に対するプラセボ	R455810

評価基準：

有効性

＜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トラフ値からの変化量

加重平均値は投与 84 日目（Visit 5）の投与前の FEV_1、投与後 5、15、30、60 分、2、4、6、8、12、13、14、16、20、24 時間に得られたデータを基に算出した。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 分前と 5 分前の値の平均値であった。

＜副次評価項目＞

- 投与 1 日目（Visit 2）における効果発現（FEV_1 がベースラインより 100 mL 増加）までの時間

＜その他の評価項目＞

- 投与 84 日目（12 週間治療期間終了時、Visit 5）の投与前の最大吸気量（IC）のベースライン（投与前）からの変化量
- 投与 84 日目（12 週間治療期間終了時、Visit 5）の投与前の FVC のベースライン（投与前）からの変化量
- 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

安全性

＜評価項目＞

- 12 週間の治療期間での有害事象の発現頻度
- 12 週間の治療期間での重篤な有害事象の発現頻度
- 12 週間の治療期間での肺炎の発現頻度
- Visit 2（無作為割付け時）および Visit 5 の脈拍数

- Visit 1（スクリーニング）および治療期間終了時（Visit 5 または早期中止来院時）の血液学的検査値および血液生化学検査値
- 12 週間の治療期間での COPD の増悪
- 投与 84 日目（Visit 5）の尿中コルチゾール排泄量のベースラインからの変化量

統計手法：

＜被験者数および設定根拠＞

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トラフ値からの変化量に基づいて算出した。各投与群における評価可能な被験者の合計が 212 例とすると、標準偏差を 190 mL、両側有意水準を 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 100/25 µg OD 投与群と FP/SALM 250/50 µg BD 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、250 例の被験者が無作為に割り付けられるよう計画した。被験者数の算出における予測のばらつきは、FP/SALM および FF/VI の過去試験で得られたデータに基づいた。

＜解析対象集団＞

解析対象集団を以下に示す。

- 全被験者集団：スクリーニングされ、治験のデータベースに入力されたすべての被験者の集団。
- Modified Intent-to-Treat 集団（Modified ITT）：投与群に無作為に割り付けられ、少なくとも 1 回の治験薬が投与された被験者の集団。有効性および安全性の主解析対象集団とした。無作為割付けされた被験者は、治験薬が投与されていない明確な証拠がない限り、治験薬が投与されたと仮定した。Modified ITT 集団は、無作為割付けされた投与群と実際の投与群が一致しない場合、無作為割付けされた投与群ではなく、実際に被験者が受けた投与群による解析集団を意味する。
- Per Protocol 集団（PP）：ITT 集団のうち有効性の評価に影響を及ぼすような治験実施計画書からの逸脱がなかった被験者集団。
- 尿コルチゾール（UC）集団：尿検体が結果解釈に影響を及ぼす交絡因子を有さない被験者を UC 集団とした。UC 集団は、尿中コルチゾール解析の主解析対象集団であった。

＜有効性＞

本治験は優越性試験であった。有効性主要評価項目は、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トラフ値からの変化量であった。主要比較は、有効性の主要評価項目についての FF/VI 100/25 µg OD 群と FP/SALM 250/50 µg BD 群の比較であった。有効性の主要評価項目の主要な投与群比較は単一であったため、多重性の調整は実施しなかった。主解析は共分散分析（ANCOVA）モデルを用いた。共変量はベースライン FEV_1 値、可逆性の層別、喫煙状況（スクリーニング時）、治験実施国および投与群であった。

副次評価項目である投与 1 日目における効果発現までの時間は、主要評価項目にネストされた。その他の有効性評価項目は、副次評価項目にネストされ、多重性の調整は実施しなかった。

＜安全性＞

有害事象および重篤な有害事象を、国際医薬用語集（MedDRA）ver. 14.1 を用いてコーディングし、器官別大分類でグループに分類した。

安全性の結果を要約した図表および一覧表の集計には、重篤な有害事象の一覧表以外は ITT 集団を用いた。重篤な有害事象の一覧表には、全被験者集団を用いた。治療期間の投与 1 日目および投与 84 日目の投与後 0～4 時間の脈拍数の加重平均値および最大脈拍数について、有効性の評価項目と同様に解析した。24 時間尿中コルチゾール排泄量は UC 集団を対象に対数変換し、主解析モデルと同じ共変量の ANCOVA を用いて解析した。安全性評価項目について、その他の統計的仮説検定は行わなかった。

結果：

被験者の内訳：

被験者の内訳を表 2 に示す。

前観察期間を完了して無作為割付けされた被験者は合計 519 例で、治療期間中に治験薬を少なくとも 1 回投与された。これらの被験者を ITT 集団とした。

FF/VI 100/25 µg OD 群と FP/SALM 250/50 µg BD 群それぞれで、90%を上回る被験者が治験を完了し、予定された来院の遵守率も高かった（Visit 1 から Visit 5 までいずれの群も 90%を上回った）。治験を中止した被験者の割合は FF/VI 100/25 µg OD 群で 8%、FP/SALM 250/50 µg BD 群で 9%で、両群間で同程度であった。

表 2　被験者の内訳（ITT）

	FF/VI 100/25 OD 群 (N=260)	FP/SALM 250/50 BD 群 (N=259)	計 (N=519)
治験を完了した被験者 [1]	239 (92)	235 (91)	474 (91)
治験を中止した被験者	21 (8)	24 (9)	45 (9)
おもな中止理由			
治験実施計画書からの逸脱	7 (3)	6 (2)	13 (3)
有害事象	4 (2)	8 (3)	12 (2)
効果不十分	2 (<1)	0 (0)	2 (<1)
追跡不能	1 (<1)	1 (<1)	2 (<1)
同意撤回	4 (2)	7 (3)	11 (2)
治験責任医師の判断	3 (1)	2 (<1)	5 (<1)
治験の終了／中止	0	0	0

n (%)

1. 治験終了時の記録に基づいた。無作為化された被験者のうち後観察期間の電話連絡までのすべての評価と手順を完了した被験者を治験完了とみなした。

Source: HZC113109 CSR Table 6.03

解析対象集団：

解析対象集団の内訳を表 3 に示す。

無作為化された被験者のうち 2 例は、治験薬を 1 度も投与されなかったため ITT 集団から除外された。PP 集団は ITT 集団の 95%（492 例）で構成され、ITT 集団のうち 27 例が治験実施計画書からの逸脱のため PP 集団に含まれなかった。PP 集団に含まれる被験者の割合は、FF/VI 100/25 µg OD 群で 93%（243 例）、FP/SALM 250/50 µg BD 群で 96%（249 例）であり、両群間で同程度であった。

表 3　解析対象集団の内訳（全被験者集団）

	FF/VI 100/25 OD 群	FP/SALM 250/50 BD 群	計
スクリーニングされた被験者	―	―	733
スクリーニング脱落	―	―	212
無作為化された被験者	261	260	521
ITT 集団	260 (>99)	259 (>99)	519 (>99)[2]
PP 集団	243 (93)	249 (96)	492 (95)
UC 評価可能な治験実施医療機関で組み入れられた被験者[1]	138	129	267
UC 集団	107 (78)	94 (73)	201 (75)

n (%)

1. 米国、チェコ共和国、ドイツの医療機関のみで尿中コルチゾール評価を実施した。UC 集団の被験者の割合は、これら 3 ヵ国で組み入れられた被験者数から算出した。
2. 無作為化された被験者のうち 2 例が治験薬を 1 度も投与されなかったため、ITT 集団から除外された。

Source: HZC113109 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 4 に示す。

ITT 集団の 97%は白人、64%は男性であり、平均年齢は 61.2 歳であった。ボディマス指数（BMI）の平均値は 27.3 kg/m^2 であり、被験者に過体重の傾向がみられた。

表 4　人口統計学的特性（ITT）

	FF/VI 100/25 OD 群 (N=260)	FP/SALM 250/50 BD 群 (N=259)	計 (N=519)
年齢 (歳)			
平均値 (SD)	61.1 (7.92)	61.2 (8.32)	61.2 (8.11)
中央値	61.0	61.0	61.0
最小値－最大値	43－81	43－87	43－87
性別，n (%)			
女性	96 (37)	90 (35)	186 (36)
男性	164 (63)	169 (65)	333 (64)
人種，n (%)			
白人－白人／白色人種／ヨーロッパ系統	254 (98)	250 (97)	504 (97)
アフリカ系アメリカ人／アフリカ系統	5 (2)	9 (3)	14 (3)
アメリカ先住民またはアラスカ原住民	1 (<1)	0	1 (<1)
民族，n (%)			
ヒスパニック／ラテン系	4 (2)	3 (1)	7 (1)
非ヒスパニック／ラテン系	256 (98)	256 (99)	512 (99)
BMI (kg/m^2)			
平均値 (SD)	27.2 (5.70)	27.4 (5.86)	27.3 (5.77)
中央値	26.4	26.7	26.5
最小値－最大値	16－49	16－57	16－57

SD：標準偏差
Source: HZC113109 CSR Table 6.08, Table 6.09

COPD に併発したもっとも多い疾患は血管障害（57%）であり、すべて高血圧であった。34%の被験者に代謝および栄養障害が認められ、おもな疾患は高コレステロール血症（27%）、糖尿病（12%）および骨粗鬆症（3%）であった。25%の被験者に心臓障害が認められ、おもな疾患は冠動脈疾患（22%）、不整脈（5%）およびうっ血性心不全（4%）であった。3%の被験者に眼障害が認められ、おもな疾患は白内障（2%）であった。

スクリーニング時に心血管リスク因子の家族歴を有した被験者は FF/VI 100/25 µg OD 群で 13%、FP/SALM 250/50 µg BD 群で 14%であった。

COPD の罹患期間が 10 年未満であった被験者は 71%であり、FP/SALM 250/50 µg BD 群で 75%、FF/VI 100/25 µg OD 群で 68%であった。

スクリーニング時の ITT 集団の喫煙歴は、1 日平均 21.6 本、39.9 pack-years および平均喫煙年数 36.6 年であった。投与群間での喫煙歴は同程度であった。また、現在喫煙している被験者も、FF/VI 100/25 µg OD 群（54%）および FP/SALM 250/50 µg BD 群（55%）で同程度であった。

スクリーニング時の気管支拡張剤投与後の肺機能データは、両群間で同程度であった。スクリーニング時の気管支拡張剤投与後の肺機能の平均値は、ベースライン時の気管支拡張剤投与前より高かった。

有効性の結果：

＜主要評価項目＞

24 時間 FEV_1 加重平均値のベースラインからの変化量の要約を表 5 に示す。

投与 84 日目における 24 時間 FEV_1 加重平均値のベースライン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 群では 174 mL、FP/SALM 250/50 µg BD 群では 94 mL であった。FF/VI 100/25 µg OD 群の変化量は FP/SALM 250/50 µg BD 群より 80 mL 改善しており、統計学的に有意な差が認められた（p<0.001）。

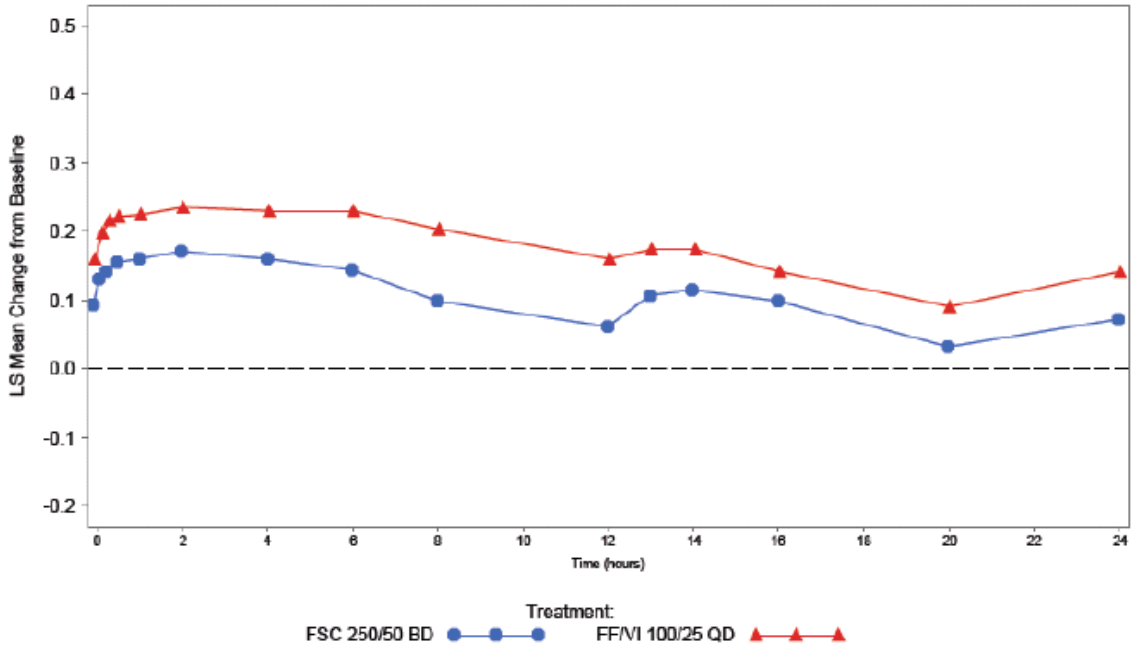
表 5　投与 84 日目における 24 時間 FEV1 加重平均値（L）（ITT）

	FF/VI 100/25 OD 群 (N=260)	FP/SALM 250/50 BD 群 (N=259)
投与 84 日目の投与後 0～24 時間		
n	228	213
最小二乗平均値 (SE)	1.513 (0.0153)	1.433 (0.0158)
変化量の最小二乗平均値 (SE)	0.174 (0.0153)	0.094 (0.0158)
FF/VI 100/25 OD 群　対　FP/SALM 250/50 BD 群の差		
変化量の最小二乗平均値	0.080	
95% CI	(0.037, 0.124)	
p 値	<0.001	

SE：標準誤差
Source: HZC113109 CSR Table 7.02

投与 84 日目の 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 日目における経時的な FEV_1 のベースラインからの変化量の最小二乗平均値は、すべての測定時点において FF/VI 100/25 µg OD 群のほうが FP/SALM 250/50 µg BD 群より大きく、投与後 16 時間を除くすべての測定時点で名目上の統計学的な差が認められた。投与 85 日目（Visit 5 の 24 時間評価）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 群では 143 mL、FP/SALM 250/50 µg BD 群では 72 mL であった（p=0.002）。



Source: HZC113109 CSR Figure 7.05

図 2　投与 84 日目の FEV1（L）のベースラインからの変化量の最小二乗平均値（ITT）

ITT 集団の 95%が PP 集団に含まれたため、PP 集団での感度分析は実施しなかった。

サルブタモールに対して可逆性がない被験者（334 例）では、24 時間 FEV_1 加重平均値の変化量の最小二乗平均値は FF/VI 100/25 µg OD 群で 149 mL、FP/SALM 250/50 µg BD 群で 61 mL であり、両群間に統計学的に有意な差が認められた（p<0.001）。サルブタモールに対して可逆性がある被験者では両群間に有意な差は認められなかった。

12 週間の治療期間終了時（投与 84 日目）の投与後 0～4 時間および 0～12 時間の FEV_1 加重平均値のベースライントラフ値からの変化量について分析した。朝投与後 0～4 時間、朝投与後 0～12 時間、、夜投与後 0～12 時間のいずれの測定時間においても、FF/VI 100/25 µg OD 群では FP/SALM 250/50 µg BD 群に比べて最小二乗平均値が有意に改善した（それぞれ 73 mL、p<0.001、96 mL、p<0.001、65 mL、p=0.004）。

＜副次評価項目＞

FF/VI 100/25 µg OD 群の 79%、FP/SALM 250/50 µg BD 群の 76%で、投与後 5 分～4 時間に FEV_1 がベースライン時より 100 mL 以上増加した。

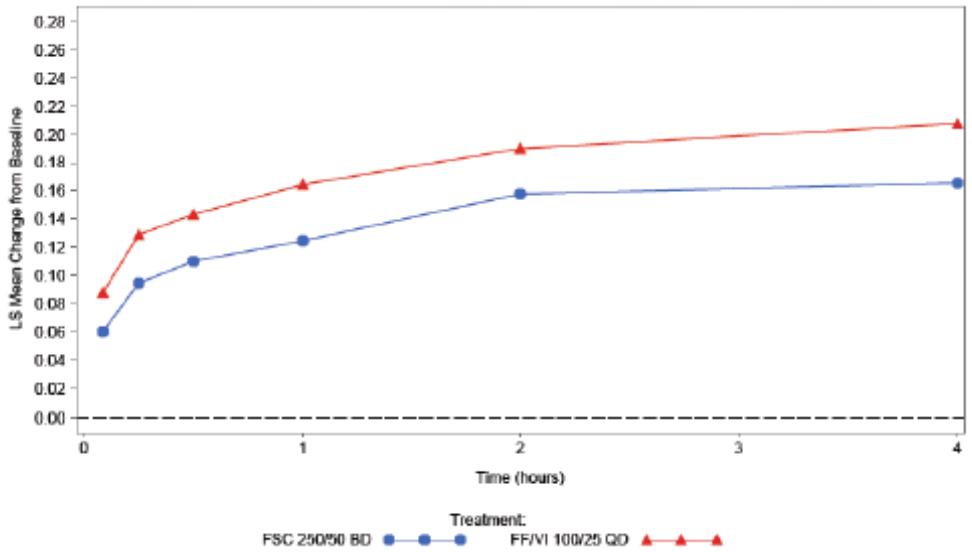
効果発現までの時間の中央値は、FF/VI 100/25 µg OD 群では投与後 15 分、FP/SALM 250/50 µg BD 群では投与後 30 分であった。この投与群間の差は統計学的に有意であった（p=0.012）。

表 6　投与後 0～4 時間の FEV1 がベースラインから 100 mL 以上増加するまでの時間に関するログランク解析（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=260)	FP/SALM 250/50 BD 群 (N=259)
投与 1 日目の朝投与		
n	258	257
効果発現までの時間の中央値（分）	15	30
投与群間の差、p 値	0.012	

Source: HZC113109 CSR Table 7.08

投与 1 日目における経時的な FEV_1 のベースラインからの変化量の最小二乗平均値は、すべての測定時点において FF/VI 100/25 µg OD 群のほうが FP/SALM 250/50 µg BD 群より大きく、投与 1 日目の投与後のすべての測定時点で両群間に統計学的な差が認められた。



Source: HZC113109 CSR Figure 7.04

図 3　投与 1 日目の FEV1（L）のベースラインからの変化量の最小二乗平均値（ITT）

＜その他の評価項目＞

FVC、IC および救済薬の使用を評価した。投与 84 日目における 24 時間 FVC 加重平均値のベースライン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 152 mL、FP/SALM 250/50 µg BD 群で 59 mL であった。FF/VI 100/25 µg OD 群の 24 時間 FVC 加重平均値は、FP/SALM 250/50 µg BD 群に対して統計学的に有意に改善していた（p=0.003）。投与 12 週目（投与 84 日目）における投与前 IC のベースラインからの平均変化量は、FF/VI 100/25 µg OD 群で 111 mL、FP/SALM 250/50 µg BD 群で 66 mL であった。投与前 IC について、FF/VI 100/25 µg OD 群は FP/SALM 250/50 µg BD 群と比較して統計学的に有意な改善は認められなかった（p=0.310）。サルブタモールの追加使用回数と未使用期間については両投与群間に差は認められなかった。

安全性の結果：

曝露状況

曝露期間の平均値は FF/VI 100/25 µg OD 群で 80.6 日、FP/SALM 250/50 µg BD 群で 81.7 日であった。曝露期間の中央値はいずれの群においても 84.0 日であった。

有害事象

有害事象の概略を表 7 に示す。

表 7　有害事象の概略（ITT）

	FF/VI 100/25 OD 群 (N=260)	FPSALM 250/50 BD 群 (N=259)
治療期間に発現した有害事象	65 (25)	66 (25)
治験薬と関連がある有害事象 [1]	7 (3)	11 (4)
治験中止または治験薬の投与中止に至った有害事象	4 (2)	8 (3)
治療期間に発現した重篤な有害事象	3 (1)	8 (3)
治験薬と関連がある重篤な有害事象 [1]	0	1 (<1)
死亡に至った重篤な有害事象	0	1 (<1)

n (%)
1. 治験責任医師による判断。
Source: HZC113109 CSR Table 8.03, Table 8.05, Table 8.06, Table 8.07, Listing 8.05, Listing 8.12

すべての有害事象を表 HZC113109-1 に、治験薬と関連がある有害事象を表 HZC113109-2 に示す。また、いずれかの群で 3%以上に発現した有害事象を表 8 に示す。

発現頻度の高かった器官別大分類は「感染症および寄生虫症」（FF/VI 100/25 µg OD 群 7%、FP/SALM 250/50 µg BD 群 9%）および「神経系障害」（各群 7%）であった。

また、もっとも発現率の高かった有害事象は頭痛であり、両群間で同程度であった（FF/VI 100/25 µg OD 群 6%、FP/SALM 250/50 µg BD 群 4%）。いずれかの投与群で治療期間中に 2%以上に発現したその他の有害事象は、鼻咽頭炎（各群 3%）、背部痛、咳嗽、発熱（それぞれ FF/VI 100/25 µg OD 群 2%、FP/SALM 250/50 µg BD 群 1%未満）、口腔カンジダ症（FF/VI 100/25 µg OD 群 1%未満、FP/SALM 250/50 µg BD 群 2%）であった。

表 8　いずれかの群で 3%以上で発現した治療期間中の有害事象（ITT）

器官別大分類 基本語	FF/VI 100/25 OD 群 (N=260)	FP/SALM 250/50 BD 群 (N=259)
有害事象発現例数 (%)	65 (25)	66 (25)
感染症および寄生虫症	18 (7)	24 (9)
鼻咽頭炎	8 (3)	7 (3)
神経系障害	18 (7)	17 (7)
頭痛	16 (6)	11 (4)

MedDRA/J Ver. 14.1
Source: HZC113109 CSR Table 8.03

治療期間中に治験薬と関連がある有害事象を発現した被験者の割合は、FF/VI 100/25 µg OD 群で 3%、FP/SALM 250/50 µg BD 群で 4%であり、2 群とも低く同程度であった。いずれ

かの投与群で 2 例以上に発現し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 OD 群 1 例、FP/SALM 250/50 µg BD 群 3 例）、鼻咽頭炎および中咽頭カンジダ症（それぞれ FP/SALM 250/50 µg BD 群のみ 2 例）であった。

＜死亡＞

治験期間中に 1 例が死亡した。本被験者（被験者識別コード 2858）は、55 歳の白人男性であった。FP/SALM 250/50 µg BD 群に割り付けられ、重篤な心肺停止により死亡した。本事象は治験薬最終投与の翌日に発現した。被験者に既往症または合併症の報告はなかった。治験責任医師は心肺停止と治験薬との関連はないと判断した。併用薬の記録はなかった。独立した心臓専門医による Visit 1（スクリーニング時）の 12 誘導心電図検査で洞性徐脈を指摘されていたが、臨床的に重要とは考えられなかった。

＜重篤な有害事象＞

重篤な有害事象（死亡の 1 例を含む）を表 9 に示す。

治験期間中に発現した重篤な有害事象の発現頻度は、FF/VI 100/25 µg OD 群 1%、FP/SALM 250/50 µg BD 群 3%で、いずれかの投与群で 2 例以上に発現した重篤な有害事象は COPD（増悪）のみで、FP/SALM 250/50 µg BD 群の 3 例（1%）に発現した。FF/VI 100/25 µg OD 群では重篤な有害事象としての COPD（増悪）の報告はなかった。なお、FF/VI 100/25 µg OD 群の重篤な呼吸不全を発現した 1 例は、COPD 増悪の評価において COPD 増悪を報告していた。心房細動が FF/VI 100/25 µg OD 群と FP/SALM 250/50 µg BD 群ともに 1 例ずつ（1%未満）発現した。その他の重篤な有害事象はすべて、全体で 1 例にのみ発現した。

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 9　治療期間中の重篤な有害事象（ITT）

器官別大分類 基本語	FF/VI 100/25 OD 群 (N=260)	FP/SALM 250/50 BD 群 (N=259)
有害事象発現例数 (%)	3 (1)	8 (3)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	2 (<1)	4 (2)
慢性閉塞性肺疾患	0	3 (1)
急性呼吸不全	1 (<1)	0
鼻出血	0	1 (<1)
肺塞栓症	1 (<1)	0
心臓障害	1 (<1)	3 (1)
心房細動	1 (<1)	1 (<1)
うっ血性心不全	0	1 (<1)
心肺停止	0	1 (<1)
肝胆道系障害	1 (<1)	0
胆嚢炎	1 (<1)	0
感染症および寄生虫症	0	1 (<1)
気管支炎	0	1 (<1)
傷害、中毒および処置合併症	0	1 (<1)
肋骨骨折	0	1 (<1)
筋骨格系および結合組織障害	1 (<1)	0
腰部脊柱管狭窄症	1 (<1)	0
滑液嚢腫	1 (<1)	0
血管障害	1 (<1)	0
深部静脈血栓症	1 (<1)	0

MedDRA/J Ver. 14.1
Source: HZC113109 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 10 に示す。

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 FF/VI 100/25 µg OD 群（2%）と FP/SALM 250/50 µg BD 群（3%）で同程度に低かった。治験中止または治験薬投与中止に至ったもっとも高い頻度の有害事象は器官別大分類の「呼吸器、胸郭および縦隔障害」に含まれる COPD（増悪）であった。本事象は FP/SALM 250/50 µg BD 群の 3 例（1%）に認められた。その他の中止に至った有害事象は、すべて全体で 1 例にのみ発現した。

表 10　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=260)	FP/SALM 250/50 BD 群 (N=259)
有害事象発現例数 (%)	4 (2)	8 (3)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	2 (<1)	4 (2)
慢性閉塞性肺疾患	0	3 (1)
急性呼吸不全	1 (<1)	0
鼻出血	0	1 (<1)
肺塞栓症	1 (<1)	0
心臓障害	2 (<1)	3 (1)
心房細動	1 (<1)	0
うっ血性心不全	0	1 (<1)
心肺停止	0	1 (<1)
動悸	1 (<1)	0
洞性頻脈	0	1 (<1)
感染症および寄生虫症	1 (<1)	1 (<1)
気管支炎	0	1 (<1)
結核	1 (<1)	0
筋骨格系および結合組織障害	2 (<1)	0
筋肉痛	1 (<1)	0
脊柱管狭窄症	1 (<1)	0
滑液嚢腫	1 (<1)	0
神経系障害	1 (<1)	1 (<1)
神経痛	0	1 (<1)
振戦	1 (<1)	0
臨床検査	1 (<1)	0
血圧上昇	1 (<1)	0
血管障害	1 (<1)	0
深部静脈血栓症	1 (<1)	0
静脈血栓症	1 (<1)	0

MedDRA/J Ver. 14.1
Source: HZC113109 CSR Table 8.06

＜肺炎および COPD 増悪＞

本治験では、肺炎の有害事象の報告はなかった。

COPD 増悪を報告した被験者は、FF/VI 100/25 µg OD 群（2 例）および FP/SALM 250/50 µg BD 群（4 例）で同程度であった。死亡に至った COPD 増悪の報告はなかった。また、COPD 増悪を報告した被験者は、全員回復した。治療期間中、COPD 増悪により入院した被験者は、FF/VI 100/25 µg OD 群で 1 例、FP/SALM 250/50 µg BD 群で 3 例であった。

＜尿中コルチゾール＞

24 時間尿中遊離コルチゾール排泄量に有意な差は認められず、最小二乗幾何平均値のベースライン値に対する比率は FF/VI 100/25 µg OD 群（1.08）および FP/SALM 250/50 µg BD 群（0.90）ともに 1 に近かった。

臨床検査値の評価

本治験で、臨床的に重要な臨床検査値異常は認められなかった。

バイタルサイン

スクリーニング時の収縮期血圧または拡張期血圧は、両群で差はほとんどなかった。また、治療期間中の心拍数は、いずれの群においてもほとんど変化せず、Visit 2 および 5 の投与後 4 時間の心拍数の変化の範囲は FF/VI 100/25 µg OD 群でそれぞれ 0.4～2.0 bpm および 0.0～0.4 bpm、FP/SALM 250/50 µg BD 群でそれぞれ 0.0～2.5 bpm および 1.6～2.7 bpm であった。

全般的に、Visit 2 の投与後 0～4 時間の脈拍数の加重平均値について、FF/VI 100/25 µg OD 群と FP/SALM 250/50 µg BD 群の最小二乗平均値に統計学的は差は認められなかった。Visit 5（投与 12 週目）に、投与後 0～4 時間の脈拍数の加重平均値の両投与群の最小二乗平均値の差は 1.879 bpm で、統計学的に有意な差（p=0.009）が認められた。FP/SALM 250/50 µg BD 群の脈拍数のほうが FF/VI 100/25 µg OD 群より高かったが、この差は臨床的に重要とは考えられなかった。

心電図

心電図はスクリーニング時のみ測定された。FF/VI 100/25 µg OD 群および FP/SALM 250/50 µg BD 群のそれぞれ 19%の被験者が、「臨床的に重要な異常」に分類された。FF/VI 100/25 µg OD 群の 45%および FP/SALM 250/50 µg BD 群の 44%の被験者が、「臨床的に重要ではない異常」に分類された。

口腔咽頭検査

本治験で、合計 8 例に口腔カンジダ症および中咽頭カンジダ症が認められた。口腔カンジダ症は FF/VI 100/25 µg OD 群で 1 例（1%未満）、FP/SALM 250/50 µg BD 群で 5 例（2%）、中咽頭カンジダ症は FP/SALM 250/50 µg BD 群で 2 例（1%未満）に発現した。

結論：

COPD 患者における FF/VI 100/25 µg OD の 12 週間の投与は、FP/SALM 250/50 µg BD 投与よりも 24 時間連続 FEV_1 加重平均値を有意に改善することが示された。さらに、投与 1 日目における効果発現までの時間の中央値は、FF/VI 100/25 µg OD 群のほうが FP/SALM 250/50 µg BD 群より有意に短かった。本治験の安全性評価は過去の試験結果と同様であり、3 ヵ月の治療期間における FF/VI 100/25 µg OD 投与の忍容性は良好であった。

報告書の日付：

[redacted]年[redacted]月

HZC113109 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	HZC113109
治験責任医師番号	086369
被験者番号	001376
治験割付けコード	40209
安全性データベース管理番号	Z0010732A
投与群	FP/SALM
重篤な有害事象	心房細動

59 歳男性の被験者は、COPD の治療のために二重盲検試験に組入れられた。被験者は 2011 年 6 月 7 日から治験薬を吸入した。

被験者は FP/SALM 250/50 µg 投与群に無作為に割付けされた。

事象発現時の合併症には高血圧があった。併用薬にはビソプロロール、ラミプリルおよびアスピリンが含まれた。

2011 年 7 月 21 日（治験薬投与開始 44 日後）に、被験者はグレード 2 または中等度の絶対性不整脈が定期診断後に偶発的に確認された。被験者は入院した。関連する症状は認められなかった。コハク酸メトプロロール、フェンプロクモンおよびβ-アセチルジゴキシンの治療を受けた。治験薬の投与は継続した。本事象は 2011 年 8 月 1 日に回復したが後遺症が残った。

治験責任医師は、絶対性不整脈が治験薬により引き起こされた合理的な可能性があると判断した。

問い合わせの回答より 2011 年 8 月 12 日に入手した追加情報：
関連のある診断結果

2011 年 7 月 21 日：ECG にて絶対性不整脈頻脈、脈拍数 110-140

2011 年 8 月 1 日：ECG にて絶対性不整脈、脈拍数 75

2011 年 7 月 27 日：大腸内視鏡検査にて直腸の腺管絨毛腺腫、胃粘膜紅斑

問い合わせの回答より 2011 年 10 月 6 日に入手した追加情報：

治験責任医師による治験薬との関連性の論理的根拠は、吸入した β_2 刺激薬が頻脈および不整脈を誘発した可能性があることであった。

治験責任医師の報告：

2011 年 7 月 21 日から入院した。診断名は「絶対性不整脈」。ECG により追跡する。

治験依頼者の見解：

被験者は FP/SALM 投与群に割付けられ、被験薬である FF＋VI を投与されなかった。したがって、絶対性不整脈と FF＋VI との関連性はないと考える。

表HZC113109-1 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 250/50 BD群 (N=259)	FF/VI 100/25 OD群 (N=260)
有害事象発現例数	66 (25%)	65 (25%)
感染症および寄生虫症	24 (9%)	18 (7%)
鼻咽頭炎	7 (3%)	8 (3%)
口腔カンジダ症	5 (2%)	1 (<1%)
気管支炎	2 (<1%)	2 (<1%)
尿路感染	2 (<1%)	1 (<1%)
中咽頭カンジダ症	2 (<1%)	0
鼻炎	1 (<1%)	1 (<1%)
頚部膿瘍	1 (<1%)	0
膀胱炎	1 (<1%)	0
耳感染	0	1 (<1%)
ウイルス性胃腸炎	0	1 (<1%)
歯肉感染	1 (<1%)	0
咽頭炎	0	1 (<1%)
膿疱性皮疹	0	1 (<1%)
ウイルス性気道感染	0	1 (<1%)
副鼻腔炎	1 (<1%)	0
結核	0	1 (<1%)
上気道感染	1 (<1%)	0
細菌性膣炎	1 (<1%)	0
ウイルス感染	1 (<1%)	0

n (%)
事象名: MedDRA/J Ver.14.1
評価期間：治療期間
Source: HZC113109 CSR Table 8.03
Population: Intent-to-Treat

[redacted]

表HZC113109-1 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 250/50 BD群 (N=259)	FF/VI 100/25 OD群 (N=260)
神経系障害	17 (7%)	18 (7%)
頭痛	11 (4%)	16 (6%)
神経痛	2 (<1%)	0
頚腕症候群	1 (<1%)	0
浮動性めまい	1 (<1%)	0
感覚鈍麻	1 (<1%)	0
神経圧迫	0	1 (<1%)
錯感覚	1 (<1%)	0
失神	1 (<1%)	0
振戦	0	1 (<1%)
筋骨格系および結合組織障害	8 (3%)	19 (7%)
関節痛	3 (1%)	3 (1%)
背部痛	2 (<1%)	4 (2%)
筋骨格痛	1 (<1%)	3 (1%)
骨痛	0	3 (1%)
筋痙縮	1 (<1%)	2 (<1%)
四肢痛	0	3 (1%)
関節炎	0	1 (<1%)
椎間板突出	1 (<1%)	0
腰部脊柱管狭窄症	0	1 (<1%)
筋緊張	0	1 (<1%)

n (%)
事象名: MedDRA/J Ver.14.1
評価期間：治療期間
Source: HZC113109 CSR Table 8.03
Population: Intent-to-Treat

表HZC113109-1 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 250/50 BD群 (N=259)	FF/VI 100/25 OD群 (N=260)
筋攣縮	1 (<1%)	0
筋骨格系胸痛	0	1 (<1%)
筋肉痛	0	1 (<1%)
頚部痛	1 (<1%)	0
脊柱管狭窄症	0	1 (<1%)
滑液嚢腫	0	1 (<1%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	13 (5%)	11 (4%)
咳嗽	2 (<1%)	4 (2%)
口腔咽頭痛	2 (<1%)	3 (1%)
呼吸困難	2 (<1%)	2 (<1%)
慢性閉塞性肺疾患	3 (1%)	0
咽頭紅斑	1 (<1%)	1 (<1%)
急性呼吸不全	0	1 (<1%)
発声障害	1 (<1%)	0
鼻出血	1 (<1%)	0
鼻閉塞	1 (<1%)	0
肺塞栓症	0	1 (<1%)
鼻漏	1 (<1%)	0
副鼻腔うっ血	1 (<1%)	0
睡眠時無呼吸症候群	0	1 (<1%)
咽喉絞扼感	0	1 (<1%)

n (%)
事象名: MedDRA/J Ver.14.1
評価期間：治療期間
Source: HZC113109 CSR Table 8.03
Population: Intent-to-Treat

[redacted]

表HZC113109-1 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 250/50 BD群 (N=259)	FF/VI 100/25 OD群 (N=260)
扁桃肥大	0	1 (<1%)
扁桃潰瘍	0	1 (<1%)
上気道うっ血	1 (<1%)	0
胃腸障害	11 (4%)	11 (4%)
下痢	1 (<1%)	3 (1%)
歯痛	3 (1%)	1 (<1%)
上腹部痛	1 (<1%)	2 (<1%)
腹痛	1 (<1%)	0
腹部圧痛	1 (<1%)	0
便秘	1 (<1%)	0
口内乾燥	0	1 (<1%)
消化不良	1 (<1%)	0
嚥下障害	1 (<1%)	0
鼓腸	0	1 (<1%)
歯肉痛	0	1 (<1%)
痔核	0	1 (<1%)
口唇乾燥	0	1 (<1%)
悪心	1 (<1%)	0
嚥下痛	0	1 (<1%)
嘔吐	0	1 (<1%)
一般・全身障害および投与部位の状態	5 (2%)	7 (3%)

n (%)
事象名: MedDRA/J Ver.14.1
評価期間：治療期間
Source: HZC113109 CSR Table 8.03
Population: Intent-to-Treat

[redacted]

表HZC113109-1 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 250/50 BD群 (N=259)	FF/VI 100/25 OD群 (N=260)
発熱	2 (<1%)	4 (2%)
疲労	3 (1%)	0
胸痛	0	2 (<1%)
腋窩痛	1 (<1%)	0
末梢性浮腫	0	1 (<1%)
心臓障害	6 (2%)	4 (2%)
心房細動	1 (<1%)	1 (<1%)
動悸	0	2 (<1%)
不整脈	1 (<1%)	0
心不全	1 (<1%)	0
うっ血性心不全	1 (<1%)	0
心肺停止	1 (<1%)	0
心血管障害	0	1 (<1%)
僧帽弁狭窄症	1 (<1%)	0
洞性頻脈	1 (<1%)	0
傷害、中毒および処置合併症	4 (2%)	6 (2%)
挫傷	0	3 (1%)
転倒	0	3 (1%)
四肢損傷	1 (<1%)	1 (<1%)
角膜擦過傷	0	1 (<1%)
靭帯損傷	1 (<1%)	0

n (%)
事象名: MedDRA/J Ver.14.1
評価期間：治療期間
Source: HZC113109 CSR Table 8.03
Population: Intent-to-Treat

[redacted]

表HZC113109-1 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 250/50 BD群 (N=259)	FF/VI 100/25 OD群 (N=260)
靭帯捻挫	1 (<1%)	0
肋骨骨折	1 (<1%)	0
上肢骨折	0	1 (<1%)
代謝および栄養障害	3 (1%)	3 (1%)
高血糖	1 (<1%)	1 (<1%)
脱水	1 (<1%)	0
痛風	1 (<1%)	0
高カリウム血症	0	1 (<1%)
低カリウム血症	0	1 (<1%)
皮膚および皮下組織障害	2 (<1%)	4 (2%)
発疹	1 (<1%)	2 (<1%)
湿疹	0	1 (<1%)
そう痒症	0	1 (<1%)
そう痒性皮疹	1 (<1%)	0
血管障害	4 (2%)	2 (<1%)
高血圧	3 (1%)	0
深部静脈血栓症	0	1 (<1%)
血腫	0	1 (<1%)
低血圧	1 (<1%)	0
静脈血栓症	0	1 (<1%)
眼障害	3 (1%)	1 (<1%)

n (%)
事象名: MedDRA/J Ver.14.1
評価期間：治療期間
Source: HZC113109 CSR Table 8.03
Population: Intent-to-Treat

[redacted]

表HZC113109-1 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 250/50 BD群 (N=259)	FF/VI 100/25 OD群 (N=260)
結膜炎	2 (<1%)	1 (<1%)
視力障害	1 (<1%)	0
臨床検査	3 (1%)	1 (<1%)
血圧上昇	1 (<1%)	1 (<1%)
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	1 (<1%)	0
体重増加	1 (<1%)	0
精神障害	1 (<1%)	2 (<1%)
不安	1 (<1%)	0
うつ病	0	1 (<1%)
ストレス	0	1 (<1%)
血液およびリンパ系障害	1 (<1%)	1 (<1%)
血小板減少症	1 (<1%)	1 (<1%)
貧血	1 (<1%)	0
耳および迷路障害	0	2 (<1%)
耳不快感	0	1 (<1%)
耳の障害	0	1 (<1%)
肝胆道系障害	0	1 (<1%)
胆嚢炎	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%)
扁平上皮癌	0	1 (<1%)

n (%)
事象名: MedDRA/J Ver.14.1
評価期間：治療期間
Source: HZC113109 CSR Table 8.03
Population: Intent-to-Treat

[redacted]

表HZC113109-1 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 250/50 BD群 (N=259)	FF/VI 100/25 OD群 (N=260)
生殖系および乳房障害	1 (<1%)	0
閉経後出血	1 (<1%)	0

n (%)
事象名: MedDRA/J Ver.14.1
評価期間：治療期間
Source: HZC113109 CSR Table 8.03
Population: Intent-to-Treat

[redacted]

表HZC113109-2 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 250/50 BD群 (N=259)	FF/VI 100/25 OD群 (N=260)
有害事象発現例数	11 (4%)	7 (3%)
感染症および寄生虫症	7 (3%)	2 (<1%)
口腔カンジダ症	3 (1%)	1 (<1%)
鼻咽頭炎	2 (<1%)	0
中咽頭カンジダ症	2 (<1%)	0
膿疱性皮疹	0	1 (<1%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (<1%)	3 (1%)
咽頭紅斑	1 (<1%)	1 (<1%)
口腔咽頭痛	1 (<1%)	0
肺塞栓症	0	1 (<1%)
咽喉絞扼感	0	1 (<1%)
扁桃肥大	0	1 (<1%)
心臓障害	1 (<1%)	1 (<1%)
心房細動	1 (<1%)	0
動悸	0	1 (<1%)
代謝および栄養障害	1 (<1%)	1 (<1%)
高血糖	1 (<1%)	1 (<1%)
筋骨格系および結合組織障害	1 (<1%)	1 (<1%)
筋攣縮	1 (<1%)	0
筋肉痛	0	1 (<1%)
神経系障害	1 (<1%)	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: HZC113109 CSR Table 8.05
Population: Intent-to-Treat

[redacted]

表HZC113109-2 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 250/50 BD群 (N=259)	FF/VI 100/25 OD群 (N=260)
頭痛	1 (<1%)	0
振戦	0	1 (<1%)
一般・全身障害および投与部位の状態	0	1 (<1%)
発熱	0	1 (<1%)
臨床検査	0	1 (<1%)
血圧上昇	0	1 (<1%)
皮膚および皮下組織障害	1 (<1%)	0
発疹	1 (<1%)	0

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: HZC113109 CSR Table 8.05
Population: Intent-to-Treat
[redacted]

HZC112352試験

HZC112352 試験

治験の標題：

慢性閉塞性肺疾患（COPD）患者を対象とした 1 日 1 回投与の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（FF/VI）100/25 μg 吸入用散剤と 1 日 2 回投与の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 吸入用散剤の 24 時間肺機能プロファイルを評価する 12 週間の比較試験

治験責任医師：

多施設共同試験

実施医療機関：

5 ヵ国（ウクライナ、南アフリカ、スペイン、イタリアおよび米国）の計 48 施設で被験者を無作為化した。

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 3 月 18 日から 2012 年 1 月 26 日

開発のフェーズ：

後期第Ⅲ相

目的：

本治験の主要目的は、12 週間の治療期間を通じて COPD 患者を対象に 1 日 1 回投与の FF/VI 100/25 μg と 1 日 2 回投与の FP/SALM 250/50 μg による 24 時間のスパイロメトリーへの効果［1 秒量（FEV_1）］を比較し評価することであった。

治験方法：

本治験は、多施設共同、無作為化（1：1）、層別化（サルブタモールによる可逆性）、二重盲検、ダブルダミー、12 週間の並行群間比較試験で、COPD 患者を対象とした 1 日 1 回朝投与の FF/VI 100/25 μg 吸入用散剤と 1 日 2 回投与の FP/SALM 250/50 μg 吸入用散剤の肺機能に対する効果を評価した。

本治験のデザインを図 1 に示す。

Visit 1［スクリーニング時（前観察期間開始日）］に選択基準をすべて満たし、除外基準のいずれにも該当しないことが確認された被験者を対象に、サルブタモールの使用に関するベースラインの評価を行い、治験薬の投与および手順の遵守状況、患者日記の記入ならびに病状の安定性を評価するため、2 週間の単盲検（プラセボ）の前観察期間を開始した。前観察期間および治療期間の COPD の症状緩和のために、短時間作用性 β_2 刺激薬（SABA）であ

るサルブタモールを各被験者に初回交付した。被験者のサルブタモール使用状況を各来院時に評価し、必要に応じて追加交付した。Visit 1（スクリーニング時）から一定用量で使用し、治験期間においても一定用量で使用することを条件に、被験者には臭化イプラトロピウムの単独投与が認められた。ただし、臭化イプラトロピウムの使用は、各来院前 4 時間および来院中は控えなければならなかった。

前観察期間終了時に、被験者は Visit 2（無作為化来院）のために来院し、無作為化の基準をすべて満たした被験者は、二重盲検下で無作為化され、12 週間の治療期間を開始した。無作為割付けの層別化は、被験者のサルブタモールによる可逆性（可逆性がある、可逆性がない）にもとづき、実施した。

治療期間終了時（Visit 5）に、被験者は、治験責任医師の処方に基づく従来の COPD 治療を再開した。

最終来院（Visit 5 または早期中止来院）の約 7 日後に後観察として電話連絡を行った。各被験者の全体の治験期間（スクリーニングから後観察まで）は約 15 週間であった。

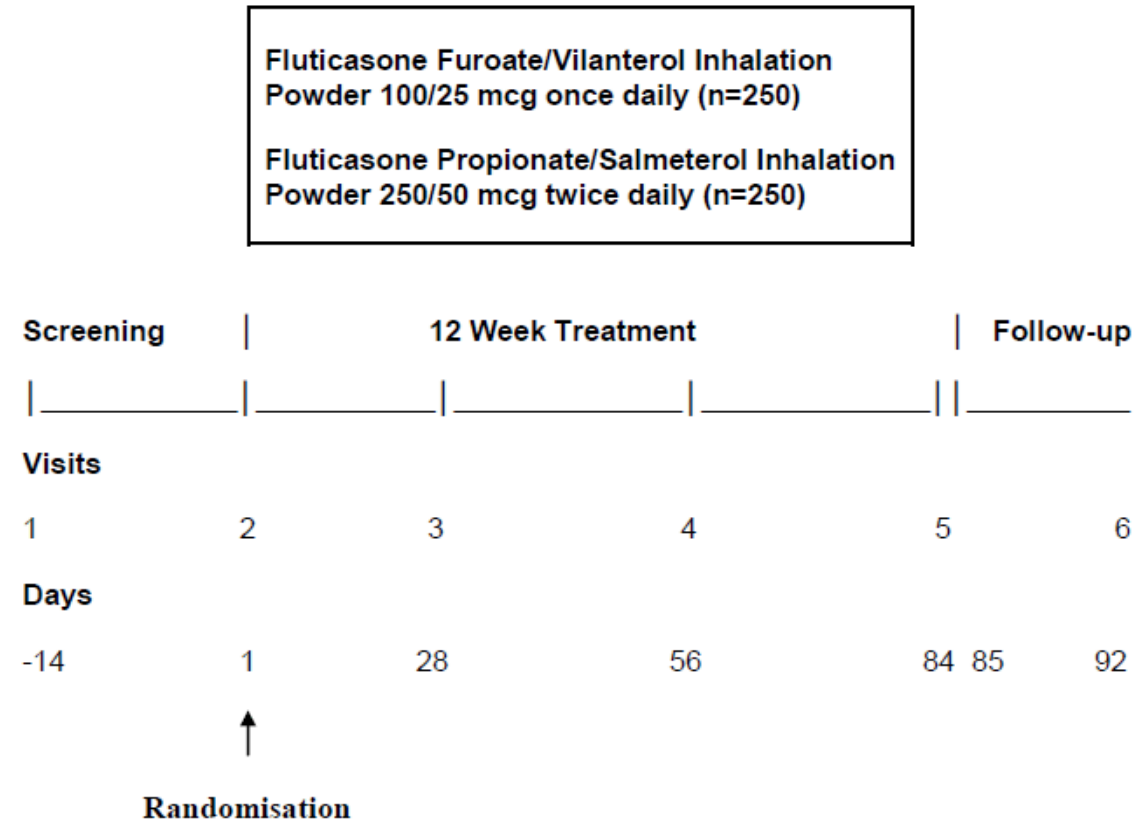


図 1　治験のデザイン

診断およびおもな選択／除外基準：

＜選択基準＞

- スクリーニング時に米国胸部学会／欧州呼吸器学会の診断基準に従って COPD と確定診断されている 40 歳以上の男性または女性患者

- スクリーニング時に喫煙者または喫煙歴が 10 pack-years 以上の患者
- Visit 1（スクリーニング時）においてサルブタモール投与後の 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投与後の FEV_1 が米国健康栄養試験調査（NHANES）Ⅲの参照式を用いて算出した予測値の 70%以下の患者

＜除外基準＞

- 現在喘息と診断されている患者（喘息の既往歴を有する患者であっても、現在 COPD と診断されている場合は組入れ可能とした）
- COPD、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他の活動性肺疾患の原因として α1 アンチトリプシン欠乏症を有する患者
- Visit 1（スクリーニング時）前の 12 ヵ月以内に肺容量減少術を受けた患者
- 胸部 X 線［またはコンピュータ断層撮影（CT スキャン）］により、COPD によるものと判断されない臨床的に重要な異常が認められた患者。Visit 1（スクリーニング時）前の 6 ヵ月以内の胸部 X 線または CT スキャンが入手可能でなかった場合は、Visit 1 で胸部 X 線撮影を行った。ドイツの実施医療機関では、Visit 1 前の 6 ヵ月以内の胸部 X 線（または CT スキャン）が入手可能でなかった場合は、治験の組入れ対象としなかった。
- Visit 1（スクリーニング時）前の 12 週間以内にコントロール不良の COPD により入院した患者
- Visit 1（スクリーニング時）前の 6 週間以内にコントロール不良の COPD を発現した患者。コントロール不良の COPD とは、患者がステロイド薬または抗生物質により管理したもしくは医師の処方による治療を要した COPD の急性増悪と定義した。
- Visit 1（スクリーニング時）前の 6 週間以内に抗生物質の使用を必要とする下気道感染を発現した患者
- 心血管系疾患［植込み型心臓除細動器またはペースメーカーにより 60 拍動数／分（bpm）超を要する］、高血圧、神経系疾患、精神疾患、腎疾患、肝疾患、免疫系疾患、内分泌系疾患（管理されていない糖尿病または甲状腺疾患を含む）、消化性潰瘍または血液学的異常などの管理されていないまたは臨床的に重要な疾患の現病歴または既往歴を有する患者。重要とは、治験参加中に患者の安全を危険に曝される可能性があると治験責任医師が判断した疾患、あるいは治験中にその疾患／症状が悪化した場合に有効性または安全性解析に影響を及ぼす可能性がある疾患と定義した。
- 少なくとも 5 年間完全寛解になっていない癌を有する患者。子宮頚部上皮内癌、扁平上皮癌および皮膚基底細胞癌については、診断後 5 年以内に治癒した場合は、除外対象としなかった。
- 治験対象の薬物（例：β 刺激薬、ステロイド薬）または吸入用散剤の成分（例：乳糖、ステアリン酸マグネシウム）に対し過敏症の既往を有する患者。治験責任医師が治験参加を禁忌と判断する重度の乳蛋白アレルギーの既往を有する患者
- 過去 2 年以内にアルコールまたは薬物乱用の既往または疑いのある患者

- 各来院時のスパイロメトリー検査前の 4 時間に、サルブタモールおよび／またはイプラトロピウムの使用を医療上控えることができない患者
- Visit 1（スクリーニング時）前の規定された期間または治験期間中に、治験実施計画書で規定した薬剤を使用した患者
- 1 日 12 時間を超える長期酸素療法（LTOT）または夜間酸素療法を受けている患者。必要に応じた酸素の使用（1 日 12 時間以下）については、除外対象としなかった。
- Visit 1（スクリーニング時）前の 4 週間以内に呼吸リハビリテーションプログラム（PRP）の急性期に参加したまたは治験期間中に PRP の急性期を開始する予定がある患者。PRP 維持期の患者については、除外対象としなかった。

＜無作為割付け時の除外基準＞
- 前観察期間中に COPD 増悪または下気道感染が認められた患者
- スクリーニングにみられた臨床的に重要な臨床検査値異常が再検査においてもみられた患者
- Visit 1（スクリーニング時）の 12 誘導 ECG で臨床的に問題のある異常がみられた患者
- 試験を適切に遵守できない患者。適切な遵守とは、患者日記の記入完了（直前の連続する 7 日間のうち 4 日間以上ですべての項目について記入完了）、前観察期間中に 80%以上の服薬遵守、抗 COPD 療法の中止および規定の来院と定義した。

治療および投与：

被験者は、前観察期間中に単盲検で、ディスカス™および新規吸入用散剤（NDPI）によりプラセボが投与された。被験者は、朝にディスカスおよび NDPI により 1 吸入、夜にディスカスにより 1 吸入するよう指導された。

2 週間の前観察期間後の Visit 2（無作為化来院）に、適格な被験者は以下のいずれかに 1 : 1 の割合で無作為割付けされ、ディスカスおよび NDPI により 12 週間各朝晩に吸入剤が投与された。
- FF/VI 100/25 μg 吸入用散剤、1 日 1 回（FF/VI 100/25 μg OD 群）
- FP/SALM 250/50 μg 吸入用散剤、1 日 2 回（FP/SALM 250/50 μg BD 群）

本治験に使用した治験薬を表 1 に示す。

表 1　治験薬の一覧

治験薬	バッチ番号
FF/VI 吸入用散剤 100/25 μg	R477472, R492328
FF/VI 吸入用散剤 100/25 μg に対するプラセボ	R468566, R522307
FP/SALM 吸入用散剤 250/50 μg	R492024, R539545
FP/SALM 吸入用散剤 250/50 μg に対するプラセボ	R455810

評価基準：

＜有効性＞

主要評価項目

- 12 週間の治療終了時である投与 84 日目（Visit 5）の 24 時間連続 FEV_1 加重平均値のトラフ値のベースラインからの変化量［加重平均値は、投与 84 日目（Visit 5）における投与前の FEV_1 および投与後 5、15、30 分および投与後 60 分ならびに投与後 2、4、6、8、12、13、14、16、20 時間および投与後 24 時間の FEV_1 測定値から算出した。ベースラインの FEV_1 トラフ値は、投与 1 日目（Visit 2）の投与前 30 分および投与前 5 分の 2 回の測定値の平均とした。］

副次評価項目

- 投与 1 日目（Visit 2）における効果発現までの時間（FEV_1 値がベースラインから 100 mL 以上増加するまでの時間）

その他の有効性評価項目

- 12 週間の治療終了時である投与 84 日目（Visit 5）の投与前最大吸気量（IC）のベースラインからの変化量
- 12 週間の治療終了時である投与 84 日目（Visit 5）の投与前 FVC のベースラインからの変化量
- サルブタモールの使用回数
- サルブタモール救済薬未使用期間

＜安全性＞

- 12 週間の治療期間における有害事象の発現頻度
- 12 週間の治療期間における重篤な有害事象の発現頻度
- 12 週間の治療期間における肺炎の発現頻度
- Visit 2 および Visit 5 における脈拍数
- Visit 1 および治療期間終了時（Visit 5 または早期中止来院時）における血液学的検査値および血液生化学検査値
- 12 週間の治療期間における COPD 増悪
- 投与 84 日目（Visit 5）における尿中コルチゾール排泄量のベースラインからの変化量

統計手法：

＜被験者数と設定根拠＞

24 時間連続 FEV_1 加重平均値の FF/VI と FP/SALM の差を 60 mL、標準偏差（SD）を 190 mL と仮定し、両側有意水準 5%、検出力 90%で検出するために必要は被験者数は各群 212 例であった。無作為割付け後の脱落率を 15%と仮定すると、各群に 250 例を割り付けることとした。被験者数の算出における予測ばらつきは、FP/SALM および FF/VI の過去試験データに基づいた。

＜解析対象集団＞
全被験者集団：本治験のためにスクリーニングされ、試験データベース入力されたすべての被験者を全被験者集団とした。
Modified Intent-to-Treat 集団（Modified ITT）：投与群に無作為化割り付けされ、治験薬が 1 回以上投与されたすべての被験者を ITT とした。ITT は、有効性および安全性の主解析対象集団であった。無作為割付けと実際の治療が異なった場合に、実際の治療に基づく集団の解析として Modified ITT を用いることとした。
治験実施計画書に適合した集団（PP）：ITT のうち、有効性評価に影響を及ぼすと考えられる治験実施計画書からの逸脱がなかったすべての被験者を PP とした。
尿コルチゾール集団（UC）：その尿検体が結果解釈に影響を及ぼす交絡因子を有さない被験者を UC とした。UC は、尿中コルチゾール解析の主解析対象集団であった。

適合性に関する監査から不備があることが判明した No.040688 の治験責任医師が組み入れられた被験者を除外した感度分析を実施した。

＜有効性＞
有効性の主要評価項目は、ITT における投与 84 日目の 24 時間連続 FEV_1 加重平均値のトラフ値のベースラインからの変化量であった。主要評価項目の主要な投与群の比較は一つであったため、多重性の調整は実施しなかった。主解析には共分散分析（ANCOVA）モデルを用いた。共変量には、ベースラインの FEV_1 値、可逆性、スクリーニング時の喫煙状況、国および治療を含めた。各群のベースラインからの差の最小二乗平均値を標準誤差と共に示した。また、投与群間の差の推定値を 95%信頼区間および p 値と共に示した。
副次評価項目の投与 1 日目（投与後 0～4 時間）における FEV_1 値がベースラインから 100 mL 以上増加するまでの時間は、可逆性による層別の下、ログランク検定を用いて解析した。

＜安全性＞
有害事象は MedDRA バージョン 14.1 を用いて器官別大分類および基本語に読み替え、要約した。
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の最大値を、有効性の評価項目と同様に解析した。さらに、24 時間尿中コルチゾール排泄量を対数変換し、UC 集団を対象に主解析のモデルと同じ共変量を用いた ANCOVA モデルを用いて、解析した。安全性評価項目について、その他の統計的仮説検定は行わなかった。

結果：
被験者の内訳：
スクリーニングおよび前観察期間を終了した 511 例を無作為に割り付け、治療期間に少なくとも 1 回は二重盲検下の治験薬を投与した（ITT）（表 2）。

各投与群の大多数の被験者（FF/VI 100/25 μg OD 群および FP/SALM 250/50 μg BD 群のいずれでも 90%超）は治験を完了し、各予定来院時の来院率は高かった（Visit 1～5 について両投与群で 90%超）。治験を中止した被験者の割合は両投与群で同様であった（FF/VI 100/25 μg BD 群で 8%、FP/SALM 250/50 μg BD 群で 6%）。

もっとも多かったおもな中止理由は、同意撤回［FF/VI 100/25 μg OD 群で 4 例（2%）および FP/SALM 250/50 μg BD 群で 5 例（2%）］、効果不十分［FF/VI 100/25 μg OD 群で 6 例（2%）および FP/SALM 250/50 μg BD 群で 2 例（1%未満）］および治験実施計画書からの逸脱［FF/VI 100/25 μg OD 群および FP/SALM 250/50 μg BD 群で各 4 例（2%）］であった。

表 2　被験者の内訳（ITT）

	FF/VI 100/25 OD 群 (N=259)	FP/SALM 250/50 BD 群 (N=252)	計 (N=511)
被験者の状態			
治験を完了した被験者 [1]	239 (92)	237 (94)	476 (93)
治験を中止した被験者	20 (8)	15 (6)	35 (7)
おもな中止理由			
同意撤回	4 (2)	5 (2)	9 (2)
効果不十分	6 (2)	2 (<1)	8 (2)
治験実施計画書からの逸脱	4 (2)	4 (2)	8 (2)
有害事象	5 (2)	1(<1)	6 (1)
治験責任医師の判断	1 (<1)	2 (<1)	3 (<1)
追跡不能	0	1 (<1)	1 (<1)

n (%)

1.　試験記録に基づく。電話連絡による後観察を含めて、すべての評価および手順を完了したと判断された。

Source: HZC112352 CSR Table 6.03

解析対象集団：

本治験における各解析対象集団の内訳を表 3 に示す。

表 3　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 250/50 BD 群	計
スクリーニング時の被験者	―	―	739
スクリーニング脱落	―	―	228
無作為化された被験者	259	252	511
ITT	259 (100)	252 (100)	511 (100)
PP	239 (92)	239 (95)	478 (94)
尿中コルチゾール評価可能な実施医療機関で組み入れられた被験者 [1]	144	143	287
UC	101 (70)	102 (71)	203 (71)

n (%)

1.　尿中コルチゾールの評価は、米国、スペインおよびイタリアの実施医療機関のみで実施した。UC の被験者の割合は、これら 3 ヵ国で組み入れられた被験者数から算出した。

Source: HZC112352 CSR Table 6.01

人口統計学的および他の基準値の特性：

ITT における人口統計学的特性を表 4 に示す。

ITT 集団内の被験者の大多数は白人（94%）および男性（68%）であった。平均年齢は約 62 歳であった。平均ボディマス指数（体格指数）が 27.5 kg/m^2 であったことから、被験者は過体重であることが示された。

表 4　人口統計学的特性（ITT）

	FF/VI 100/25 OD 群 (N=259)	FP/SALM 250/50 BD 群 (N=252)	計 (N=511)
年齢 (歳)			
平均値 (SD)	61.6 (9.59)	61.7 (9.05)	61.6 (9.32)
中央値	62.0	62.0	62.0
最小値－最大値	41－87	42－82	41－87
性別, n (%)			
女性	78 (30)	85 (34)	163 (32)
男性	181 (70)	167 (66)	348 (68)
人種, n (%)			
白人-白人／白色人種／ヨーロッパ系統 [1]	242 (93)	238 (94)	480 (94)
アフリカ系アメリカ人／アフリカ系統	17 (7)	14 (6)	31 (6)
民族, n (%)			
ヒスパニック／ラテン系	2 (<1)	1 (<1)	3 (<1)
非ヒスパニック／ラテン系	257 (>99)	251 (>99)	508 (>99)
BMI (kg/m^2)			
平均値 (SD)	27.6 (6.09)	27.3 (5.43)	27.5 (5.77)
中央値	26.7	26.8	26.8
最小値－最大値	15－64	16－43	15－64

1.　白人-アラブ／北アフリカ系統の 1 例を含む。

SD：標準偏差
Source: HZC112352 CSR Table 6.08, Table 6.09

COPD の罹患期間は、大多数の被験者（64%）において 10 年未満であった。

スクリーニング時における喫煙数は 1 日あたり平均 23.8 本で、平均喫煙年数は 35.4 年、pack-years の平均値は 42.4 であった。被験者の喫煙歴は両投与群で同様であった。
現在の喫煙者の割合は、同様であった（FF/VI 100/25 µg BD 群で 47%および FP/SALM 250/50 µg BD 群で 52%）。

スクリーニング時において、気管支拡張剤投与後の平均 FEV_1、気管支拡張剤投与後の FEV_1 の予測値に対する割合の平均および平均 FEV_1/FVC 比により、ITT 集団全体で中等度から非常に重度の肺機能障害が認められた。
スクリーニング時における気管支拡張剤投与後の肺機能データは両投与群で同様であった。スクリーニング時の気管支拡張剤投与後の肺機能の平均値は、ベースラインの気管支拡張剤投与前の肺機能の平均値より高かったものの、ベースラインにおける気管支拡張剤投与前の肺機能データは両投与群で同様であった。

66%の被験者で、COPD 治療薬を使用し、スクリーニング時の 3 ヵ月以内に使用した。もっとも多く使用された COPD 治療薬はサルブタモール（43%）であり、各来院時のスパイロ

メトリー検査前の 4 時間以内は投与しないことを条件に、治験期間前および治験期間を通じて使用が認められていた。その他に多く使用された COPD 治療薬は、チオトロピウム臭化物（15%）、イプラトロピウム臭化物（10%）、フルチカゾンプロピオン酸エステル（7%）およびサルメテロールキシナホ酸塩（6%）であった。

有効性の結果：

＜主要評価項目＞

- 投与 84 日目の 24 時間 FEV_1 加重平均値のトラフ値のベースラインからの変化量

投与 84 日目の 24 時間 FEV_1 加重平均値における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 142 mL、FP/SALM 250/50 µgBD 群で 114 mL であった。投与 84 日目の 24 時間 FEV_1 加重平均値に、FF/VI 100/25 µg OD 群および FP/SALM 250/50 µg BD 群間で、統計学的に有意な改善はみられなかった（p=0.267）（表 5）。

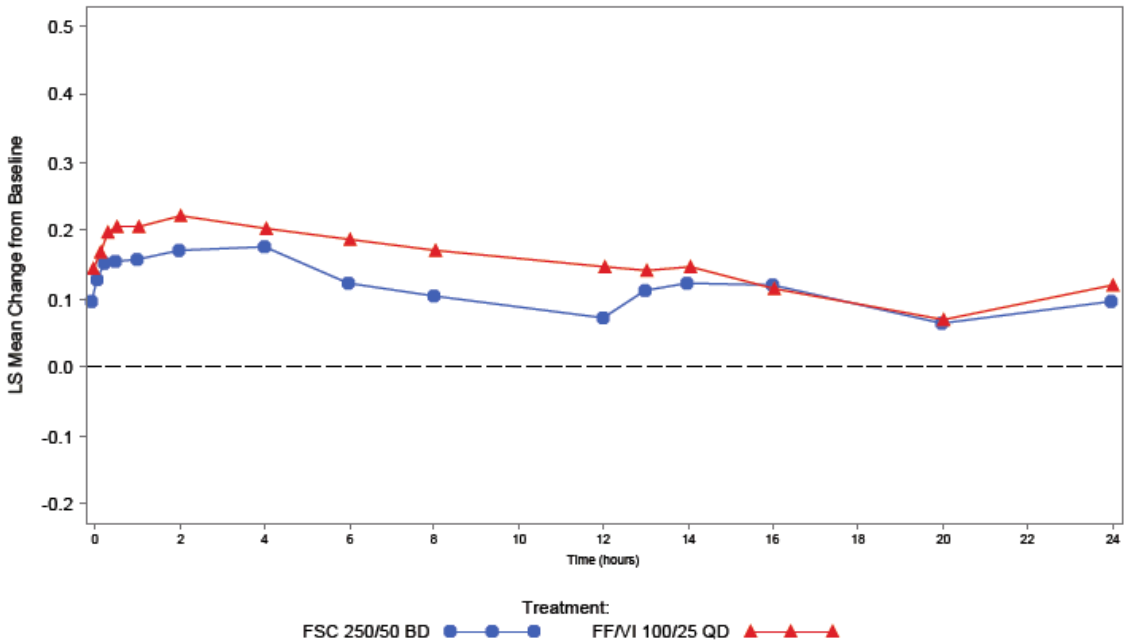
表 5　投与 84 日目における 0～24 時間 FEV1 加重平均値（L）の統計解析（ITT）

	FF/VI 100/25 OD 群 (N=259)	FP/SALM 250/50 BD 群 (N=252)
投与 84 日目の投与後 0～24 時間		
n	219	217
最小二乗平均値 (SE)	1.475 (0.0182)	1.447 (0.0183)
変化量の最小二乗平均値 (SE)	0.142 (0.0182)	0.114 (0.0183)
投与群の差		
変化量の最小二乗平均値	0.029	
95% CI	-0.022, 0.080	
p 値	0.267	

SE：標準誤差
CI：信頼区間
Source: HZC112352 CSR Table 7.02

No.040688 の治験責任医師が組み入れた被験者を除外した集団における結果は、ITT での解析結果と同様の結果であった。

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経時的に検討したところ、投与 16 時間後まで FP/SALM 250/50 µg BD 群より FF/VI 100/25 µg OD 群で大きかった。投与 30 分後ならびに 6、8 および 12 時間後で名目上の統計学的な差が認められたが、他の時点では認められなかった。投与 16 時間後以降、ベースラインからの変化量はいずれの投与群においても同様であった（図 2）。



Source: HZC112352 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＞

- 投与 1 日目における効果発現までの時間

投与 5 分後から 4 時間後までにベースライン FEV_1 から 100 mL 以上増加した被験者の割合は、FF/VI 100/25 µg OD 群で 76%、FP/SALM 250/50 µg BD 群で 77%であった。

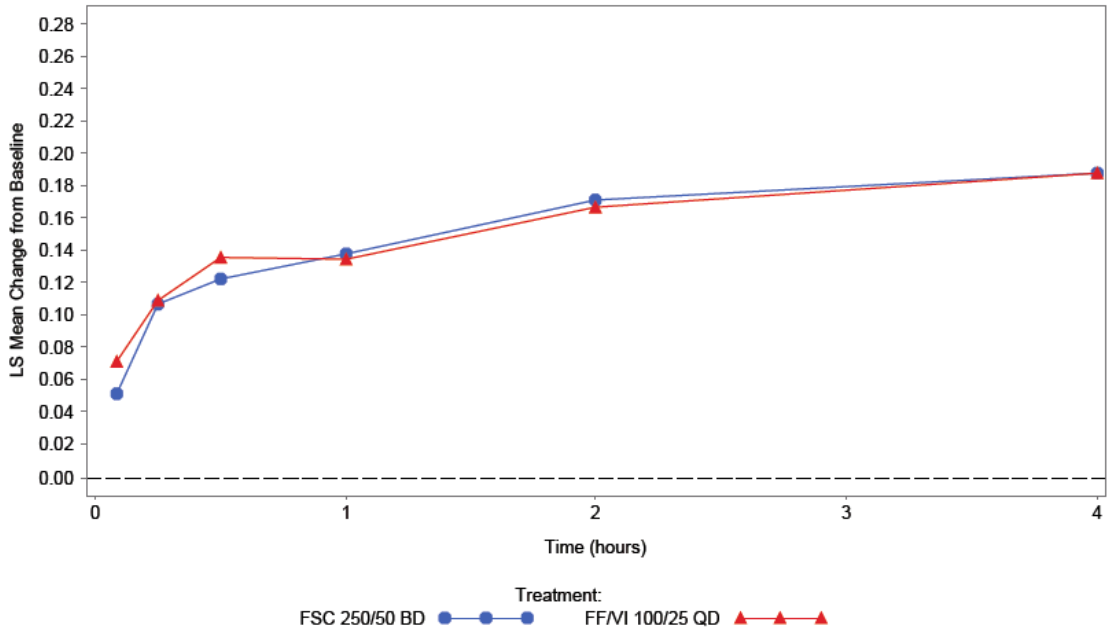
効果発現までの時間の中央値は、FF/VI 100/25 µg OD 群および FP/SALM 250/50 µg BD 群でそれぞれ投与 16 分後および 30 分後であった（表 6）。この投与群間の差は統計学的に有意ではなかった（p=0.526）。

表 6　投与 1 日目（投与後 0～4 時間）の FEV1 がベースラインから 100 mL 以上増加するまでの時間に関するログランク解析（ITT）

	FF/VI 100/25 OD 群 (N=259)	FP/SALM 250/50 BD 群 (N=252)
n	258	251
効果発現までの時間の中央値（分）	16	30
投与群間の差，p 値	0.526	

Source: HZC112352 CSR Table 7.08

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経時的に検討したところ、いずれの群においても同様のプロファイルが認められた（図 3）。FF/VI 100/25 µg OD 群および FP/SALM 250/50 µg BD 群の間の統計学的な差は、投与 1 日目のいずれの時点においても認められなかった。



Source: HZC112352 CSR Figure 7.04

図 3　投与 1 日目の FEV1（L）のベースラインからの変化量の最小二乗平均値（ITT）

＜その他の評価項目＞

- サルブタモールの使用回数

ベースラインにおいて、救済薬であるサルブタモールの 24 時間以内の平均使用回数は、いずれの投与群においても同様であった（FF/VI 100/25 µg OD 群で 1.62、FP/SALM 250/50 µg BD 群で 1.72）。

救済薬であるサルブタモールの平均使用回数に関する解析では、各投与群の間に統計学的な差は認められなかった（p=0.235）。

- サルブタモール救済薬未使用期間

投与 1 週目における 24 時間救済薬未使用期間の割合はいずれの投与群においても同様であった（FF/VI 100/25 µg OD 群で 57.0%、FP/SALM 250/50 µg BD 群で 49.3%）。12 週間の治療期間を通じて、24 時間救済薬未使用期間の割合はいずれの投与群においても変わらなかった（FF/VI 100/25 µg OD 群で 58.8%、FP/SALM 250/50 µg BD 群で 51.0%）。

- 投与 84 日目の投与前 IC のベースラインからの変化量

ベースラインの投与前平均値は、いずれの投与群においても同様であった（FF/VI 100/25 µg OD 群で 1.943 L、FP/SALM 250/50 µg BD 群で 1.946 L）。治療期間を通じて、投与前 IC の変化は両投与群で同様であった。投与 12 週目（投与 84 日目）のベースラインからの平均変化量は、FF/VI 100/25 µg OD 群で 108 mL、FP/SALM 250/50 µg BD 群で 74 mL であった。

投与 84 日目における投与前 IC について、FF/VI 100/25 µg OD 群と FP/SALM 250/50 µg BD 群の間に統計学的な改善は認められなかった（p=0.339）。

IC の予測値に対する割合の投与前平均値は、投与 1 日目（FF/VI 100/25 µg OD 群で 67.9%、FP/SALM 250/50 µg BD 群で 69.4%）および投与 84 日目（同 71.7%および 72.4%）において、両投与群で同様であった。

投与 84 日目において、FF/VI 100/25 µg OD 群と FP/SALM 250/50 µg BD 群を比較したところ、IC の予測値に対する割合に統計学的な改善は認められなかった（p=0.729）。

- 投与 84 日目の投与前 FVC のベースラインからの変化量

投与 84 日目における 24 時間 FVC 加重平均値は、両投与群において同様であった（FF/VI 100/25 µg OD 群で 2.801 L、FP/SALM 250/50 µg BD 群で 2.769 L）。

投与 84 日目における 24 時間 FVC 加重平均値の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 群と FP/SALM 250/50 µg BD 群のいずれにおいても 45 mL であった。

投与 1 日目（投与後 4 時間まで測定）および投与 84 日目（投与後 24 時間まで測定）の FVC の経時的変化は、投与 84 日目の投与 12 時間に名目上の統計学的な差が認められた（最小二乗平均の差 82 mL、p=0.033）ことを除き、投与群間に統計学的に有意な差は認められなかった。

安全性の結果：

曝露状況

曝露期間の平均値は、FF/VI 100/25 µg OD 群および FP/SALM 250/50 µg BD 群においてそれぞれ 81.6 日間および 82.6 日間であった。曝露期間の中央値は、FF/VI 100/25 µg OD 群および FP/SALM 250/50 µg BD 群においてそれぞれ 85.0 日間および 84.0 日間であった。

有害事象

ITT 集団の有害事象の概略を表 7 に示す。治療期間中に有害事象を報告した被験者の発現頻度は、FF/VI 100/25 µg OD 群で 20%、FP/SALM 250/50 µg BD 群で 23%であった。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治療期間中の有害事象の発現頻度は、いずれの投与群においても同様であった（FF/VI 100/25 µg OD 群で 4%、FP/SALM 250/50 µg BD 群で 7%）。

治験中止に至った有害事象の発現頻度（FF/VI 100/25 µg OD 群で 2%、FP/SALM 250/50 µg BD 群で 1%未満）および治療期間中の重篤な有害事象の発現頻度（同 2%および 1%）はいずれも低く、両投与群で同様であった。

FF/VI 100/25 µg OD 群の 1 例（被験者識別コード 10345）が、治験期間中に死亡に至る有害事象を発現した。また、FF/VI 100/25 µg OD 群の 1 例（被験者識別コード 10336）が、治療期間中に治験薬と関連がある重篤な有害事象を発現した。

表 7　有害事象の概略（ITT）

	FF/VI 100/25 OD 群 (N=259)	FP/SALM 250/50 BD 群 (N=252)
投与期間中の有害事象		
有害事象	53 (20)	59 (23)
治験薬と関連がある有害事象 [1]	11 (4)	18 (7)
治験薬投与中止または治験中止に至った有害事象	5 (2)	1 (<1)
投与期間中の重篤な有害事象		
重篤な有害事象	5 (2)	3 (1)
治験薬と関連がある重篤な有害事象 [1]	1 (<1)	0
死亡に至る有害事象	1 (<1)	0

有害事象発現例数 (%)
1.　治験責任医師の判断
Source: HZC112352 CSR Table 8.03, Table 8.05, Table 8.06, Table 8.07, Listing 8.05, Listing 8.12

いずれかの投与群で 3%以上に発現した有害事象を表 8 に示す。また、すべての有害事象を表 HZC112352-1 に、治験薬と関連がある有害事象を表 HZC112352-2 に示す。

もっとも多く報告された有害事象は頭痛であり、両投与群の発現頻度は同様であった（FF/VI 100/25 μg OD 群で 5%、FP/SALM 250/50 μg BD 群で 4%）。治験期間中、いずれかの投与群で 2%以上の有害事象は、鼻咽頭炎、中咽頭カンジダ症、口腔カンジダ症、背部痛および筋痙縮であった。

器官別大分類別にもっとも多く報告された有害事象は、「感染症および寄生虫症」（FF/VI 100/25 μg OD 群で 8%、FP/SALM 250/50 μg BD 群で 12%）ならびに「神経系障害」（同 6%および 4%）であった。

表 8　いずれかの投与群で 3%以上の有害事象（ITT）

器官別大分類 基本語	FF/VI 100/25 OD 群 (N=259)	FP/SALM 250/50 BD 群 (N=252)
有害事象発現例数 (%)	53 (20)	59 (23)
感染症および寄生虫症	22 (8)	29 (12)
中咽頭カンジダ症	4 (2)	7 (3)
口腔カンジダ症	2 (<1)	7 (3)
神経系障害	15 (6)	10 (4)
頭痛	12 (5)	10 (4)

MedDRA/J Ver. 14.1
Source: HZC112352 CSR Table 8.03

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、両投与群において低く、同様であった（FF/VI 100/25 μg OD 群で 4%、FP/SALM 250/50 μg BD 群で 7%）。全投与群で 2 例以上に発現した治験薬と関連がある有害事象は、口腔カンジダ症、中咽頭カンジダ症、発声障害および頭痛であった。

死亡

本治験において1例が死亡した。77歳の白人女性の被験者識別コード10345（FF/VI 100/25 μg OD群）は、心不全、呼吸不全および心筋梗塞の重篤な有害事象により死亡した。当該被験者は、白内障の病歴を有していた。治験責任医師は、これらの事象は治験薬と関連はないと判断した。Visit 1（スクリーニング時）に実施した12誘導心電図について、独立した心臓病専門医の評価により、臨床的に重要でないR波増高不良が認められた。

重篤な有害事象

治療期間中のその他の重篤な有害事象を表9に示す。

治療期間中のその他の重篤な有害事象の発現頻度は、いずれの投与群においても低かった（FF/VI 100/25 μg OD群で2%、FP/SALM 250/50 μg BD群で1%）。

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、FF/VI 100/25 μg OD群の被験者識別コード10336に発現した慢性気管支炎のみであった。

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9　治療期間中のその他の重篤な有害事象（ITT）

器官別大分類 基本語	FF/VI 100/25 OD群 (N=259)	FP/SALM 250/50 BD群 (N=252)
有害事象発現例数 (%)	5 (2)	3 (1)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	4 (2)	1 (<1)
急性呼吸不全	1 (<1)	0
慢性気管支炎 [1]	1 (<1)	0
慢性閉塞性肺疾患	1 (<1)	0
呼吸不全	1 (<1)	0
肺塞栓症	0	1 (<1)
心臓障害	1 (<1)	0
心不全	1 (<1)	0
心筋梗塞	1 (<1)	0
感染症および寄生虫症	1 (<1)	0
感染性腱鞘炎	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）	1 (<1)	0
転移性肺腺癌	1 (<1)	0
傷害、中毒および処置合併症	0	2 (<1)
粉砕骨折	0	1 (<1)
手首関節骨折	0	1 (<1)

1.　慢性気管支炎のみが、治験責任医師により治験薬と関連があると判断された。

MedDRA/J Ver. 14.1
Source: HZC112352 CSR Table 8.07

治験薬の投与中止または治験中止に至った有害事象

治験薬投与中止または治験中止に至った有害事象を表10に示す。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低く、同様であった（FF/VI 100/25 μg OD群で2%、FP/SALM 250/50 μg BD群で1%未満）。器官別大分類別では「呼吸器、胸郭および

縦隔障害」において、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がもっとも高かった。

表 10　治験薬投与中止または治験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=259)	FP/SALM 250/50 BD 群 (N=252)
有害事象発現例数 (%)	5 (2)	1 (<1)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	4 (2)	1 (<1)
急性呼吸不全	1 (<1)	0
慢性気管支炎	1 (<1)	0
慢性閉塞性肺疾患	1 (<1)	0
肺障害	1 (<1)	0
呼吸不全	1 (<1)	0
肺塞栓症	0	1 (<1)
心臓障害	1 (<1)	0
心不全	1 (<1)	0
心筋梗塞	1 (<1)	0
感染症および寄生虫症	1 (<1)	0
肺炎	1 (<1)	0

MedDRA/J Ver. 14.1
Source: HZC112352 CSR Table 8.06

注目すべき有害事象

もっとも多く報告された注目すべき有害事象は、「局所ステロイド作用」であった。その他の注目すべき有害事象の発現頻度は低く、両投与群で同様であった。

肺炎

本治験において、肺炎の発現頻度は低かった［FF/VI 100/25 µg OD 群で 1%未満（2 例）、FP/SALM 250/50 µg BD 群で 0%］。肺炎の有害事象はいずれも重篤な有害事象の定義に該当せず、肺炎に関連した死亡はみられなかった。1 件の肺炎（被験者識別コード 10353）は、治験責任医師により治験薬と関連があると判断され、治験実施計画書に従い当該被験者は肺炎により治験を中止すべきであったが、中止しなかった。残りの 1 件の肺炎（被験者識別コード 6310）では、被験者は治験中止となり、治験責任医師により治験薬と関連はないと判断された。

FF/VI 100/25 µg OD 群の 2 例で胸部 X 線が実施され、被験者識別コード 10353 で両側性肺浸潤が、被験者識別コード 6310 で一側性肺浸潤が報告された。

COPD 増悪

COPD 増悪は、FF/VI 100/25 µg OD 群および FP/SALM 250/50 µg BD 群で、それぞれ 11 例および 4 例に認められた。いずれの投与群においても、COPD 増悪はすべて消失した。COPD 増悪に関連する死亡はなかった。治験期間中、FF/VI 100/25 µg OD 群の 3 例が COPD 増悪の結果入院したが、FP/SALM 250/50 µg BD 群では COPD 増悪により入院した被験者はいなかった。

口腔咽頭検査

合計 20 例で、口腔カンジダ症または中咽頭カンジダ症のいずれかの有害事象が治験期間中に報告された（FF/VI 100/25 µg OD 群で 6 例、FP/SALM 250/50 µg BD 群で 14 例）。これらの有害事象はすべて軽度または中等度であった。

臨床検査値

臨床検査値に臨床的に重要な変化は認められなかった。

尿中コルチゾール

UC において、ベースライン時の 24 時間尿中コルチゾール排泄量の幾何平均値は、FF/VI 100/25 µg OD 群で 60.103 nmol/24 hr、FP/SALM 250/50 µg BD 群で 57.019 nmol/24 hr であった。投与 12 週目における 24 時間尿中コルチゾール排泄量の幾何平均値は、FF/VI 100/25 µg OD 群でベースライン時と同様（61.196 nmol/24 hr）であり、FP/SALM 250/50 µg BD 群ではわずかに低かった（53.601 nmol/24 hr）。

ベースライン時との最小二乗幾何平均値の比率は、FF/VI 100/25 µg OD 群および FP/SALM 250/50 µg BD 群のいずれにおいても、1 に近かった（それぞれ 1.12 および 1.01）。

ベースライン時との最小二乗幾何平均値の比率の統計解析から、FF/VI 100/25 µg OD 群および FP/SALM 250/50 µg BD 群との比較において統計学的に有意な差は認められなかった。

脈拍数

Visit 2（無作為化）および Visit 5（投与 12 週目）における投与後 0～4 時間の脈拍数の加重平均値について、FF/VI 100/25 µg OD 群と FP/SALM 250/50 µg BD 群の群間差の最小二乗平均値に統計学的な差は認められなかった。

結論：

FF/VI 100/25 µg OD 群および FP/SALM 250/50 µg BD 群のいずれにおいても、COPD 患者の肺機能はベースラインから改善した。しかし、投与群間の差は統計学的に有意ではなく、臨床的に意味があるものではなかった。本治験における安全性は過去の試験結果と同様であり、FF/VI 100/25 µg OD を 3 ヵ月間投与した時の忍容性は良好であることが示された。本治験全体の結果から、FF/VI 100/25 µg OD 群および FP/SALM 250/50 µg BD 群の間に有効性または安全性の差があると結論付けられなかった。

報告書の日付：

[redacted]年[redacted]月

HZC112352 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	HZC112352
治験責任医師番号	086187
被験者番号	010336
治験割付けコード	60250
安全性データベース管理番号	Z0011753A
投与群	FF＋VI
重篤な有害事象	慢性気管支炎

66 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、2011 年 7 月 28 日から 2011 年 9 月 14 日まで、吸入治験薬の 1 日 1 回の投与を受けた。

被験者は、FF/VI 100/25 µg 吸入用散剤に無作為割り付けされた。

事象発現時に罹患していた疾患には、COPD が含まれた。

2011 年 9 月 10 日、治験薬の投与開始後 44 日目に、被験者はグレード 3 または重度の慢性気管支炎増悪を発現した。2011 年 9 月 12 日、被験者は、湿性咳嗽、息切れおよび胸部絞扼感のため医師の診察を受けた。理学的検査により、軽度の発熱を伴う頻呼吸が認められ、チアノーゼは認められなかったが、顕著な気管支痙攣および両側性捻髪音が認められた。被験者は臭化イプラトロピウム＋アルブテロール硫酸塩およびブデソニドの治療を受けた。胸部 X 線において、肺過膨脹および右肋骨横隔膜角鈍化が認められた。治療後に被験者の臨床症状は改善し、プレドニゾロンおよびレボフロキサシンを処方して帰宅させた。2011 年 9 月 13 日、被験者は再び来院し、症状の顕著な改善が認められた。2011 年 9 月 14 日、被験者の症状は悪化し、入院した。入院後の胸部 X 線の再検査は実施しなかった。被験者は、プレドニゾロン、レボフロキサシン、レボサルブタモール＋イプラトロピウムおよびブデソニドによる治療を受けた。2011 年 9 月 14 日に、治験薬による治療を中止し、被験者は治験から脱落した。2011 年 9 月 16 日、本事象は回復した。治験責任医師は、慢性気管支炎の増悪が治験薬によって生じた合理的な可能性があると判断した。

2011 年 12 月 1 日に受領した情報：

治験責任医師は、本事象を治験薬の投与と関連があると評価したことについて、「被験者は治験薬による COPD 治療を受けた。二重盲検のため、被験者が曝露された薬剤は不明であるが、治験薬の投与が COPD を悪化させた可能性がある。」と根拠付けた。

治験責任医師の報告内容：

2011 年 9 月 12 日、患者は湿性咳嗽、息切れおよび胸部絞扼感を訴え、医師の診察を受けた。理学的検査により、軽度の発熱を伴う頻呼吸が認められた。チアノーゼは認められず、顕著な気管支痙攣および両側性捻髪音が認められた。患者は診察室にて臭化イプラトロピウム＋アルブテロール硫酸塩およびブデソニド 0.5 mg の噴霧を受けた。胸部 X 線において、肺過膨脹および右肋骨横隔膜角鈍化が認められた。噴霧後に臨床症状は改善し、抗生物質およびコルチゾンを処方して帰宅させた。2011 年 9 月 13 日、患者は来院し、症状の顕著な改善が認められた。2011 年 9 月 14 日、症状が悪化し入院した。

治験依頼者の見解：

慢性気管支炎増悪は原疾患（COPD）に起因するものと考える。したがって、慢性気管支炎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HZC112352-1 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 250/50 BD群 (N=252)	FF/VI 100/25 OD群 (N=259)
有害事象発現例数	59 (23%)	53 (20%)
感染症および寄生虫症	29 (12%)	22 (8%)
鼻咽頭炎	5 (2%)	6 (2%)
中咽頭カンジダ症	7 (3%)	4 (2%)
口腔カンジダ症	7 (3%)	2 (<1%)
副鼻腔炎	2 (<1%)	1 (<1%)
尿路感染	2 (<1%)	1 (<1%)
胃腸炎	2 (<1%)	0
インフルエンザ	0	2 (<1%)
咽頭炎	2 (<1%)	0
肺炎	0	2 (<1%)
歯膿瘍	2 (<1%)	0
上気道感染	1 (<1%)	1 (<1%)
ウイルス性上気道感染	1 (<1%)	1 (<1%)
カンジダ症	1 (<1%)	0
感染性下痢	0	1 (<1%)
せつ	0	1 (<1%)
感染性腱鞘炎	0	1 (<1%)
下気道感染	1 (<1%)	0
食道カンジダ症	0	1 (<1%)
ウイルス性気道感染	1 (<1%)	0

n (%)
事象名: MedDRA/J Ver.14.1
評価期間：治療期間
Source: HZC112352 CSR Table 8.03
Population: Intent-to-Treat

表HZC112352-1 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 250/50 BD群 (N=252)	FF/VI 100/25 OD群 (N=259)
鼻炎	1 (<1%)	0
創傷感染	0	1 (<1%)
神経系障害	10 (4%)	15 (6%)
頭痛	10 (4%)	12 (5%)
片頭痛	0	2 (<1%)
失声症	0	1 (<1%)
浮動性めまい	1 (<1%)	0
脳症	0	1 (<1%)
坐骨神経痛	0	1 (<1%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	9 (4%)	13 (5%)
発声障害	3 (1%)	1 (<1%)
口腔咽頭痛	3 (1%)	1 (<1%)
咽喉刺激感	1 (<1%)	2 (<1%)
急性呼吸不全	0	1 (<1%)
アレルギー性副鼻腔炎	0	1 (<1%)
慢性気管支炎	0	1 (<1%)
慢性閉塞性肺疾患	0	1 (<1%)
咳嗽	0	1 (<1%)
咽喉乾燥	0	1 (<1%)
呼吸困難	1 (<1%)	0
鼻出血	0	1 (<1%)

n (%)
事象名: MedDRA/J Ver.14.1
評価期間：治療期間
Source: HZC112352 CSR Table 8.03
Population: Intent-to-Treat

[redacted]

表HZC112352-1 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 250/50 BD群 (N=252)	FF/VI 100/25 OD群 (N=259)
肺硬化	0	1 (<1%)
肺障害	0	1 (<1%)
胸水	0	1 (<1%)
胸膜痛	0	1 (<1%)
気胸	0	1 (<1%)
肺塞栓症	1 (<1%)	0
呼吸不全	0	1 (<1%)
アレルギー性鼻炎	0	1 (<1%)
鼻漏	0	1 (<1%)
変色痰	0	1 (<1%)
上気道の炎症	0	1 (<1%)
筋骨格系および結合組織障害	10 (4%)	9 (3%)
背部痛	4 (2%)	2 (<1%)
筋痙縮	4 (2%)	2 (<1%)
関節痛	1 (<1%)	2 (<1%)
関節炎	0	1 (<1%)
関節腫脹	0	1 (<1%)
筋骨格痛	1 (<1%)	0
筋骨格硬直	0	1 (<1%)
筋肉痛	0	1 (<1%)
変形性関節症	1 (<1%)	0

n (%)
事象名: MedDRA/J Ver.14.1
評価期間：治療期間
Source: HZC112352 CSR Table 8.03
Population: Intent-to-Treat
[redacted]

表HZC112352-1 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 250/50 BD群 (N=252)	FF/VI 100/25 OD群 (N=259)
四肢痛	0	1 (<1%)
傷害、中毒および処置合併症	8 (3%)	7 (3%)
軟部組織損傷	2 (<1%)	1 (<1%)
擦過傷	2 (<1%)	0
手骨折	1 (<1%)	1 (<1%)
裂傷	0	2 (<1%)
四肢損傷	2 (<1%)	0
節足動物咬傷	0	1 (<1%)
胸部損傷	1 (<1%)	0
粉砕骨折	1 (<1%)	0
靭帯捻挫	1 (<1%)	0
肉離れ	0	1 (<1%)
橈骨骨折	1 (<1%)	0
交通事故	0	1 (<1%)
骨格損傷	0	1 (<1%)
尺骨骨折	1 (<1%)	0
手首関節骨折	1 (<1%)	0
胃腸障害	6 (2%)	8 (3%)
便秘	2 (<1%)	2 (<1%)
下痢	1 (<1%)	2 (<1%)
消化不良	1 (<1%)	2 (<1%)

n (%)
事象名: MedDRA/J Ver.14.1
評価期間：治療期間
Source: HZC112352 CSR Table 8.03
Population: Intent-to-Treat

表HZC112352-1 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 250/50 BD群 (N=252)	FF/VI 100/25 OD群 (N=259)
腹痛	1 (<1%)	1 (<1%)
上腹部痛	0	1 (<1%)
腸炎	0	1 (<1%)
鼓腸	1 (<1%)	0
悪心	0	1 (<1%)
膵管拡張	0	1 (<1%)
肛門周囲痛	1 (<1%)	0
歯痛	1 (<1%)	0
一般・全身障害および投与部位の状態	4 (2%)	5 (2%)
胸痛	1 (<1%)	2 (<1%)
冷感	1 (<1%)	1 (<1%)
疲労	1 (<1%)	0
インフルエンザ様疾患	0	1 (<1%)
浮腫	1 (<1%)	0
末梢性浮腫	0	1 (<1%)
疼痛	0	1 (<1%)
発熱	0	1 (<1%)
精神障害	3 (1%)	3 (1%)
不安	0	3 (1%)
不眠症	2 (<1%)	0
神経過敏	1 (<1%)	0

n (%)
事象名: MedDRA/J Ver.14.1
評価期間：治療期間
Source: HZC112352 CSR Table 8.03
Population: Intent-to-Treat

[redacted]

表HZC112352-1 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 250/50 BD群 (N=252)	FF/VI 100/25 OD群 (N=259)
代謝および栄養障害	1 (<1%)	3 (1%)
痛風	1 (<1%)	0
高血糖	0	1 (<1%)
低カリウム血症	0	1 (<1%)
肥満	0	1 (<1%)
心臓障害	2 (<1%)	1 (<1%)
不安定狭心症	0	1 (<1%)
不整脈	1 (<1%)	0
心不全	0	1 (<1%)
心筋梗塞	0	1 (<1%)
動悸	1 (<1%)	0
臨床検査	0	3 (1%)
血中アルカリホスファターゼ増加	0	1 (<1%)
血中クレアチニン増加	0	1 (<1%)
血圧上昇	0	1 (<1%)
血中尿酸増加	0	1 (<1%)
血管障害	0	3 (1%)
高血圧	0	2 (<1%)
表在性血栓性静脈炎	0	1 (<1%)
血液およびリンパ系障害	0	2 (<1%)
リンパ節症	0	1 (<1%)

n (%)
事象名: MedDRA/J Ver.14.1
評価期間：治療期間
Source: HZC112352 CSR Table 8.03
Population: Intent-to-Treat

[redacted]

表HZC112352-1 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 250/50 BD群 (N=252)	FF/VI 100/25 OD群 (N=259)
大赤血球症	0	1 (<1%)
赤血球増加症	0	1 (<1%)
眼障害	2 (<1%)	0
結膜炎	1 (<1%)	0
眼痛	1 (<1%)	0
肝胆道系障害	1 (<1%)	1 (<1%)
胆管拡張	0	1 (<1%)
肝硬変	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）	0	2 (<1%)
良性新生物	0	1 (<1%)
感染性新生物	0	1 (<1%)
転移性肺腺癌	0	1 (<1%)
腎および尿路障害	1 (<1%)	1 (<1%)
排尿困難	0	1 (<1%)
腎結石症	1 (<1%)	0
腎嚢胞	1 (<1%)	0
皮膚および皮下組織障害	0	2 (<1%)
褥瘡性潰瘍	0	1 (<1%)
発疹	0	1 (<1%)

n (%)
事象名: MedDRA/J Ver.14.1
評価期間：治療期間
Source: HZC112352 CSR Table 8.03
Population: Intent-to-Treat

[redacted]

表HZC112352-1 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 250/50 BD群 (N=252)	FF/VI 100/25 OD群 (N=259)
免疫系障害	1 (<1%)	0
過敏症	1 (<1%)	0

n (%)
事象名: MedDRA/J Ver.14.1
評価期間：治療期間
Source: HZC112352 CSR Table 8.03
Population: Intent-to-Treat

[redacted]

表HZC112352-2 治験薬と関連がある有害事象（ITT）

	関連がある有害事象	
	FP/SALM 250/50 BD群 (N=252)	FF/VI 100/25 OD群 (N=259)
有害事象発現例数	18 (7%)	11 (4%)
感染症および寄生虫症	11 (4%)	6 (2%)
口腔カンジダ症	6 (2%)	2 (<1%)
中咽頭カンジダ症	3 (1%)	3 (1%)
下気道感染	1 (<1%)	0
肺炎	0	1 (<1%)
ウイルス性気道感染	1 (<1%)	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	4 (2%)	3 (1%)
発声障害	3 (1%)	1 (<1%)
慢性気管支炎	0	1 (<1%)
肺障害	0	1 (<1%)
口腔咽頭痛	1 (<1%)	0
筋骨格系および結合組織障害	3 (1%)	1 (<1%)
関節痛	1 (<1%)	1 (<1%)
背部痛	1 (<1%)	0
筋骨格痛	1 (<1%)	0
変形性関節症	1 (<1%)	0
神経系障害	3 (1%)	1 (<1%)
頭痛	3 (1%)	1 (<1%)
浮動性めまい	1 (<1%)	0
胃腸障害	1 (<1%)	0

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: HZC112352 CSR Table 8.05
Population: Intent-to-Treat

[redacted]

表HZC112352-2 治験薬と関連がある有害事象（ITT）

	関連がある有害事象	
	FP/SALM 250/50 BD群 (N=252)	FF/VI 100/25 OD群 (N=259)
腹痛	1 (<1%)	0
下痢	1 (<1%)	0
肛門周囲痛	1 (<1%)	0
一般・全身障害および投与部位の状態	1 (<1%)	0
胸痛	1 (<1%)	0
臨床検査	0	1 (<1%)
血中クレアチニン増加	0	1 (<1%)
血中尿酸増加	0	1 (<1%)
精神障害	1 (<1%)	0
不眠症	1 (<1%)	0

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: HZC112352 CSR Table 8.05
Population: Intent-to-Treat

B2C111045試験

B2C111045 試験

治験の標題：

慢性閉塞性肺疾患（COPD）患者を対象とした GW642444 のプラセボ対照用量設定試験

治験責任医師：

多施設共同試験

実施医療機関：

計 89 施設［北米（米国およびカナダ）の 49 施設、欧州（デンマーク、エストニア、ドイツ、ポーランド、ロシアおよびスロベキア）の 24 施設およびその他の国（アルゼンチン、チリ、韓国、メキシコ、ペルーおよびフィリピン）の 16 施設］で被験者を無作為化した。

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 2 月 21 日（最初の患者がスクリーニングされた日）から 2008 年 10 月 24 日（試験の主要評価項目の解析に関わるデータを収集する最後の患者の来院日）

開発のフェーズ：

後期第Ⅱ相

目的：

本治験の主要目的は、28 日間をとおして COPD 患者を対象に長時間作用性 β_2 刺激薬（LABA）である 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（賦形剤：乳糖およびステアリン酸マグネシウム）］の 5 用量（3 μg、6.25 μg、12.5 μg、25 μg および 50 μg）の用量反応性、有効性および安全性を検討し、本集団およびその他の COPD 患者集団を対象とした今後の臨床試験で用いる用量を設定することであった。副次目的は、COPD 患者での VI の薬物動態（PK）プロファイルを明らかにすることおよび薬理遺伝学（PGx）研究のための血液検体を採取することであった。

治験方法：

本治験は、COPD 患者を対象とした、後期第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。治験中の来院スケジュールを図 1 に示す。Visit 1 でスクリーニングが実施され、組入れ基準を満たした被験者を 14 日間の単盲検の前観察期間に組み入れプラセボを吸入投与させ、最大呼気流量（PEF）、サルブタモールの使用状況および症状スコアのベースライン値を記録させた。前観察期間のその他の目的は、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であった。スクリーニング（Visit 1）時に得られたサルブタモール 400 μg に対する気道可逆

性で被験者を層別し無作為に割り付けた。可逆性とは、スペーサーを使用し定量噴霧吸入用エアゾール剤（MDI）によるサルブタモール 4 回吸入後の 1 秒量（FEV_1）の 12%以上かつ 200 mL 以上の増加と定義した。一方、非可逆性とはサルブタモール吸入後の FEV_1 が 200 mL 未満、あるいは FEV_1 の 200 mL 以上の増加かつサルブタモール吸入前のベースライン値からの増加率が 12%未満と定義した。前観察期間終了後、無作為割付時の基準を満たした被験者を、各層（可逆性または非可逆性）で、6 つの投与群（VI 3 µg 群、VI 6.25 µg 群、VI 12.5 µg 群、VI 25 µg 群、VI 50 µg 群またはプラセボ群）のうちのいずれかに均等に割り付けた。被験者は無作為に割り付けられた治験薬を、28 日間をとおして新規吸入用散剤（NDPI）を用いて 1 日 1 回朝に吸入した。治療期間終了時に被験者は 7（±2）日間の後観察期間に組み入れられた。併用している吸入ステロイド薬（ICS）は一定の用量で使用する限り、前観察期間中および治験期間中も継続可能とした。

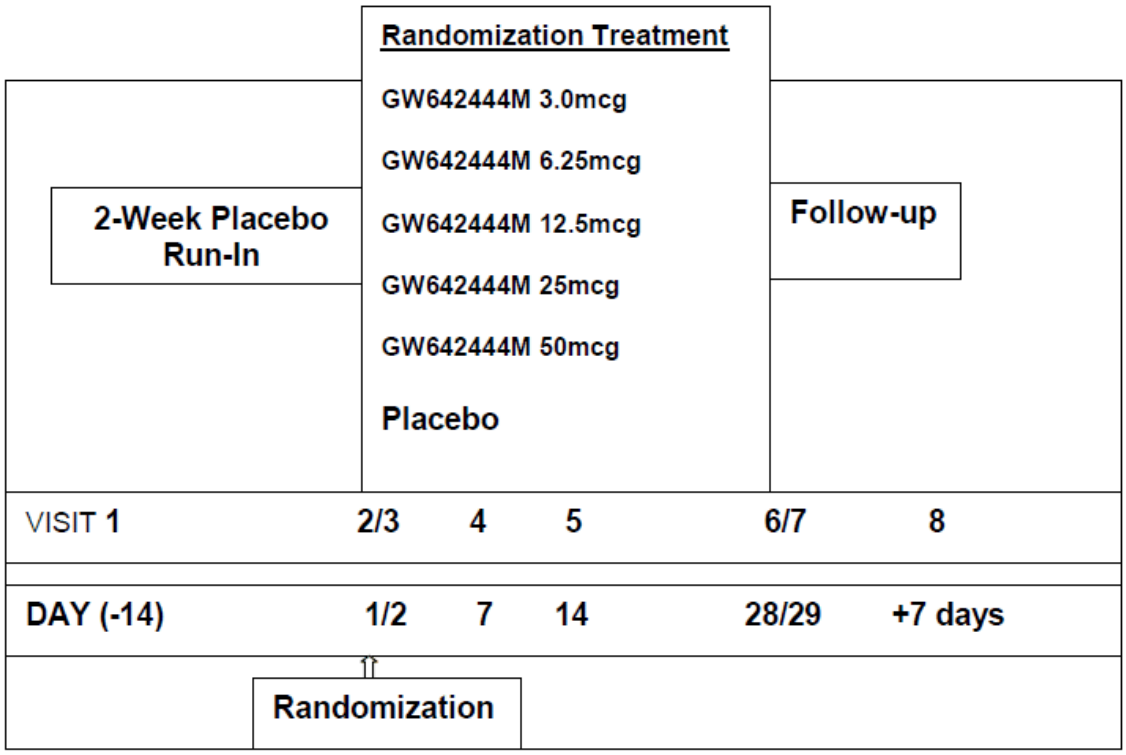


図 1　　来院スケジュール

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（ATS）／欧州呼吸器学会（ERS）の診断基準に従って COPD と確定診断されている患者
- 喫煙者または喫煙歴が 10 pack-years 以上の患者
- Visit1 時の年齢が 40～80 歳の男性または女性患者（妊娠可能な女性は適切な避妊法を実施すること）

- スクリーニング（Visit 1）時に、サルブタモール吸入後の FEV_1／努力性肺活量（FVC）比が 0.70 以下またはサルブタモール吸入後の FEV_1 が米国健康栄養試験調査（NHANES）III で算出した予測値の 35%以上 70%以下の患者

＜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
- 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
- 胸部 X 線（または CT スキャン）で COPD によるものではないと考えられる臨床的に重要な異常が認められた患者
- 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
  - 患者自身が副腎皮質ステロイド薬または抗生物質の投与により対処した COPD 急性の悪化
  - 医師からの薬剤の処方が必要となった COPD 急性の悪化
- スクリーニング（Visit 1）来院前 6 週間以内に抗生物質の使用を必要とした下気道感染に罹患した患者
- 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
- コントロールされていない臨床的に重要な高血圧を有する患者
- 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

＜無作為割付時の選択基準＞

- 前観察期間中に COPD 増悪または下気道感染に罹患しなかった患者
- スクリーニング時の ECG、血液学的検査、血液生化学的検査または尿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
- Visit 2（無作為割付時）で 12 誘導 ECG で臨床的に重要な活動性の異常（心筋虚血や不整脈など。ただしこれらに限定されない）の徴候がみられなかった患者
- ICS［フルチカゾンプロピオン酸エステル（FP）1000 μg 以下またはそれに相当する用量］を使用していた患者のうち、前観察期間中も一定の用量で使用し、また、治験期間をとおして一定の用量で使用を継続する患者

＜中止基準＞

- COPD 増悪（治験薬や救済用のサルブタモール吸入エアゾール以外の治療薬の使用が必要となった COPD の悪化を COPD 増悪と定義）がみられた患者
- 臨床検査値に臨床的に重要な変化が認められた患者
- 事前に規定した基準に合致する ECG 異常が認められた患者

治療および投与：

Visit 2 で、各層（可逆性または非可逆性）において以下の用量のいずれかを均等に無作為に割り付けた。

VI 3 µg 群：VI 3 µg を NDPI を用いて 1 日 1 回朝に 1 吸入
VI 6.25 µg 群：VI 6.25 µg を NDPI を用いて 1 日 1 回朝に 1 吸入
VI 12.5 µg 群：VI 12.5 µg を NDPI を用いて 1 日 1 回朝に 1 吸入
VI 25 µg 群：VI 25 µg を NDPI を用いて 1 日 1 回朝に 1 吸入
VI 50 µg 群：VI 50 µg を NDPI を用いて 1 日 1 回朝に 1 吸入
プラセボ群：プラセボを NDPI を用いて 1 日 1 回朝に 1 吸入

Visit 2 でいずれかの投与群に無作為に割り付けられた被験者に、投与前の症状および PEF 測定値を記録させた後に、NDPI を用いて治験薬を 1 日 1 回朝に 1 吸入させた。治験薬の初回投与は投与 1 日目の Visit 2 の来院時に行った。投与 2、7、14 日目および投与 28 日目（それぞれ Visit 3、4、5 および 6）は医療機関で治験薬の吸入投与を行い、その他の投与日は自宅で吸入投与を行った。本治験では以下のバッチの治験薬を提供した。VI 3 µg：071141286、6.25 µg：071143191、12.5 µg：071143192、25 µg：071143193、50 µg：071142118、プラセボ：071141625 および 071143291。

評価基準：

有効性評価項目

＜主要評価項目＞

主要評価項目は、28 日間の治療期間終了時の FEV_1 トラフ値（治験薬および気管支拡張剤の投与前）（投与 29 日目の FEV_1 トラフ値）のベースラインからの変化量であった。FEV_1 トラフ値とは投与 28 日目の投与 23 時間後および投与 24 時間後に測定した FEV_1 の平均値と定義した。ベースライン FEV_1 とは、投与 1 日目の治験薬投与前 30 分以内と投与直前に測定した 2 つの値の平均値と定義した。ベースラインからの変化量で VI の各用量の有効性を評価した。

＜副次評価項目＞

- 投与 1 日目および投与 28 日目の 24 時間連続 FEV_1 加重平均値
- 投与 1 日目（投与後 0～4 時間）にベースライン FEV_1 からの増加率が 12%以上に達するまでの時間

- 投与 1 日目（投与後 0～4 時間）にベースライン FEV_1 からの増加量が 100 mL 以上に達するまでの時間

＜その他の評価項目＞
- 投与 2、14 日目および投与 28 日目の FEV_1 トラフ値のベースラインからの変化量
- 投与 1、14 日目および投与 28 日目の 4 時間連続 FEV_1 加重平均値
- 投与 1、14 日目および投与 28 日目の連続測定 FEV_1
- 投与 1、14 日目および投与 28 日目の投与後 0～4 時間の FEV_1 ピーク値
- 投与 1、14 日目および投与 28 日目の投与後 0～4 時間の FEV_1 ピーク値に達するまでの時間
- 投与 1 日目および投与 28 日目の投与後 0～24 時間に FEV_1 がベースラインから 100 mL 以上または 130 mL 以上増加した被験者の割合、あるいは 12%以上の増加率がみられた被験者の割合
- 投与 28/29 日目の投与後 0～4 時間の FEV_1 ピーク値の FEV_1 トラフ値に対する比率
- 投与 1、14 日目および投与 28 日目の連続 FVC
- 投与 2、14、28 日目および投与 29 日目の FVC トラフ値におけるベースラインからの変化量
- 投与 1 週間ごとおよび 28 日間の治療期間中の朝の PEF トラフ値の平均値
- 投与 1 週間ごとおよび 28 日間の治療期間中の夜の PEF の平均値
- 投与 1 週間ごとおよび 28 日間の治療期間中における 24 時間救済薬未使用期間の割合
- 投与 1 週間ごとおよび 28 日間の治療期間中におけるサルブタモール使用回数の平均値
- 投与 1 週間ごとおよび 28 日間の治療期間中における 24 時間無症状（息切れ、咳嗽、痰およびこれらの全症状）期間の割合
- 投与 1 週間ごとおよび 28 日間の治療期間中における症状スコア（息切れ、咳嗽および痰）の平均値

安全性評価項目
- 有害事象の発現頻度および重症度
- 投与 1、14 日目および投与 28 日目の投与後の連続測定バイタルサイン（脈拍数、収縮期・拡張期血圧および平均動脈圧）
- 投与 2、7、14、28 日目および投与 29 日目のバイタルサインのトラフ値（脈拍数、収縮期・拡張期血圧および平均動脈圧）
- 投与 1、14 日目および投与 28 日目の投与後 0～4 時間の脈拍数の加重平均値および最大値
- 投与 1、14 日目および投与 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値
- 投与 1、14 日目および投与 28 日目の連続測定 12 誘導 ECG の測定値。Basset 式で補正した QTc［QTc（B）］および Fridericia 式で補正した QTc［QTc（F）］

- 投与 1、14 日目および投与 28 日目の投与後 0～4 時間の QTc（B）の最大値および QTc（F）の最大値
- 投与 14 日目（血液学的検査および血液生化学検査）および投与 28 日目（血液学的検査、血液生化学検査および尿検査）の臨床検査値
- COPD 増悪の発現頻度

薬力学（PD）

- 投与 1、14 日目および投与 28 日目の投与後 0～4 時間の血清中グルコースおよびカリウムの測定値
- 投与 1、14 日目および投与 28 日目の投与後 0～4 時間の血清中グルコースの加重平均値および最大値
- 投与 1、14 日目および投与 28 日目の投与後 0～4 時間のカリウムの加重平均値および最小値

PK および PK/PD

- 主要 PK 評価項目は、血漿中の VI、対イオンおよび VI の代謝物（GW630200 および GSK932009）の濃度、VI の母集団薬物動態パラメータならびにこれらに関連する変動要因量および共変量
- VI の全身曝露量（C_{max}）および薬力学評価項目との関連性
- モデルから求めた肺内での薬効の母集団推定値（ED_{50}）、最大効果（E_{max}）、効果の消失各パラメータ、ならびにこれらに関連する PK-PD パラメータ

統計手法：

＜被験者数と設定根拠＞

目標被験者数（480 例、各群 80 例）は、主要な有効性評価項目である 28 日間の治療期間終了時の FEV_1 トラフ値（投与 29 日目の FEV_1 トラフ値）のベースラインからの変化量を基に設定した。FEV_1 トラフ値のベースラインからの変化量について、90%の検出力で VI の各投与群とプラセボ群との差 130 mL を検出することができる。標準偏差は 250 mL と推定し、有意水準を両側 5%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
- Per Protocol（PP）集団：ITT 集団のうち治験実施計画書からの重要な逸脱がなかった被験者集団。部分逸脱をした被験者も PP に含めたが、逸脱後のデータは除外した。
- PK 集団：ITT 集団のうち PK 用検体を採取し、解析を行ったすべての被験者集団

＜有効性＞

主解析は、5 用量の VI とプラセボの対比較とした。ステップダウン閉検定手順を用いて多重性を制御することにより、まずは VI の最大の用量をプラセボと比較した後、用量の高い順に、直前の比較で 5%の水準で有意差が認められた場合にのみ比較をステップダウン方式で行った。おもな解析には共分散分析（ANCOVA）を用い、欠測値は LOCF で補完した。補足的な解析として、ITT のうち治療期間投与 29 日目の FEV_1 トラフ値が得られた被験者のデータのみを用いて、治験を完了した被験者を対象とした解析も実施した。さらに主解析を補うため、投与 2、14 日目および投与 29 日目の FEV_1 トラフ値を用いて、ITT を対象とする混合モデル反復測定（MMRM）解析も実施した。この他、事前分布を用いて、主要評価項目のベイズ解析も実施した（ITT を対象とした投与 29 日目の FEV_1 トラフ値、欠測値は LOCF により補完）。副次評価項目の解析は ITT のみについて ANCOVA、MMRM およびログランク検定を実施した。PK 濃度測定対象集団（ITT のうち PK 用検体を採取、解析した被験者）から得られた血漿中 VI 濃度を、非線形混合効果モデル（NONMEM）で解析した。被験者の人口統計学的特性の影響についても検討した。モデルから予測した VI の PK パラメータおよび全身曝露量の推定値を記述的に要約した。

結果：

被験者の内訳：

被験者の内訳を表 1 に示す。合計 1206 例がスクリーニングされ、605 例が無作為化された。各群の 84～92%が治験を完了したが、プラセボ群では他の投与群に比べて中止例がやや多かった（プラセボ群で 16%、各 VI 群で 8～11%）。有害事象による中止例はわずかであった（各投与群で 0～4%）。効果不十分による中止例は 2 例（プラセボ群で 1 例、VI 12.5 µg 群で 1 例）であった。

表 1　被験者の内訳（ITT）

	プラセボ群 (N=101)	VI					計 (N=602)
		3 群 (N=99)	6.25 群 (N=101)	12.5 群 (N=101)	25 群 (N=101)	50 群 (N=99)	
治験を完了した被験者	85 (84)	88 (89)	91 (90)	92 (91)	92 (91)	91 (92)	539 (90)
治験を中止した被験者	16 (16)	11 (11)	10 (10)	9 (9)	9 (9)	8 (8)	63 (10)
おもな中止理由							
治験実施計画書からの逸脱	5 (5)	5 (5)	3 (3)	0	3 (3)	4 (4)	20 (3)
有害事象	3 (3)	2 (2)	4 (4)	2 (2)	0	1 (1)	12 (2)
治験責任医師の判断	5 (5)	1 (1)	0	3 (3)	1 (<1)	2 (2)	12 (2)
治験中止基準に合致	1 (<1)	2 (2)	1 (<1)	2 (2)	3 (3)	1 (1)	10 (2)
同意撤回	1 (<1)	1 (1)	2 (2)	1 (<1)	2 (2)	0	7 (1)
効果不十分	1 (<1)	0	0	1 (<1)	0	0	2 (<1)

n (%)
Source: B2C111045 CSR 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	VI					計
		3 群	6.25 群	12.5 群	25 群	50 群	
スクリーニングされた被験者	—	—	—	—	—	—	1206
無作為化された被験者	101	101	101	101	101	100	605[a]
ITT	101 (100)	99 (98)	101 (100)	101 (100)	101 (100)	99 (99)	602 (>99)
PP[b, c]	87 (86)	86 (85)	87 (86)	87 (86)	93 (92)	86 (86)	526 (87)
治験を完了した被験者[b, d]	84 (83)	88 (89)	91 (90)	92 (91)	92 (91)	91 (92)	538 (89)
PK[e]	N/A	99 (98)	100 (99)	101 (100)	100 (99)	99 (99)	499 (83)

n (%)
N/A：該当せず
a：被験者番号 781、831 および 2159 は無作為化されたが治験薬の投与を受けなかったため、ITT には含まれていない。
b：有効性の主要評価項目の解析のみに使用
c：ITT のうち治験実施計画書からの重要な逸脱がない被験者
d：ITT のうち 29 日目に FEV_1 トラフ値が測定された被験者。解析計画書には解析対象集団として定義されていない。
e：ITT のうち PK 用の血液検体を採取し解析を行った被験者。VI の投与を受けた被験者のみ解析を行った。
Source: B2C111045 CSR Table 6.01, Table 7.07, Table 9.01

人口統計学的および他の基準値の特性：

人口統計学的特性および他の基準値の特性を表 3 に示す。ITT の 86%が白人であり、61%が男性であった。平均年齢は 62 歳、BMI の平均は 27.7 kg/m^2 であった。ITT の半数近く（47%）が組入れ時において喫煙者であり、平均喫煙歴は 49 pack-years であった。76%は COPD の罹患歴が 10 年未満であった。サルブタモール投与後の FEV_1 の予測値に対する割合の平均値は 51%であり、中等度の肺機能障害を有する集団であることが示された。被験者の 31%がベースライン時に ICS を使用しており、被験者の 36%が可逆性ありに分類された。

表 3　人口統計学的特性および他の基準値の特性（ITT）

	プラセボ群 (N=101)	VI					計 (N=602)
		3 群 (N=99)	6.25 群 (N=101)	12.5 群 (N=101)	25 群 (N=101)	50 群 (N=99)	
性別, n (%)							
女性	44 (44)	31 (31)	37 (37)	44 (44)	42 (42)	34 (34)	232 (39)
男性	57 (56)	68 (69)	64 (63)	57 (56)	59 (58)	65 (66)	370 (61)
年齢（歳）							
平均値	61.6	61.1	62.0	62.6	62.6	61.4	61.9
SD	8.53	8.57	7.94	8.03	8.88	8.12	8.34
BMI[a] (kg/m^2)							
平均値	28.51	27.62	27.23[b]	27.44	28.01	27.27	27.68
SD	6.028	7.119	6.693	6.833	6.872	6.719	6.705
人種, n (%)							
白人	90 (89)	84 (85)	84 (83)	86 (85)	84 (83)	87 (88)	515 (86)
アジア人	7 (7)	11 (11)	13 (13)	9 (9)	10 (10)	6 (6)	56 (9)
アフリカ系アメリカ人	3 (3)	1 (1)	3 (3)	2 (2)	4 (4)	3 (3)	16 (3)
アメリカ先住民／アラスカ原住民	1 (<1)	3 (3)	1 (<1)	4 (4)	3 (3)	3 (3)	15 (2)
喫煙歴, n (%)							
喫煙者	46 (46)	50 (51)	48 (48)	52 (51)	45 (45)	44 (44)	285 (47)
喫煙経験者	55 (54)	49 (49)	53 (52)	49 (49)	56 (55)	55 (56)	317 (53)
喫煙 (pack-year)[c]							
平均値	47.7	52.4	49.6	49.2	49.5	43.1	48.6
SD	28.25	32.43	29.66	28.66	29.12	20.58	28.38
COPD の罹患期間, n (%)							
1 年未満	6 (6)	4 (4)	5 (5)	5 (5)	4 (4)	3 (3)	27 (4)
1 年以上～5 年未満	40 (40)	31 (31)	36 (36)	35 (35)	35 (35)	42 (42)	219 (36)
5 年以上～10 年未満	30 (30)	39 (39)	33 (33)	41 (41)	40 (40)	31 (31)	214 (36)
10 年以上	25 (25)	25 (25)	27 (27)	20 (20)	22 (22)	23 (23)	142 (24)
FEV_1 の予測値に対する割合（%）							
平均値	51.5	50.3	49.9	50.2	49.9	51.0	50.5
SD	10.67	10.14	8.57	9.20	10.44	9.64	9.78
可逆性, n (%)							
あり	39 (39)	36 (36)	34 (34)	34 (34)	37 (37)	34 (34)	214 (36)
ベースライン時の ICS の使用, n (%)							
あり	33 (33)	33 (33)	36 (36)	30 (30)	23 (23)	30 (30)	185 (31)

SD：標準偏差

a：BMI カテゴリー；過少体重（18.5 kg/m^2 未満）、正常範囲（18.5 kg/m^2 以上 25 kg/m^2 未満）、過体重（25 kg/m^2 以上 30 kg/m^2 未満）、肥満（30 kg/m^2 以上）

b：n = 100, 合計 N = 601

c：pack-years ＝（1 日の喫煙本数/20 本）×喫煙年数

Source: B2C111045 CSR Table 6.11, Table 6.13, Table 6.17, Table 6.18, Table 6.19

有効性の結果：

主要評価項目

28 日間の治療期間終了時の FEV_1 トラフ値のベースラインからの変化量に関する解析結果を表 4 に、投与 29 日目の FEV_1 トラフ値におけるベースラインからの変化量の調整済平均値の投与群間の差を図 2 に示す。投与 29 日目の来院時 FEV_1 トラフ値におけるベースラインからの変化量の調整済平均値では、プラセボ群と比べ、すべての VI 群で統計学的に有意

（p<0.001）かつ用量依存的な差がみられた。130 mL 以上の差がみられたのは VI 25 µg 群および VI 50 µg 群のみであった。

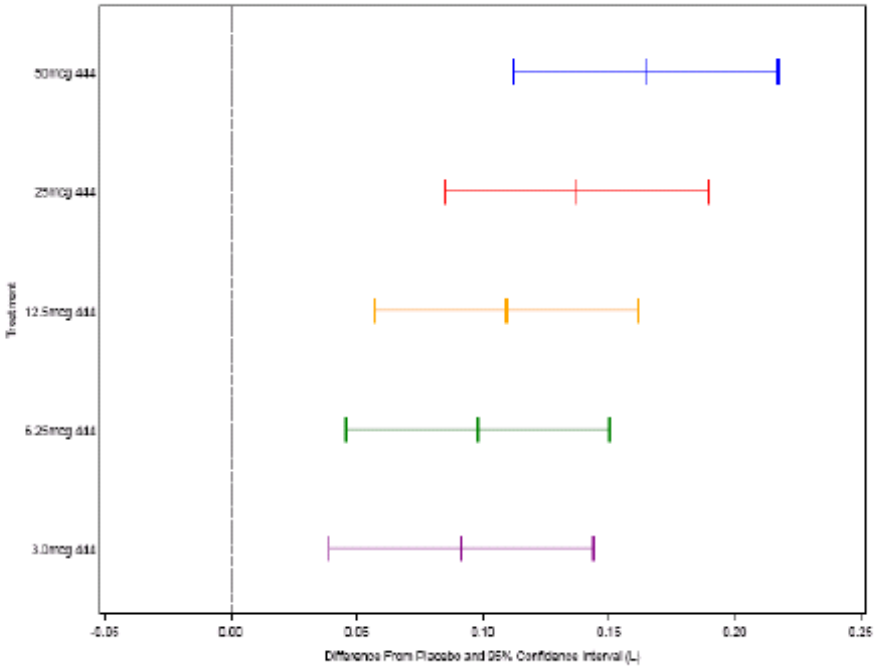
有効性の主要評価項目の安定性を確認するために、PP および治験を完了した被験者を対象として解析した結果、これらの解析においても、FEV_1 トラフ値におけるプラセボ群との調整済平均値の差は VI 25 µg 群および VI 50 µg 群で 130 mL 以上であり、ITT の結果と一致した。

FEV_1 トラフ値のベースラインからの変化量の解析をさらに補完するための解析（MMRM）の結果、投与 29 日目の FEV_1 トラフ値におけるプラセボ群に対する VI 25 µg 群および VI 50 µg 群の調整済平均値の差はいずれも 130 mL 以上であり、LOCF による ANCOVA を用いた解析の結果と一致した。

表 4　FEV1 トラフ値（L）におけるベースラインからの変化量（投与 29 日目）（ITT、LOCF）

	プラセボ群 (N=101)	VI				
		3 群 (N=99)	6.25 群 (N=101)	12.5 群 (N=101)	25 群 (N=101)	50 群 (N=99)
投与 29 日目						
n	101	99	100	99	99	99
最小二乗平均値	1.284	1.375	1.382	1.393	1.421	1.449
ベースラインからの変化量の最小二乗平均値	0.029	0.120	0.127	0.138	0.166	0.194
SE[a]	0.0188	0.0190	0.0188	0.0190	0.0190	0.0190
プラセボ群との比較	－	0.092	0.098	0.110	0.137	0.165
95%CI	－	0.039, 0.144	0.046, 0.150	0.057, 0.162	0.085, 0.190	0.112, 0.217
p 値	－	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

a：最小二乗平均値およびベースラインからの変化量の最小二乗平均値に対する標準誤差（SE）
ベースライン、性別、年齢、喫煙状況（スクリーニング時）、可逆性のレベルおよび治療を共変量とした共分散分析
Source: B2C111045 CSR Table 7.02



ベースライン、性別、年齢、喫煙状況（スクリーニング時）、可逆性のレベルおよび治療を共変量とした共分散分析
Source: B2C111045 CSR Figure 7.03

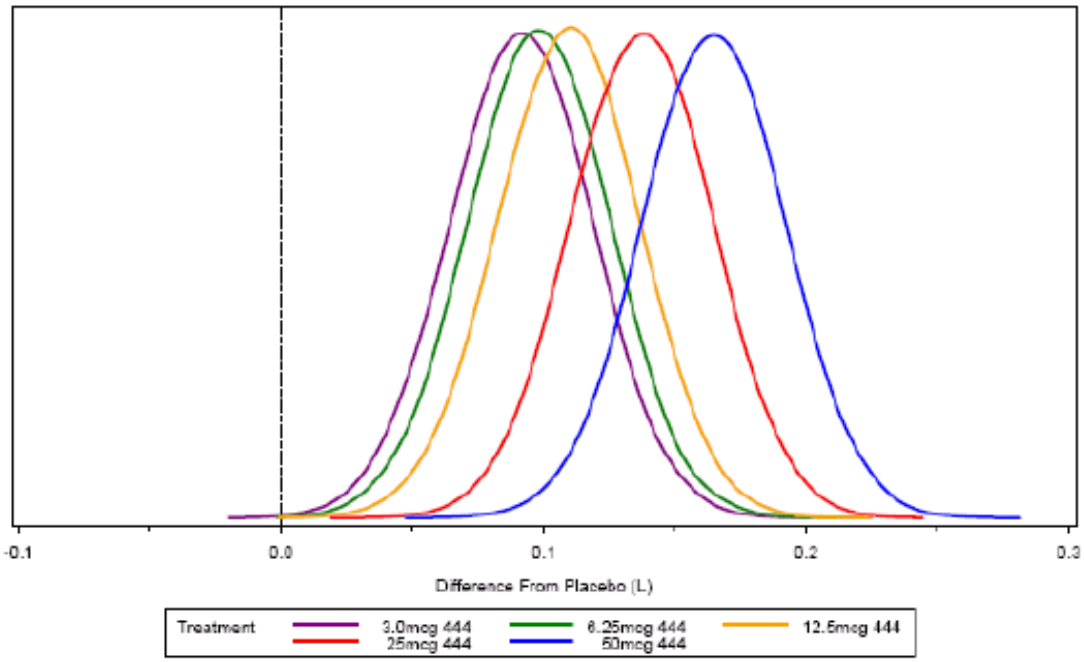
図 2　投与 29 日目の FEV1 トラフ値（L）におけるベースラインからの変化量の調整済平均値の投与群間の差（ITT、LOCF）

ベイズ解析の結果を表 5 および図 3 に示す。プラセボ群との真の群間差が 130 mL を上回る確率は、VI 25 µg 群および VI 50 µg 群（それぞれ 61%、90%）の方が VI 3 µg 群、VI 6.25 µg 群および VI 12.5 µg 群（それぞれ 7%、11%、22%）よりも高かった。

表 5　投与 29 日目の FEV1 トラフ値（L）におけるベースラインからの変化量のベイズ解析（ITT、LOCF）

	VI				
実薬 vs.プラセボ [a]	3 群 (N=99)	6.25 群 (N=101)	12.5 群 (N=101)	25 群 (N=101)	50 群 (N=99)
n	99	100	99	99	99
事後平均の差	0.091	0.098	0.109	0.137	0.165
SD	0.0268	0.0266	0.0266	0.0266	0.0267
95%信用区間	0.039, 0.144	0.046, 0.150	0.057, 0.161	0.085, 0.189	0.112, 0.217
確率					
差>0 L	>0.999	>0.999	>0.999	>0.999	>0.999
差>0.10 L	0.373	0.471	0.637	0.918	0.992
差>0.13 L	0.073	0.114	0.216	0.606	0.903

a：プラセボ群、N=101、n=101
ベースライン（1 日目の投与前）、性別、年齢、喫煙状況（スクリーニング時）、可逆性のレベルおよび治療で調整
Source: B2C111045 CSR Table 7.54



ベースライン（1 日目の投与前）、性別、年齢、喫煙状況（スクリーニング時）、可逆性のレベルおよび治療で調整
Source: B2C111045 CSR Figure 7.35

図 3　投与 29 日目の FEV1 トラフ値（L）のベースラインからの変化量における投与群間差の事後確率分布（ITT、LOCF）

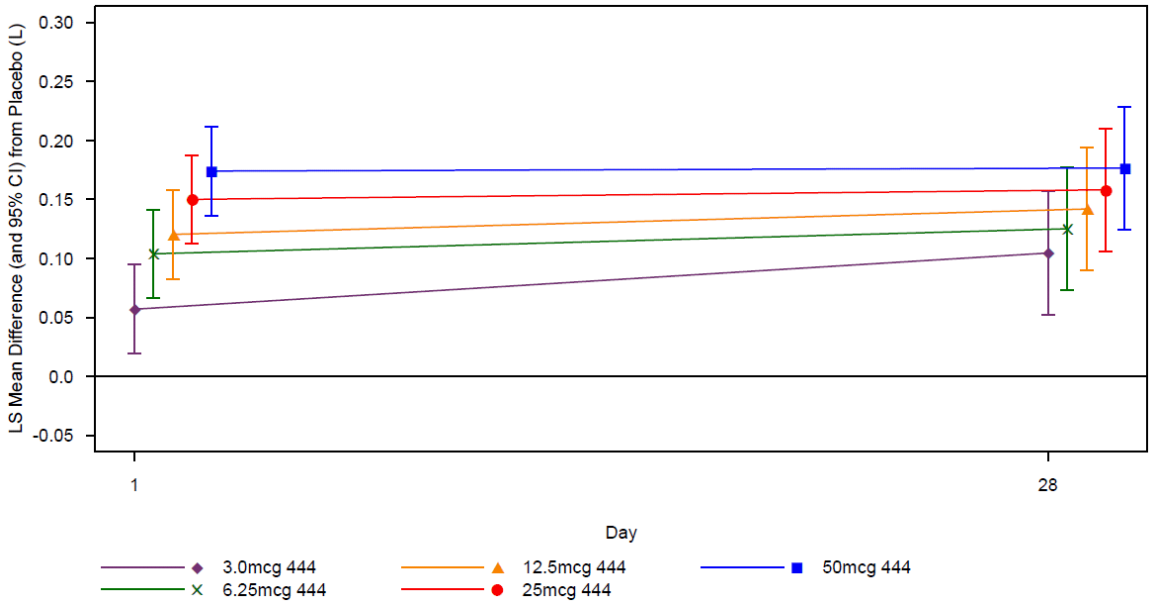
副次評価項目：

投与 1 日目および投与 28 日目の 24 時間連続 FEV_1 加重平均値の解析結果を表 6 および投与群間の差を図 4 に示す。投与 1 日目および投与 28 日目の投与後 0～24 時間の連続 FEV_1 加重平均値におけるベースラインからの変化量の調整済平均値には、プラセボ群と比較して VI 群に統計学的に有意（$p \leq 0.003$）かつ用量依存的な差が認められた。プラセボ群との調整済平均値の差が両日とも 130 mL 以上であったのは、VI 25 µg 群および VI 50 µg 群のみであった。

表 6　投与後 0～24 時間の連続 FEV1 加重平均値（L）（ITT）

	プラセボ群 (N=101)	VI				
		3 群 (N=99)	6.25 群 (N=101)	12.5 群 (N=101)	25 群 (N=101)	50 群 (N=99)
投与 1 日目						
n[a]	101	99	100	99	99	99
n[b]	100	97	100	99	99	97
最小二乗平均値	1.283	1.340	1.387	1.404	1.434	1.458
ベースラインからの変化量の最小二乗平均値	0.028	0.085	0.132	0.149	0.178	0.202
SE[c]	0.0135	0.0137	0.0135	0.0136	0.0136	0.0137
プラセボ群との比較	－	0.057	0.104	0.120	0.150	0.174
95%CI	－	0.019, 0.095	0.066, 0.141	0.083, 0.158	0.112, 0.188	0.136, 0.212
p 値	－	0.003	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
投与 28 日目						
n[a]	101	99	100	99	99	99
n[b]	84	88	91	92	92	91
最小二乗平均値	1.265	1.369	1.390	1.407	1.423	1.441
ベースラインからの変化量の最小二乗平均値	0.010	0.114	0.135	0.152	0.168	0.186
SE[c]	0.0189	0.0187	0.0185	0.0185	0.0185	0.0186
プラセボ群との比較	－	0.105	0.125	0.142	0.158	0.177
95%CI	－	0.052, 0.157	0.073, 0.177	0.090, 0.194	0.106, 0.210	0.125, 0.229
p 値	－	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

a：1 日以上の評価可能なデータがある被験者
b：該当の日に評価可能なデータがある被験者
c：最小二乗平均値および変化量の最小二乗平均値に対する SE
ベースライン、性別、年齢、喫煙状況（スクリーニング時）、可逆性のレベル、来院日（名目）、治療、来院日と治療の交互作用および来院日とベースラインの交互作用を共変量とした連続測定を用いた解析
Source: B2C111045 CSR Table 7.11



ベースライン、性別、年齢、喫煙状況（スクリーニング時）、可逆性のレベル、時間（名目）、治療、時間と治療の交互作用および時間とベースラインの交互作用を共変量とした連続測定を用いた解析
Source: B2C111045 CSR Figure 7.11

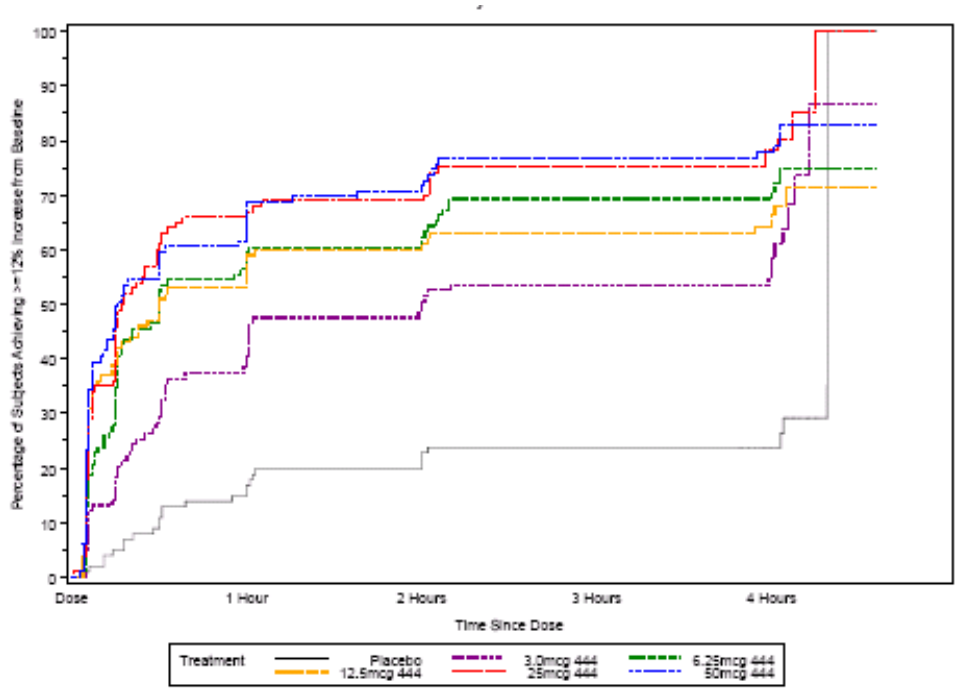
図 4　24 時間連続 FEV1（L）におけるベースラインからの変化量の調整済平均値の投与群間の差（ITT）

投与 1 日目（投与後 0～4 時間）にベースライン FEV_1 からの増加率が 12%以上に達するまでの時間を表 7 および図 5 に示す。投与 1 日目の投与後 4 時間をとおして、ベースライン FEV_1 からの増加率が 12%以上に達した被験者の割合はプラセボ群と比べて各 VI 群が高かった。FEV_1 増加率が 12%以上に達するまでの時間の中央値は用量依存的で、VI 25 µg 群および VI 50 µg 群において短かった。これらの結果はベースライン FEV_1 からの増加量が 100 mL 以上に達する被験者の割合および時間の中央値においても同様であり、これら VI 25 µg 群および VI 50 µg 群の 2 用量で作用の発現がもっとも速いことが示された。各投与群とプラセボ群を比較したログランク検定の結果、すべての投与群で増加率が 12%以上に達するまでの時間および増加量が 100 mL 以上に達するまでの時間のいずれにも統計学的に有意な差がみられた（$p<0.001$）。

表 7　ベースライン FEV1 からの増加率が 12%以上に達するまでの時間（ログランク検定）（投与後 0～4 時間）（ITT）

投与 1 日目 投与後 0～4 時間	プラセボ群 (N=101)	VI				
		3 群 (N=99)	6.25 群 (N=101)	12.5 群 (N=101)	25 群 (N=101)	50 群 (N=99)
n	101	99	101	100	100	99
イベント数（%）	27 (27)	63 (64)	73 (72)	68 (68)	81 (81)	80 (81)
打切り数（%）	74 (73)	36 (36)	28 (28)	32 (32)	19 (19)	19 (19)
中央値（分）	NA	120	30	30	18	16
p 値	―	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

可逆性で層別化（可逆性または非可逆性）
NA：50%以上の被験者が打切りとなった場合は FEV_1 が 12%以上増加するまでの時間の中央値を定義しない。
Source: B2C111045 CSR Table 7.13



プラセボ群の 73%および VI 25 µg 群の 19%は投与後 0～4 時間にベースライン FEV_1 からの増加率が 12%以上に達しなかった（打切り）。これらの群に対する Kaplan-Meier 曲線は最後の被験者が打切りとならなかったため 100%に達した。
Source: B2C111045 CSR Figure 7.12

図 5　投与 1 日目（投与後 0～4 時間）でベースライン FEV1 からの増加率が 12%以上に達するまでの時間の Kaplan-Meier 曲線（ITT）

その他の評価項目：

投与 2、14 日目および投与 28 日目の FEV_1 トラフ値のベースラインからの変化量はすべての VI 群においてプラセボ群よりも大きく、変化量が大きかったのは VI 25 µg 群および VI 50 µg 群であった。

投与 1、14 日目および投与 28 日目の投与後 0～4 時間の連続 FEV_1 加重平均値におけるベースラインからの変化量の調整済平均値には、すべての VI 群でプラセボ群と比べ、統計学的に有意（p<0.001）かつ用量依存的な差が認められた。VI 12.5 µg 群、VI 25 µg 群および VI

50 μg 群はプラセボ群と比べ、投与後 0～4 時間の連続 FEV_1 加重平均値の差の調整済平均値が 3 日の評価日のいずれにおいても 130 mL 以上であった。

投与 1、14 日目および投与 28 日目の連続 FEV_1 の反復測定解析から、プラセボ群との差の調整済平均値は用量増加に伴い大きくなることが確認された。プラセボ群との差の調整済平均値の信頼区間に 0 は含まれていなかった（ただし、VI 3 μg 群での投与 1 日目の 23 時間後および投与 28 日目の投与前の 2 時点を除く）。

投与 1、14 日目および投与 28 日目の投与後の FEV_1 ピーク値（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は、VI 群とプラセボ群との間で統計学的に有意（$p \leq 0.003$）かつ用量依存的な差がみられた。VI 25 μg 群および VI 50 μg 群では、いずれの日においてもプラセボ群との間に 130 mL 以上の調整済平均値の差がみられた。

投与 28 日目の投与後 0～4 時間の FEV_1 ピーク値の投与 29 日目の FEV_1 トラフ値に対する比率は、すべての投与群で約 1.0（プラセボ群で 1.059、VI 群で 1.076～1.094）であり、VI の肺機能を改善させる効果は用量に依存せず 24 時間持続することが示された。

投与 1 日目および投与 28 日目の投与後 0～24 時間に FEV_1 がベースラインから 100 mL 以上または 130 mL 以上増加した被験者の割合、あるいは 12%以上の増加率がみられた被験者の割合は、すべての VI 群においてプラセボ群よりも高かった。投与後 24 時間の時点で、臨床的に意味のある FEV_1 の増加量または増加率に達していた被験者の割合は、VI 25 μg 群および VI 50 μg 群で高かった（これらの 2 群で、投与 1 日目および投与 28 日目の投与後 24 時間の時点で FEV_1 がベースラインから 100 mL 以上増加した被験者の割合は 65～78%、130 mL 以上増加した被験者の割合は 61～71%、12%以上の増加率がみられた被験者の割合は 59～66%であったのに対し、プラセボ群における増加量または増加率に達していた被験者の割合はそれぞれ 34～43%、28～32%、25～31%であった）。

連続 FVC のベースラインからの変化量の調整済平均値は、プラセボ群と比べ、投与 1、14 日目および投与 28 日目のいずれの時点においても、すべての VI 群で高く、プラセボ群との差の調整済平均値の信頼区間に 0 は含まれていなかったことから、VI の肺機能を改善させる効果が 24 時間持続することが示された。

同様に、投与 2、14 日目および投与 29 日目における来院時の FVC トラフ値のベースラインからの変化量の調整済平均値についても、すべての VI 群でプラセボ群に比べて統計学的に有意な差が認められ（$p \leq 0.022$）、なかでも VI 25 μg 群および VI 50 μg 群において大きな増加がみられた（投与 29 日目のプラセボ群との差がそれぞれ 194 mL、190 mL）。

投与 1～28 日目の朝の PEF および夜の PEF におけるベースラインからの変化量の調整済平均値は、すべての VI 群においてプラセボ群よりも大きく、これらの群間差は統計学的に有意なものであった（$p < 0.001$）。VI 12.5 μg 群、VI 25 μg 群および VI 50 μg 群では、朝の PEF および夜の PEF のいずれにおいてもプラセボ群と比べ臨床的に意味のある 15 L/min 以上の差がみられ、VI 25 μg 群および VI 50 μg 群で大きな増加がみられた。

投与 1～28 日目の 24 時間救済薬未使用期間の割合におけるベースラインからの平均変化は VI 群（12～16%）の方がプラセボ群（3%）に比べ高かった。同期間中における救済用のサルブタモールの 24 時間あたり使用回数のベースラインからの変化量の平均値は、すべての VI 群においてプラセボ群よりも大きく減少し、1 日あたり使用回数のプラセボ群との差

の調整済平均値は-0.3～-0.5 回の範囲内であった。VI 6.25 µg 群を除いて、いずれの投与群の差も統計学的に有意であった（p≤0.035）。救済用のサルブタモール使用回数のベースラインからの変化量の平均値に用量反応性はみられなかった。

投与 1～28 日目に、特定の症状（咳嗽、痰および息切れ）の 24 時間無症状期間の割合におけるベースラインからの平均変化は、各 VI 群がプラセボ群と比べておおむね高かった（VI 6.25 µg 群の咳嗽および VI 3 µg 群の痰を除く）。なかでもプラセボ群（0.16）と比べ VI 25 µg 群および VI 50 µg 群の平均変化は高かった（それぞれ 3.85、4.53）。24 時間無症状期間の割合が増加したことと同様に、各 VI 群における投与 1～28 日目の咳嗽、痰および息切れの各症状スコアにおけるベースラインからの平均変化はプラセボ群に比べて大きく減少した。

安全性の結果：

曝露状況

治験薬の投与期間は 28 日であり、平均曝露期間は中止例がプラセボ群においてやや多かったため、プラセボ群（26.2 日）のほうが VI 群（27.0～27.5 日）よりもやや短かった。各投与群の 88%以上の被験者が 15～30 日間の治験薬の投与を受けた。

有害事象

有害事象の概略を表 8 に示す。

表 8　有害事象の概略（ITT）

	プラセボ群 (N=101)	VI				
		3 群 (N=99)	6.25 群 (N=101)	12.5 群 (N=101)	25 群 (N=101)	50 群 (N=99)
治療期間中の有害事象	36 (36)	24 (24)	32 (32)	24 (24)	33 (33)	28 (28)
治験薬と関連がある有害事象	10 (10)	5 (5)	5 (5)	5 (5)	5 (5)	7 (7)
後観察期間中の有害事象	6 (6)	7 (7)	5 (5)	5 (5)	3 (3)	3 (3)
治験中止または治験薬投与中止に至った有害事象	3 (3)	3 (3)	4 (4)	2 (2)	0	1 (1)
治療期間中の重篤な有害事象	0	1 (1)	1 (<1)	2 (2)	0	0
後観察期間中の重篤な有害事象	0	1 (1)	1 (<1)	1 (<1)	0	1 (1)

n (%)
Source: B2C111045 CSR Table 8.02, Table 8.03, Table 8.05, Table 8.06, Table 8.08, Table 8.09

治療期間中にいずれかの投与群で 3%以上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 B2C111045-1 に、治験薬と関連がある有害事象を表 B2C111045-2 に示す。

治療期間中の VI 群の有害事象の発現頻度（24～33%）はプラセボ群（36%）よりも低かった。もっとも発現頻度の高かった有害事象は頭痛であり、プラセボ群においてもっとも発現頻度が高かった（プラセボ群で 10%、VI 群で 3～7%）。その他の頻度の高かった有害事象は、悪心（1～4%）、鼻咽頭炎（0～5%）および血中カリウム増加（0～3%）で、これらの発現頻度は各投与群で同程度であった。

治験責任医師により治験薬と関連があると判断された有害事象の発現頻度は低く、各 VI 群で同程度であった（5～7%）。発現頻度がもっとも高かったのはプラセボ群（10%）であった。

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=101)	VI 3 群 (N=99)	 6.25 群 (N=101)	 12.5 群 (N=101)	 25 群 (N=101)	 50 群 (N=99)
有害事象発現例数 (%)	36 (36)	24 (24)	32 (32)	24 (24)	33 (33)	28 (28)
神経系障害	13 (13)	8 (8)	7 (7)	3 (3)	7 (7)	7 (7)
頭痛	10 (10)	6 (6)	5 (5)	3 (3)	3 (3)	7 (7)
感染症および寄生虫症	8 (8)	3 (3)	11 (11)	5 (5)	7 (7)	5 (5)
鼻咽頭炎	3 (3)	2 (2)	5 (5)	0	1 (<1)	0
胃腸障害	8 (8)	4 (4)	6 (6)	3 (3)	7 (7)	4 (4)
悪心	4 (4)	1 (1)	3 (3)	2 (2)	2 (2)	1 (1)
下痢	1 (<1)	2 (2)	1 (<1)	1 (<1)	3 (3)	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	7 (7)	4 (4)	7 (7)	4 (4)	5 (5)	5 (5)
鼻閉	3 (3)	0	2 (2)	0	0	0
口腔咽頭痛	0	0	3 (3)	0	0	1 (1)
臨床検査	8 (8)	2 (2)	2 (2)	5 (5)	4 (4)	3 (3)
血中カリウム増加	3 (3)	0	1 (<1)	2 (2)	2 (2)	2 (2)
血中ブドウ糖増加	3 (3)	0	1 (<1)	3 (3)	1 (<1)	0
心臓障害	3 (3)	1 (1)	5 (5)	2 (2)	2 (2)	5 (5)
心室性期外収縮	2 (2)	0	1 (<1)	0	0	3 (3)

MedDRA/J Ver. 11.1
Source: B2C111045 CSR Table 8.02

LABA の class effect と考えられる有害事象（血中ブドウ糖増加、高血圧、期外収縮、血中カリウム減少など）の発現頻度は低く（いずれの投与群でも 3%以下）、治験薬または用量との関連を示す傾向はみられなかった。

死亡

後観察期間中に VI 6.25 μg 群の 1 例に硬膜下血腫による死亡がみられた。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。

重篤な有害事象

治療期間中の重篤な有害事象を表 10 に示す。

治療期間中および後観察期間中における重篤な有害事象の発現頻度は低く（7 例、1%）、各投与群で同程度であった（治療期間中で 0～2%、後観察期間中で 0～1%）。このうち後観察期間中に発現した 2 例の重篤な有害事象（VI 3 μg 群で慢性閉塞性肺疾患、VI 50 μg 群で高カリウム血症）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 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=101)	VI 3 群 (N=99)	VI 6.25 群 (N=101)	VI 12.5 群 (N=101)	VI 25 群 (N=101)	VI 50 群 (N=99)
有害事象発現例数 (%)	0	1 (1)	1 (<1)	2 (2)	0	0
心臓障害	0	0	0	1 (<1)	0	0
心房細動	0	0	0	1 (<1)	0	0
感染症および寄生虫症	0	0	0	1 (<1)	0	0
肺炎	0	0	0	1 (<1)	0	0
神経系障害	0	1 (1)	0	0	0	0
血管迷走神経性失神	0	1 (1)	0	0	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	0	0	1 (<1)	0	0
慢性閉塞性肺疾患	0	0	0	1 (<1)	0	0
血管障害	0	0	1 (<1)	0	0	0
大動脈瘤	0	0	1 (<1)	0	0	0

MedDRA/J Ver. 11.1
Source: B2C111045 CSR Table 8.08

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 11 に示す。

治験中止に至った有害事象の発現頻度は低く（13 例、2%）、各投与群で同程度であった（0～4%）。治療期間中に中止に至った有害事象のうち 3 例が治験責任医師により治験薬と関連があると判断された。その内訳は頭痛、悪心、食欲不振、呼吸困難（いずれもプラセボ群の 1 例）、心室性期外収縮（VI 6.25 μg 群）および血中カリウム増加（VI 50 μg 群）であった。

表 11　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=101)	VI 3 群 (N=99)	 6.25 群 (N=101)	 12.5 群 (N=101)	 25 群 (N=101)	 50 群 (N=99)
有害事象発現例数 (%)	3 (3)	3 (3)	4 (4)	2 (2)	0	1 (1)
心臓障害	1 (<1)	0	2 (2)	1 (<1)	0	0
心室性期外収縮	1 (<1)	0	1 (<1)	0	0	0
心房細動	0	0	0	1 (<1)	0	0
第一度房室ブロック	1 (<1)	0	0	0	0	0
右脚ブロック	0	0	1 (<1)	0	0	0
上室性期外収縮	0	0	1 (<1)	0	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (<1)	2 (2)	0	1 (<1)	0	0
慢性閉塞性肺疾患	0	2 (2)	0	1 (<1)	0	0
呼吸困難	1 (<1)	0	0	0	0	0
臨床検査	0	1 (1)	1 (<1)	0	0	1 (1)
血中カリウム増加	0	0	0	0	0	1 (1)
心電図異常 P 波	0	0	1 (<1)	0	0	0
心電図 PR 短縮	0	0	1 (<1)	0	0	0
心電図異常	0	1 (1)	0	0	0	0
感染症および寄生虫症	1 (<1)	0	0	1 (<1)	0	0
肺炎	0	0	0	1 (<1)	0	0
上気道感染	1 (<1)	0	0	0	0	0
神経系障害	1 (<1)	1 (1)	0	0	0	0
頭痛	1 (<1)	0	0	0	0	0
血管迷走神経性失神	0	1 (1)	0	0	0	0
胃腸障害	1 (<1)	0	0	0	0	0
悪心	1 (<1)	0	0	0	0	0
傷害、中毒および処置合併症	0	0	1 (<1)	0	0	0
硬膜下血腫	0	0	1 (<1)	0	0	0
代謝および栄養障害	1 (<1)	0	0	0	0	0
食欲不振	1 (<1)	0	0	0	0	0
血管障害	0	0	1 (<1)	0	0	0
大動脈瘤	0	0	1 (<1)	0	0	0

MedDRA/J Ver. 11.1
Source: B2C111045 CSR Table 8.06

臨床検査値およびバイタルサインの評価

臨床検査値に治験薬または用量と関連のある影響はみられなかったが、VI 群では好酸球数の増加がわずかにみられた。

全投与群のうちの 5 例に、臨床上問題となる可能性がある肝機能検査（LFT）値が認められた。うち 4 例（プラセボ群の 2 例、VI 3 μg 群および VI 12.5 μg 群の各 1 例）には、総ビリルビン値に基準範囲上限（ULN）の 1.5 倍を超える増加が認められたが、治験中に基準範囲内に戻った。残りの 1 例（VI 12.5 μg 群）では投与 28 日目にアラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）およびアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）に ULN の 3 倍の増加が認められた。この被験者はベースラインの時点で ALT および AST が高値で、それぞれ ULN の 2.2 倍、1.7 倍であった。治験終了時点までに、この被験者の ALT および AST は依然として基準範囲を上回っていたが、臨床上問題となる可能性がある値より低かった。

収縮期・拡張期血圧、脈拍数および平均動脈圧に、治験薬または用量と関連のある増加は認められなかった。

QTc（F）間隔延長（450 msec 超）の発現頻度は低く、投与群間で同程度であった（3%以下）。ベースライン以降に心室性不整脈が 1 回以上みられた被験者の割合は、VI 群で 8～17%、プラセボ群で 12%であった。これらの心室性不整脈のうち治験責任医師が臨床的に重要と判断したものはなかった。VI 6.25 μg 群の 1 例は、スクリーニング時から治験期間をとおして QTc（F）および／または QTc（B）間隔が 500 msec を超えていた。

COPD 憎悪

COPD 増悪の発現頻度は低く、投与群間で同程度であった（VI 群で 0～5%、プラセボ群で 3%）。

PK

VI の全身曝露量は 12.5 μg 以上の用量のみで評価が可能であった。これよりも低い用量では、血漿中 VI 濃度がおおむね定量限界（30 pg/mL）以下であった。VI の C_{max}（投与後 30 分間）から全身曝露量の推定が可能であった。C_{max} は用量に比例して増加し、C_{max} から反復投与では曝露量が増加する傾向があることが示された。共変量による C_{max} への明らかな影響はみられなかった。

被験者のほとんどで VI 50 μg 投与後のすべての来院日で、トリフェニル酢酸（対イオン）濃度は定量限界（1 ng/mL）を下回った。

VI 50 μg 投与後の VI の代謝物（GW630200 および GSK932009）の濃度はすべての来院日において定量限界（それぞれ 90 および 180 pg/mL）を下回った。

PD

VI 3 μg、6.25 μg、12.5 μg、25 μg または 50 μg の 1 日 1 回 28 日間の投与は、血中グルコースおよび血中カリウム値に臨床的に重要な影響はみられなかった。

グルコースのベースラインからの平均最大変化量（各被験者のベースライン後の最大グルコースからベースライン値を引いた値を平均した値と定義）は、VI 群で 1.13～1.36 mmol/L、プラセボ群で 1.17 mmol/L であった。血中カリウムのベースラインからの平均最小変化量（各被験者のベースライン後の最小血中カリウム値からベースライン値を引いた値を平均した値と定義）は VI 群で-0.46～-0.30 mmol/L、プラセボ群で-0.44 mmol/L であった。

投与後 0～4 時間のグルコースおよび血中カリウムの加重平均値および最大値の ANCOVA の結果、VI の各投与群とプラセボ群との間に臨床的に意味のある差は認められなかった。

ベースライン後のいずれかの時点でグルコースが基準範囲を超えて増加していた被験者の割合は投与群全体で 47～63%であったが、50 μg 群の投与 10 分後時点ではその限りでなく、これらよりも高かった（75%）。血中カリウム値が基準範囲を下回っていた被験者の割合は、ベースライン後のいずれかの来院日のいずれの時点でも低かった（投与群全体で 5%以下）。

治療期間中に各時点のグルコースがベースラインから高値（基準範囲よりも）へ変動した被験者の割合は、VI 群で 2～15%、プラセボ群で 5～14%であった。各時点の血中カリウム

値がベースラインから低値（基準範囲よりも）へ変動した被験者は少数（投与群全体で 0～3%）であった。

PK/PD

一部の測定可能な最高 VI 濃度と全身的な PD の評価項目（脈拍数、QTc、グルコースまたはカリウム値）との間に明らかな関連はみられなかった。FEV_1 トラフ値の用量反応性のモデルより、ED_{50} は 12.8 µg（95%CI：7.4～18.2 µg）、最大 FEV_1 値（E_{max}）は 167 mL（95%CI：106～228 mL）と予測された。投与 1 日目および投与 28 日目の FEV_1 の経時的変化を用量 - 時間 - 反応解析（プラセボで補正）した結果、いずれの投与群でも VI は肺の効果部位に長い半減期で滞留することが確認された（$t_{1/2}$＝19.6 時間、95%CI：16.1～25.6 時間）。

結論：

VI 3 µg 群、VI 6.25 µg 群、VI 12.5 µg 群、VI 25 µg 群ならびに VI 50 µg 群の 1 日 1 回 28 日間の投与は、COPD 患者においてプラセボ群と比べて統計学的に有意であり、かつ用量依存的な肺機能の改善効果を示した。治療期間をとおして、VI 25 µg 群および VI 50 µg 群において、プラセボ群と比べ FEV_1 トラフ値および投与後 FEV_1 に 130 mL 以上の差がみられた。FEV_1 ピーク値の FEV_1 トラフ値に対する比から、VI の作用が 24 時間持続したことが確認された。治療期間にわたって、各用量の VI の忍容性は良好であった。用量の増加に伴う安全性の問題は認められず、バイタルサイン、ECG、血中グルコースおよび血中カリウム値に臨床的に問題となる影響はみられなかった。VI は検討した用量範囲で良好な治療域を示した。VI 25 µg 以下の用量では定量限界（30 pg/mL）を上回る VI 濃度はほとんど検出されず、全身曝露量（投与後 30 分間の C_{max}）と全身的な PD 評価項目（脈拍数、QTc、グルコースおよび血中カリウム値）との間に明らかな関連性は確認されなかった。

報告書の日付：

[redacted]年[redacted]月[redacted]日

B2C111045 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。

後観察期間

治験実施計画書 ID：	B2C111045
治験実施医療機関または治験責任医師の番号：	051030
被験者識別コード：	001170
治療番号：	176
症例 ID：	Z0000519A
投与群：	VI 3 群
重篤な事象：	COPD

43 歳の女性被験者。COPD 治療のため本治験に組み入れられた。被験者は新規吸入用散剤により治験薬を 2008 年 8 月 8 日から 2008 年 9 月 3 日まで吸入投与した。
被験者は VI 3μg 群に無作為割付けされた。

関連のある医学的リスク因子はみられなかった。

2008 年 9 月 6 日（治験薬の投与開始から 30 日後、最終投与から 3 日後）、被験者は重度の COPD 増悪（グレード 3）を発現し入院した。2008 年 9 月 8 日の血液 pH は 7.478（正常範囲：7.35～7.45）であった。また、呼吸困難、白色喀痰および持続性咳嗽もみられた。バイタルサインは心拍数 110 回／分、血圧 110/70mmHg、呼吸数 28 回／分で、吸気量低下、喘鳴および鎖骨上陥凹が認められた。被験者は単語で話し、呼吸困難を伴っていた。硫酸サルブタモール、ヒドロコルチゾンおよび酸素による治療が行われ、被験者は治験から脱落した。治療後、被験者は文章で話せるようになった。喘鳴は減少したが、鎖骨上陥凹は依然として存在していた。全血球数は分葉核球優位の白血球増加症（12.3）を示していた。当初、胸部 X 線で、ベースライン時と有意な差はない過剰含気が認められた。被験者の状態は軽快し、呼吸数は 16～20 回／分、呼吸困難、チアノーゼおよび鎖骨上陥凹は消失した。依然としてわずかな喘鳴があり、白色～黄色の喀痰を伴う軽度の咳嗽がみられた。この事象は 2008 年 9 月 15 日に回復した。治験責任医師により、COPD 増悪が治験薬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。治験薬投与中にもかかわらず肺機能検査値が（ベースラインを下回る値まで）低下していたことから、治験責任医師は COPD 増悪は治験薬による可能性があると判定した。この COPD 増悪は低下する肺機能の終末像であった。

治験責任医師からの報告内容：

被験者は 2008 年 9 月 7 日午後 12 時頃に呼吸困難のため [redacted] の緊急救命室（ER）を受診した。前回の来院は 2008 年 9 月 4 日の第 7 回来院であった。呼吸音は正常で、咳嗽はなかった。治験薬の投与は 2008 年 9 月 3 日で終了していたため、被験者は常用していた COPD 治療薬（サルブタモール MDI）を使用するよう指示された。ER 受診の前日（2008 年 9 月 6 日）、白色喀痰を伴う持続性咳嗽（COPD 症状スコアに基づく重症度 3）がみられた。発熱や呼吸困難はなかった。2008 年 9 月 7 日午前 8 時頃、呼吸困難が出現し、サルブタモール MDI でも軽減されなかったため、被験者は直ちに ER を受診した。当初、ER にてバイタルサインは、心拍数 110 回／分、血圧 110/70mmHg、呼吸数 28 回／分の吸気量低下、喘鳴および鎖骨上陥凹がみられた。被験者は単語で話し、呼吸困難を伴っていた。サルブタモールを 15 分おきに計 4 回噴霧し、さらにヒドロコルチゾン 100mg の静脈内投与が

行われた。これらの処置の約 2 時間後、被験者は文章で話せるようになった。喘鳴は減少したが、鎖骨上陥凹は依然として存在していた。全血球数は分葉核球優位の白血球増加症（12.3）を示していた。当初、胸部 X 線で、ベースライン時と有意な差はない過剰含気が認められた。その後、被験者は入院した。入院中、被験者は酸素吸入器を使用し（鼻カニューレで 2～3L/分）、4 時間毎のサルブタモール噴霧が開始された。同時に、6 時間毎のヒドロコルチゾン 100mg の静脈内投与が開始された。入院初日、被験者の状態は軽快し、呼吸数は 16～20 回／分、呼吸困難、チアノーゼおよび鎖骨上陥凹は消失したが、依然としてわずかな喘鳴がみられた。サルブタモール噴霧は 6 時間毎に 1 回に減量された。白色～黄色の喀痰を伴う軽度の咳嗽（COPD 症状スコアに基づく重症度 1）がみられた。

治験依頼者の見解：

本事象は治験対象の COPD に起因している可能性があり、治験薬によるものではないと考える。

治験実施計画書 ID：	B2C111045
治験実施医療機関または治験責任医師の番号：	051478
被験者識別コード：	002519
治療番号：	183
症例 ID：	Z0000529A
投与群：	VI 50 群
重篤な事象：	高カリウム血症

62 歳の男性被験者。COPD 治療のために本治験に組み入れられた。被験者は新規吸入用散剤により治験薬を 2008 年 8 月 14 日から 2008 年 9 月 10 日まで吸入投与した。治験薬の投与は、治験実施計画書の規定により 2008 年 9 月 10 日に中止された。

被験者は腎疾患の既往はなく、その他の関連する病歴もなかった。ベースライン時のカリウム、尿素およびクレアチニンは正常範囲内で、血液検体に溶血の徴候はみられなかった。

2008 年 9 月 10 日、臨床検査結果より、カリウムが 8.5mmol/L（正常範囲：3.5～5.3）、尿素窒素が 11.4mmol/L（正常範囲 : 2.5～9.0）、クレアチニンが 365μmol/L（正常範囲 : 44～124）であった。血液検体に溶血の徴候はみられなかった。心電図は正常で、ベースラインからの変化はみられなかった。

2008 年 9 月 12 日（治験薬の投与開始から 29 日後、最終投与から 2 日後）、被験者は重度の高カリウム血症（グレード 3）を発現した。この事象は臨床的に重要なもの（または治療を要するもの）であった。腎疾患の症状はなかった。被験者は腎臓専門医を受診するよう指示された。2008 年 9 月 17 日、カリウムが 3.9mmol/L、クレアチニンが 66μmol//L、尿素が 6.0mmol/L で正常範囲内であった。この事象は 2008 年 9 月 17 日に回復した。治験責任医師により、高カリウム血症は治験薬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。その根拠は治験薬の投与期間中にカリウム、尿素およびクレアチニンに変化がみられたためであった。

治験責任医師からの報告内容：

9 月 15 日に FAX で入手した臨床検査結果は、カリウムが 8.5mmol/L、尿素窒素が 11.4mmol/L、クレアチニンが 365μmol/L であった。被験者に診断のために再検査を受けるよう指示した。正常範囲は、尿素窒素が 2.5～9.0、クレアチニンが 44～124、カリウムが 3.5～5.3 である。臨床検査値が報告されたのは 2008 年 9 月 15 日、検査を実施したのは 2008 年 9 月 10 日であった。ベースライン値はすべて正常で、関連のある病歴や併用薬はなかった。

治験依頼者の見解：

治験薬はβ2 作動薬であり、β2 作動薬の全身作用として低カリウム血症が知られていることから、高カリウム血症は治験薬によるものではないと考える。

表B2C111045-1 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=101)	VI 3群 (N=99)	VI 6.25群 (N=101)	VI 12.5群 (N=101)	VI 25群 (N=101)	VI 50群 (N=99)
有害事象発現例数	36 (36%)	24 (24%)	32 (32%)	24 (24%)	33 (33%)	28 (28%)
神経系障害	13 (13%)	8 (8%)	7 (7%)	3 (3%)	7 (7%)	7 (7%)
頭痛	10 (10%)	6 (6%)	5 (5%)	3 (3%)	3 (3%)	7 (7%)
副鼻腔炎に伴う頭痛	2 (2%)	0	0	0	1 (<1%)	0
浮動性めまい	0	1 (1%)	0	0	1 (<1%)	0
振戦	0	1 (1%)	1 (<1%)	0	0	0
片側頭痛	0	0	1 (<1%)	0	0	0
感覚鈍麻	0	0	0	0	1 (<1%)	0
片頭痛	0	1 (1%)	0	0	0	0
傾眠	1 (<1%)	0	0	0	0	0
血管迷走神経性失神	0	1 (1%)	0	0	0	0
緊張性頭痛	0	0	0	0	1 (<1%)	0
感染症および寄生虫症	8 (8%)	3 (3%)	11 (11%)	5 (5%)	7 (7%)	5 (5%)
鼻咽頭炎	3 (3%)	2 (2%)	5 (5%)	0	1 (<1%)	0
副鼻腔炎	1 (<1%)	0	0	1 (<1%)	0	2 (2%)
尿路感染	1 (<1%)	0	1 (<1%)	1 (<1%)	0	1 (1%)
上気道感染	1 (<1%)	0	1 (<1%)	0	0	1 (1%)
蜂巣炎	0	0	1 (<1%)	1 (<1%)	0	0
耳感染	0	0	0	0	2 (2%)	0
せつ	1 (<1%)	0	1 (<1%)	0	0	0
ウイルス性胃腸炎	1 (<1%)	0	1 (<1%)	0	0	0

n (%)
事象名: MedDRA/J Ver.11.1
評価期間：治療期間
Source: B2C111045 CSR Table 8.02
Population: Intent-to-Treat

[redacted]

表B2C111045-1 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=101)	VI 3群 (N=99)	VI 6.25群 (N=101)	VI 12.5群 (N=101)	VI 25群 (N=101)	VI 50群 (N=99)
ボレリア感染	0	0	0	0	1 (<1%)	0
気管支炎	0	0	0	0	1 (<1%)	0
憩室炎	0	0	0	0	0	1 (1%)
インフルエンザ	0	0	0	0	0	1 (1%)
喉頭炎	0	1 (1%)	0	0	0	0
限局性感染	1 (<1%)	0	0	0	0	0
口腔カンジダ症	0	0	0	1 (<1%)	0	0
中耳炎	0	0	0	0	1 (<1%)	0
咽頭炎	0	0	1 (<1%)	0	0	0
肺炎	0	0	0	1 (<1%)	0	0
鼻炎	0	0	0	0	0	1 (1%)
皮膚感染	0	0	0	0	1 (<1%)	0
外陰腟真菌感染	1 (<1%)	0	0	0	0	0
胃腸障害	8 (8%)	4 (4%)	6 (6%)	3 (3%)	7 (7%)	4 (4%)
悪心	4 (4%)	1 (1%)	3 (3%)	2 (2%)	2 (2%)	1 (1%)
下痢	1 (<1%)	2 (2%)	1 (<1%)	1 (<1%)	3 (3%)	0
嘔吐	1 (<1%)	0	1 (<1%)	0	1 (<1%)	1 (1%)
便秘	0	1 (1%)	0	0	1 (<1%)	1 (1%)
上腹部痛	1 (<1%)	0	0	0	1 (<1%)	0
胃不快感	0	1 (1%)	1 (<1%)	0	0	0
腹痛	0	1 (1%)	0	0	0	0

n (%)
事象名: MedDRA/J Ver.11.1
評価期間：治療期間
Source: B2C111045 CSR Table 8.02
Population: Intent-to-Treat
[redacted]

表B2C111045-1 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=101)	VI 3群 (N=99)	VI 6.25群 (N=101)	VI 12.5群 (N=101)	VI 25群 (N=101)	VI 50群 (N=99)
口内乾燥	0	0	0	0	0	1 (1%)
消化不良	1 (<1%)	0	0	0	0	0
鼓腸	0	1 (1%)	0	0	0	0
胃炎	0	0	1 (<1%)	0	0	0
歯肉炎	0	0	0	0	1 (<1%)	0
腹腔内血腫	1 (<1%)	0	0	0	0	0
口唇水疱	0	0	0	0	0	1 (1%)
嚥下痛	1 (<1%)	0	0	0	0	0
食道食物嵌入	0	0	0	0	1 (<1%)	0
歯痛	0	0	1 (<1%)	0	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	7 (7%)	4 (4%)	7 (7%)	4 (4%)	5 (5%)	5 (5%)
咳嗽	1 (<1%)	1 (1%)	2 (2%)	0	1 (<1%)	2 (2%)
鼻閉	3 (3%)	0	2 (2%)	0	0	0
口腔咽頭痛	0	0	3 (3%)	0	0	1 (1%)
呼吸困難	2 (2%)	0	0	0	1 (<1%)	0
後鼻漏	0	1 (1%)	0	1 (<1%)	1 (<1%)	0
慢性閉塞性肺疾患	0	1 (1%)	0	1 (<1%)	0	0
発声障害	1 (<1%)	0	0	0	0	1 (1%)
鼻出血	0	0	0	1 (<1%)	0	1 (1%)
アレルギー性鼻炎	0	0	1 (<1%)	1 (<1%)	0	0
鼻漏	1 (<1%)	0	0	0	1 (<1%)	0

n (%)
事象名: MedDRA/J Ver.11.1
評価期間：治療期間
Source: B2C111045 CSR Table 8.02
Population: Intent-to-Treat
[redacted]

表B2C111045-1 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=101)	VI 3群 (N=99)	VI 6.25群 (N=101)	VI 12.5群 (N=101)	VI 25群 (N=101)	VI 50群 (N=99)
副鼻腔うっ血	0	0	1 (<1%)	0	1 (<1%)	0
咽喉乾燥	0	1 (1%)	0	0	0	0
季節性鼻炎	0	1 (1%)	0	0	0	0
咽喉刺激感	0	1 (1%)	0	0	0	0
臨床検査	8 (8%)	2 (2%)	2 (2%)	5 (5%)	4 (4%)	3 (3%)
血中カリウム増加	3 (3%)	0	1 (<1%)	2 (2%)	2 (2%)	2 (2%)
血中ブドウ糖増加	3 (3%)	0	1 (<1%)	3 (3%)	1 (<1%)	0
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	0	1 (1%)	0	1 (<1%)	0	0
血中ブドウ糖異常	1 (<1%)	0	0	0	1 (<1%)	0
血圧上昇	1 (<1%)	0	0	1 (<1%)	0	0
尿中血陽性	1 (<1%)	0	0	1 (<1%)	0	0
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0	0	0	1 (<1%)	0	0
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	0	0	0	0	1 (<1%)	0
血中カリウム減少	0	0	0	0	0	1 (1%)
心電図異常Ｐ波	0	0	1 (<1%)	0	0	0
心電図ＰＲ短縮	0	0	1 (<1%)	0	0	0
心電図異常	0	1 (1%)	0	0	0	0
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	1 (<1%)	0	0	0	0	0
ヘモグロビン減少	1 (<1%)	0	0	0	0	0

n (%)
事象名: MedDRA/J Ver.11.1
評価期間：治療期間
Source: B2C111045 CSR Table 8.02
Population: Intent-to-Treat
[redacted]

表B2C111045-1 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=101)	VI 3群 (N=99)	VI 6.25群 (N=101)	VI 12.5群 (N=101)	VI 25群 (N=101)	VI 50群 (N=99)
筋骨格系および結合組織障害	3 (3%)	4 (4%)	3 (3%)	3 (3%)	4 (4%)	4 (4%)
背部痛	2 (2%)	1 (1%)	1 (<1%)	0	2 (2%)	2 (2%)
筋痙縮	0	1 (1%)	1 (<1%)	1 (<1%)	1 (<1%)	0
筋肉痛	0	0	0	0	2 (2%)	1 (1%)
関節痛	0	0	0	1 (<1%)	0	1 (1%)
筋骨格系胸痛	0	1 (1%)	1 (<1%)	0	0	0
四肢痛	0	1 (1%)	0	1 (<1%)	0	0
関節硬直	1 (<1%)	0	0	0	0	0
心臓障害	3 (3%)	1 (1%)	5 (5%)	2 (2%)	2 (2%)	5 (5%)
心室性期外収縮	2 (2%)	0	1 (<1%)	0	0	3 (3%)
第一度房室ブロック	1 (<1%)	0	1 (<1%)	0	1 (<1%)	0
洞性徐脈	0	1 (1%)	1 (<1%)	0	0	1 (1%)
心房細動	0	0	0	2 (2%)	0	0
右脚ブロック	0	0	1 (<1%)	0	0	1 (1%)
動悸	1 (<1%)	0	1 (<1%)	0	0	0
狭心症	0	0	0	0	1 (<1%)	0
徐脈	0	0	0	0	0	1 (1%)
脚ブロック	0	0	1 (<1%)	0	0	0
心筋梗塞	0	0	1 (<1%)	0	0	0
洞性不整脈	0	0	1 (<1%)	0	0	0
洞性頻脈	0	0	0	0	0	1 (1%)

n (%)
事象名: MedDRA/J Ver.11.1
評価期間：治療期間
Source: B2C111045 CSR Table 8.02
Population: Intent-to-Treat
[redacted]

表B2C111045-1 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=101)	VI 3群 (N=99)	VI 6.25群 (N=101)	VI 12.5群 (N=101)	VI 25群 (N=101)	VI 50群 (N=99)
上室性期外収縮	0	0	1 (<1%)	0	0	0
全身障害および投与局所様態	3 (3%)	2 (2%)	3 (3%)	2 (2%)	5 (5%)	2 (2%)
疼痛	0	0	0	1 (<1%)	2 (2%)	0
疲労	1 (<1%)	0	0	0	1 (<1%)	0
倦怠感	0	0	1 (<1%)	0	1 (<1%)	0
末梢性浮腫	1 (<1%)	0	0	0	1 (<1%)	0
無力症	0	1 (1%)	0	0	0	0
カテーテル留置部位疼痛	0	0	0	0	1 (<1%)	0
胸部不快感	1 (<1%)	0	0	0	0	0
異常感	0	1 (1%)	0	0	0	0
炎症	0	0	1 (<1%)	0	0	0
注入部位血腫	0	0	0	0	1 (<1%)	0
注入部位疼痛	0	0	0	0	0	1 (1%)
浮腫	0	0	0	1 (<1%)	0	0
発熱	0	0	1 (<1%)	0	0	0
血管穿刺部位疼痛	0	0	0	0	0	1 (1%)
傷害、中毒および処置合併症	0	3 (3%)	3 (3%)	1 (<1%)	3 (3%)	2 (2%)
関節捻挫	0	0	0	1 (<1%)	1 (<1%)	0
筋挫傷	0	0	0	0	1 (<1%)	1 (1%)
アルコール中毒	0	0	1 (<1%)	0	0	0
節足動物咬傷	0	0	0	0	1 (<1%)	0

n (%)
事象名: MedDRA/J Ver.11.1
評価期間：治療期間
Source: B2C111045 CSR Table 8.02
Population: Intent-to-Treat
[redacted]

表B2C111045-1 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=101)	VI 3群 (N=99)	VI 6.25群 (N=101)	VI 12.5群 (N=101)	VI 25群 (N=101)	VI 50群 (N=99)
背部損傷	0	1 (1%)	0	0	0	0
挫傷	0	1 (1%)	0	0	0	0
頚部損傷	0	0	1 (<1%)	0	0	0
処置による疼痛	0	0	1 (<1%)	0	0	0
皮膚裂傷	0	0	0	0	0	1 (1%)
熱傷	0	1 (1%)	0	0	0	0
皮膚および皮下組織障害	2 (2%)	1 (1%)	2 (2%)	3 (3%)	1 (<1%)	0
そう痒症	1 (<1%)	0	1 (<1%)	1 (<1%)	1 (<1%)	0
発疹	1 (<1%)	1 (1%)	0	0	0	0
接触性皮膚炎	0	0	0	1 (<1%)	0	0
挫傷発生の増加傾向	0	0	0	1 (<1%)	0	0
蕁麻疹	0	0	1 (<1%)	0	0	0
血管障害	0	0	2 (2%)	1 (<1%)	2 (2%)	2 (2%)
高血圧	0	0	0	1 (<1%)	2 (2%)	1 (1%)
大動脈瘤	0	0	1 (<1%)	0	0	0
動脈障害	0	0	0	0	0	1 (1%)
リンパ浮腫	0	0	1 (<1%)	0	0	0
代謝および栄養障害	2 (2%)	2 (2%)	0	1 (<1%)	0	1 (1%)
高カリウム血症	0	1 (1%)	0	1 (<1%)	0	0
低カリウム血症	1 (<1%)	1 (1%)	0	0	0	0
食欲不振	1 (<1%)	0	0	0	0	0

n (%)
事象名: MedDRA/J Ver.11.1
評価期間：治療期間
Source: B2C111045 CSR Table 8.02
Population: Intent-to-Treat

[redacted]

表B2C111045-1 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=101)	VI 3群 (N=99)	VI 6.25群 (N=101)	VI 12.5群 (N=101)	VI 25群 (N=101)	VI 50群 (N=99)
高血糖	1 (<1%)	0	0	0	0	0
空腹時血中ブドウ糖不良	0	0	0	0	0	1 (1%)
腎および尿路障害	0	1 (1%)	1 (<1%)	1 (<1%)	0	0
腎臓痛	0	0	1 (<1%)	1 (<1%)	0	0
非感染性膀胱炎	0	1 (1%)	0	0	0	0
血液およびリンパ系障害	0	0	0	0	1 (<1%)	0
貧血	0	0	0	0	1 (<1%)	0
耳および迷路障害	0	0	0	0	1 (<1%)	0
聴力低下	0	0	0	0	1 (<1%)	0
眼障害	0	0	0	0	1 (<1%)	0
網膜裂孔	0	0	0	0	1 (<1%)	0
精神障害	0	0	0	1 (<1%)	0	0
不安	0	0	0	1 (<1%)	0	0
外科および内科処置	0	0	0	0	0	1 (1%)
抜歯	0	0	0	0	0	1 (1%)

n (%)
事象名: MedDRA/J Ver.11.1
評価期間：治療期間
Source: B2C111045 CSR Table 8.02
Population: Intent-to-Treat
[redacted]

表B2C111045-2 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=101)	VI 3群 (N=99)	VI 6.25群 (N=101)	VI 12.5群 (N=101)	VI 25群 (N=101)	VI 50群 (N=99)
有害事象発現例数	10 (10%)	5 (5%)	5 (5%)	5 (5%)	5 (5%)	7 (7%)
臨床検査	4 (4%)	0	1 (<1%)	1 (<1%)	1 (<1%)	3 (3%)
血中カリウム増加	2 (2%)	0	1 (<1%)	1 (<1%)	1 (<1%)	2 (2%)
血中ブドウ糖増加	3 (3%)	0	1 (<1%)	1 (<1%)	1 (<1%)	0
血中カリウム減少	0	0	0	0	0	1 (1%)
血圧上昇	1 (<1%)	0	0	0	0	0
ヘモグロビン減少	1 (<1%)	0	0	0	0	0
心臓障害	1 (<1%)	0	2 (2%)	0	1 (<1%)	2 (2%)
動悸	1 (<1%)	0	0	0	1 (<1%)	0
心室性期外収縮	0	0	1 (<1%)	0	0	1 (1%)
第一度房室ブロック	0	0	1 (<1%)	0	0	0
右脚ブロック	0	0	0	0	0	1 (1%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (<1%)	1 (1%)	1 (<1%)	0	1 (<1%)	1 (1%)
慢性閉塞性肺疾患	0	1 (1%)	0	0	0	0
発声障害	0	0	0	0	0	1 (1%)
呼吸困難	1 (<1%)	0	0	0	0	0
鼻閉	0	0	1 (<1%)	0	0	0
口腔咽頭痛	0	0	0	0	1 (<1%)	0
胃腸障害	2 (2%)	1 (1%)	0	0	0	1 (1%)
悪心	1 (<1%)	1 (1%)	0	0	0	0
消化不良	1 (<1%)	0	0	0	0	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: B2C111045 CSR Table 8.05
Population: Intent-to-Treat

[redacted]

表B2C111045-2 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=101)	VI 3群 (N=99)	VI 6.25群 (N=101)	VI 12.5群 (N=101)	VI 25群 (N=101)	VI 50群 (N=99)
口唇水疱	0	0	0	0	0	1 (1%)
嘔吐	0	0	0	0	0	1 (1%)
代謝および栄養障害	1 (<1%)	2 (2%)	0	0	0	1 (1%)
高カリウム血症	0	1 (1%)	0	0	0	1 (1%)
食欲不振	1 (<1%)	0	0	0	0	0
低カリウム血症	0	1 (1%)	0	0	0	0
神経系障害	3 (3%)	0	1 (<1%)	0	0	0
頭痛	3 (3%)	0	0	0	0	0
振戦	0	0	1 (<1%)	0	0	0
皮膚および皮下組織障害	0	0	1 (<1%)	2 (2%)	1 (<1%)	0
そう痒症	0	0	0	1 (<1%)	1 (<1%)	0
挫傷発生の増加傾向	0	0	0	1 (<1%)	0	0
蕁麻疹	0	0	1 (<1%)	0	0	0
全身障害および投与局所様態	1 (<1%)	0	0	1 (<1%)	0	0
胸部不快感	1 (<1%)	0	0	0	0	0
浮腫	0	0	0	1 (<1%)	0	0
感染症および寄生虫症	0	1 (1%)	0	1 (<1%)	0	0
喉頭炎	0	1 (1%)	0	0	0	0
口腔カンジダ症	0	0	0	1 (<1%)	0	0
筋骨格系および結合組織障害	0	0	0	1 (<1%)	1 (<1%)	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: B2C111045 CSR Table 8.05
Population: Intent-to-Treat

[redacted]

表B2C111045-2 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=101)	VI 3群 (N=99)	VI 6.25群 (N=101)	VI 12.5群 (N=101)	VI 25群 (N=101)	VI 50群 (N=99)
筋痙縮	0	0	0	1 (<1%)	0	0
筋肉痛	0	0	0	0	1 (<1%)	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: B2C111045 CSR Table 8.05
Population: Intent-to-Treat

[redacted]

HZC113782試験

HZC113782 試験

1. 治験の標題

A Clinical Outcomes Study to compare the effect of Fluticasone Furoate/Vilanterol Inhalation Powder 100/25 with placebo on Survival in Subjects with moderate Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) and a history of or at increased risk for cardiovascular disease.

2. 報告書番号

2015N230383_00

3. 治験責任医師

多施設共同試験

4. 実施医療機関

43 ヵ国の 1,373 施設（欧州の 669 施設、米国の 358 施設、アジアの 202 施設、その他の地域の 144 施設）で被験者が登録された。

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

2011 年 1 月 25 日～2015 年 7 月 15 日

7. 開発のフェーズ

第 III 相

8. 目的

【主要目的】

心血管系疾患の既往もしくはリスクを有する中等度の COPD［サルブタモール投与後の FEV_1 が、米国健康栄養試験調査（NHANES）III 参照式を用いて計算される予測値の 50%以上、70%以下］患者を対象に、FF/VI 100/25 µg を 1 日 1 回投与した時の有効性を、死亡までの期間を指標として前向きにプラセボを対照として比較検討した。

【副次目的】

- FF/VI 100/25 µg 1 日 1 回投与時の有効性を、FEV_1 の低下率を指標としてプラセボを対照として比較評価した。

- FF/VI 100/25 µg 1 日 1 回投与時の有効性を、心血管系疾患による死亡、心筋梗塞（MI）、脳卒中、不安定狭心症及び一過性脳虚血発作（TIA）で構成される心血管系疾患の複合的評価（イベント）を用いてプラセボを対照として比較評価した。

9. 治験方法

本試験は、エリプタ®による FF/VI 100/25 µg 1 日 1 回投与、FF 100 µg 1 日 1 回投与及び VI 25 µg 1 日 1 回投与による長期の有効性及び安全性を検討する無作為化、並行群間、多施設共同、プラセボ対照二重盲検比較試験であった。治験薬の投与は朝に行った。

本試験は、主要な転帰イベントである死亡が約 1,000 件報告されるまで継続するよう計画された Event-driven 試験であった。世界各国の 1,373 の治験実施医療機関から被験者が組み入れられ、無作為化割付けされた 16,485 例が Intent to Treat Efficacy（ITT-E）集団に含まれた。

4～10 日の前観察期間終了後、被験者を FF/VI 100/25 µg、FF 100 µg、VI 25 µg、又はプラセボ群のいずれかの投与群に 1：1：1：1 の割合で無作為化割付けした。前観察期間の開始前に、短時間作用型の気管支拡張剤及びテオフィリンを除き、それまで使用していた他の COPD 治療を中止することとした。

治験実施医療機関への来院は、スクリーニング時、無作為化割付け時、第 4 週目、及びその後（無作為化割付け時を起点）12 週ごとに、目標イベント数に到達する時点まで継続することとした。治験薬投与終了 1 週後又は治験薬投与中止 1 週後のいずれかに、電話による安全性追跡調査を実施した。

最初の被験者は治験終了日の 46 ヵ月前、最後の被験者は同 10 ヵ月前に組み入れられた。各被験者の治験参加期間は、4～10 日の前観察期間、被験者ごとに異なる治療期間及び 1 週間の後期観察期間であった。

最終解析に加え、目標死亡例数の約 50%に達した時点で、全死因による死亡までの期間について中間解析を 1 回実施した。中間解析は、最終解析と同じ Cox 比例ハザードモデルを用い、独立データモニタリング委員会（IDMC）が実施した。

IDMC による非盲検下での重篤な有害事象（SAE）の評価により、治験期間を通して安全性データを定期的にレビューした。治験の完全性を確保するため、有効性の中間解析及び各安全性データレビューの結果は IDMC にのみ提供された。

10. 診断及び主要な組入れ基準

- 男女、スクリーニング時に 40 歳～80 歳、10 pack-years 以上の現喫煙者又は喫煙歴のある COPD の外来患者
- スクリーニング（Visit 1）時にサルブタモール吸入後の FEV_1/FVC が 0.70 以下で、NHANES III 基準を用いて算出した FEV_1 が予測値の 50%～70%の患者
- スクリーニング（Visit 1）時に、英国医学研究協議会の呼吸困難評価指標（mMRC）スコアが 2 点以上の患者
- 心血管系疾患を有する患者：

40 歳以上の場合、以下のいずれかに該当する患者

- 冠動脈疾患（CAD）の確定診断（臨床症状又は画像診断による）を受けている。
- 末梢動脈疾患（PAD）の確定診断（臨床症状又は画像診断による）を受けている。
- 脳卒中の既往歴を有する。
- 心筋梗塞の既往歴を有する。
- Target organ disease（糖尿病性合併症）を伴う糖尿病を有する。

又は、60 歳以上の場合、以下のいずれか 2 つに該当する患者

- 高コレステロール血症の治療を受けている。
- 高血圧の治療を受けている。
- 糖尿病の治療を受けている。
- 末梢動脈疾患（PAD）の治療を受けている。

11. 治療及び投与

本試験で使用された治験薬を表 1 に示す。

表 1　本試験で使用された治験薬

投与群	薬剤	剤形	1 回吸入用量 (μg)	Batch 番号
FF/VI	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を含有する VI（ビランテロール）微粒粉末	30 回吸入分を充填したエリプタ	1 ブリスター中各 100 μg／25 μg	R462428 R478054 R522166 R533508 R538883 R544845 R555382 R558138 R567020 R591625 R603402 R605884
FF	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：乳糖とステアリン酸マグネシウムを含む微粒粉末	30 回吸入分を充填したエリプタ	1 ブリスター中 100 μg	R476495 R489264 R489266 R521961 R521969 R545560 R553091 R553093 R581058 R581059 R605315
VI	第 1 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を含有する VI（ビランテロール）微粒粉末 第 2 ブリスターストリップ：乳糖を含む微粒粉末	30 回吸入分を充填したエリプタ	1 ブリスター中 25 μg	R462145 R522159 R533494 R538888 R545128 R555798 R567014 R591588 R602877
プラセボ	第 1 ブリスターストリップ：乳糖を含む微粒粉末 第 2 ブリスターストリップ：乳糖とステアリン酸マグネシウムを含む微粒粉末	30 回吸入分を充填したエリプタ	該当なし	R464515 R522306 R522307 R535100 R555866 R556644 R556669 R605189

12. 評価項目

有効性の主要評価項目は、ITT-E 集団における全死因による死亡までの期間とした。

有効性の副次評価項目は、FEV_1 低下率及び心血管系の複合的イベント（治療期間中に発現した心血管系疾患による死亡、心筋梗塞、脳卒中、一過性脳虚血発作及び不安定狭心症）とした。

安全性評価項目に有害事象及びバイタルサインを含めた。

13. 統計手法

有効性の主要評価項目は、ITT-E 集団における全死因による死亡までの期間とした。本試験は、治験実施計画書で規定される併用禁止薬を除き、併用可能な COPD 薬による治療及び心血管系疾患に対する治療を受けている患者において、プラセボ群に対する FF/VI 群の優

位性を評価するよう計画した（すなわち、ハザード比が 1 より小さい、又は同等、0 を超えるリスク低下）。主要評価項目の解析には ITT-E 集団を用いた。

本試験は event-driven 試験であり、両側検定の有意水準 1%、検出力 90%にて全死因による死亡のリスクがプラセボとの比較で FF/VI 群で 30%（ハザード比：0.70）低下することを検出するよう計画した。この検出には、478 例（FF/VI 群及びプラセボ群の合計）の死亡例が必要であった（Freedman 式）。

4 群それぞれの割付け例数を約 4,000 例とし、全死亡例数が 1,000 例に達するまで試験を継続するよう計画した。

本試験では、解析対象集団として 8 つの集団を設定した。ITT-E 集団及び安全性解析対象集団について以下に記述する。

- 安全性解析対象集団：各投与群に無作為化割付けされ、治験薬を 1 回以上投与されたすべての被験者とした。
- ITT-E 集団：安全性解析対象集団から、監査結果又は他の情報により、データの完全性が損なわれた可能性が示唆されたため治験中止とした治験実施医療機関で組み入れられた被験者を除いた集団と定義した。これらの治験実施医療機関からの被験者の除外については、開鍵前に決定の上、記録を正式に文書保管した。試験期間中に誤って異なる治験薬が投与された被験者、あるいは 2 種類以上の治験薬が投与された被験者については、最初に割付けられた投与群のデータとして取り扱った。

主要評価項目である全死因による死亡までの期間、及び有効性の副次評価項目である FEV_1 の低下率及び心血管系の複合的イベントについては、主として FF/VI 群とプラセボ群を比較検討した。

主要評価項目である全死因による死亡までの期間の解析では、ITT-E 集団を対象に Cox 比例ハザード回帰モデルを用いて、治験全体の終了日までに発現したすべての死亡（投与中及び投与後）について FF/VI 群とプラセボ群を比較した。

治療期間中の気管支拡張剤投与後の FEV_1 低下率に対する効果は、混合効果モデル、すなわち、ランダム係数モデルを用いて解析した。投与群、年齢、性別、ベースライン時の FEV_1 を反応変数、及び治療継続期間を固定効果として FEV_1 値を近似させた。

治療期間中に最初の心血管系疾患の複合的イベント（心血管系疾患による死亡、心筋梗塞、脳卒中、不安定狭心症及び一過性脳虚血発作）が発現するまでの期間について、Cox 比例ハザード回帰モデルを用いて各投与群間で比較した。心血管系疾患の複合的イベントには、治験薬最終投与後 7 日以内までに発現した事象を含めた。

14. 治験対象集団の結果

14.1. 被験者の内訳・解析対象集団の内訳

合計 23,835 例の被験者がスクリーニングされ、うち 16,590 例（70%）が無作為化割付けされた（表 2）。無作為化割付けされた 16,590 例のうち、22 例は治験薬を 1 回も投与されていないため安全性解析対象集団から除外した。したがって、安全性解析対象集団には、治験薬を 1 回以上投与された 16,568 例が含まれた（誤って異なる治験薬が投与された被験者、

あるいは 2 種類以上の治験薬が投与された被験者については、試験期間中により多くの投与を受けた治験薬の投与群に割り当てられた）。

5 施設の治験実施医療機関（責任医師番号：087692、087886、088332、089040、及び 091028）から組入れられた 83 例は、データの完全性の観点又は監査結果により治験中止となった治験実施医療機関で組み入れられた被験者であったため ITT-E 集団から除外した。したがって、ITT-E 集団は、16,485 例（安全性解析対象集団の 99%超）であった。ITT-E 集団では、最初に無作為化割付けされた投与群として被験者を取り扱うこととしていた。1 例のみが ITT-E 集団と安全性解析対象集団で異なる投与群に割り当てられた。この被験者はプラセボ群（ITT-E 集団）に無作為化割付けされたが、試験期間の大半で FF/VI の投与を受けたため、安全性解析対象集団では FF/VI 群に割り当てられた。

表 2　被験者の内訳

Population, n (%)	Placebo	FF 100	VI 25	FF/VI 100/25	Total
All Subjects Enrolled [1]					23835
Randomized [2]	4142	4158	4146	4144	16590
Safety [3]	4131	4157	4140	4140	16568
ITT Efficacy [4]	4111	4135	4118	4121	16485
Health Outcomes [5]	1109 (27)	1115 (27)	1105 (27)	1114 (27)	4443 (27)
Arterial Stiffness [6]	591 (14)	601 (15)	583 (14)	584 (14)	2359 (14)

Source: HZC113782 CSR Table 1.001

All Health Outcomes and Arterial Stiffness Populations percentages calculated out of the ITT-E Population

1. All subjects screened for whom a record exists on the study database
2. All subjects randomized to treatment regardless of whether they received any IP
3. All subjects randomized to treatment who received at least a single dose of IP, assigned to the treatment received for the majority of the treatment period
4. Safety Population except subjects randomized by excluded investigators, assigned to the treatment to which they were randomized
5. A subset of ITT-E Population consisting of subjects with at least one valid baseline questionnaire value
6. A subset of ITT-E Population consisting of subjects with at least one valid baseline arterial stiffness measurement

ITT-E 集団の 16,485 例中 12,144 例（74%）が治験終了時まで治験薬の投与を継続した（プラセボ群 70%～FF/VI 群 77%）（表 3）。

表 3　試験終了時の被験者の内訳（ITT-E 集団）

Study Completion Status, n (%)	Placebo N=4111	FF 100 N=4135	VI 25 N=4118	FF/VI 100/25 N=4121	Total N=16485
Subject stayed on IP and finished all study visits	2887 (70)	3047 (74)	3057 (74)	3153 (77)	12144 (74)
Subject stopped IP, but was followed for entire study	937 (23)	833 (20)	791 (19)	719 (17)	3280 (20)
Subject stopped IP and was lost to follow-up	4 (<1)	0	0	1 (<1)	5 (<1)

Source: HZC113782 CSR Table 1.025

Note: 6 subjects (2 x VI, 4 x FF/VI) died after the Common End Date after having already completed the study. Death information was included in the study database, however the study completion status for these subjects is as recorded at the time of study completion and not 'Subject died'

14.2. 人口統計学的及び他の基準値の特性

被験者の多くは男性（75%）、白人（81%）であり、ボディマス指数（BMI）の平均値は 28 kg/m^2、平均年齢は 65 歳であった。気管支拡張剤投与後の FEV_1 は正常予測値の 60%、FEV_1/FVC は 58%であった。39%の被験者で COPD の増悪が治験開始前 1 年以内に 1 回以上認められていた。

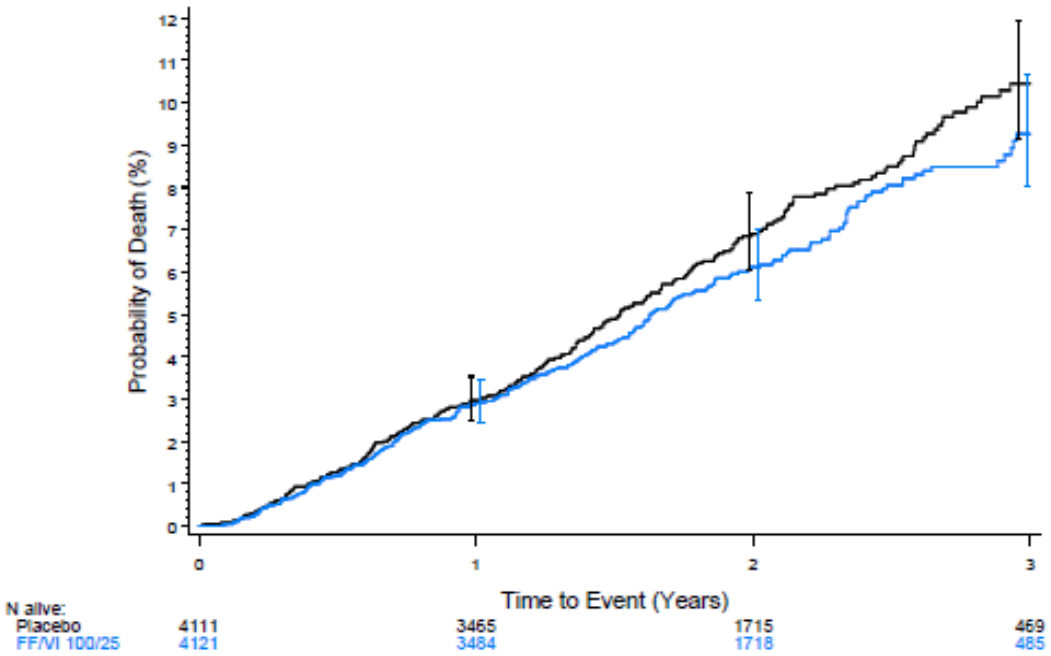
15. 有効性の結果

主要評価項目である全死因による死亡までの期間に関する結果を表 4 及び図 1 に示す。ITT-E 集団 16,485 例中 16,480 例（99.97%）の生存状況が確認された。残りの 5 例については、生存が最後に確認された時点で打切りとした。死亡例数は、プラセボ群と比べ FF/VI 群で数値的に低かったが、統計学的に有意ではなかった（死亡リスクの低下率 12% ; p=0.137）（表 4、図 1）。死因として最も多かったのは、心血管系疾患（44%）、次いで悪性腫瘍（23%）であった。これは本試験の対象患者である中等度の気流閉塞を有し、かつ心血管系疾患の既往もしくはリスクを有する COPD 患者集団に予測された結果であった。

表 4　全死因による死亡までの期間の統計解析：FF/VI 群及びプラセボ群の比較（ITT-E 集団）

	Placebo N=4111	FF/VI 100/25 N=4121
Survival status at Common End Date, n (%)		
Dead	275 (6.7)	246 (6.0)
Alive	3832 (93.2)	3874 (94.0)
Unknown	4 (<0.1)	1 (<0.1)
FF/VI vs. placebo		
Hazard ratio	0.878	
95% CI	0.739, 1.042	
99% CI	0.700, 1.100	
p-value	0.137	
Reduction in risk of dying, %	12.2	
95% CI	-4.2, 26.1	
99% CI	-10.0, 30.0	

Source: HZC113782 CSR Table 2.004
Note: Cox PH model adjusted for age and gender, including all four treatment arms



Source: HZC113782 CSR Figure 2.001

図 1　全死因による死亡までの期間：FF/VI 群及びプラセボ群の比較（ITT-E 集団）

主要評価項目において統計学的な有意差が認められなかったことから、副次評価項目及びその他の有効性評価における p 値は、統計学的推論に基づくものではない。主要評価項目で統計的有意性が認められなかった場合の副次評価項目及びその他の有効性評価項目の臨床的な解釈においては、主要評価項目及び他の各評価項目との関連性が重要であり、特に、すべて又は多くの肺疾患に関連した評価項目の結果と、心血管系疾患に関連した評価項目の結果を対比して考察することが重要である。本試験の主要評価項目である全死因による死亡においては、心血管系疾患による死亡が多くを占めていた。また、有効性の副次評価項目として 2 つの異なる併存疾患、すなわち COPD と心血管系疾患の既往もしくはリスクを評価したことから、肺及び心血管の各臓器系への影響について本試験で得られたデータを更に探索することは妥当であると考えられた。

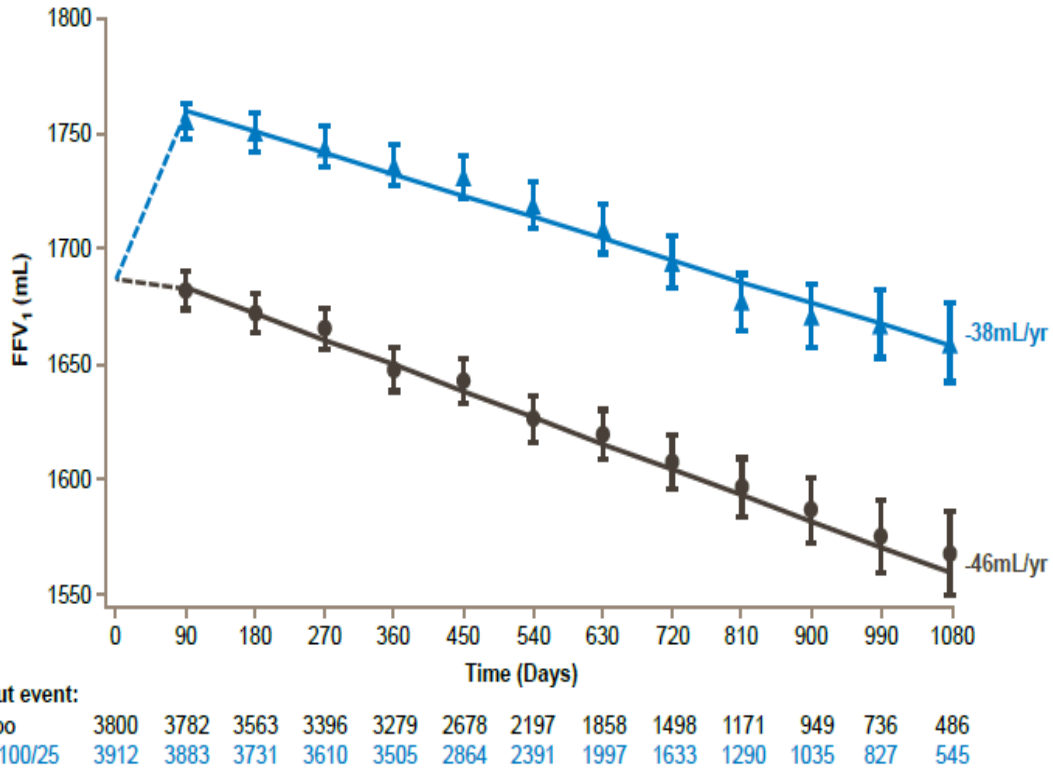
プラセボ群に比べ FF/VI 群では、FEV_1 低下率が 8 mL/年（p=0.019）抑制され、中等度の気流閉塞を有する COPD 患者において疾患進行に対する FF/VI の治療効果が示された（表 5、図 2）。FF 群でも同等の FEV_1 低下率の抑制がみられたことから、この効果は吸入ステロイド（ICS）によるものと考えられた。なお、FEV_1 低下率に対して FF/VI における VI の上乗せ効果はみられなかった。ラング・ヘルス・スタディ（Lung Health Study：LHS）より、禁煙による FEV_1 低下率の抑制が 4 mL/年であったと報告されているが[Anthonisen, 1994]、この値は本試験で得られた FF/VI 群の半分の抑制である。さらに、LHS では死亡率の低下は 14.5 年の時点でのみ認められた[Anthonisen, 2005]。COPD 患者で FEV_1 低下率に対する効果を評価した他の試験（ISOLDE 試験 [Burge, 2000]、TORCH 試験 [Celli, 2008]、UPLIFT 試験 [Tashkin, 2008b]及び EUROSCOP 試験 [Pauwels, 1999]）の中で、2 試験（ISOLDE 試験及び

TORCH 試験）においてのみ、LHS で報告された 4 mL/年を超える投与群間の点推定値の改善がみられた。ISOLDE 試験では、フルチカゾンプロピオン酸エステル（FP）500 µg 群とプラセボ群の差は 9 mL/年であったが、統計学的有意差は認められなかった（p=0.16）。その理由として、ISOLDE 試験の総被験者数が 751 例であったことから統計学的に検出力不足であった可能性が推察された。一方、各群約 1,300 例が組入れられた TORCH 試験の事後解析においては、FP/サルメテロール（SALM）群とプラセボ群で有意な FEV_1 低下率の差がみられ、その差は 16 mL/年（p<0.001）であった。

表 5　気管支拡張薬投与後の FEV_1 低下率（mL/年）：FF/VI 群とプラセボ群の比較（ITT-E 集団）

	Placebo N=4111	FF/VI 100/25 N=4121
Number of Subjects	3800	3912
Baseline mean FEV_1, mL (SD)	1688 (417)	1690 (426)
Adjusted rate of decline, mL/yr (SE)	-46 (2.5)	-38 (2.4)
FF/VI vs. placebo		
Difference, mL/yr (SE)	8 (3.4)	
95% CI	1, 15	
p-value	0.019	

Source: HZC113782 CSR Table 2.038
Note: From random coefficients model adjusted for age, gender, baseline FEV_1, and random subject effects
Note: Includes subjects with at least one on-treatment post-bronchodilator FEV_1 measurement



Source: CSR HZC113782 Figure 2.009

図 2　気管支拡張薬投与後の FEV_1 の低下率（mL/年）：FF/VI 群とプラセボ群の比較（ITT-E 集団）

治療期間中の心血管系疾患の複合的イベントの発現リスクは、すべての投与群で同様であった（表 6）。この結果は、心血管系イベントが死因の多くを占めた全死因による死亡に対し、FF/VI が有意な効果を示さなかったことを支持するものであった。更に、動脈壁の硬化を評価した脈波伝播速度（PWV）で FF/VI の治療効果が認められなかったことも、心血管系疾患の複合的イベントの発現に FF/VI が効果を有さないことを裏付けた。

表 6　心血管系疾患の複合的イベントが最初に発現するまでの期間の統計解析：FF/VI 群とプラセボ群の比較（ITT-E 集団）

	Placebo N=4111	FF/VI 100/25 N=4121
Status at Common End Date, n (%)		
Had CV composite event	173 (4.2)	174 (4.2)
No CV composite event	3938 (95.8)	3947 (95.8)
FF/VI vs. placebo		
Hazard ratio	0.926	
95% CI	0.750, 1.143	
p-value	0.475	
Reduction in risk of CV event, %	7.4	
95% CI	-14.3, 25.0	

Source: HZC113782 CSR Table 2.074
Note: Cox PH model adjusted for age, gender, and indicators of vascular and ischemic disease, including all four treatment arms

主要評価項目及び有効性の副次評価項目に関する FF/VI 群とプラセボ群の比較においてサブグループ解析を実施したところ、すべてのサブグループの信頼区間（CI）が ITT-E 集団の CI と重なったことから、点推定値の変動は偶発的なものであると考えられた。

以前に実施した COPD 増悪に対する FF/VI の効果を検討した試験において、VI 単剤投与群に比べ FF/VI 群では、中等度又は重度の COPD 増悪の発現頻度が 30%低下した[Dransfield, 2013]。これらの試験には、組入れ基準にスクリーニング前 1 年以内の COPD 増悪歴が設定されており、本試験より重度の気流閉塞を有する COPD 患者を対象としていた。本試験では COPD の増悪歴は必須でなく、重症度がより低い COPD 患者を対象としていたものの、FF/VI 群では中等度又は重度の COPD 増悪の発現頻度がプラセボ群に比べ 29%（p<0.001）、VI 群に比べ 21%（p<0.001）低下した。更に、FF/VI 群で入院を要した COPD 増悪の発現頻度がプラセボ群に比べ 27%（p<0.001）、VI 群に比べ 9%（p=0.282）低下した。COPD 増悪による入院に対する治療効果は、これまでの COPD を対象とした試験では認められていなかった。

St. George's Respiratory Questionnaire - COPD（SGRQ-C）を用いた生活の質（QOL）の評価において、プラセボ群に比べすべての実薬投与群で有意な改善効果がみられた。その改善効果は FF/VI 群（-2.4 点、p<0.001）で最も高かったが、臨床的意義のある最小差として事前に設定した-4 点よりも低かった。

16. 安全性の結果

本試験において、治療期間中にいずれかの投与群で 3%以上に発現した有害事象を表 7 に示す。いずれの投与群においても最も発現頻度が高か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 22%～プラセボ群で 27%）。その他の有害事象の発現頻度も、投与群を通して同程度であった。

表 7　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
（安全性解析対象集団）

基本語	Placebo N=4131	FF 100 N=4157	VI 25 N=4140	FF/VI 100/25 N=4140
慢性閉塞性肺疾患	1131 (27)	1081 (26)	1081 (26)	900 (22)
鼻咽頭炎	310 (8)	366 (9)	352 (9)	367 (9)
頭痛	310 (8)	332 (8)	327 (8)	293 (7)
上気道感染	197 (5)	240 (6)	213 (5)	262 (6)
咳嗽	254 (6)	224 (5)	215 (5)	206 (5)
肺炎	189 (5)	191 (5)	135 (3)	206 (5)
気管支炎	174 (4)	191 (5)	172 (4)	169 (4)
背部痛	143 (3)	169 (4)	162 (4)	176 (4)
呼吸困難	176 (4)	193 (5)	134 (3)	127 (3)
高血圧	136 (3)	144 (3)	132 (3)	160 (4)
インフルエンザ	119 (3)	117 (3)	122 (3)	141 (3)

Source: HZC113782 CSR Table 3.014
n (%)
MedDRA Ver. 18.0/MedDRA J Ver. 18.0
Note: Most frequent adverse events are adverse events occurring in ≥3% of subjects before rounding.

また、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曝露量で調整した発現例数を表 8 に示す。鼻咽頭炎、上気道感染、背部痛、及びインフルエンザの発現例数が、プラセボ群に比べ FF/VI 100/25 µg 群で数値的にわずかに高かった。一方、曝露量で調整した頭痛、咳嗽、及び呼吸困難の発現例数は、プラセボ群に比べ FF/VI 100/25 µg 群で数値的にわずかに低く、これらの発現例数の違いが臨床的に意義のあるものかは不明である。

表 8　曝露量で調整した治療期間中にいずれかの投与群で 3%以上に発現した有害事象（安全性解析対象集団）

基本語	Placebo N=4131 Rate (Events)	FF 100 N=4157 Rate (Events)	VI 25 N=4140 Rate (Events)	FF/VI 100/25 N=4140 Rate (Events)
Exposure (years)	6614	6889	6955	7038
慢性閉塞性肺疾患	31.6 (2087)	26.0 (1791)	29.0 (2015)	20.2 (1424)
鼻咽頭炎	6.3 (414)	7.8 (536)	6.9 (478)	8.1 (567)
頭痛	8.9 (587)	10.0 (686)	8.8 (614)	7.6 (538)
上気道感染	4.1 (274)	4.9 (341)	4.2 (290)	5.1 (362)
咳嗽	5.1 (338)	3.8 (259)	4.1 (286)	3.8 (264)
肺炎	3.3 (219)	3.5 (243)	2.3 (159)	3.4 (239)
気管支炎	3.7 (243)	3.5 (238)	3.4 (233)	3.3 (229)
背部痛	2.6 (173)	3.6 (250)	3.0 (209)	3.4 (239)
呼吸困難	3.9 (260)	3.5 (242)	2.8 (197)	2.3 (163)
高血圧	3.0 (201)	2.9 (198)	2.9 (202)	3.2 (226)
インフルエンザ	2.3 (149)	2.3 (161)	2.3 (162)	2.8 (196)

Source: HZC113782 CSR Table 3.015
n (%)
MedDRA Ver. 18.0/MedDRA J Ver. 18.0
Note: Most frequent adverse events are adverse events occurring in ≥3% of subjects before rounding.
Note: Rate represents the number of events per 100 subject-years of exposure, calculated as: (Total number of adverse events * 100)/ Total Duration of Exposure in years.

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 HZC113782-1 に示す。

死亡に至った有害事象の発現頻度は、FF 100 μg 群及び FF/VI 100/25 μg 群で各 4%、プラセボ群及び VI 25 μg 群で各 5%であった。死亡に至った有害事象のうち発現頻度がいずれかの投与群で 1%以上の器官別大分類（SOC）は、「心臓障害」（1～2%）及び「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%未満～1%）のみであった。個々の死亡に至った有害事象（基本語）の発現頻度は各投与群で 1%未満であった。

曝露量で調整した治療期間中にいずれかの投与群で 1%以上に発現した重篤な有害事象（死亡を含む）を表 9 に示す。治療期間中に、いずれかの投与群で 1%以上に認められた重篤な有害事象（死亡を含む）は、慢性閉塞性肺疾患及び肺炎であった。慢性閉塞性肺疾患の曝露量で調整した発現例数は、プラセボ群（5.4 例/100 人・年）に比べ FF/VI 100/25 μg 群（3.4 例/100 人・年）で低かった。肺炎の曝露量で調整した発現例数は、FF/VI 100/25 μg 群とプラセボ群で同程度であった（2.0 例/100 人・年及び 1.9 例/100 人・年）が、VI 25 μg 群では低かった（1.4 例/100 人・年）。

表 9　曝露量で調整した治療期間中にいずれかの投与群で 1%以上に発現した重篤な有害事象（安全性解析対象集団）

基本語	Placebo N=4131 Rate (Events)	FF 100 N=4157 Rate (Events)	VI 25 N=4140 Rate (Events)	FF/VI 100/25 N=4140 Rate (Events)
Exposure (years)	6614	6889	6955	7038
慢性閉塞性肺疾患	5.4 (356)	4.0 (274)	4.7 (326)	3.4 (237)
肺炎	1.9 (128)	2.1 (145)	1.4 (99)	2.0 (140)

Source: HZC113782 CSR Table 3.038
MedDRA Ver. 18.0/MedDRA J Ver. 18.0
Note: Most frequent serious adverse events are adverse events occurring in ≥1% of subjects before rounding.
Note: Rate represents the number of events per 100 subject-years of exposure, calculated as: (Total number of adverse events * 100)/ Total Duration of Exposure in years.

注目すべき有害事象は ICS 及び長時間作用性 β_2 刺激薬（LABA）の既知の薬理作用に関連する有害事象とした。注目すべき有害事象は特定の有害事象（基本語）に限定せず、包括的に安全性データを評価できるよう、事前に設定した MedDRA 標準検索式（SMQ）を用いて集計した。SMQ に該当しない場合は、治験依頼者が定義した有害事象を用いて集計した。

本試験において、曝露量で調整した治療期間中の注目すべき有害事象の要約を表 10 及び表 11 に示す。心血管系作用グループの SMQ（15.7 例/100 人・年～16.4 例/100 人・年）及び過敏症グループの SMQ（2.6～3.0 例/100 人・年）の曝露量で調整した発現例数は、すべての投与群で同程度であった。

表 10　曝露量で調整した治療期間中の注目すべき有害事象（グループ／サブグループ）（安全性解析対象集団）

Special Interest Group	Placebo N=4131 Rate (Events)	FF 100 N=4157 Rate (Events)	VI 25 N=4140 Rate (Events)	FF/VI 100/25 N=4140 Rate (Events)
Exposure (years)	6614	6889	6955	7038
肺炎を除く下気道感染	4.7 (310)	4.5 (309)	4.2 (293)	4.2 (298)
肺炎	3.8 (254)	4.2 (292)	2.8 (193)	3.9 (278)
局所性ステロイド作用	2.7 (177)	3.9 (266)	2.5 (172)	4.2 (297)
骨ミネラル濃度の減少及び関連した骨折	1.3 (87)	1.5 (102)	1.6 (109)	1.6 (111)
ステロイドに関連した眼障害	0.8 (52)	1.0 (71)	1.0 (68)	1.0 (70)
カリウムへの作用	0.3 (23)	0.3 (24)	0.4 (31)	0.5 (33)
振戦	0.2 (11)	0.2 (12)	0.2 (16)	0.2 (13)
副腎抑制	<0.1 (1)	<0.1 (3)	0 (0)	<0.1 (1)

Source: HZC113782 CSR Table 3.073
MedDRA Ver. 18.0/MedDRA J Ver. 18.0
Note: Rate represents the number of events per 100 subject-years of exposure, calculated as: (Total number of adverse events * 100)/ Total Duration of Exposure in years.

表 11　曝露量で調整した治療期間中の注目すべき有害事象（SMQ）
（安全性解析対象集団）

SMQ Sub-Group	Placebo N=4131 Rate (Events)	FF 100 N=4157 Rate (Events)	VI 25 N=4140 Rate (Events)	FF/VI 100/25 N=4140 Rate (Events)
Exposure (years)	6614	6889	6955	7038
心血管系作用	16.4 (1084)	15.7 (1082)	15.7 (1091)	16.3 (1149)
不整脈（SMQ）	4.1 (269)	4.1 (282)	3.9 (270)	3.9 (271)
高血圧（SMQ）	4.3 (286)	4.3 (293)	4.2 (293)	4.8 (340)
心不全（SMQ）	3.5 (231)	3.0 (207)	3.0 (212)	3.3 (233)
虚血性心疾患（SMQ）	2.9 (192)	2.8 (193)	2.9 (203)	2.7 (188)
中枢神経系出血および脳血管性疾患（SMQ）	1.6 (106)	1.6 (107)	1.6 (113)	1.7 (117)
過敏症	2.6 (171)	2.7 (183)	2.8 (198)	3.0 (211)
過敏症（SMQ）	2.6 (171)	2.7 (183)	2.8 (197)	3.0 (211)
血管浮腫（SMQ）	0.4 (29)	0.4 (29)	0.3 (18)	0.3 (22)
アナフィラキシー反応（SMQ）	<0.1 (2)	<0.1 (4)	<0.1 (1)	<0.1 (5)
高血糖／糖尿病の発症（SMQ）	2.7 (180)	2.6 (176)	2.3 (158)	2.3 (165)

Source: HZC113782 CSR Table 3.077
MedDRA Ver. 18.0/MedDRA J Ver. 18.0
Note: For Any Hypersensitivity SMQ Grouping, preferred terms may appear in more than one contributing SMQ.
Note: Rate represents the number of events per 100 subject-years of exposure, calculated as: (Total number of adverse events * 100)/ Total Duration of Exposure in years.

本試験は、心血管系疾患の既往もしくはリスクを有する患者を対象として長期間に渡り実施されたことから、事前に想定されていた通り、有害事象の発現頻度が高かったものの、その頻度は各投与群で同程度であった。

局所性ステロイド作用以外に、投与群間で臨床的に重要な差が認められた既知の薬理学的作用に関連した有害事象はなかった。局所性ステロイド作用に関連する有害事象の発現頻度は想定されていた通り、FF を含まない投与群（VI 群：2.5 例/100 人・年、プラセボ群：2.7 例/100 人・年）に比べ、FF を含む投与群（FF 群：3.9 例/100 人・年、FF/VI 群：4.2 例/100 人・年）で高かった。

心血管系疾患の既往もしくはリスクを有する COPD 患者を対象とした本試験において、VI を含む投与群（VI 単剤群及び FF/VI 群）で心血管系イベントの発現頻度及び曝露量で調整した発現頻度（SMQ で高血圧、不整脈、心不全、虚血性心疾患及び中枢神経系出血および脳血管性疾患）の上昇は認められなかった。

本試験は、FF/VI に関して初めて実施されたプラセボを対照とした長期試験である。過去に実施した、本試験より重度の気流閉塞を有する COPD 患者を対象とした試験では、FF/VI 100/25 群で肺炎の発現頻度が VI 25 群に比べて約 2 倍高かった[Dransfield, 2013]。一方、本試験では、FF/VI 群とプラセボ群との比較において肺炎の発現頻度に意義のある差はみられなかったが、曝露量で調整した VI 群（2.8 例/100 人・年）の肺炎の発現頻度は、他の実薬投与群及びプラセボ群（3.8～4.2 例/100 人・年）よりも低かった。VI 単剤群で肺炎の発現頻度が低かった理由は不明であるが、肺炎の危険因子の一つに重度の気流閉塞が知られており[Crim, 2009]、本試験の組入れ対象が中等度の気流閉塞を有する被験者であったことに鑑みると、気流閉塞の重症度が一因であった可能性が推察された。

本試験より重度の気流閉塞を有するCOPD患者を対象とした1年間投与試験では、VI 25群（1.1%）に比べFF/VI 100/25群（3.3%）で骨折を含む骨障害の発現頻度の上昇が認められた[Dransfield, 2013]。一方、本試験においてはこの所見は認められず、注目すべき有害事象である骨ミネラル濃度の減少及び関連した骨折の曝露量で調整した発現頻度は、FFを含む投与群（1.5例及び1.6例/100人・年）と他の投与群（1.3例及び1.6例/100人・年）で同程度であった。

性別、年齢、人種、民族、及び地域に基づくサブグループにおいて、SOC別有害事象の発現頻度には投与群に関連する差はみられなかった。

本試験では、中等度の気流閉塞を有し、かつ心血管系疾患の既往もしくはリスクを有する中等度のCOPD患者において、死亡リスク及び心血管系疾患の転帰に対するFF/VI投与の効果は認められなかった。一方、FEV_1低下率の抑制及びCOPD増悪（入院を要する増悪を含む）の減少といった肺疾患に関連した評価項目においては、FF/VI群で良好な治療効果がみられた。局所性ステロイド作用以外に、投与群間で臨床的に重要な差が認められた既知の薬理学的作用に関連した有害事象はなかった。特に、プラセボ群との比較においてFF/VI群で心血管系イベントや肺炎の増加は認められなかった。

17. 結論

中等度の気流閉塞を有し、かつ心血管系疾患の既往もしくはリスクを有する中等度のCOPD患者において、死亡リスク及び心血管系疾患の転帰に対するFF/VI投与の効果は認められなかった。また、新たな安全性上のシグナルは認められなかった。FF/VI 100/25 μg群でFEV_1低下率の抑制がみられたことから、FF/VI 100/25 μgの投与がCOPDの疾患進行を遅らせ、増悪に対して良好な治療効果を有することが示唆された。

18. 報告書の日付

[redacted]年[redacted]月

19. 参考文献

Anthonisen NR, Connett JE, Kiley JP, et al. Effects of smoking intervention and the use of an inhaled anticholinergic bronchodilator on the rate of decline of FEV_1. The Lung Health Study. JAMA 1994;272(19):1497-505.

Anthonisen NR, Skeans MA, Wise RA, et al. The effects of a smoking cessation intervention on a 14.5-year mortality. Ann Intern Med 2005;142:233-39.

Burge PS, Calverley PMA, Jones PW, et al. Randomised, double blind, placebo controlled study of fluticasone propionate in patients with moderate to severe chronic obstructive pulmonary disease: the ISOLDE trial. BMJ 2000;320:1297-303.

Celli BR, Thomas NE, Anderson JA, et al. Effect of pharmacotherapy on rate of decline in lung function in chronic obstructive pulmonary disease. Am J Respir Crit Care Med 2008;178:332-338.

Crim C, Calverley PMA, Andrerson JA, et al. Pneumonia risk in COPD patients receiving inhaled corticosteroids alone or in combination: TORCH study results. Eur Respir J 2009;34:641-647.

Dransfield MT, Bourbeau J, Jones PW, et al. Once-daily inhaled fluticasone furoate and vilanterol versus vilanterol only for prevention of exacerbations of COPD: Two replicate double-blind, parallel-group, randomized controlled trials. Lancet Respir Med 2013;1:210-23.

Pauwels RA, Löfdahl CG, Laitinen LA, et al. Long-term treatment with inhaled budesonide in persons with mild chronic obstructive pulmonary disease who continue smoking. N Engl J Med 1999;340:1948-53.

Tashkin DP, Celli B, Senn S, et al. A 4-year trial of tiotropium in chronic obstructive pulmonary disease. N Engl J Med 2008;359:1543-54.

HZA113782 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。

なお、本治験における副次的有効性評価項目に該当する事象（下記①～④）及び本治験の対象となる被験者に起こりうる事象（下記⑤、⑥）については本項の対象外とした。

①心筋梗塞
②脳卒中
③不安定狭心症
④一過性脳虚血発作
⑤COPD の増悪
⑥肺炎

治験実施計画書 ID	113782
被験者識別コード	302256
症例 ID	B0769217B
投与群	FF/VI
重篤な有害事象	発作性頻脈

被験者は 56 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 2011 年 11 月 10 日から治験薬（FF/VI）を 1 日 1 回吸入した。

併用薬は、バルサルタン、シンバスタチン、アセチルサリチル酸、ニトログリセリン、テオフィリン、メトプロロールコハク酸塩、ワルファリンであった。

2011 年 11 月 10 日、COPD に対する治験薬の初回投与を実施した。2012 年 5 月 29 日、治験薬開始から 202 日後、重度の発作性頻脈を発現した。被験者は自宅で低血圧を伴う発作性頻脈を発現した。被験者は救急車を呼んだが、しばらくすると当該事象は消失し、心電図に記録されなかった。そのため被験者自身が病院への搬送を取り止めた。

被験者の臨床検査結果は、血圧 70/50 mmHg（2012 年 5 月 29 日）、脈拍数 196 bpm（2012 年 5 月 29 日）であった。

有害事象に対する治療のための薬剤投与は行われなかった。

有害事象の発現に伴う治験薬の投与変更は行われなかった（再投与に伴う有害事象の再発の有無：該当なし）

発作性頻脈は、2012 年 5 月 29 日に回復／消失した。当該事象に対する重篤性基準は「医学的に重要なもの」であった。

医師は、発作性頻脈と治験薬との因果関係を関連あり、発作性頻脈と治験参加に関連した医療行為との因果関係を関連なしと評価した。

2012 年 6 月 25 日に入手した追加情報：

被験者の病歴は、心房細動（2010 年 10 月 13 日～2011 年 11 月）、冠動脈疾患（2010 年 10 月 25 日～継続）であった。

有害事象に対する治療のための薬剤投与は行われなかった。

治験責任医師により、β 刺激薬（ビランテロール）の催不整脈作用の可能性から、この事象は治験薬との因果関係があると評価された。

2012 年 11 月 29 日に入手した追加情報：

併用薬のメトプロロールコハク酸塩、ワルファリン、バルサルタン、シンバスタチン、アセチルサリチル酸及びグリセリルトリニトラートの中止日が追加された。

2015 年 3 月 6 日に入手した追加情報：

併用薬にサルブタモールが追加された。

治験依頼者の見解：

被験者は心房細動の既往歴があり、本有害事象の発現リスク要因となり得る、COPD、高コレステロール血症、高血圧、冠動脈疾患を病歴として有していたことから、本症例とFF/VIとの因果関係があるとは考え難い。

治験実施計画書 ID	113782
被験者識別コード	302256
症例 ID	B0769217C
投与群	FF/VI
重篤な有害事象	発作性心房細動、非 ST 部分上昇型心筋梗塞

被験者は 57 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 2011 年 11 月 10 日から治験薬（FF/VI）を 1 日 1 回吸入した。

病歴として、（2010 年 10 月 13 日～2012 年 11 月 3 日）、動脈性高血圧（2011 年 4 月 20 日～継続）、高コレステロール血症（2010 年 10 月 25 日～継続）及び冠動脈疾患（2010 年 10 月 25 日～継続）を有していた。

併用薬は、メトプロロールコハク酸塩、ワルファリン、バルサルタン、シンバスタチン、アセチルサリチル酸、ニトログリセリン、テオフィリンであった。

2011 年 11 月 10 日、COPD に対する治験薬の初回投与を実施した。

2012 年 11 月 3 日、治験薬開始から 360 日後、重度の発作性心房細動及び重度の非 ST 上昇型心筋梗塞を発現した。

臨床検査結果及びその他の関連する検査結果について情報が提供されなかった。

これらの事象の治療に関する情報が提供されなかった。

有害事象の発現に伴う治験薬の投与変更は行われなかった（再投与に伴う有害事象の再発の有無：該当なし）。

発作性心房細動は、2012 年 11 月 4 日に回復／消失した。非 ST 上昇型心筋梗塞は、2012 年 11 月 8 日に回復／消失した。両事象の重篤性基準は、「生命を脅かすもの」及び「入院を要するもの」であった。

医師は、発作性心房細動及び非 ST 上昇型心筋梗塞の事象と治験薬との因果関係を関連ありと評価した。

医師は、発作性心房細動及び非 ST 上昇型心筋梗塞と治験手順（治験の実施）の因果関係を関連なしと評価した。

2012 年 11 月 27 日に入手した追加情報：

次の臨床検査結果を入手した。血清カリウム（2012 年 11 月 3 日：3.25 mmol/L）（正常範囲：3.5～5.1）、血清トロポニン T（2012 年 11 月 3 日：0.01629 ng/ml）（正常範囲：N/A～0.014）、血清トロポニン T（2012 年 11 月 4 日：0.07096 ng/ml）（正常範囲：N/A～0.014）。

その他の関連する検査は次のとおりであった。血圧（2012 年 11 月 3 日：160/90 mmHg）、心エコー検査－2012 年 11 月（日付不明）：心臓の下部及び後部の運動低下、左室駆出率 55%、心電図－2012 年 11 月 3 日：心拍数最大 200 bpm の心房細動、心電図－2012 年 11 月 4 日：正常洞調律 90 bpm、ST 正常、T 波陽性。

さらに、医師より、発作性心房細動及び非 ST 上昇型心筋梗塞の事象について次の追加情報を入手した。2012 年 11 月 3 日に狭心症の痛み及び動悸を感じ、同日、循環器科へ入院した。心電図より心拍数最大 200 bpm の心房細動が認められた。臨床検査でわずかな低カリウム血症（3.25 mmol/l）が認められた。カリウムを投与し、アミオダロンによる薬理的除細動で効果を得た。翌日は正常洞調律が維持され、痛みやその他の訴えはなかった。入院 2 日目に血清トロポニン T 値が大幅に上昇し、非 ST 上昇型心筋梗塞（NSTEMI）と診断された。薬物治療が変更された。心エコー検査では、心臓壁の下部及び後部の運動低下が認められ、左室駆出率は 55%と推定された。被験者の状態は安定しており、2012 年 11 月 8 日に良好な状態で退院した。

2012 年 11 月 29 日に入手した追加情報：

アトルバスタチン及び ramipril が併用薬に追加された。非 ST 上昇型心筋梗塞は、クロピドグレル、pantoprazole、nebivolol、ビソプロロールによる治療が行われた。

2012 年 12 月 1 日に入手した追加情報：

病歴の発作性心房細動の消失日が 2011 年 11 月に変更された。

併用薬にアムロジピン及び塩化カリウムが追加された。

臨床検査結果が更新され、次が追加された。心拍数（2012 年 11 月 3 日：220 bpm）、血圧（2012 年 11 月 3 日：145/100 mmHg）、血圧（2012 年 11 月 3 日：160/90 mmHg）。

その他の関連する検査に追加情報があり更新された。心電図－2012 年 11 月 3 日：正常洞調律 95 bpm、ST 正常、T 波陽性、心拍数 196 bpm（最大 200 bpm）の心房細動、洞頻脈、ST-T 正常。

心エコー検査—2012 年 11 月 5 日：RV 41 mm、LV EDD 59 mm、LV ESD 33 mm、左心房 40 mm、心臓壁の下部及び後部の運動低下、LVEF 55%。

心電図—2012 年 11 月 6 日：正常洞律 60 bpm、正常心電図。

心電図ストレステスト—2012 年 11 月 6 日：運動に対する耐性の低下、7.0 MET、ST-T の変化なし。

発作性心房細動の事象の治療が報告され、ジゴキシン及びアミオダロンであった。

非 ST 上昇型心筋梗塞の事象の治療に nadroparine が追加された。

発作性心房細動の事象の消失日は 2012 年 11 月 3 日より前であった。

医師は、次の追加情報を報告した。過去の心房細動のエピソードは治験の前であることが報告された。また、2012 年 5 月 29 日に重大な頻脈のエピソードがあったが、心電図検査は実施されなかった。

2012 年 12 月 5 日に入手した追加情報：

以前報告された 2012 年 11 月 5 日の心エコー検査の所見が次のように変更された。左心房の直径は 40/41 mm。

事象の治療に、他の処置は実施されなかった。

ビランテロールにより低カリウム血症が引き起こされ、さらに低カリウム血症が心房細動及びその後の心筋梗塞を引き起こしたと考えらえるため、両事象は治験薬との因果関係があるかもしれないと判断された。

2012 年 12 月 5 日に入手した追加情報：
併用薬のテオフィリンの中止日が 2012 年 11 月 3 日と報告された。

2015 年 3 月 6 日に入手した追加情報：
併用薬にサルブタモールが追加された。

治験依頼者の見解：
被験者は心房細動の既往歴があり、本有害事象の発現リスク要因となり得る、慢性閉塞性肺疾患、高コレステロール血症、高血圧、冠動脈疾患を病歴として有していたことから、本症例と FF/VI との因果関係があるとは考え難い。

治験実施計画書 ID	113782
被験者識別コード	302256
症例 ID	B0769217D
投与群	FF/VI
重篤な有害事象	感染による慢性閉塞性気道疾患の増悪、心房細動

被験者は 57 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 2011 年 11 月 10 日から治験薬（FF/VI）を 1 日 1 回吸入した。

併用薬はアトルバスタチン、クロピドグレル、pantoprazole、ramipril、ビソプロロールフマル酸塩及び acenocoumarol であった。

被験者は COPD 治療のため 2011 年 11 月 10 日に治験薬の初回投与を受けた。

2013 年 2 月 5 日に被験者は重度の COPD の増悪を発現した。治験実施医療機関から、被験者は 2013 年 2 月 5 日に気道感染及び COPD の増悪を発現したと報告された。被験者は prednisone の経口投与を受け、サルブタモール（吸入）及びイプラトロピウム臭化物が追加された。当初、被験者はやや改善を示したが、2013 年 2 月 12 日に被験者は重度の咳嗽及び呼吸困難を発現し、入院した。治験薬に講じられた処置は、用量変更なしであった。本事象は、prednisone 及びイプラトロピウム臭化物によって治療された。

臨床検査／診断検査の結果は報告されていない。

COPD の増悪の転帰は未回復／未消失であった。本事象の重篤性基準は「入院を要するもの」であった。

治験責任医師は、COPD の増悪と治験薬との因果関係を関連なしと判断した。

治験責任医師は、COPD の増悪と治験手順との因果関係を関連なしと判断した。

2013 年 2 月 25 日に入手した追加情報：

COPD の増悪の治療薬として、hydrocortisone hemisuccinate、クラリスロマイシン及びアセチルシステインが追加された。

被験者の病歴が更新され、冠動脈疾患（2010 年 10 月 25 日～継続）、肺動脈性肺高血圧症（2011 年 4 月 20 日～継続）及び高コレステロール血症（2010 年 10 月 25 日～継続）が追加された。

2013 年 2 月 12 日に被験者は重度の心房細動を発現した。

本事象に関連する被験者の臨床検査及びその他の関連する検査に関する情報は提供されていない。

治験責任医師によると、入院（COPD の増悪による）時に心房細動が発見された。その後数日間は心房細動が持続し、心拍数は 150 bpm に達した。

心房細動の治療に関する情報は提供されていない。

心房細動の転帰は未回復／未消失であった。本事象の重篤性基準は医学的に重要であった。

治験責任医師は、心房細動と治験薬との関連ありと判断した。

治験責任医師は、心房細動と治験実施手順との関連なしと判断した。

2013 年 4 月 3 日に入手した追加情報：
COPD の増悪の治療薬として、ナイスタチンが追加された。

2013 年 4 月 3 日に入手した追加情報：
併用薬である pantoprazole の投与中止日が 2013 年 2 月 12 日と報告された。

2013 年 4 月 9 日に入手した追加情報：
治験薬投与開始後に心房細動が発現した。
入院時に心房細動が発見され、心拍数は 150～160 bpm であった。心房細動は持続し、心拍数はジゴキシン及びビソプロロールによってコントロールされた。被験者は 2013 年 2 月 22 日に退院した。退院時に心房細動は持続しており、心拍数は約 90 bpm であった。
心房細動の転帰は軽快であった。
COPD の増悪に関する治験責任医師の報告内容：
2013 年 2 月 5 日に徴候及び症状が発現した。入院時に被験者は全身性コルチコイド、抗生物質、粘液溶解剤及び気管支拡張剤（噴霧）の投与を受けていた。改善はかなり遅かった。被験者は 2013 年 2 月 22 日に退院し、COPD の増悪の徴候及び症状はなく、prednisone の経口投与はその後 5 日間継続された。
COPD の増悪は、2013 年 2 月 22 日に回復／消失した。

2013 年 4 月 11 日に入手した追加情報：
被験者の病歴に COPD の増悪（2011 年 4 月 22 日～2011 年 4 月 28 日）が追加された。

2013 年 4 月 16 日に入手した追加情報：
心房細動に関連する病歴として、発作性心房細動（2010 年 10 月 13 日～2012 年 11 月 3 日）が追加された。
本事象に関連する被験者の臨床検査結果は以下のとおりであった。ECG（2013 年 2 月 12 日）：心拍数 150～160 bpm の心房細動。ECG（2013 年 2 月 21 日）：心拍数 90 bpm の心房細動。
COPD の増悪に関連する被験者の臨床検査結果は以下のとおりであった。肺機能検査（2013 年 2 月 7 日）：FEV1 1.060 L（予想値の 29.97%）、FVC 2.080 L。胸部 X 線検査（2013 年 2 月 12 日）：左下肺野の不明瞭な陰影。毛細管血液ガス分析（2013 年 2 月 12 日）：pH 7.362、pO_2 62.6 mmHg、pCO_2 32.2 mmHg。毛細管血液ガス分析（2013 年 2 月 13 日）：pH 7.395、pO_2 63 mmHg、pCO_2 39.3 mmHg。胸部 X 線検査（2013 年 2 月 14 日）：右肺底部の無気肺部位の線維性陰影、両側の胸膜-横隔膜癒着、心肥大。肺機能検査（2013 年 2 月 21 日）：FEV1 1.060 L（予想値の 29.97%）、FVC 1.840 L。

2013 年 4 月 17 日に入手した追加情報：
治験責任医師は、気道感染が COPD の増悪の原因と考えられ別個の事象ではないことを確認した。

心房細動に関しては、被験者は過去3年間に発作性心房細動の多数の発作を生じており、したがって本事象は治験薬に関連していないと判断された。

2013年4月21日に入手した追加情報：
事象の用語（COPDの増悪）がCOPDの感染性増悪に変更された。
心房細動に関しては、被験者は入院時に不整脈（心臓の動悸）を感じておらず、さらに入院前に不整脈の前兆症状はなかった。本事象は、ジゴキシン、ヒドロキシジン及びビソプロロールによって治療された。

2013年4月23日に入手した追加情報：
治験責任医師は、入院中に被験者がアトルバスタチンの代わりにシンバスタチンの投与を受けたことを確認した（アトルバスタチンは院内で入手できなかった）。降圧剤も入手の問題によって変更された。
心房細動に関する治験責任医師の報告内容：本事象は、ビランテロールのβアゴニスト作用によって促進される可能性があるため、治験薬と関連している可能性があると判断された。

2013年4月23日に入手した追加情報：
治験責任医師は、検査結果に基準範囲が提示されてないことを確認した。
その他の報告内容：X線画像で左下肺野に不明瞭な陰影が発見され（臨床的に意義なし）、肺炎の明確な特徴はなかったため、肺炎とは診断されなかった。

2013年6月10日に入手した追加情報：
心房細動に関する被験者の併用薬として、オメプラゾールが追加された。
治験責任医師は、2013年5月9日に心房細動が持続していることを確認した。

2013年8月8日に入手した追加情報：
治験責任医師の報告によると、心房細動が永続的と判断された。

2013年8月9日に入手した追加情報：
心房細動は、2013年8月8日に後遺症は残っていたものの回復／消失した。

2015年3月3日に入手した追加情報：
併用薬であるシンバスタチンの投与終了日が報告された。
併用薬であるアムロジピン及びビソプロロールは、2013年2月12日の心房細動の発現時にも投与されていた。

2015年3月6日に入手した追加情報：
サルブタモールがCOPDの感染性増悪の治療薬として記録された。
併用薬であるビソプロロール（投与開始日：2013年2月12日）が心房細動の治療薬として記録された。

治験依頼者の見解：

本症例は、患者に心房細動の既往歴があり、本有害事象の発現リスク要因となり得る、COPD、高コレステロール血症、高血圧、冠動脈疾患を病歴として有していたことから、本症例と FF/VI との因果関係があるとは考え難い。

治験実施計画書 ID	113782
被験者識別コード	302681
症例 ID	B0783566A
投与群	FF/VI
重篤な有害事象	肺炎、心房細動

被験者は 76 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 2011 年 11 月 24 日から治験薬（FF/VI）を 1 日 1 回吸入した。

併用薬はイプラトロピウム臭化物及び nebivolol hydrochloride であった。

被験者は慢性閉塞性肺疾患治療のため 2012 年 2 月 12 日に治験薬の初回投与を受けた。2012 年 2 月 12 日（治験薬投与開始 1 日後）に被験者は重度の肺炎を発現した。被験者の臨床検査結果は得られていない。本事象について実施されたその他の関連する検査に関する情報はない。

本事象の治療に関する情報は記録されていない。

本事象により治験薬投与は中断された。再投与に伴う有害事象の再発の有無は「非該当」であった。

肺炎の転帰は軽快であった。本事象の重篤性基準は「生命を脅かすもの」及び「入院を要するもの」であった。治験責任医師は、肺炎と治験薬との因果関係を関連性なしと判断した。肺炎と治験実施手順との因果関係を関連なしと報告した。

2012 年 2 月 28 日に入手した追加情報：

治験薬投与を 2011 年 11 月 24 日に開始し、本事象により 2012 年 2 月 16 日に中断した。肺炎（2012 年 2 月 12 日に発現）は被験者の病歴として報告されている。

2012 年 3 月 21 日に入手した追加情報：

被験者は以下の臨床症状を呈した：突発性の咳嗽、発熱並びに低酸素血症及び頻呼吸を伴う呼吸困難の増悪。

被験者の臨床検査結果は以下のとおりであった。胸部 X 線検査（2012 年 2 月 12 日、右下葉の肺胞浸潤）、CRP（2012 年 2 月 12 日、2.52 mg/dL）（基準範囲 0～0.1）、白血球数（2012 年 2 月 12 日、10300 個/mm^3）（基準範囲 4000～11000）。実施されたその他の検査として、血液培養は陰性であった。喀痰及び気管吸引は陰性又は正常細菌叢であった。尿中の肺炎球菌及びレジオネラ菌の抗原は陰性であった。

治験責任医師は、肺炎と治験薬との因果関係を「関連なし」から「関連あり」に修正した。

臨床症状の重症度並びに機械的換気及び非経口的治療の必要性に基づいて治験薬投与を中断した。再投与に伴う有害事象の再発の有無が「非該当」から「陰性」に更新された。

2012 年 5 月 31 日に入手した追加情報：

消失日が 2012 年 2 月 14 日に修正された。

治験薬に関する詳細が削除された（治験薬投与の中止日及び再開日）。

2012 年 6 月 6 日に入手した追加情報：
被験者の病歴として報告された肺炎（2012 年 2 月 12 日に発現）が削除された。
被験者の併用薬として、スキサメトニウム塩化物、フェンタニルクエン酸塩、ケタミン、エピネフリン及びアミオダロン塩酸塩が追加された。
治験責任医師は、その他の画像検査が実施されていないことを確認した。
肺炎の消失日が 2012 年 2 月 16 日に修正された。治験薬投与を 2011 年 11 月 24 日に開始したことが確認された。治験薬投与の中断日が 2012 年 2 月 12 日（過去の報告：2012 年 2 月 16 日）に修正された。
肺炎の治療薬として、被験者はメチルプレドニゾロンの投与を受けた。

2012 年 6 月 7 日に入手した追加情報：
被験者の併用薬として、サルブタモール、セフトリアキソンナトリウム、レボフロキサシン、hetastarch、pantoprazole sodium sesquihydrate、フロセミド、オセルタミビル及びインスリンが追加された。
被験者の併用薬として、イプラトロピウム臭化物が更新された。

2012 年 6 月 10 日に入手した追加情報：
被験者の併用薬として、イプラトロピウム臭化物及び nebivolol hydrochloride が更新された。

2012 年 6 月 26 日に入手した追加情報：
被験者の併用薬として、イプラトロピウム臭化物、サルブタモール、pantoprazole sodium sesquihydrate 及びインスリンが更新された。
被験者の併用薬として、エノキサパリンナトリウムも追加された。

2012 年 7 月 10 日に入手した追加情報：
肺炎の治療薬として、セフトリアキソンナトリウム及びレボフロキサシンが報告された。
再投与に伴う肺炎の再発の有無は「陽性」である。
2012 年 2 月 12 日（治験薬投与開始 81 日後）に被験者は重度の心房細動を発現した。
被験者の臨床検査結果は得られていない。
心房細動の転帰は未回復／未消失であった。本事象の重篤性基準は「入院を要するもの」であった。治験責任医師は、心房細動と治験薬との因果関係を関連ありと判断し、心房細動と治験実施手順との因果関係を関連なしと判断した。
心房細動の治療薬として、アミオダロン塩酸塩が報告された。
心房細動により治験薬投与は中断された。
心房細動の再投与に伴う有害事象の再発の有無に関する情報は提供されていない。

2012 年 7 月 17 日に入手した追加情報：
被験薬の併用薬として、イプラトロピウム臭化物及びサルブタモールが更新された。

2012 年 8 月 2 日に入手した追加情報：

肺炎の事象の終了日が 2012 年 2 月 16 日から 2012 年 2 月 20 日に修正された。
治験薬投与が 2011 年 11 月 24 日に開始されて 2012 年 2 月 12 日に中止されたことが確認された。

2013 年 2 月 8 日に入手した追加情報：
以下の併用薬の投与終了日が修正された：イプラトロピウム臭化物。

2014 年 3 月 12 日に入手した追加情報：
被験者の病歴として、発作性心房細動（Paroxistic Auricular Fibrillation）（日付不明～継続）が報告された。
再投与に伴う心房細動の再発の有無は陽性であった。
再投与に伴う肺炎の再発の有無は陰性であった。
被験者は発作性心房細動（Paroxistic Auricular Fibrillation）を有する。

2014 年 3 月 19 日に入手した追加情報：
治験薬投与を 2012 年 2 月 16 日に再開し、2012 年 3 月 8 日に再度中止した。
肺炎に関する情報として、被験者は元喫煙者であった。被験者には過去に肺炎のエピソードはなかった。最新の肺機能検査の実施日は 2012 年 2 月 22 日であった（1.99 L）。
発作性心房細動（Paroxistic Auricular Fibrillation）に関しては、頻脈性不整脈は心房細動に付随したものであり、アミオダロン又はアドレナリンによるものではなかった。被験者は市中肺炎により ICU に入院した。被験者には発作性心房細動があり、呼吸不全により頻脈性不整脈となった。
心房細動は心電図によって診断された。
入院日は 2012 年 2 月 12 日であり、退院日は 2012 年 2 月 20 日であった。
発作性心房細動は未回復であった。

2014 年 5 月 14 日に入手した追加情報：
肺炎と心房細動は同時に診断された。
心房細動にはアミオダロンのみが処方され、除細動は不要であった。心房細動は治療によって洞調律に回復した。
ICU で使用した治療薬は、スキサメトニウム塩化物、フェンタニルクエン酸塩、ケタミン、アドレナリン、フロセミド及び hetastarch であった。血栓症予防用にエノキサパリンが使用された。
肺炎にサルブタモール、セフトリアキソン、レボフロキサシン、オセルタミビル及びメチルプレドニゾロンが処方された。
被験者の併用薬は、イプラトロピウム臭化物、nebivolol hydrochloride、スキサメトニウム塩化物、フェンタニルクエン酸塩、ケタミン、エピネフリン、サルブタモール、hetastarch、pantoprazole sodium sesquihydrate、フロセミド、オセルタミビル、インスリン、エノキサパリ

ンナトリウム 、セフトリアキソンナトリウム、レボフロキサシン及びエノキサパリンナトリウムである。

2014 年 8 月 1 日に入手した追加情報：
被験者の病歴として、慢性閉塞性肺疾患（2010 年 5 月 27 日～継続）が追加された。
治験登録前に被験者は LABA 及び SABA の投与を受けていたが、心疾患（心房細動）を生じたことはなかった。治験が二重盲検であったため、被験者が IP の投与を受けていた場合、不整脈は LABA に関連した有害事象の 1 つとなる。
被験者は元喫煙者であった。被験者には過去に肺炎のエピソードはなかった。最新の肺機能検査の実施日は 2012 年 2 月 22 日であった（1.99 L）。
治験薬は 2011 年 11 月 24 日～2012 年 2 月 12 日に投与され、2012 年 2 月 16 日～2012 年 3 月 8 日に再投与された。
心房細動は 2012 年 3 月 9 日に回復／消失した。
再投与に伴う有害事象の再発の有無は陰性であった。

2014 年 8 月 11 日に入手した追加情報：
メチルプレドニゾロンが併用薬から削除された。
SAE の治療薬は、メチルプレドニゾロン 60 mg OD、セフトリアキソン 1 g OD、レボフロキサシン 500 mg Q12H、メチルプレドニゾロン 40 mg Q12H 及びレボフロキサシン 2000 mg OD であった。

2014 年 8 月 12 日に入手した追加情報：
SAE 治療薬のリストにセフトリアキソンナトリウム 1 g OD、レボフロキサシン 500 mg Q12H、セフトリアキソン 2000 mg OD、レボフロキサシン 500 mg OD、レボフロキサシン 500 mg OD 及びメチルプレドニゾロン 60 mg OD が追加された。

2015 年 5 月 6 日に入手した追加情報：
SAE（肺炎）の治療に関する情報：
セフトリアキソンの主な使用理由は肺炎であり、この薬剤は COPD タイプである。オセルタミビルも COPD 治療薬である。レボフロキサシンの主な使用理由は肺炎である。
肺炎 2.3 に関する情報：
重篤性基準「生命を脅かすもの」が削除された。
本事象は COPD 基準の定義を満たしている。

治験依頼者の見解：
本症例の心房細動は、患者に COPD の現症があり、これが事象の発現のリスクを上昇させた可能性があること、そして治験薬の再投与により心房細動が再発しなかったことから、FF/VI との因果関係があるとは考え難い。肺炎については、治験依頼者は治験責任医師の判断に同意する。

治験実施計画書 ID	113782
被験者識別コード	302681
症例 ID	B0783566C
投与群	FF/VI
重篤な有害事象	急性肺水腫

被験者は 76 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 2012 年 2 月 16 日から治験薬（FF/VI）を 1 日 1 回吸入した。

併用薬は、臭化イプラトロピウム、塩化スキサメトニウム、フェンタニルクエン酸塩、ケタミン、エピネフリン、サルブタモール、セフトリアキソンナトリウム、ヘタスターチ、pantoprazole sodium sesquihydrate、フロセミド、オセルタミビル、インスリン、エノキサパリンナトリウム、塩化ナトリウム、塩化カリウム、ネビボロール塩酸塩、ブドウ糖、フロセミド、セフトリアキソン、レボフロキサシン 0.5 水和物、パラセタモール、プレドニゾン、ロラゼパム、アミオダロン塩酸塩、及びメチルプレドニゾロンであった。

2012 年 2 月 16 日から、被験者は COPD のために治験薬の初回投与を受けた。

2012 年 3 月 9 日（治験薬投与開始 23 日後）に被験者は重度の急性肺水腫を発現した。臨床検査結果から以下が認められた。心臓 MRI（2012 年 3 月 9 日、拡張型心筋症：該当なし）、心エコー検査（2012 年 3 月 19 日、拡張型心筋症：該当なし）、冠動脈造影法（Coronarography）（2012 年 4 月 4 日、重症アテローム性動脈硬化症：該当なし）。

本事象の記述はない。本事象の治療についての情報は示されなかった。

本事象によって治験薬投与が中断された。再投与に伴う有害事象の再発の有無は示されなかった。

急性肺水腫の転帰は回復／消失であった。本事象の重篤性基準は、「生命を脅かすもの」、「入院を要するもの」、「障害」、「医学的に重要なもの」に該当し、医師による評価は、急性肺水腫と治験薬との因果関係を関連あり、急性肺水腫と試験実施手順のとの因果関係を関連なしであった。

2012 年 7 月 13 日に入手した追加情報：

併用薬のパラセタモール、pantoprazol、ロラゼパム、塩化ナトリウム、及びブドウ糖を更新した。

被験者の併用薬には、エノキサパリン、ヒトインスリン、プロポフォール、ノルエピネフリン、ブドウ糖、及びモルヒネも含まれた。

2012 年 7 月 16 日に入手した追加情報：

併用薬のサルブタモール、パラセタモール、及び塩化ナトリウムを更新した。

併用薬は、サルブタモール、パラセタモール、塩化ナトリウム、ピペラシリンナトリウム＋タゾバクタムナトリウム、バンコマイシン、パラセタモール、及び臭化イプラトロピウムであった。

2012 年 7 月 17 日に入手した追加情報：
併用薬の臭化イプラトロピウム、サルブタモール、及び臭化イプラトロピウムを更新した。

2012 年 7 月 31 日に入手した追加情報：
併用薬のヒトインスリンを更新した。

2012 年 10 月 3 日に入手した追加情報：
本事象の発現により治験薬に対してとられた処置が 2012 年 3 月 8 日の「投与中止」に更新された。

2012 年 2 月 8 日に入手した追加情報：
併用薬の臭化イプラトロピウム及びメチルプレドニゾロンの最終日を更新した。
併用薬のパラセタモール及びヒトインスリンの投与量を更新した。
併用薬の臭化イプラトロピウムの新しいレジメンが示された。

2013 年 9 月 19 日に入手した追加情報：
併用薬は、臭化イプラトロピウム、塩化スキサメトニウム、フェンタニルクエン酸塩、ケタミン、エピネフリン、サルブタモール、セフトリアキソンナトリウム、レボフロキサシン、ヘタスターチ、pantoprazole sodium sesquihydrate、フロセミド、オセルタミビル、ヒトインスリン、パラセタモール、エノキサパリンナトリウム、塩化ナトリウム、塩化カリウム、ネビボロール塩酸塩、ブドウ糖、フロセミド、メチルプレドニゾロン、セフトリアキソン、レボフロキサシン、レボフロキサシン 0.5 水和物、プレドニゾン、ロラゼパム、アミオダロン塩酸塩、メチルプレドニゾロン、及び臭化イプラトロピウムであった。
2012 年 3 月 8 日（治験薬投与開始 23 日後）に被験者は重度の急性肺水腫を発現した。

2014 年 3 月 12 日に入手した追加情報：
被験者の病歴には肥大型心筋症（日付不明～継続）であった。
被験者は肥大型心筋症及び慢性うっ血性心不全を有していた。
再投与に伴う有害事象の再発の有無は陽性であった。

2014 年 3 月 20 日に入手した追加情報：
被験者の病歴は肥大型心筋症（継続）及び慢性うっ血性心不全（継続）であった。
被験者に心不全及び二次性呼吸不全による進行性の呼吸困難がみられた。被験者は ICU に入室し、機械的人工呼吸を必要とした。2012 年 3 月 8 日に入院し、2012 年 4 月 20 日に退院した。障害は、ICU 及び病院の滞在期間が長かったためであった。報告が遅れた理由と実際の治験担当医師との関連はなかった。拡張型心筋症は肥大型心筋症の最終的な状態である。

2014 年 5 月 14 日に入手した追加情報：
併用薬の使用理由を、臭化イプラトロピウム、サルブタモール、セフトリアキソンナトリウム、レボフロキサシン、オセルタミビル、ヒトインスリン、パラセタモール、エノキサパ

リンナトリウム、塩化ナトリウム、塩化カリウム、ネビボロール塩酸塩、ブドウ糖、フロセミド、メチルプレドニゾロン、セフトリアキソン、レボフロキサシン、レボフロキサシン0.5 水和物、プレドニゾン、ロラゼパム、アミオダロン塩酸塩、メチルプレドニゾロン、及び臭化イプラトロピウムについて更新した。

臭化イプラトロピウムの投与量の 1 つについて投与開始日と終了日を更新した。

臨床検査結果から以下が認められた。心臓 MRI（2012 年 3 月 9 日、拡張型心筋症：該当なし）、心エコー検査（2012 年 3 月 19 日、拡張型心筋症：該当なし）、冠動脈造影法（Coronariography）［2012 年 4 月 4 日、3 つの血管病変（右冠動脈、回旋枝、及び共通幹）を有する重症アテローム性動脈硬化症］。

医師は、βアドレナリン気管支拡張薬が心臓障害の既往歴のある被験者に心不全を起こす可能性があることから、本事象と治験薬との因果関係を関連ありと判断した。拡張型心筋症は不明であったが、入院中に診断された。この状態が肺水腫の原因となった可能性がある。

2014 年 8 月 1 日に入手した追加情報：

再投与に伴う有害事象の再発の有無は該当なしと報告された。

試験登録前に被験者に LABA 及び SABA が投与され、心疾患（心房細動）は認められなかった。試験は二重盲検であるため、被験者が IP を投与されていた場合、急性肺水腫は LABA の使用に関連した有害事象の一部である。

2014 年 8 月 12 日に入手した追加情報：

SAE の治療は、フロセミド 20 mg Q6H、フロセミド 40 mg OD、フロセミド 40 mg Q8H、スピロノラクトン、フロセミド 20 mg Q8H、フロセミド 20 mg Q12H、フロセミド 20 mg Q8H、フロセミド 20 mg Q6H、フロセミド 20 mg Q8H、フロセミド 40 mg Q8H、フロセミド 10 mg Q8H、フロセミド 10 mg Q6H、フロセミド 40 mg OD、フロセミド 20 mg Q8H、フロセミド 40 mg OD、フロセミド 20 mg Q8H、フロセミド 20 mg Q12H、フロセミド 40 mg OD、フロセミド 40 mg BID、スピロノラクトン 25 mg OD であった。

2014 年 11 月 26 日に入手した追加情報：

病歴の肥大型心筋症の発症日が更新された（2011 年 5 月～継続）。

心臓 MRI の臨床検査日（2012 年 4 月 2 日、拡張型心筋症：該当なし）が更新された。

2014 年 12 月 18 日に入手した追加情報：

治験薬の投与は 2012 年 2 月 16 日に開始され、2012 年 3 月 8 日に中止された。

2015 年 6 月 10 日に入手した追加情報：

併用薬のセフトリアキソン 2000 mg OD 及びレボフロキサシン 500 mg OD の使用理由が肺炎治療に更新された。パラセタモールの最終日は 2012 年 2 月 14 日であった。

SAE 治療はピペラシリンナトリウム＋タゾバクタムナトリウムであった。

治験依頼者の見解：

患者が本事象を発現するリスク要因となり得る肥大型心筋症及びうっ血性心不全を現病歴として有していたから、本症例と FF/VI との因果関係があるとは考え難い。

治験実施計画書 ID	113782
被験者識別コード	301744
症例 ID	B0788398A
投与群	プラセボ
重篤な有害事象	前立腺肥大症

被験者は 71 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 2011 年 10 月 19 日から治験薬（プラセボ）が投与された。

併用薬はタムスロシン塩酸塩、メトホルミン塩酸塩、ニフロキサジド、lactobacillus helveticus、イブプロフェン、水酸化アルミニウム・炭酸マグネシウムゲル、ケイ酸塩アルミニウムマグネシウム、ブドウ糖一水和物、スペインカンゾウ、ベラパミル塩酸塩、グリメピリド、フェノフィブラート、スピロノラクトン、トリメタジジン塩酸塩、アセチルサリチル酸、及びフィナステリドであった。

2011 年 10 月 19 日から、被験者は慢性閉塞性肺疾患のための治験薬の初回投与を受けた。試験投与を中断した。再投与に伴う有害事象の再発の有無は示されなかった。

2012 年 2 月 29 日（治験薬投与開始 134 日後）に被験者は重度の前立腺肥大症を発現した。

被験者の臨床検査結果は入手できなかった。

2012 年 3 月 5 日、前立腺肥大症は回復／消失した。本事象の重篤性基準は「入院を要するもの」であった。医師による評価は、前立腺肥大症と治験薬及び試験実施手順との因果関係を関連なしと評価した。

2012 年 3 月 26 日に入手した追加情報：

2012 年 3 月 1 日に被験者は前立腺摘出術、経尿道的膀胱腫瘍切除術（TUR-BT）及び経尿道的前立腺切除術（TUR-P）を受けた。

2012 年 3 月 1 日及び 2012 年 3 月 2 日に治験薬投与が中止された。

治験責任医師は、既存の前立腺肥大症の悪化の理由として治験薬の影響は除外できないと判断した。

再投与に伴う有害事象の再発の有無は陽性であった。

入院及び退院の日付は入手できなかった。

2012 年 4 月 10 日に入手した追加情報：

入院は 2012 年 2 月 29 日、退院は 2012 年 3 月 5 日であった。

前立腺肥大症の治療はセフチブテンであった。

2012 年 5 月 14 日に入手した追加情報：

被験者の病歴は前立腺肥大症（2005 年～2012 年 3 月 5 日まで）であった。

治験責任医師は本事象の症状が排尿不能であることを示した。

2012 年 2 月 16 日の被験者の臨床検査では、WBC が 7.35×10^{9}/L（正常範囲 4.0～10.0×10^{9}/L）、RBC が 4.89×10^{12}/L（正常範囲 4.30～5.70×10^{12}/L）であった。

再投与に伴う有害事象の再発の有無の情報は陰性に変更された。

医師は前立腺肥大症と治験薬との因果関係の評価を関連なしから関連ありに変更した。

2012 年 5 月 15 日に入手した追加情報：
2012 年 2 月 16 日の臨床検査結果に以下が追加された。GMT が 0.91 micromol/L（正常範囲 0.13～1.00 micromol/L）、クレアチニンが 73.6 micomol/L（正常範囲 62～106 micomol/L）、AST が 0.38 micromol/L（正常範囲 0.10～0.75 micromol/L）、ALT が 0.36 micromol/L（正常範囲 0.10～0.85 micromol/L）、CRP が 5.00 mg/L（正常範囲 0～5 mg/L）、及び γ-グルタミルトランスペプチダーゼ（GGT）が 0.91 micromol/L であった。

2012 年 5 月 18 日に入手した追加情報：
有害事象名が、治験責任医師によって「前立腺肥大症の悪化」に変更された。
2012 年 2 月 16 日の臨床検査結果の GMT が、0.91 micromol/L（正常範囲 0.13～1.00 micromol/L）に訂正された。治験責任医師は特異抗原 PSA が入手できないことを示した。

2015 年 1 月 21 日に入手した追加情報：
セフチブテンを本事象の治療薬から削除した。

2015 年 1 月 28 日に入手した追加情報：
本事象に対する治療薬に関する情報は入手できなかった。

治験依頼者の見解：
本症例にはプラセボが投与されたことから、本事象と治験薬との因果関係は関連なしと考える。

治験実施計画書 ID	113782
被験者識別コード	305560
症例 ID	B0798409A
投与群	プラセボ
重篤な有害事象	発作性心房細動

被験者は 70 歳女性で、慢性閉塞性肺疾患（COPD）の治療のため本治験に組み入れられた。被験者は 2012 年 4 月 11 日から治験薬（プラセボ）が投与された。

併用薬はベンジダミン、ランソプラゾール、パラセタモール、サルブタモール、ワルファリン、ジルチアゼム、ラミプリル、フロセミド、メトホルミン、クロトリマゾール、リン酸コデイン及び人工唾液溶液であった。

被験者は COPD のための試験治療の初回投与を受けた（日付不明）。

2012 年 4 月 14 日に被験者は重度の発作性心房細動を発現した。治験薬の投与は中止された（日付不明）。被験者に関する臨床検査結果及び治療薬の詳細は入手できなかった。2012 年 4 月 22 日に発作性心房細動が回復した。本事象の重篤性基準は「入院を要するもの」であった。医師は、発作性心房細動と治験薬との因果関係を関連ありと評価した。医師は発作性心房細動と試験実施手順との因果関係を関連なしと評価した。

2012 年 5 月 30 日に入手した追加情報：

有害事象名が「発作性心房細動」（paroxysmal atrial fibrillation）と確認された［以前は「発作性 AF」（paroxysmal AF）と報告された］。

2012 年 7 月 5 日に入手した追加情報：

2012 年 4 月 21 日に被験者は重度の「発作性心房細動」を発現した。

2012 年 9 月 11 日に入手した追加情報：

被験者の病歴は、高血圧（2004 年 4 月 12 日～）、2 型糖尿病（2008 年 8 月 29 日～）及び心房細動（2011 年 11 月 22 日以降）であった。併用薬の Saliveze（人工唾液溶液、以前は Saliteze）が確認された。2012 年 4 月 11 日に被験者は治験薬の初回投与を受けた。2012 年 4 月 12 日（以前は日付不明）に治験薬の投与が中止された。2012 年 4 月 21 日に被験者は入院し、2012 年 4 月 22 日に退院した。治験責任医師は、ベースラインにおいて被験者は心不全ではなく、報告された事象（発作性心房細動）は「心房細動の悪化」ではなかったと報告した。治験責任医師、被験者が「心房細動によって起きた息切れ」を有していたことも確認した。本事象についての臨床検査は実施されなかった。被験者はビソプロロールによる治療を受けた。

2012 年 9 月 24 日に入手した追加情報：

被験者の病歴は大動脈狭窄症（2009 年 4 月 22 日～）であった。

治験依頼者の見解：

本症例にプラセボが投与されたことから、本事象と治験薬との因果関係は関連なしと考える。

治験実施計画書 ID	113782
被験者識別コード	302255
症例 ID	B0800408D
投与群	FF
重篤な有害事象	気管支炎

被験者は 74 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 2011 年 11 月 10 日から治験薬（FF）を 1 日 1 回吸入した。
病歴として口腔咽頭痛及び咳嗽を有していた。

併用薬はアセチルサリチル酸、プロパフェノン、アルギン酸、乾燥水酸化アルミニウムゲル、三ケイ酸マグネシウム、アルギン酸ナトリウム、炭酸水素ナトリウム、ビソプロロールフマル酸塩、オメプラゾール、ワルファリン、フロセミド、スピロノラクトン、アロプリノール、塩化カリウム、シンバスタチン、ペリンドプリルエルブミン、テオフィリン、オメプラゾール、及び臭化イプラトロピウム、サルブタモール硫酸塩であった。

被験者は COPD のための初回投与を受けた（日付不明）。2014 年 3 月 1 日（治験薬投与開始後）に被験者は中等度の下気道感染を発現した。有害事象に対する治療のための薬剤投与は行われなかった。

被験者に関する臨床検査結果及び治療薬の情報は提供されなかった。

下気道感染の転帰は軽快であった。

本事象の重篤性基準は「入院を要するもの」であり、医師は下気道感染と治験薬との因果関係を関連ありと評価した。医師は下気道感染と試験実施手順との因果関係を関連なしと評価した。

2014 年 3 月 13 日に入手した追加情報：

被験者の病歴は化膿性喀痰（2014 年 3 月 1 日～継続）であった。口腔咽頭痛の病歴は咽頭痛に更新された（2014 年 3 月 1 日）。

2014 年 3 月 7 日、被験者は湿性咳嗽及び咽頭痛で入院した。

2014 年 3 月 7 日の臨床検査結果は、好中球数 9.69×10^{9}/L（正常範囲：2.0～7.5）、C 反応性蛋白 21.9 mg/l（0.0～8.0）、及び赤血球沈降速度（ESR）41 mm/hr（1～55）であった。支持的胸部 X 線から感染性気管支炎が示唆された。再投与に伴う有害事象の再発の有無は非該当と報告された。

被験者はメロペネムの抗生物質静脈内投与による治療を受けた。

2014 年 3 月 19 日に入手した追加情報：

被験者の病歴としての咽頭痛は 2014 年 3 月 10 日に治癒し、化膿性喀痰及び咳嗽は 2014 年 3 月 14 日に治癒した。

2011 年 11 月 10 日、被験者は試験治療の初回投与を受けた。

2014 年 3 月 14 日、下気道感染が回復した。

再投与に伴う有害事象の再発の有無は非該当であった。

2014 年 3 月 25 日に入手した追加情報：
被験者の治療薬にメロペネムが含まれた。

2014 年 4 月 14 日に入手した追加情報：
併用薬に Auro Amoxiclav、Bindoclav、アモキシシリン三水和物、及びアモキシシリン三水和物が含まれた。以前に報告された併用薬のテオフィリンは除かれた。

2014 年 5 月 23 日に入手した追加情報：
併用薬のフロセミド及び塩化カリウムの最終投与日は、2014 年 3 月 7 日であると報告された。

2014 年 9 月 15 日に入手した追加情報：
2014 年 3 月 1 日に、被験者は感染性気管支炎を発現した。
2014 年 3 月 14 日に被験者は退院した。
被験者へ示した同意文書の説明のとおり、高用量の ICS（吸入コルチコステロイド）が LRTI（下気道感染）の発生頻度の増加と関連していることから、「感染性気管支炎」が治験薬に関連している可能性が考えられると報告された。加えて治験責任医師は、試験治療継続の有益性が、さらなる感染リスクよりも上回ると考えた。

2014 年 10 月 6 日に入手した追加情報：
併用薬ペリンドプリルエルブミンの投与中止日が 2014 年 3 月 7 日に更新された。

2015 年 4 月 30 日に入手した追加情報：
併用薬のプロパフェノンが削除された。
2014 年 4 月 8 日に、感染性気管支炎は回復となった。

治験依頼者の見解：
本症例は、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 FF との因果関係があるとは考え難い。

治験実施計画書 ID	113782
被験者識別コード	305582
症例 ID	B0816106A
投与群	FF
重篤な有害事象	慢性閉塞性気道疾患増悪、心房粗動

被験者は 72 歳女性で、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 2012 年 4 月 12 日から治験薬（FF）を 1 日 1 回吸入した。

併用薬にはイルベサルタン、メトホルミン、グリクラジド、アトルバスタチン、及びアミノフィリンが含まれた。

2012 年 4 月 12 日に COPD の治療のために治験薬の投与を開始した。2012 年 7 月 16 日（治験薬の投与開始から 96 日後）に被験者は重度の COPD 増悪を発現し、2012 年 7 月 19 日（治験薬の投与開始から 99 日後）に重度の心房粗動を発現した。COPD 増悪に発熱が伴ったことが心房粗動発現の主な原因と思われる。しかし、β アドレナリン作動薬（ビランテロール）の関与を完全に除外することはできないため、治験責任医師は治験薬の投与を中止した。

これらの事象の治療は報告されなかった。

COPD 増悪による治験薬投与の変更は行われなかったと報告されたが、心房粗動のために投与中止となった。

その他の関連検査：2012 年 7 月 19 日に心電図を実施、心房粗動 2:1 f162/分。

COPD 増悪の転帰は未回復。本事象の重篤性基準は「入院を要するもの」であった。医師は COPD 増悪と治験薬および治験手順との関連性は「関連なし」と評価した。

心房粗動の転帰は未報告。本事象の重篤性基準は「入院を要するもの」であった。医師は心房粗動と治験薬との関連性は「関連あり」、心房粗動と治験手順との関連性は「関連なし」と評価した。

2012 年 7 月 23 日に入手した追加情報：
治験責任医師によると、正確な薬剤情報は退院後に入手される。
心房粗動の転帰は、2012 年 7 月 19 日に回復。

2012 年 7 月 27 日に入手した追加情報：
被験者の病歴は COPD（2010 年 5 月 10 日～継続）と高血圧（2008 年～継続）。
臨床検査結果は以下の通りであった。白血球数（2012 年 7 月 19 日）：17.4×10^9/L（正常範囲、4～10×10^9/L）、CRP（2012 年 7 月 19 日）：108.2 mg/L（正常範囲、0～5 mg/L）。

これ以外の関連検査は、ECG（2012 年 7 月 19 日）：虚血性変化なし、心房粗動は消失、ECG（2012 年 7 月 23 日）：洞調律の持続、心房粗動の再発なし。

治験薬の再投与による有害事象の再発の有無については該当なしと報告された。

2012 年 7 月 27 日、被験者は退院した。

事象の治療薬は、抗生物質、ステロイド、ベラパミル塩酸塩、エノキサパリンナトリウム、ワルファリン。治験責任医師は、薬剤に関する詳細な情報が今後提供される予定だと述べた。

COPD 増悪の転帰は、「軽快」に変更された。

2012 年 7 月 30 日に入手した追加情報：

COPD 増悪の転帰は、2012 年 7 月 27 日に「回復」。

2012 年 8 月 3 日に入手した追加情報：

患者の入院期間は 2012 年 7 月 19 日から 2012 年 7 月 27 日。

以下の診断検査が修正された：2012 年 7 月 19 日の心電図：心房粗動 2:1 f 160/分。

2015 年 1 月 23 日に入手した追加情報：

心房粗動の治療薬からワルファリンを削除。

治験依頼者の見解：

患者には既存の病歴として、本有害事象の発現リスク要因となり得る、COPD と高血圧を有していたため、本症例と FF との因果関係があるとは考え難い。

治験実施計画書 ID	113782
被験者識別コード	303729
症例 ID	B0840001B
投与群	VI
重篤な有害事象	慢性喉頭炎

被験者は 54 歳女性で、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 2012 年 11 月 10 日から治験薬（VI）を 1 日 1 回吸入した。

併用薬は、ロサルタン、insulin isophane porcine、insulin porcine、チオクト酸、ibuprofen sodium、シアノコバラミン、ピリドキシン塩酸塩、チアミン塩酸塩、フェロジピンであった。COPD の治療のために治験薬の投与を開始した（日付不明）。

2012 年 11 月 10 日に被験者は軽度の喀血を発現した。被験者の臨床検査結果は未入手。事象の記述は未報告。治療に関する情報は未入手。本事象の発現により、治験薬の投与は中断された。再投与についての情報は未入手。喀血は 2012 年 11 月 16 日に回復。本事象の重篤性基準は「入院を要するもの」であった。治験責任医師は喀血と治験薬との因果関係を関連あり、喀血と治験実施手順との因果関係を関連なしと評価した。

2013 年 1 月 19 日に入手した追加情報：
被験者の病歴は以下の通りであった：慢性喉頭炎（2012 年 11 月 16 日から 2012 年 11 月 16 日まで）。被験者の臨床検査結果は以下の通りであった：気管気管支鏡検査と生検（2012 年 11 月 19 日：慢性喉頭炎、異形成のない喉頭粘膜の上皮肥大）。治験責任医師によると、被験者は入院について本日治験責任医師に伝えた。

2013 年 1 月 21 日に入手した追加情報：
以下の併用薬が追加された：myrtol、リドカイン塩酸塩、メタミゾールナトリウム、methylprednison、セフトリアキソンナトリウム。これらの薬剤は被疑薬として記録されたが、投与開始日は事象発現日の後である。

2013 年 1 月 24 日に入手した追加情報：
臨床検査結果は以下の通りであった。出血時間（2012 年 11 月 19 日、150 秒）（正常範囲不明）、凝固時間（2012 年 11 月 19 日、270 秒）（正常範囲不明）、血糖（2012 年 11 月 19 日、27 mmol）（正常範囲不明）、沈降速度（2012 年 11 月 19 日、27 mm/時）（正常範囲不明）、血算（2012 年 11 月 19 日、141 g/L（正常範囲 120～160）、赤血球（2012 年 11 月 19 日、5.1×10^{9}/L）（正常範囲不明）、白血球（2012 年 11 月 19 日、9.3×10^{9}/L）（正常範囲不明）、血小板（要確認）（2012 年 11 月 19 日、201×10^{9}/L）（正常範囲不明）、クレアチニン（2012 年 11 月 19 日、64）（正常範囲不明）。気管支内視鏡検査の結果は慢性喉頭炎であった。病院における治療の理論的根拠は内視鏡検査からの保護であった。患者は過去に喀血したことはなかった。喀血の最も可能性の高い原因は、癌、気管支拡張症、慢性喉頭炎、

咳嗽であった。喀血は痰中に線状に血液が混じる程度の軽度のものであったため、本事象に対する治療は行われなかった。自己制御的になるまで待つこととし、内視鏡検査はその後実施する。治験薬の再投与により有害事象の再発は認められなかった。

2013 年 2 月 1 日に入手した追加情報：

以下の臨床検査結果が更新された：血算（2012 年 11 月 19 日、"Hb" 141 g/L）（正常範囲 120～160）、血球数（2012 年 11 月 19 日、正常）、ヘマトクリット（2012 年 11 月 19 日、0.49）（正常範囲不明）。以下の臨床検査用語が確認されている：血小板（2012 年 11 月 19 日、201×10^9/L）。治験責任医師は喀血の最も可能性の高い原因は喉頭炎で、別々の SAE ではないと告げた。治験薬中の副腎皮質ステロイドが喀血の原因であったと思われる。

2013 年 2 月 4 日に入手した追加情報：

治験責任医師は、被験者が 2012 年 11 月 19 日から 2012 年 11 月 21 日まで入院したことを報告し、出血ではなく線状の血液であったと記述した。治験責任医師は、別々の SAE ではないことも明らかにした。以下の臨床検査結果の正常範囲が報告されている：出血時間（2012 年 11 月 19 日、150 秒）（正常範囲 2～4）、凝固時間（2012 年 11 月 19 日、270 秒）（正常範囲＜10）、血糖（2012 年 11 月 19 日、27 mmol）（正常範囲 2.78～6.1）、クレアチニン（2012 年 11 月 19 日、64 mmol/L）（正常範囲 53～97）、赤血球（2012 年 11 月 19 日、5.1×10^9/L）（正常範囲 4.2～5.4）、白血球（2012 年 11 月 19 日、9.3×10^9/L）（正常範囲 3.5～10.5）、血小板数（2012 年 11 月 19 日、201×10^9/L）（正常範囲 140～440）、ヘマトクリット（2012 年 11 月 19 日、0.49%）（正常範囲 0.37～0.47）、沈降速度（2012 年 11 月 19 日、27 mm/時）（正常範囲 5～15）。

2013 年 2 月 5 日に入手した追加情報：

以下の併用薬が削除されている：myrtol、リドカイン塩酸塩、メタミゾールナトリウム、methylprednison、セフトリアキソンナトリウム。これらの薬剤は以前に被疑薬としても記録されていた。本事象の治療薬はセフトリアキソンナトリウム、メチルプレドニゾロン、リドカイン塩酸塩、メタミゾールナトリウム、myrtol であった。2013 年 2 月 6 日に追加情報を入手。病歴が更新された：慢性喉頭炎（2012 年 11 月 19 日から 2012 年 11 月 21 日まで）（要明確化）。以下の併用薬の名前と投与量が更新された："Losartan"から"Rasoltan"（ロサルタンカリウム）。喀血事象の重篤性が治験責任医師によって引き下げられた。2012 年 11 月 19 日、被験者は中等度の慢性喉頭炎を発現。本事象の重篤性基準は、「入院を要するもの」であった。

臨床検査結果は以下の通りであった：Ly（2012 年 11 月 19 日、21.4%）（正常範囲不明）、Sg（2012 年 11 月 19 日、77.1%）（正常範囲不明）、Mo（2012 年 11 月 19 日、1.5%）（正常範囲不明）、血小板（2012 年 11 月 19 日、202×10^{12}/L）（正常範囲不明（検査単位要明確化）、血糖（2012 年 11 月 19 日、14.5 mmol/L）（正常範囲 2.78～6.1）。以下の臨床検査結果の単位が更新されている：赤血球（2012 年 11 月 19 日、5.1×10^{12}/L）（正常範囲 4.2～

5.4）。以下の臨床検査名が具体的に記されている：血算：「ヘモグロビン」（2012 年 11 月 19 日：141 g/L）（正常範囲 120～160）。以下の臨床検査結果が更新されている：ヘマトクリット（2012 年 11 月 19 日、49%）（正常範囲 37～47、要確認）。治験責任医師は、病院で行った治療の理論的根拠は、内視鏡検査の合併症の予防であった。本事象のために治験薬の投与が 2012 年 11 月 10 日に中断された。2012 年 11 月 22 日に治験薬の投与が再開された。再投与の結果は陰性と報告された。慢性喉頭炎は、2012 年 11 月 21 日に回復。医師は慢性喉頭炎と治験薬との因果関係を関連あり、慢性喉頭炎と治験実施手順との因果関係を関連なしと評価した。

2013 年 2 月 12 日、入手した追加情報：

以下の臨床検査結果が更新されている：出血時間（2012 年 11 月 19 日、150 秒）（正常範囲 2～5）、凝固時間（2012 年 11 月 19 日、270 秒）（正常範囲 300～600）、クレアチニン（2012 年 11 月 19 日、64）（正常範囲 44～134）、白血球（2012 年 11 月 19 日、9.3×10^9/L）（正常範囲 3.5～10.5）、血糖（2012 年 11 月 19 日、14.5 mmol/L）（正常範囲 3.5～6.1）、Ly（2012 年 11 月 19 日、21.4%）（正常範囲 20～40）、Mo（2012 年 11 月 19 日、1.5%）（正常範囲 2～11）、ヘマトクリット（2012 年 11 月 19 日、49%）（正常範囲 30～40）、血小板（2012 年 11 月 19 日、202×10^{12}/L）（正常範囲 150～360）、赤血球（2012 年 11 月 19 日、5.1×10^{12}/L）（正常範囲 3.7～5.3）、沈降速度（2012 年 11 月 19 日、27 mm/時）（正常範囲 15～20）、Sg（2012 年 11 月 19 日、77.1%）（正常範囲 40～70）。2013 年 3 月 8 日に追加情報を入手。臨床検査結果に下記の結果を追加：好中球（2012 年 11 月 19 日、77.1%）（正常範囲 40～70）。治験責任医師は、癌を喀血の理由とみなすのは推測にすぎないと考え、また、内視鏡検査の合併症を防ぐためにセフトリアキソンナトリウム、メチルプレドニゾロン、リドカイン塩酸塩、メタミゾールナトリウム、myrtol を投与したと述べた。

2013 年 7 月 1 日に入手した追加情報：

医師は以下の臨床検査結果が慢性喉頭炎に該当することを確認した：血糖（2012 年 11 月 19 日、27 mmol）（正常範囲 2.78～6.1）、血小板（2012 年 11 月 19 日、201×10^9/L）（正常範囲 140～440）、ヘモグロビン（2012 年 11 月 19 日、141 g/L）（正常範囲 120～160）。内視鏡診断と組織病理所見によって慢性喉頭炎が確認された。医師は、本病状について記録された病歴を持っていなかった。被験者についての病院記録からの診断で、医師はこれを除外することはできない。気管支鏡検査の合併症を防ぐために前投薬として、セフトリアキソン、メチルプレドニゾロン、metamisole sodium/リドカイン塩酸塩、メタミゾールナトリウムおよび myrtol を投与した。あらゆる種類の癌について所見はなかった。被験者にいかなる種類の癌もなかった。

2013 年 7 月 3 日に入手した追加情報：

本被験者に糖尿病がありインスリン治療を受けていると医師は説明した。臨床検査前に被験者がインスリンを使用していなかった場合、血糖値は正常値よりも高くなる。

治験依頼者の見解：

治験薬の再投与後に本事象の再発が認められなかったため、本症例と VI とのとの因果関係があるとは考え難い。

治験実施計画書 ID	113782
被験者識別コード	307629
症例 ID	B0840719A
投与群	FF
重篤な有害事象	心血管障害

被験者は 65 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 2012 年 7 月 5 日から治験薬（FF）を 1 日 1 回吸入した。

併用薬はアムロジピン、シンバスタチン、ジクロフェナク及びアセチルサリチル酸であった。

2012 年 7 月 5 日に COPD の治療のために治験薬の投与を開始した。2012 年 10 月 14 日（治験薬の投与開始から 102 日後）に被験者は突然死を発現した。重症度は該当なしと報告された。10 月 14 日日曜日の午後 10 時に、被験者が死亡しているのを妻が発見した。救急医が呼ばれ、死亡が宣告された。疑わしい状況は認められなかった。剖検は実施されていない。

被験者の臨床検査結果は得られていない。治験薬に対する処置は、該当なしとして報告された。

突然死の転帰は死亡であった。本事象の重篤性基準は「死に至るもの」であり、担当医師は、突然死は治験薬および治験実施手順との因果関係を関連ありと判断した。

2012 年 10 月 26 日に入手した追加情報：

病歴と死亡診断書の情報が提示された。

病歴は心筋虚血（2004 年～継続）、高血圧（2005 年～継続）及び高コレステロール血症（2005 年～継続）であった。

併用薬はアムロジピン、シンバスタチン、ジクロフェナク及びアセチルサリチル酸であった。

検査は実施されなかった。2012 年 10 月 14 日日曜日の午後 10 時に、被験者が死亡しているのを妻が発見した。救急医が呼ばれ、死亡が宣告された。死亡診断書によれば、虚血性心疾患が死因であり、その他の重要な疾患は COPD であった。急性心事象及び突然死のリスクファクターである心虚血の病歴を有していたが、被験者は盲検下で治験薬を投与されており、治験薬と致死的なエピソードの因果関係を否定できないと治験責任医師は判断した。

突然死の転帰は死亡であった。本事象の重篤性基準は「死に至るもの」であり、医師は、治験薬と突然死との因果関係を関連あり、治験実施手順の因果関係を関連なしと判断した。

2012 年 10 月 31 日に入手した追加情報：

死因に関する情報が提供された。

病歴は心筋虚血（2004 年～継続）、高血圧（2005 年～継続）及び高コレステロール血症（2005 年～継続）が含まれた。

併用薬はアムロジピン、シンバスタチン、ジクロフェナク及びアセチルサリチル酸であった。

前駆症状なく死亡しているのを発見されたため、重篤な有害事象名は突然死である。また、死亡診断書によれば、死因は突然死で、前述した死因をもたらした病状は、あるとすれば虚血性心疾患であり、その他の重要な病状はステージ III の COPD である。突然死の転帰は死亡であった。本事象の重篤度は「死に至るもの」であり、医師は、突然死と治験薬との因果関係を関連あり、治験実施手順との因果関係は関連なしと判断した。

2013 年 1 月 23 日に入手した追加情報：

心筋虚血の病歴の発症日が更新された。併用薬としてサルブタモールが追加された。

既往歴には心筋虚血（2003 年～継続）、高血圧（2005 年～継続）及び高コレステロール血症（2005 年～継続）が含まれた。

併用薬はアムロジピン、シンバスタチン、ジクロフェナク、アセチルサリチル酸及びサルブタモールであった。

治験薬に対する処置は、該当なしとして報告された。突然死の転帰は死亡であった。本事象の重篤性基準は「死に至るもの」であり、医師は、突然死と治験薬との因果関係を関連あり、治験実施手順との因果関係を関連性なしと判断した。

2013 年 2 月 5 日に入手した追加情報：

治験薬に対する処置は、治験薬投与に変更なしに変更された。

病歴には心筋虚血（2003 年～継続）、高血圧（2005 年～継続）及び高コレステロール血症（2005 年～継続）が含まれた。

併用薬はアムロジピン、シンバスタチン、ジクロフェナク、アセチルサリチル酸及びサルブタモールであった。

突然死の転帰は死亡であった。本事象の重篤性基準は「死に至るもの」であり、医師は、突然死と治験薬との因果関係を関連あり、治験実施手順との因果関係を関連なしと判断した。

2013 年 2 月 7 日に入手した追加情報：

病歴として股関節形成が追加された。

病歴は心筋虚血（2003 年～継続）、高血圧（2005 年～継続）、高コレステロール血症（2005 年～継続）及び股関節形成（2011 年～継続）が含まれた。

併用薬はアムロジピン、シンバスタチン、ジクロフェナク、アセチルサリチル酸及びサルブタモールであった。

治験薬に対する処置は、治験薬投与に変更なしとして報告された。突然死の転帰は死亡であった。本事象の重篤性基準は「死に至るもの」であり、医師は、突然死と治験薬との因果関係を関連あり、治験実施手順との因果関係を関連なしと判断した。

2013 年 4 月 22 日に入手した追加情報：

治験薬に対する措置は、投与中止であった。

突然死の転帰は死亡（2012 年 10 月 14 日）であった。本事象の重篤性基準は「死に至るもの」であり、医師は、突然死と治験薬との因果関係を関連あり、治験実施手順との因果関係を関連なしと判断した。

2013 年 4 月 25 日に入手した追加情報：
病歴には高血圧（2005 年～継続）、高コレステロール血症（2005 年～継続）、冠動脈疾患（2003 年～継続）及び股関節形成（2011 年～継続）が含まれた。
治験薬に対する処置は、治験薬投与に変更なしであった。
突然死の転帰は死亡（2012 年 10 月 14 日）であった。重篤性基準は「死に至るもの」であり、医師は、突然死と治験薬との因果関係を関連あり、治験実施手順との因果関係を関連なしと判断した。

2013 年 5 月 2 日に入手した追加情報：
ジクロフェナクの使用理由が変形性股関節症に、アセチルサリチル酸の使用理由が冠動脈疾患に変更された。
突然死の転帰は死亡（2012 年 10 月 14 日）であった。本事象の重篤性基準は「死に至るもの」であり、医師は、突然死と治験薬との因果関係を関連あり、治験実施手順との因果関係を関連なしと判断した。

2013 年 9 月 18 日に入手した追加情報：
重篤な有害事象の発現に伴う治験薬に対する処置は、投与中止であった。

2013 年 10 月 31 日に入手した追加情報：
死亡診断書によれば、動脈虚血性疾患による突然死が死因であった。
死亡のために治験薬の投与が中止された。

2013 年 11 月 4 日に入手した追加情報：
急性心事象及び突然死のリスクファクターである心虚血の既往歴を有していたが、被験者は盲検下で治験薬を投与されており、治験薬と致死的なエピソードとの因果関係を否定できないと治験責任医師は判断した。
被験者の妻によれば被験者は前駆症状なく死亡していたため、治験責任医師は、重篤な有害事象名は「突然死」であることを確認した。

2015 年 3 月 20 日に入手した追加情報：
事象名は「心血管事象」に更新された。

治験依頼者の見解：
被験者は、当該事象を発現するリスクを上昇させる可能性がある COPD、高血圧、高コレステロール血症及び冠動脈疾患の併存疾患を有していた。したがって、本事象と FF との因果関係があるとは考え難い。

治験実施計画書 ID	113782
被験者識別コード	309628
症例 ID	B0842285A
投与群	プラセボ
重篤な有害事象	心房粗動

被験者は 69 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 2012 年 10 月 24 日から治験薬（プラセボ）を吸入した。

2012 年 10 月 24 日に、被験者は、COPD のために治験薬の初回投与を受けた。

2012 年 11 月 1 日（治験薬投与開始 9 日後）に被験者は重度の心房粗動を発現した。被験者の臨床検査結果として心電図の結果が示され、2012 年 11 月 1 日に心房粗動が認められていた。当該有害事象のために治験薬の投与が中断された。心房粗動の転帰は未回復であった。当該事象の重篤性基準は「生命を脅かすもの」と「入院を要するもの」であり、医師は、心房粗動と治験薬との因果関係を関連あり、治験実施手順との因果関係を関連なしと判断した。

2012 年 11 月 10 日に入手した追加情報：
病歴、併用薬及び当該事象の治療に用いられた薬剤に関する情報が報告された。病歴は動脈性高血圧症（2007 年～継続）、脂質異常症（2007 年～継続）、COPD（2012 年 8 月 2 日～継続）であり、被験者は喫煙者であった（1957 年～継続）。併用薬はロサルタン、アセチルサリチル酸、シンバスタチン、イプラトロピウム臭化物、ラニチジン及びブデソニドであった。被験者の臨床検査結果として心電図の結果が示され、2012 年 11 月 1 日に心房粗動が認められていた（正常範囲：正常洞調律）。当該事象の治療に用いられた薬剤はアミオダロン、エノキサパリン、ビソプロロール及び acenocumarol であった。当該有害事象のために治験薬の投与が中断された。心房粗動の転帰は軽快であった。当該事象の重篤性基準は「生命を脅かすものと「入院を要するもの」であり、医師は、心房粗動と治験薬との因果関係を関連あり、治験実施手順との因果関係を関連なしと判断した。

2012 年 11 月 30 日に入手した追加情報：
事象消失日と最終的な転帰が報告された。2012 年 11 月 3 日に被験者は心房粗動から回復した。病歴は動脈性高血圧症（2007 年～継続）、脂質異常症（2007 年～継続）、COPD（2012 年 8 月 2 日～継続）であり、被験者は喫煙者であった（1957 年～継続）。併用薬はロサルタン、アセチルサリチル酸、シンバスタチン、イプラトロピウム臭化物、ラニチジン及びブデソニドであった。被験者の臨床検査結果として心電図の結果が示され、2012 年 11 月 1 日に心房粗動が認められていた（正常範囲：正常洞調律）。心房粗動の転帰は回復であった。当該事象の重篤性基準は「生命を脅かすもの」と「入院を要するもの」であり、医師は、心房粗動と治験薬との因果関係を関連あり、治験実施手順との因果関係を関連なしと判断した。

2012 年 12 月 12 日に入手した追加情報：

治験薬に対する措置が投与中断から投与中止に変更された。病歴には動脈性高血圧症（2007 年～継続）、脂質異常症（2007 年～継続）、COPD（2012 年 8 月 2 日～継続）であり、被験者は喫煙者であった（1957 年～継続）。併用薬はロサルタン、アセチルサリチル酸、シンバスタチン、イプラトロピウム臭化物、ラニチジン及びブデソニドであった。被験者の臨床検査結果として心電図の結果が示され、2012 年 11 月 1 日に心房粗動が認められていた（正常範囲：正常洞調律）。心房粗動は 2012 年 11 月 3 日に回復した。当該事象の重篤性基準は「生命を脅かすもの」と「入院を要するもの」であり、医師は、心房粗動と治験薬との因果関係を関連あり、治験実施手順との因果関係を関連なしと判断した。

2013 年 1 月 30 日に入手した追加情報：

治験薬の最終投与日が更新された。関連性の根拠が報告された。病歴は動脈性高血圧症（2007 年～継続）、脂質異常症（2007 年～継続）、COPD（2012 年 8 月 2 日～継続）であり、被験者は喫煙者であった（1957 年～継続）。併用薬はロサルタン、アセチルサリチル酸、シンバスタチン、イプラトロピウム臭化物、ラニチジン及びブデソニドであった。被験者の臨床検査結果として心電図の結果が示され、2012 年 11 月 1 日に心房粗動が認められていた（正常範囲：正常洞調律）。当該症状は無作為割付後数日以内に発現し、LABA の心血管作用（催不整脈作用を有する可能性がある）は広く知られているため、当該事象は治験薬とおそらく関連があると考えられた。心房粗動発現に関して治験薬以外の原因があるとすれば、被験者は本治験参加前に LABA を使用していたが、同様な事象は認められていなかったことであった。2012 年 12 月 8 日の中止時来院中、被験者は安定しており不整脈は認められず、スパイロメトリーの結果も改善していた。心房粗動は 2012 年 11 月 3 日に回復した。当該事象の重篤性基準は「生命を脅かすもの」と「入院を要するもの」であり、医師は、心房粗動と治験薬との因果関係を関連あり、治験実施手順との因果関係を関連なしと判断した。

2013 年 2 月 18 日に入手した追加情報：

心房粗動の発現日が 2012 年 10 月 30 日に変更された。ブデゾニドの用量は 6 時間ごとに 1 mg であり、噴霧剤の剤型で投与されたことが確認された。病歴は動脈性高血圧症（2007 年～継続）、脂質異常症（2007 年～継続）、COPD（2012 年 8 月 2 日～継続）であり、被験者は喫煙者であった（1957 年～継続）。併用薬はロサルタン、アセチルサリチル酸、シンバスタチン、イプラトロピウム臭化物、ラニチジン及びブデソニドであった。被験者の臨床検査結果として心電図の結果が示され、2012 年 11 月 1 日に心房粗動が認められていた（正常範囲：正常洞調律）。当該事象の治療に用いられた薬剤はアミオダロン、エノキサパリン、ビソプロロール及び acenocumarol であった。当該有害事象のために治験薬の投与が中止された。心房粗動は 2012 年 11 月 3 日に回復した。当該事象の重篤性基準は「生命を脅かすもの」と「入院を要するもの」であり、医師は、心房粗動と治験薬との因果関係を関連あり、治験実施手順との因果関係を関連なしと判断した。

治験依頼者の見解：

被験者はプラセボが投与されていた。したがって、この重篤な有害事象と治験薬との因果関係を関連なしと考える。

治験実施計画書 ID	113782
被験者識別コード	310087
症例 ID	B0849763A
投与群	VI
重篤な有害事象	心房細動

被験者は 61 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 2012 年 11 月 13 日から治験薬（VI）を（投与回数不明）吸入した。

被験者の併用薬はアトルバスタチン、アセチルサリチル酸、ロサルタン、ビソプロロールであった。2012 年 11 月 30 日、COPD の治療のために治験薬の投与を開始した。2012 年 11 月 30 日、治験薬の投与開始後に被験者は中等度の心房細動を発現した。有害事象の発現に伴う治験薬投与変更は行われなかった。2012 年 11 月 30 日に実施された胸部 X 線検査は「正常」であった。同日、心電図（ECG）が実施され、心房細動の診断が確定された。2012 年 12 月 2 日、心房細動は回復した。本事象の重篤性基準は、「入院を要するもの」で、治験責任医師は心房細動と治験薬との因果関係を関連ありと評価した。治験責任医師は心房細動と治験実施手順との因果関係を関連なしと評価し、心房細動と併用薬との因果関係を関連ありと評価した。

2012 年 12 月 11 日に追加情報を入手。
治験責任医師は心房細動と併用薬との因果関係を関連なしと評価した（以前の報告では「関連あり」と報告された）。

2012 年 12 月 16 日に追加情報を入手。
治験責任医師は被験者の病歴から心房細動（2012 年 11 月 30 日～2012 年 12 月 2 日）を削除した。被験者の臨床検査結果には以下の項目も含まれた：トロポニン T（2012 年 11 月 30 日）：0.018 ng/mL（正常範囲：0-0.1）。被験者の治療薬はワルファリン、ジアゼパム、エノキサパリンナトリウム、アミオダロン塩酸塩であった。

2013 年 7 月 19 日に追加情報を入手。
被験者の治療薬に生理食塩水（0.9%）が追加された。

2013 年 9 月 12 日に追加情報を入手。
2013 年 8 月（日付不明）に治験薬の投与が中止された。治験薬の投与中止は心房細動の事象のためではないと報告された。被験者は入院日の朝から胸痛と全身の脱力感に苦しんでいたが、発熱や息切れはなかった。

2013 年 12 月 19 日に追加情報を入手。
被験者の病歴は、心筋梗塞（2001 年 1 月～2001 年 1 月）と高血圧（2003 年 8 月 19 日～継続）。2012 年 11 月 30 日に被験者は入院。2012 年 12 月 2 日に退院。

2014 年 6 月 12 日に追加情報を入手。

被験者は 2012 年 11 月 13 日に治験薬の初回投与を受けた。ECG は急性心房細動を示した。有害事象の治療薬からアミオダロン塩酸塩が削除された。被験者の治療薬には、amiodarone も含まれていた。治験薬の再投与による有害事象の再発の有無は「該当なし」と報告された。治験責任医師によると、本事象と治験薬の関連性についての根拠は以下の通りであった：LABA（長期作用型 β 作動薬）が心房細動の原因であったと思われ、治験薬との因果関係を除外することはできない。

治験依頼者の見解：

患者は、本有害事象の発現リスク要因となり得る、心筋梗塞の既往歴、COPD と高血圧の現病歴を有していた。また、患者は本事象が副作用として知られている併用薬（ロサルタン）も使用していた。そのため、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	113782
被験者識別コード	308640
症例 ID	B0860170A
投与群	FF
重篤な有害事象	感染による慢性閉塞性肺疾患の増悪

被験者は 68 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 2012 年 8 月 30 日から治験薬（FF）を 1 日 1 回吸入した。

被験者の病歴は呼吸困難（2013 年 1 月 9 日～）、胸郭痛（2013 年 1 月 12 日～2013 年 1 月 13 日）、バイパス手術（2007 年 5 月～継続）、不安定狭心症（1986 年～継続）であった。他の関連リスク因子として兄弟姉妹の既知の血管疾患があった。併用薬はアセチルサリチル酸、シンバスタチン、ガバペンチン、インスリン デテミル、インスリンアスパルト、イプラトロピウム臭化物、トラセミド、カンデサルタン シレキセチル、カルベジロール、アムロジピンベシル酸塩、pentaerithrityl tetranitrate、レボチロキシンナトリウム、オメプラゾールであった。被験者は COPD の治療のために 2012 年 8 月 30 日から治験薬の投与を開始した。

2013 年 1 月 9 日（治験薬投与開始 133 日後）に被験者は重度の呼吸困難を発現した。さらに、2013 年 1 月 12 日（治験薬投与開始 136 日後）に中等度の胸郭痛を発現した。被験者は救急医を呼び、その医師が被験者を病院に搬送した。2013 年 1 月 12 日に被験者は入院した。臨床検査結果は以下の通りであった。CRP（2013 年 1 月 12 日、88.3 mg/L）（正常範囲、0 - < 5.0）、WBC（2013 年 1 月 12 日、4.4 /nL）（正常範囲、3.5 - 9.8）、CK-MB（2013 年 1 月 12 日、12 U/L）（正常範囲、0 - < 25）、Troponin I（2013 年 1 月 12 日、17 ng/L）（正常範囲、0 - < 30）、CRP（2013 年 1 月 14 日、71.6 mg/L）（正常範囲、0 - < 5.0）、 WBC（2013 年 1 月 14 日、5.5 /nL）（正常範囲、3.5 - 9.8）。他の関連検査は、ECG（2013 年 1 月 12 日）は正常、胸部 X 線検査（2013 年 1 月 12 日）は肺静脈うっ滞なし、肺浸潤なし、胸水なしであった。呼吸困難の治療として ceftriaxone を投与し、イプラトロピウム臭化物水和物とサルブタモールの吸入を開始し、3 つの薬剤の使用理由は全て「inf. exac COPD」であった。治験薬の措置は、どちらの事象に対しても「投与変更なし」であった。治験薬の再投与による呼吸困難の再発の有無は「該当なし」であった。呼吸困難の転帰は軽快。胸郭痛は、2013 年 1 月 13 日に回復。両事象の重篤性基準は、「入院を要するもの」であった。医師は、呼吸困難及び胸郭痛と治験薬の因果関係を関連ありと評価した、医師は、呼吸困難及び胸郭痛と治験参加との因果関係を関連なしと評価した。治験薬以外でこれらの事象の原因として考えられるのは、治験の対象疾患、バイパス手術、不安定狭心症であった。

2013 年 1 月 19 日に入手した追加情報：
呼吸困難（2013 年 1 月 9 日～）と胸郭痛（2013 年 1 月 12 日～2013 年 1 月 13 日）が病歴から削除された。2013 年 1 月 12 日、呼吸困難と胸郭痛の増悪のために入院した。肺炎は診断されなかった。心筋梗塞と診断するような検査結果は得られなかった。呼吸困難の治療として、イプラトロピウム臭化物水和物とサルブタモールも投与された。

2013 年 1 月 22 日に入手した追加情報：
有害事象名が感染による慢性閉塞性肺疾患の増悪に変更された。2013 年 1 月 21 日、被験者は退院した。感染による慢性閉塞性肺疾患の増悪は、2013 年 1 月 21 日に回復。

2013 年 1 月 24 日に入手した追加情報：
医師は、胸郭痛と呼吸困難は、症状として報告され、当初は診断名として報告されなかった（その後に「胸郭痛」事象は削除された）。現時点では診断名は報告されなかった。治験薬との因果関係をを確証することはできないが、除外することもできない。

2013 年 1 月 30 日に入手した追加情報：
治験薬評価の根拠が変更になった：治験薬との因果関係を完全に除外することはできない。

2013 年 1 月 18 日に入手した追加情報：
別個の SAE として報告された呼吸困難のために、2013 年 3 月 27 日に治験薬の投与が中止された。併用薬である、インスリン デテミル、インスリンアスパルト、レボチロキシンナトリウムの投与開始日が更新された。有害事象の治療薬として投与された Cefriaxone は、Cefotaxime に変薬された。

2013 年 4 月 19 日に入手した追加情報：
被験者の併用薬、ガバペンチンとトラセミドの使用理由が明記された。治療薬であるイプラトロピウム臭化物水和物の投与量が変更になり、治療薬 Cefotaxime の投与終了日が追加された。

2014 年 3 月 11 日に追加情報を入手。
併用薬アセチルサリチル酸の使用理由が拡大された。

治験依頼者の見解：
患者は本有害事象の発現リスク要因となり得る、慢性閉塞性肺疾患を現病歴として有していたことから、本症例と FF との因果関係があるとは考え難い。

治験実施計画書 ID	113782
被験者識別コード	310873
症例 ID	B0860539A
投与群	プラセボ
重篤な有害事象	特発性器質化肺炎

被験者は 74 歳男性で、慢性閉塞性肺疾患（COPD）治療のために本治験に組み入れられた。被験者は 2012 年 12 月 17 日から治験薬（プラセボ）を（投与頻度不明）吸入した。

被験者の併用薬はアムロジピンベシル酸塩、ベナゼプリル塩酸塩であった。

被験者は COPD の治療のために治験薬の投与を開始した（日付不明）。2013 年 1 月 14 日、被験者は中等度の特発性器質化肺炎を発現した。臨床検査結果と治療についての情報は未入手。有害事象発現に伴う治験薬投与の変更は行われなかった。

特発性器質化肺炎の転帰は軽快。本事象の重篤性基準は「入院を要するもの」及び「医学的に重要」であった。医師は、特発性器質化肺炎と治験実施手順との因果関係を関連なしと評価し、特発性器質化肺炎と治験薬との因果関係を関連ありと評価した。

2013 年 1 月 22 日に施設から入手した追加情報：
以下の併用薬が追加された。クロベタゾールプロピオン酸エステル、シアノコバラミン、エトドラク、ガバペンチン、レボチロキシンナトリウム、リシノプリル、シンバスタチン。

2013 年 1 月 28 日に施設から入手した追加情報：
被験者の病歴は慢性閉塞性肺疾患（2002 年 12 月 27 日～継続）及び過去の喫煙（1978～2012 年）であった。器質化肺炎（2013 年 1 月 8 日～継続）は病歴から削除された。

2012 年 12 月 17 日に被験者は治験薬の投与を開始しており、したがって本事象は治験薬投与開始から 29 日後に発現した。

被験者の臨床検査結果は以下の通りであった。コクシジオイデス症（COCC IMMITIS-CF）（2012 年 11 月 23 日、陰性）、電気免疫測定法（EIA）による尿中レジオネラ抗原（2012 年 11 月 23 日、陰性）、アスペルギルス-CF（2012 年 11 月 23 日、陰性）、ブラストミセス-CF（2012 年 11 月 23 日、陰性）、EIA によるヒストプラズマ抗原（2012 年 11 月 23 日、陰性）、喀痰培養（2012 年 11 月 24 日、陰性）、酸素測定（2013 年 1 月 8 日、90）、血圧（2013 年 1 月 8 日、149/67）、脈拍数（2013 年 1 月 8 日、86）、白血球数（2013 年 1 月 8 日、8.7）（正常範囲、4 - 11）、造影剤なしの CT（2013 年 1 月 10 日：特発性器質化肺炎）。

他の関連検査では、喀痰培養（2012 年 11 月 24 日）3+ 混合上気道細菌叢、病原菌は単離されなかった。胸部 X 線検査（2013 年 1 月 8 日）で両側のびまん性間質性変化が認められ、

恐らく慢性線維症およびCOPD、2012年11月24日以降変化なく安定していた。多層浸潤は評価困難。心臓の大きさは正常、CHFなし、胸水なし。背側脊椎症。

2013年1月8日の呼吸器専門医のナラティブによると、被験者は2012年11月に異型肺炎とみられる疾患の治療のために入院した。胸部CTは、構造的な歪みを伴う新しい顕著な網状影を示し、加えて斑状のスリガラス様陰影（GGO）と気管支血管周囲浸潤を示した。被験者はcephalosporinとmacrolideによる治療を受け、ステロイドの短期治療を受け、在宅酸素療法を処方された。注目すべきことに、WBCがわずか11であった。尿中ヒストプラズマ抗原、レジオネラ抗原、直接蛍光抗体法（DFA）による喀痰中ニューモシスチス・カリニ肺炎（PCP）、真菌補体結合検査、血中アスペルギルス抗体、HIV、血液培養および喀痰培養は全て陰性である。被験者は退院以降改善していない。実際、酸素需要が増加していたと思われる。2011年5月に胸部CTを撮り、ベースライン時に肺気腫があり、線維性変化、肺浸潤等はないことを示していた。2011年6月の診療記録には、ベースラインの機能は年齢のわりに高く、労作制限はないことが記されていた。これらの2つの客観的なデータは、被験者が約1年前に進行性の息切れに気付きはじめたという病歴を裏付けている。2012年6月の診療記録には、被験者の「COPDは進行性」であり、その時点で吸入レジメンが最適化され、被験者は禁煙について助言を受け達成していたことが記されていた。肺機能検査（PFT）は、肺の一酸化炭素拡散能（DLCO）は前回のPFTよりも顕著に低いことを示しており、まとめて上記を支持し、比較的最近の損傷がこの亜急性過程を促進していることを示唆していた。X線写真の特徴に加えて、疾患の進行性特性と感染の疑いが低いことに基づいて、鑑別診断が可能である。気管支血管周囲浸潤と主に上葉の線維性変化の2つの主要な所見があると思われる。鑑別診断には以下のものが含まれるがこれに限定されない：サルコイド、COP（特発性器質化肺炎）、リンパ腫、及び他のくすぶり型リンパ増殖性疾患。主として上葉が曝露とHPを引き起こすことがある。RB-間質性肺疾患（ILD）の完全な像ではないが、被験者は禁煙しており、喫煙性ILDと診断するのは（可能性はあるが）強引である。他のILDの可能性もあるが、高解像度の写真を見たい。

治療薬にはメチルプレドニゾロンとヘパリンであった。

特発性器質化肺炎は、2013年1月17日に回復。

2013年2月11日に施設から入手した追加情報：
併用薬クロベタゾールプロピオン酸エステルの投与開始日が2012年1月7日に更新された。

2013年2月13日に施設から入手した追加情報：
被験者の身長が177.8 cmに更新された。

2013年4月10日に施設から入手した追加情報：
被験者の病歴が削除され、したがって関連のある病歴は報告されていない。

2013 年 1 月 10 日の胸部 X 線検査［特発性器質化肺炎］を除き、臨床検査結果は全て施設によって削除された。病因は不明だが、X 線写真所見は COP を強く示唆している。

2013 年 8 月 29 日に入手した追加情報：
被験者の病歴は特発性器質化肺炎（2013 年 3 月 15 日～2013 年 4 月 12 日）であった。

治験薬の再投与による有害事象の再発の有無は該当なしであった。

2014 年 2 月 11 日に入手した追加情報：
併用薬として酸素療法が追加された。

2014 年 3 月 6 日に入手した追加情報：
病歴の特発性器質化肺炎の罹患期間が 2013 年 1 月 14 日から 2013 年 1 月 17 日に更新された。

2014 年 3 月 25 日に入手した追加情報：
被験者はかなり改善している。残念ながら、再確認のための胸部画像は得られていない。別の前後及び側方胸部 X 線写真を依頼した。当院の呼吸器担当看護師が、被験者が酸素吸入が必要であると判断した。被験者は安静時に 90%以上を維持するために 3-4L NC を必要とする。労作時に 90%以上を維持するには約 8L を必要とする。被験者は口で呼吸するため、労作時の酸素投与を増強するために NC を口内に留置することができる。再度画像検査を行えば、退院を許可することができる。2013 年 1 月 15 日の胸部 X 線写真：「COPD の病歴？2013 年 1 月 8 日の検査と比較。心臓の大きさは安定しており正常範囲内」異常。IV solumedrol は、患者が退院できるようになるまで継続の予定。予測される退院時レジメン：総コース 6 ヵ月、0.75 mg/kg ×4 週間＝60 mg 1 日 1 回、0.5 mg/kg ×4 週間＝40 mg 1 日 1 回、20mg ×4 週間、10mg ×6 週間、5mg ×6 週間。Bactrim prophylaxis による予防（1 錠 M/W/F）及びカルシウムとビタミン D を退院前に開始する予定。Prednisone 及びトリメトプリム/スルファメトキサゾールは本事象に対する治療であった。COP の推定診断により再発リスクが高いことを被験者と話し合った。予測される DM の誘発／増悪に関して非常に明確な糖尿病教育を行う予定。

2014 年 5 月 1 日に入手した追加情報：
病歴は慢性閉塞性肺疾患（2002 年 12 月 27 日～継続）。特発性器質化肺炎は病歴から削除された。

治療薬のトリメトプリム/スルファメトキサゾールはトリメトプリム [160]/スルファメトキサゾール [800]に更新された。

2014 年 8 月 15 日に入手した追加情報：

併用薬のアムロジピンベシル酸塩、ベナゼプリル塩酸塩が amlodipine/benazepril に更新された。

2013 年 1 月 15 日に胸部 X 線検査を実施、大動脈弓のアテローム動脈硬化性石灰化が追加された。
両側肺実質における、びまん性肺胞網状影/網状粒状影パターンは明らかに軽度消退しており、また下肺野はより鮮明となった。異常な胸水はなかった。右肩甲上腕関節と AC 関節に軽度の変形性関節症が見られ、より程度は低いが左側にも見られた。

2014 年 9 月 5 日に入手した追加情報：
2013 年 1 月 15 日に実施した胸部 X 線写真の結果は「両側肺実質における、びまん性肺胞網状影/網状粒状影パターンは明らかに軽度消退した。異常な胸水はなし」であった。

2014 年 9 月 18 日に入手した追加情報：
併用薬としてアセチルサリチル酸を追加。

2014 年 10 月 21 日に入手した追加情報：
事象の発現日が 2013 年 1 月 8 日に更新された。したがって治験薬投与開始 23 日後に事象が発現した。被験者に COPD と関連した息切れの病歴があることを施設が報告した。2012 年 12 月 19 日、被験者はプライマリケアの医師（PCP）を受診し、息切れはなかったと述べた。2013 年 1 月 8 日、被験者は息切れの愁訴で PCP を受診した。

2015 年 4 月 16 日に入手した追加情報：
酸素療法が併用薬から削除された。

事象の終了日が 2013 年 4 月 17 日に更新された。

治験依頼者の見解：
被験者はプラセボが投与されていたため、重篤な有害事象と治験薬との因果関係を関連なしと考える。

治験実施計画書 ID	113782
被験者識別コード	306540
症例 ID	B0861815B
投与群	プラセボ
重篤な有害事象	徐脈頻脈症候群

被験者は 74 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 2013 年 1 月 18 日から治験薬（プラセボ）を）吸入した。

併用薬は acenocoumarol、ビソプロロール、詳細不明の薬剤（Trifusal として報告）、アトルバスタチンカルシウム、pantoprazole sodium sesquihydrate、タムスロシン塩酸塩、amlodipine、詳細不明の薬剤（Rasilenz として報告）が含まれた。

被験者は COPD の治療のために治験薬の投与を開始した（年月日不明）。2013 年 4 月 18 日に、被験者は中等度の徐脈頻脈症候群を発現した。臨床検査の結果は未入手。ペースメーカー移植（2013 年 4 月 30 日に実施）のために 2013 年 4 月 29 日から 2013 年 5 月 1 日まで入院した。

本事象の発現に伴う治験薬投与の変更は行われなかった。治験薬の再投与による有害事象の再発の有無に関する情報は未入手。

徐脈頻脈症候群の転帰は、軽快。本事象の重篤性は、「入院を要するもの」及び「医学的に重要なもの」で、医師は、徐脈頻脈症候群と治験薬との因果関係を関連あり、徐脈頻脈症候群と治験実施手順との因果関係を関連なしと評価した。

2013 年 8 月 8 日に入手した追加情報：
被験者の病歴は呼吸器感染症及び徐脈と関連のある心不全であった（2013 年 1 月 11 日～2013 年 1 月 17 日）。

併用薬は glyceryl trinitrate、ブロマゼパム、トラセミドであった。

被験者は 2013 年 1 月 18 日に治験薬の投与を開始し、2013 年 4 月 28 日に中止した。2013 年 5 月 2 日に治験薬の再投与を開始した。治験薬の再投与による有害事象の再発の有無は陰性であった。

被験者は、ルーチンの心臓評価の結果、2013 年 4 月 30 日にペースメーカーを移植するために、2013 年 4 月 29 日から 2013 年 5 月 1 日まで入院した。心臓専門医は入院中（2013 年 1 月 11～17 日）に実施した ECG の評価後にペースメーカーの移植を決定した。

徐脈頻脈症候群は、2013 年 6 月 27 日に回復。

2014 年 7 月 8 日に入手した追加情報：
併用薬タムスロシン塩酸塩の使用理由が前立腺腺腫に更新された。

2014 年 7 月 16 日に入手した追加情報：
呼吸器感染症及び徐脈と関連のある心不全（2013 年 1 月 11 日～2013 年 1 月 17 日）が病歴から削除された。

pantoprazole sodium sesquihydrate の使用理由が胃疾患の予防に更新された。タムスロシン塩酸塩の使用理由が尿閉の予防に更新された。

被験者の臨床検査結果として、ECG（2013 年 4 月 18 日、結節調律、441 pm. N/A）（正常範囲 N/A - N/A）が報告された。

2013 年 5 月 2 日に治験薬の投与を開始した。再投与開始日と中止日が削除された。

2014 年 7 月 16 日に入手した追加情報：
2014 年 4 月 18 日に徐脈頻脈症候群の診断がなされた。2013 年 1 月 11 日の ECG にて初めて徐脈が認められた。2013 年 1 月 8 日に被験者は V5 になり、心臓周波数は 80 pm であった。したがって、徐脈は間欠的であった。心臓病専門医は、2013 年 4 月 18 日に行った ECG が再び徐脈を示したことでペースメーカーの移植を決定した。被験者はペースメーカーの移植（2013 年 4 月 30 日実施）のために病院に 2013 年 4 月 29 日～2013 年 5 月 1 日まで入院した。

2014 年 7 月 21 日に入手した追加情報：
2014 年 1 月 2 日に被験者は併用薬の acenocoumarol の投与を開始した。

2014 年 8 月 12 日に入手した追加情報：
被験者の病歴は虚血性心疾患（2008 年～継続）、洞結節機能不全（2011 年～継続）であった。

治験責任医師の記述によると、治験薬の投与を 2012 年 5 月 18 日に開始し、2013 年 4 月 28 日～2013 年 5 月 2 日まで中断し、2012 年 1 月 2 日 に再び中止した。

治験責任医師は、徐脈頻脈症候群が治験薬と関連している可能性があると述べた。不整脈はβアドレナリン作動性吸入薬の副次的作用であることが知られている。

2014 年 8 月 17 日に入手した追加情報：
2012 年 5 月 18 日に治験薬の投与を開始し、2013 年 4 月 23 日に中止した。その後 2013 年 5 月 2 日に再投与を開始し、2014 年 1 月 2 日に再び中止した。

2014 年 8 月 22 日に入手した追加情報：

治験責任医師は、被験者が併用薬として Acetyl salycilique ではなく trifusal の投与を受けていることを確認した。

2014 年 10 月 20 日に入手した追加情報：
医師は治験薬の日付を更新した：2013 年 1 月 18 日に治験薬の投与を開始し、2013 年 4 月 28 日に中止した。その後 2013 年 5 月 2 日に再投与を開始した。

2015 年 2 月 6 日に入手した追加情報：
本事象に対する治療はビソプロロールであった。

2015 年 2 月 20 日に入手した追加情報：
被験者の併用薬、acenocoumarol の日付が更新された。

治験依頼者の見解：
被験者はプラセボが投与されていたため、重篤な有害事象と治験薬との因果関係を関連なしと考える。

治験実施計画書 ID	113782
被験者識別コード	309284
症例 ID	B0863581A
投与群	プラセボ
重篤な有害事象	逆流性食道炎

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 2012 年 10 月 3 日から治験薬（プラセボ）を吸入した。

慢性閉塞性肺疾患の治療のために治験薬の投与を開始した（投与開始日不明）。
2013 年 1 月 22 日に被験者は中等度の胸痛を発現した。臨床検査の結果は未入手である。胸痛の転帰は、未回復であった。本事象の重篤性基準は「入院を要するもの」であり、治験責任医師は、胸痛と治験薬との因果関係を関連なしと評価した。

2013 年 1 月 29 日に入手した追加情報：
有害事象名が「胸痛」から「逆流性胃炎」に変更された。

2013 年 1 月 30 日に入手した追加情報：
逆流性胃炎の転帰が、「軽快」に変更された。治験責任医師は、逆流性胃炎と治験薬との因果関係を関係ありに変更された。

2013 年 2 月 1 日に入手した追加情報：
併用薬はアンブロキソール塩酸塩及びイプラトロピウム臭化物であった。

2013 年 4 月 10 日に入手した追加情報：
事象名が「逆流性胃炎」から「逆流性食道炎」に変更された。治験薬の投与開始日は 2012 年 10 月 3 日であった。NT-proBNP、WBC、CRP、及び Troponin T 等の臨床検査データが提供された。

2013 年 4 月 17 日に入手した追加情報：
治験担当医師は、被験者は事象に関連する病歴や危険因子有していなかったと述べた。2013 年 1 月 23 日の ECG の結果が提供された。被験者は冷感や胸部不快感などの症状を認め、2013 年 1 月 25 日に他院にて内視鏡検査を受け、逆流性食道炎であると診断を受けた。逆流性食道炎の治療として、2013 年 1 月 23 日、ランソプラゾールを開始し、2013 年 1 月 26 日にモサプリドクエン酸塩水和物を開始したと報告された。前回の質問事項に対する回答に基づき、治験担当医師は、胃炎の病歴がないため、治験薬と有害事象との因果関係は否定できないと判断した。

2013 年 5 月 10 日に入手した追加情報：
治験担当医師により、NT-proBNP の臨床検査結果及び単位が更新された。

2013 年 5 月 20 日に入手した追加情報：
併用薬のイプラトロピウム臭化物の投与中止日が提供された。また、治験担当医師により白血球数の臨床検査結果が更新された。

2014 年 9 月 11 日に入手した追加情報：
被験者には逆流性食道炎の既往はなかった。逆流性食道炎と治験薬との因果関係評価に対する根拠として以下のように報告された：治験薬による治療を開始した後、2013 年 1 月 25 日に被験者は、胃内視鏡検査により逆流性食道炎であると診断された。従って、報告された事象と治験薬との因果関係は否定できない。本報告時、有害事象は未回復であった。

2014 年 10 月 28 日に入手した追加情報：
本報告時、事象は未回復であった。

2014 年 12 月 2 日に入手した追加情報：
治験担当医師は、本報告時、事象は未回復であると報告した。

2014 年 12 月 24 日に入手した追加情報：
治験担当医師は、本報告時、事象は未回復であると報告した。

2015 年 2 月 16 日に入手した追加情報：
治験担当医師は、本報告時、事象は未回復であると報告した。

2015 年 2 月 27 日に入手した追加情報：
事象の転帰が、「軽快」から「未回復」に変更された。

治験依頼者の見解：
被験者はプラセボが投与されていたため、重篤な有害事象と治験薬との因果関係を関連なしと考える。

治験実施計画書 ID	113782
被験者識別コード	305340
症例 ID	B0879386A
投与群	FF
重篤な有害事象	尿閉

被験者は 67 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 2012 年 4 月 2 日から治験薬（FF）を 1 日 1 回吸入した。

患者の病歴は、左鼡径ヘルニア（発症日は未報告～2013 年 2 月 19 日）であった。併用薬は、リシノプリル、テラゾシン塩酸塩、メトプロロール酒石酸塩、クロピドグレル硫酸塩、アセチルサリチル酸、pantoprazole、タダラフィル、シンバスタチン、及びグリセリルトリニトラートであった。2012 年 4 月 2 日に、被験者は、COPD のために治験薬の初回投与を受けた。

2013 年 2 月 19 日（治験薬投与開始 324 日後）に被験者は重度の尿閉を発現した。臨床検査結果は入手されていない。有害事象に対する治療薬は、タムスロシン、トラマドール、及びシプロフロキサシンであった。有害事象発現により、治験薬の投与は休止された。治験薬の再投与による有害事象の再発の有無については報告されていない。2013 年 3 月 26 日、尿閉は回復した。本事象の重篤性基準は「入院を要するもの」であった。治験責任医師は、尿閉と治験薬及び併用薬との因果関係を関連ありと評価した。尿閉と治験手順との因果関係を関連なしと評価した。

2013 年 4 月 3 日に施設より入手した追加情報：
患者の病歴に関する情報が更新された：左側鼡径ヘルニア（2011 年 2 月～2013 年 2 月 19 日）。この左鼡径ヘルニアに対して 2013 年 2 月 19 日に手術が予定されていた。手術が実施された後、被験者は尿閉を認め始め、2013 年 2 月 22 日まで入院した。更なる情報提供のための医療記録は未入手である。治療薬のトラマドールはメトプロロール酒石酸塩に変更された。2013 年 2 月 19 日、治験薬投与は中止された。治験薬の再投与による有害事象の再発の有無は陰性であった。

2013 年 4 月 8 日に施設より入手した追加情報：
治療薬のメトプロロール酒石酸塩はトラマドールに変更された。

2013 年 4 月 10 日に施設より入手した追加情報：
治験責任医師は、与えられた情報だけでどの薬剤が原因であるかを決めるのは不可能であるとした。ヘルニア修復後の、かかりつけ医や腎臓専門医からの医療記録はいまだ未入手である。更なる情報を入手した際、経過が再度更新される予定である。

2013 年 4 月 16 日に施設より入手した追加情報：

治験責任医師は、治験責任医師は、治験薬かつ/または（ヘルニア修復時の麻酔に用いられた）併用薬が尿閉の原因薬剤である可能性があると述べた。今回入手した医療記録では手術時使用薬剤リストは提供されなかったため、確定することはできない。前立腺肥大の病歴の有無に関しては、治験責任医師は、可能性はあるが、泌尿器科医からの医療記録を待つと述べた。

2013 年 5 月 16 日に施設より入手した追加情報：
2013 年 2 月 23 日、治験薬の投与が再開され、2013 年 3 月 15 日に中止されたが、2013 年 3 月 18 日に再開された。

2013 年 5 月 20 日に施設より入手した追加情報：
医療記録を入手したことにより、本重篤な有害事象及び有害事象の発現日が報告されたものより早いことがわかり、修正された。治験責任医師によれば、被験者がヘルニア形成術のために入院したのは 2013 年 2 月 19 日から 2013 年 2 月 22 日までであった。その間、治験薬の投与は休薬された。2013 年 3 月 16 日、被験者は尿閉のため他院に行った。その日、被験者は治験薬を服用するのを忘れたが、翌日の 2013 年 3 月 17 日から服用を再開した。治験責任医師によれば、追加で入手した臨床検査データや記録からでは、重篤な有害事象である尿閉を理解することはできないとのことである。泌尿器科医からの医療記録は未入手であった。

2013 年 6 月 17 日に施設より入手した追加情報：
泌尿器科医からの医療記録は未入手であった。

2013 年 6 月 18 日に施設より入手した追加情報：
追加の治療は、hydromorphone hydrochloride 及びオンダンセトロン塩酸塩であった。

2013 年 6 月 20 日に施設より入手した追加情報：
治験責任医師によれば、重篤な有害事象は明らかに尿閉であると記載されており、ヘルニアや選択的ヘルニア修復は重篤な有害事象ではない。

2013 年 7 月 23 日に入手した追加情報：
施設により、被験者が尿閉を認めたのはヘルニア修復後からであり、それにより入院期間が延長したことが確認された。
被験者は、ヘルニア形成術が予定されたため、入院していた。

2013 年 8 月 28 日に入手した追加情報：
被験者の病歴は、左側鼡径ヘルニア（2011 年 2 月～2013 年 2 月 19 日）及び良性前立腺肥大症（2013 年～継続）であった。臨床検査結果は以下の通り：PSA（2013 年 5 月 31 日：7.5 ng/mL、PSA 上昇）（正常範囲：＜4.0 ng/mL～4.0 ng/mL）、膀胱鏡検査（2013 年 8 月 2 日：前立腺に原因不明の大きなポリープ様病変を伴う良性葉肥大、閉塞性前立腺尿管ポリープ様腫瘤を伴う BPH）。診断は、閉塞性前立腺尿管ポリープ様腫瘤を伴う良性前立腺肥大

症及びPSA上昇であった。癌の可能性を評価するために、前立腺の超音波検査及び生検が予定された。生検は2013年9月に実施される予定である。癌でなければ、2013年9月6日から2013年9月18日の間に経尿道的前立腺切除術及び尿管ポリープ切除が必要となる。治験責任医師と協議した結果、検査所見に基づくと、尿閉が麻酔薬の使用、治験薬、及びBPHと関連しているとの意見を述べた。結果が得られ次第、施設は追加報告するとのことである。治験責任医師によれば、治験薬にはβ交感神経刺激作用があるかもしれず、膀胱に影響を及ぼす可能性がある。そのため、尿閉と治験薬との因果関係は関連がある可能性があると評価した。

2013年9月25日に入手した追加情報：
循環器医から前立腺生検を実施するための許可を得た。生検が予定され、生検が実施された時には施設に知らされることとなった。

2013年10月29日に入手した追加情報：
2013年10月29日、被験者は2013年9月に予定されていた前立腺生検のことについて電話をしてきた。被験者は、生検はまだ予定されておらず、いつになるのか被験者にもわからないと述べた。情報が分かり次第、施設に知らせると述べた。

2013年11月21日に入手した追加情報：
治験薬は2013年11月5日に中止された。

2013年12月10日に入手した追加情報：
治験薬は尿閉の発現後も中止とならなかった。入院のため、被験者が治験薬投与は中断されたが、退院後、再開された。

治験依頼者の見解：
患者は、本有害事象の発現リスク要因となり得る、良性前立腺肥大症の病歴を有していた。また、患者は本事象が副作用として知られている（ヘルニア修復のための）麻酔薬が併用薬として使用していた。そのため、本症例とFFとの因果関係があるとは考え難い。

治験実施計画書 ID	113782
被験者識別コード	312463
症例 ID	B0884730A
投与群	FF/VI
重篤な有害事象	心不全増悪

被験者は 58 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 2013 年 2 月 27 日から治験薬（FF/VI）を 1 日 1 回吸入した。

併用薬にはフロセミド、ヒドロクロロチアジド、ロサルタンカリウム、アセチルサリチル酸、水酸化マグネシウム、及び Preduqta が含まれた。

COPD の治療のために治験薬の投与を開始した（日付不明）。

2013 年 4 月 7 日に被験者は重度の心不全を発現した。治験薬に対する処置は該当なし。

臨床検査結果及び治療薬に関しては報告されていない。

心不全の転帰は未回復である。

本事象の重篤性基準は、「死亡のおそれ」、「障害」、「入院を要するもの」、及び「医学的に重要なもの」であった。治験担当医師は、心不全と治験薬及び治験実施手順との因果関係を関連なしと評価した。

2013 年 5 月 30 日に入手した追加情報：

2013 年 4 月 6 日、被験者は重度の心不全を発現した。治験薬の投与は中止された。

心不全の転帰は、軽快である。

治験責任医師は、心不全と治験薬との因果関係を関連ありと評価した。

2013 年 6 月 9 日に入手した追加情報：

患者の病歴は、重度の心不全（2013 年 4 月 6 日～継続）であった。

併用薬は、トリメタジジン、スピロノラクトン、及びカルベジロールも含まれた。

2013 年 4 月 6 日、被験者は治験薬の投与を開始した。2013 年 4 月 8 日、治験薬の投与は中止された。治験薬の再投与による有害事象の再発の有無は「該当なし」であった。

治験責任医師は、当初、治験薬投与開始から最初の 3 週間で被験者の状態は改善したと報告した。息切れや呼吸困難等の症状が軽減していた。4 週間目、被験者の状態が徐々に増悪し、重度の呼吸困難や下肢腫脹等が認められた。肝臓も前縁周囲で肥大した（9～10 cm）。結果として、併用薬が変更された。しかしながら状態は改善せず、2013 年 4 月 6 日、危篤状態で入院した。

2013 年 4 月 6 日、心エコー検査が実施され、駆出率が 43%（正常値：55～70）であり、左室下壁の運動機能低下が認められた。

2013 年 6 月 13 日に入手した追加情報：
2013 年 2 月 27 日、被験者は治験薬の投与を開始した。2013 年 4 月 6 日、治験薬の投与は中止された。

2013 年 6 月 13 日に入手した追加情報：
患者の病歴は、心不全の増悪（2013 年 3 月 28 日～継続）であった。
2013 年 3 月 29 日、心エコー検査が実施され、駆出率が 42%（正常値：55～70）であり、左室下壁の運動機能低下が認められた。
2013 年 4 月 6 日、被験者は、心不全の増悪を発現した。
被験者は、入院中に以下の治療を受けた：硝酸剤、利尿剤、カリウム補充、euphillin、及び酸素療法。
年月日不明、被験者は状態が改善した後退院した。

被験者の妻によれば、被験者は 2013 年 5 月 23 日より治験薬の服用を再開したとのことである。治験薬の再投与による有害事象の再発の有無は、該当なしと報告された。

2013 年 6 月 19 日に入手した追加情報：
治験責任医師は、報告された重篤な副作用は、治験薬の投与開始後に発現したことを確認した。

2013 年 10 月 21 日に入手した追加情報：
心不全の増悪の転帰は、未回復である。

2013 年 10 月 28 日に入手した追加情報：
2013 年 4 月 8 日、心不全の増悪は、回復した。

2013 年 11 月 19 日に入手した追加情報：
被験者の状態は治療を変更した 2013 年 4 月 6 日まで良好であったが、2013 年 4 月 6 日の朝、重度の息切れ、呼吸困難、顕著な起坐呼吸を認めたため、救急車でクリニックの ICU まで搬送された。被験者は、2013 年 4 月 8 日まで ICU に入院した。

2015 年 1 月 29 日に入手した追加情報：
治験薬の投与は休薬された。

治験依頼者の見解：
患者は、本有害事象の発現リスク要因となり得る、心不全の現病歴を有していたため、本症例と治験薬（FF/VI）との因果関係があるとは考え難い。

治験実施計画書 ID	113782
被験者識別コード	311860
症例 ID	B0884741B
投与群	プラセボ
重篤な有害事象	息切れ、低酸素症、発熱

被験者は 60 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 2013 年 2 月 5 日から治験薬（プラセボ）を吸入した。

併用薬はアセチルサリチル酸、warfarin sodium、ロサルタン、アミオダロン、シルデナフィルクエン酸塩、ブメタニド、プラバスタチン及びメトプロロールであった。

COPD の治療のために治験薬の投与が開始された（日付不明）。2014 年 4 月 9 日、被験者は有害事象（有害事象名は未報告）を発現した。重症度については報告されていない。臨床検査結果及び治療薬については未入手である。治験薬に対する処置は投与中止である。

日付不明、有害事象の転帰は回復。本事象の重篤性基準は「入院を要するもの」であった。治験責任医師は、有害事象と治験薬との因果関係を関連ありと評価した。また、治験責任医師は有害事象と治験実施手順との因果関係を関連なしと評価した。治験責任医師による有害事象と併用薬との因果関係についての評価は得られていない。

2014 年 6 月 3 日に入手した追加情報：

被験者の病歴は、COPD、肺高血圧症、閉塞性睡眠時無呼吸、冠動脈疾患、及び僧帽弁逆流症であった。病歴に罹患期間に関する情報は得られていない。

施設は、被験者が 2013 年 3 月 5 日に COPD に対する治験に参加したと報告した。2014 年 4 月 8 日、被験者は治験薬の最終投与を受けた。2014 年 4 月 9 日、重度の息切れ、重度の低酸素症、及び重度の発熱を発現した。被験者は、2014 年 4 月 9 日から 2014 年 4 月 12 日まで、息切れ、低酸素症、及び発熱のため入院した。胸部 X 線検査では新たな浸潤影は認められず、心エコーでは駆出率は正常であった。治療薬は、レボフロキサシン、メチルプレドニゾロン、サルブタモール、チオトロピウム臭化物、及び BiPAP 療法であった。治療薬への反応が良好であり、状態が安定するほどに回復した。2014 年 5 月 1 日、施設は、15 ヵ月目の 7 回目の受診を予定しようと試みた。2014 年 5 月 2 日、被験者の配偶者により、被験者が入院していることが施設に知らされた。呼吸器科医により適切な処置を受けていることが分かった。治験薬の投与は中止されていることが確認された。

2014 年 4 月 12 日、息切れは回復。本事象の重篤性基準は「入院を要するもの」であった。治験責任医師は、息切れと治験薬との因果関係を関連ありと評価した。治験責任医師は、息切れと治験実施手順との因果関係を関連なしと評価した。治験責任医師による息切れと併用薬との因果関係評価については未入手である。

2014 年 4 月 12 日、低酸素症は回復。本事象の重篤性基準は「入院を要するもの」であった。治験責任医師は、低酸素症と治験薬との因果関係を関連ありと評価した。治験責任医師による低酸素症と治験実施手順、及び併用薬との因果関係評価については未入手である。

2014 年 4 月 12 日、発熱は回復。本事象の重篤性基準は「入院を要するもの」であった。治験責任医師は、発熱と治験薬との因果関係を関連なしと評価した。治験責任医師による発熱と治験実施手順、及び併用薬との因果関係評価については未入手である。

2014 年 6 月 4 日に入手した追加情報：
息切れの転帰日は 2014 年 4 月 12 日であった。治験責任医師は、息切れと併用薬との因果関係を関連なしと評価した。

2014 年 6 月 6 日に入手した追加情報：
治験責任医師は、低酸素症と治験実施手順及び併用薬との因果関係を関連なしと評価した。
治験責任医師は、発熱と治験実施手順及び併用薬との因果関係を関連なしと評価した。

2014 年 6 月 10 日に入手した追加情報：
病歴に、うっ血性心不全（2005 年～継続）、高血圧（1980 年～継続）、及び肺炎（2011 年～2013 年 1 月）が追加された。

病歴に対して発現日等が追加された：冠動脈疾患（1980 年～継続）、慢性閉塞性肺疾患（2008 年～継続）。

2013 年 2 月 5 日、治験薬の投与が開始され、その 429 日後、息切れ、低酸素症、及び発熱が発現した。2014 年 4 月 9 日、治験薬は中止された。

施設は、被験者には起坐呼吸や発作性夜間呼吸困難の病歴はなく、うっ血性心不全の増悪を示すような身体検査的徴候もなく、両側捻髪音も認められなかったと報告した。しかしながら、胸部 X 線検査にて浸潤影は認められなかったが、運動負荷試験において変化が認められたため、心エコーを再度実施することが考えられた。抗生剤の投与を開始し、二相性陽圧換気（BIPAP）となった。また、自宅にて糖尿病、冠動脈疾患、及び高血圧に対する薬を継続使用することとなった。呼吸性アシドーシス、喘鳴、及び息切れは回復した。被験者は、理学療法及び食事摂取が可能となることにより、独歩可能となった。自宅での CPAP/BIPAP のため新しいマスクを与えられ、呼吸器科医を受診するように言われた。さらに、COPD に対して使用している治験薬の投与を中止し、チオトロピウム臭化物、サルブタモール頓用、及び prednisone の漸増投与を続けるように言われた。入院の 1 週間前から咳嗽が始まり、息切れが認められた。咳嗽に黄色い痰が伴うこともあった。2014 年 4 月 8 日、疲労を伴う 38.1 度の発熱が認められた。2014 年 4 月 9 日、体温は 38.5 度になり、被験者の配偶者が被験者を病院に連れて行った。2014 年 4 月 9 日、肺炎の既往があったため、精査のために被験者は入院した。2014 年 4 月 12 日、退院した。

息切れに対する臨床検査には胸部 X 線検査（2014 年 4 月 9 日実施）が実施された：肺内浸潤は認められなかった。著明な気胸や胸水も認められなかった。左上腕骨近位梗塞が再度認められたが、全般的に安定した所見であった。経胸部エコー（2014 年 4 月 12 日実施）は重大な所見なし。左室の大きさ及び機能は正常であった。中等度の僧帽弁輪部石灰化が認められた。全ての区域で壁運動は正常であった。左室駆出率は 60～65%と算出された。僧帽弁流入は拘束型であった。僧帽弁輪のドップラー組織イメージでは、減速が認められた。右室は大きさ、厚さ、及び機能ともに正常であった。右心房は拡張しており、左心房には中等度の肥大が認められた。

息切れ、低酸素症、及び発熱に関して治験薬の再投与による再発の有無は該当なし。

2014 年 7 月 15 日に入手した追加情報：
併用薬に treprostinil sodium が追加された。

2014 年 8 月 20 日に入手した追加情報：
併用薬にチオトロピウム臭化物及びサルブタモールが追加された。

施設は、病院の文書は他施設からのものであり、曖昧に書かれているため、因果関係があるかどうかを評価するのは困難であるが、そのため関連しているかもしれないと評価した。併用薬であるアセチルサリチル酸、warfarin sodium、アミオダロン、シルデナフィルクエン酸塩、ブメタニド、及びプラバスタチンの投与開始日は不明である。

息切れに対する治療薬は、チオトロピウム臭化物とサルブタモールであった。

2014 年 8 月 21 日に入手した追加情報：
低酸素症に関して、施設は、病院の文書は他施設からのものであり、曖昧に書かれているため、因果関係があるかどうかを評価するのは困難であるが、それため関連しているかもしれないと評価した。

2014 年 8 月 28 日に入手した追加情報：
施設は、被験者が治験薬を使用している間は、チオトロピウム臭化物とサルブタモールは使用されていなかったと報告した。被験者は、2014 年 4 月に事象が発現したため、治験薬の使用を中止した後にこれらの薬剤の使用を開始した。発熱に対して治療薬は投与されなかった。

2014 年 9 月 2 日に入手した追加情報：
施設は、入院記録を見直したところ、COPD 増悪の 1 つの有害事象に対して個別の 3 事象の有害事象が認められたことが確認されたことに気が付いた。低酸素症に対する治療薬は、チオトロピウム臭化物とサルブタモールであった。

2015 年 3 月 25 日に入手した追加情報：
息切れに対する治療薬には levofloxacin も含まれていた。

2015 年 3 月 27 日に入手した追加情報：
息切れの発現日が 2014 年 4 月 8 日に更新された。

2015 年 5 月 12 日に入手した追加情報：
サルブタモールとチオトロピウム臭化物は併用薬ではなくなった。
息切れの発現日が 2014 年 4 月 2 日に更新された。これは、治験薬投与開始 422 日後である。
発熱の発現日が 2014 年 4 月 8 日に更新された。これは、治験薬投与開始 428 日後である。

治験依頼者の見解：
被験者はプラセボが投与されていたため、重篤な有害事象と治験薬との因果関係を関連なしと考える。

治験実施計画書 ID	113782
被験者識別コード	314325
症例 ID	B0899428A
投与群	プラセボ
重篤な有害事象	慢性閉塞性気道疾患増悪、心房細動悪化

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 2013 年 5 月 6 日から治験薬（プラセボ）を吸入した。

併用薬にはイブプロフェン、ブデソニド＋ホルモテロールフマル酸塩、パラセタモール、アセチルサリチル酸、トラマドール、メトプロロール酒石酸塩、シンバスタチン及びメントール＋サリチル酸メチルが含まれた。被験者は COPD のために治験薬の初回投与を受けた（日付不明）。2013 年 6 月 10 日に被験者は中等度の COPD 増悪及び重度の心房細動を発現した。両事象について、被験者の臨床検査結果及び治療薬に関する情報は得られなかった。両事象による治験薬に対する措置は投与中断であった。再投与は実施されなかった。COPD 増悪の転帰は未回復であった。この事象の重篤性基準は「入院を要するもの」であった。医師は、COPD 増悪と治験薬との因果関係を関連あり、治験実施手順との因果関係を関連なしと評価した。心房細動の転帰は未回復であった。この事象の重篤性基準は「入院を要するもの」であった。医師は、心房細動と治験薬との因果関係を関連あり、治験実施手順との因果関係を関連なしと評価した。

2013 年 6 月 17 日に入手した追加情報：2013 年 6 月 14 日の COPD 増悪は回復した。2013 年 6 月 14 日に心房細動は回復した。

2013 年 6 月 27 日に入手した追加情報：病歴は心房細動（2009 年 8 月 9 日～継続）及び慢性閉塞性肺疾患（2011 年 6 月 24 日～継続）であった。ブデソニド＋ホルモテロールフマル酸塩が併用薬から削除された。2013 年 5 月 6 日に被験者は治験薬の初回投与を受け、これらの事象は治験薬投与開始 36 日後に発現した。心電図では心房細動時の心拍数は 184 であった。被験者はジルチアゼム 10 mg/時による治療を受け、心房細動は合併症を伴わずに回復した。被験者は抗菌薬の投与及び prednisone の漸減を受けた。2013 年 6 月 10 日に治験薬の投与が中止された。退院時にブデソニド＋ホルモテロールフマル酸塩及びチオトロピウムが指示されたが、被験者は使用しなかった。2013 年 6 月 15 日（退院翌日）に被験者は治験薬吸入の再開を選択した。COPD 増悪の治療薬にはレボフロキサシンが含まれた。両事象について、再投与に伴う有害事象の再発の有無は陰性であった。

2013 年 7 月 1 日に入手した追加情報：心房細動の事象名が心房細動悪化に更新された。被験者の臨床検査結果は、2013 年 6 月 6 日の心電図が 184 拍/分（心房細動悪化）（正常範囲 60 超 100 未満）であった。COPD 増悪の治療薬が更新され、モキシフロキサシン、prednisone、メチルプレドニゾロンコハク酸エステルナトリウム、ニトログリセリンパッチ 25、エノキサパリンナトリウム及びブデソニド＋ホルモテロールフマル酸塩が含められた。心房細動悪化の治療薬にはジルチアゼム、アトルバスタチンカルシウム及びエノキサパリンナトリウムが含まれた。2013 年 6 月 15 日に治験薬の投与が再開された。

2013 年 7 月 15 日に実施医療機関から入手した追加情報：COPD 増悪の追加の治療薬にはチオトロピウム、トラゾドン、サルブタモール 5%水溶液及びヘパリンが含まれた。

2013 年 7 月 18 日に入手した追加情報：併用薬のメントール＋サリチル酸メチルが更新され、用量（FTU）が追加された。

2013 年 7 月 22 日に入手した追加情報：COPD 増悪の追加の治療薬にイプラトロピウム及びグアイフェネシンが含められた。ニトログリセリンパッチ 25 は心房細動悪化の治療薬であり、COPD 増悪の治療薬ではなかった。心房細動悪化の追加の治療薬は docusate calcium であった。

2013 年 12 月 18 日に入手した追加情報：更なる考察の後で、被験者は COPD 増悪による動揺に対してトラゾドンを服用していた。したがって、トラゾドンは治療薬とみなされたが、COPD 増悪の治療薬ではなかった。

2014 年 3 月 11 日に入手した追加情報：被験者は検査中に軽度の喘鳴を発現したが、それ以外は無症状であった。被験者は胸部 X 線検査を受けた。

2014 年 3 月 12 日に入手した追加情報：COPD 増悪の消失日が 2013 年 6 月 21 日に更新された。2014 年 4 月 8 日に入手した追加情報：過去に報告された胸部 X 線検査は 2013 年 6 月 12 日の胸部 X 線検査（1 方向検査）として報告された。急性肺疾患は認められなかった。気胸及び胸水も認められなかった。心臓の大きさ及び肺の血管は正常であった。急性心肺疾患は認められなかった。

2014 年 4 月 23 日に入手した追加情報：追加の併用薬にはレボフロキサシン、メチルプレドニゾロンコハク酸エステルナトリウム、ブデソニド＋ホルモテロールフマル酸塩、チオトロピウム、サルブタモール、ジルチアゼム、ニトログリセリンパッチ及びアトルバスタチンカルシウムが含まれた。

2014 年 7 月 30 日に入手した追加情報：COPD 増悪及び心房細動悪化が関連していると考えられる根拠は、これらの事象が長時間作用型 β 作動薬（LABA）に続発している可能性があるためであると実施医療機関は報告した。

治験依頼者の見解：

被験者はプラセボが投与されていたため、重篤な有害事象と治験薬との因果関係を関連なしと考える。

治験実施計画書 ID	113782
被験者識別コード	311509
症例 ID	B0909838A
投与群	FF
重篤な有害事象	自殺行為

被験者は 54 歳女性で、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 2013 年 1 月 22 日から治験薬（FF）を 1 日 1 回吸入した。

既往歴にはうつ病（1992 年～継続）が含まれた。

併用薬にはサルブタモール、ナプロキセン、ブプロピオン塩酸塩、アリピプラゾール、アトルバスタチン、アセチルサリチル酸、アルプラゾラム、塩酸フルオキセチン及びトラマドールが含まれた。

被験者は COPD のために治験薬の初回投与を受けた（日付不明）。2013 年 5 月 24 日に被験者は重度の自殺行為を発現した。被験者の臨床検査結果及び被験者が受けた治療に関する情報は得られなかった。治験薬の投与が中断された。再投与に伴う有害事象の再発の有無は陰性であった。

2013 年 5 月 25 日の自殺行為の転帰は回復であった。当該事象の重篤性基準は「入院を要するもの」であった。医師は、自殺行為と治験薬及び併用薬との因果関係を関連あり、治験実施手順との因果関係を関連なしと評価した。

2013 年 7 月 23 日に実施医療機関から入手した追加情報：
治験責任医師によれば、治験薬と関連があるかもしれないと考えられる根拠は、自殺行為の重篤な有害事象が治験薬の投与開始後に発現したためであった。

医師は、自殺行為は併用薬のブプロピオン塩酸塩、アリピプラゾール、塩酸フルオキセチン及びゾルピデムと関連があると評価したため、これらの薬剤が被疑薬に追加された。

2013 年 8 月 5 日に実施医療機関から入手した追加情報：
2013 年 1 月 22 日に被験者は治験薬の初回投与を受け、自殺行為は治験薬投与開始 123 日後に発現した。2013 年 5 月 24 日に、当該事象のために治験薬の投与が中断され、2013 年 5 月 30 日に再開された。

2013 年 8 月 6 日に実施医療機関から入手した追加情報：
被験者の自殺行為はアルプラゾラム 0.5 mg 錠によるものであった。被験者は救急診療部を受診する前に約 15 錠を服用したと報告した。尿中薬物検査での benzodiazepine を除き、急性変化に関する血液検査の結果は陰性であった。被験者は精神科入院病棟に入院した。治療薬にはゾルピデムが含まれた。退院時に被験者の状態は安定していた。

2013 年 8 月 9 日に入手した追加情報：
トラマドールが併用薬から削除された。
被験者は精神科入院病棟に移送された際に精神科相談を受けた。入院病棟からの退院時に、被験者は、精神病の状態ではないと判断され、気分が安定しており、自殺志向及び殺人志向を否定した。被験者の臨床検査結果は、2013 年 5 月 24 日の血液生化学検査はすべての数値が正常であり、2013 年 5 月 24 日の尿中 benzodiazepine スクリーニングは陽性（正常範囲 200 ng/mL 未満）、2013 年 5 月 24 日の血中酸素飽和度検査は 98.0%（正常範囲 95.0～99.0）であった。実施医療機関は、ブプロピオン塩酸塩、ゾルビデム、アリピプラゾール及び塩酸フルオキセチンは依然として被疑薬であることを確認した。ゾルビデムは重篤な有害事象の治療のために投与されたのではないことが明らかにされた。2013 年 5 月 24 日にゾルビデムの投与が中止され、2013 年 7 月 18 日に適応通りの再開が許可された。

2013 年 8 月 14 日に入手した追加情報：
2013 年 5 月 29 日の自殺行為の転帰は回復であった。医師は、自殺行為は併用薬のアルプラゾラムと関連性があると評価したため、この薬剤は新たな被疑薬である。

2013 年 10 月 24 日に入手した追加情報：
治療薬にはメチルフェニデート塩酸塩及びミルタザピンが含まれた。

2015 年 1 月 14 日に入手した追加情報：
メチルフェニデート塩酸塩及びミルタザピンが治療薬から削除された。

治験依頼者の見解：
被験者は当該事象発現の本リスク要因となり得る、うつ病に罹患していた。したがって、本症例と FF との因果関係があるとは考え難い。

治験実施計画書 ID	113782
被験者識別コード	314590
症例 ID	B0919775B
投与群	VI
重篤な有害事象	発作性心房細動

被験者は 77 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 2013 年 7 月 27 日から治験薬（VI）を 1 日 1 回吸入した。

併用薬にはアムロジピン、アセチルサリチル酸、トラセミド及びグリベンクラミドが含まれた。被験者は COPD のために治験薬の初回投与を受けた（日付不明）。2013 年 8 月 7 日に被験者は重度の発作性心房細動を発現した。被験者の臨床検査結果及び診断検査結果は報告されなかった。有害事象発現に伴う治験薬に対する処置は投与変更なしとして報告された。治験薬の再投与による有害事象の再発の有無に関する情報は得られなかった。当該事象の治療に用いた薬剤は報告されなかった。重篤な有害事象の転帰は 2013 年 8 月 16 日に回復であった。当該事象の重篤性基準は、「生命を脅かすもの」及び「入院を要するもの」であった。医師は、発作性心房細動と治験薬との因果関係を関連あり、治験実施手順との因果関係を関連なしと評価した。

2013 年 9 月 9 日に入手した追加情報：被験者の臨床検査結果は、2013 年 8 月 7 日のヘモグロビンが 79 g/l（正常範囲 130～160）、2013 年 8 月 7 日の赤血球沈降速度が 20 mm/時（正常範囲 1～10）、2013 年 8 月 7 日の白血球数が 9.0 10^9/L（正常範囲 4.5～9）、2013 年 8 月 7 日の赤血球数が 3.76 10^{12}/L（正常範囲 4.3～5.7）、2013 年 8 月 8 日のカリウム値 5.2 mmol/L（正常範囲 3.5～5.5）、2013 年 8 月 8 日のナトリウム値が 139.4 mmol/L（正常範囲 136～145）、2013 年 8 月 8 日のコレステロール値が 6.88 mmol/L（正常範囲 3.0～6.0）、2013 年 8 月 8 日の国際標準比が 1.11%（正常範囲 0.8～1.15）、2013 年 8 月 15 日の空腹時血糖値が 5.87 mmol/L（正常範囲 3.3～5.5）、2013 年 8 月 15 日の血小板数が 232 10^9/L（正常範囲 180～320）及び 2013 年 8 月 19 日の国際標準比が 1.77%（正常範囲 0.8～1.15）であった。2013 年 8 月 7 日から 2013 年 8 月 19 日まで被験者は入院した。医師は、時間的関連から重篤な有害事象と治験薬との因果関係はあるかもしれないと評価した。2013 年 7 月 27 日に治験薬の初回投与が行われた。再投与の結果は該当なしと評価された。

2014 年 2 月 4 日に入手した追加情報：併用薬にサルブタモールが追加された。

2014 年 3 月 25 日に入手した追加情報：既往歴には CAD（継続中）が含まれた。併用薬にアミオダロン、リシノプリル、ロサルタン、イプラトロピウム臭化物、エノキサパリンナトリウム、ketorolac tromethamine、硫酸マグネシウム、アンブロキソール、アトルバスタチン、ニトログリセリン、dextriferron、クロピドグレルが追加された。その他の関連する検査査結果は、2013 年 8 月 7 日の心電図で心房細動/粗動の発作が認められ、心拍数は 104 であり、I、II、avL、V3～V6 で二相性 T 波を伴う 1.5 mm の ST 低下が認められた。2013 年 8 月 9 日の

心電図で心房細動が認められ、心拍数は 72 であり、I、II、avL、V4～V6 で二相性 T 波を伴う 0.5～1.0 mm の ST 低下が認められた。2013 年 8 月 12 日の心電図で心房細動が認められ、心拍数は 77 であり、動的変化は認められなかった。2013 年 8 月 16 日の心電図で洞調律が認められ、心拍数は 75 であり、心室性及び上室性期外収縮、I、II、avL、V4～V6 で二相性 T 波を伴う 1.0 mm の ST 低下が認められた。2013 年 8 月 19 日の心電図で洞調律が認められ、心拍数は 60 であり、I、II、aVL、V5～V6 で二相性 T 波を伴う 1.0 mm の ST 低下が認められた。2013 年 8 月 9 日の心エコー検査は心房細動の検査であり、左室の基部、下部、下部中隔の収縮の中断及び左室肥大がみとめられ、駆出率は 69%であった。治験責任医者は、被験者の死を避けるために入院が必要であったと報告した。今回が心房細動の初回発現であった。当該事象の経過に関するすべての情報が得られた。その他の可能性がある心房細動の原因（CAD、高血圧等）は除外されなかった。

2014 年 3 月 26 日に入手した追加情報：当該事象の治療に用いられた薬剤にはグリクラジド、アンブロキソール、isosorbide-5 mononitrate、アムロジピン＋ペリンドプリル、ベラパミル、ワルファリン、ジゴキシン、塩化カリウム、カプトプリル、セフトリアキソン、オメプラゾール、ピラセタムが含まれた。2014 年 7 月 23 日に入手した追加情報：併用薬にヘパリン、硝酸イソソルビド及びプロカイン塩酸塩が追加された。当該事象の治療薬に塩化ナトリウムが追加された。

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 及び冠動脈疾患に罹患していた。したがって、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	113782
被験者識別コード	312308
症例 ID	B0926930B
投与群	プラセボ
重篤な有害事象	うっ血性心不全

被験者は 60 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 2013 年 2 月 25 日から治験薬（プラセボ）を吸入した。

併用薬にはアトルバスタチン、フロセミド、トラマドール、amoxicillin sodium＋クラブラン酸カリウム、アセチルシステイン、セフロキシム、メチルプレドニゾロン、硝酸イソソルビド、フェロジピン＋メトプロロールコハク酸塩、ヒドロクロロチアジド＋イミダプリル塩酸塩、アセチルサリチル酸及びジゴキシンが含まれた。2013 年 2 月 25 日に被験者は COPD のために治験薬の初回投与を受けた。2013 年 10 月 17 日（治験薬投与開始 235 日後）に、被験者は、上室性頻脈に対する心房細動に続発する重度の肺水腫を発現した。被験者の臨床検査結果は得られなかった。有害事象発現に伴う治験薬に対する処置は投与変更せずであった。上室性頻脈に対する心房細動に続発する肺水腫の転帰は軽快であった。当該事象の重篤性基準は「入院を要するもの」であった。医師は、上室性頻脈に対する心房細動に続発する肺水腫と治験薬との因果関係を関連あり、治験実施手順との因果関係を関連なしと評価した。

2013 年 11 月 20 日に入手した追加情報：併用薬のアトルバスタチン、硝酸イソソルビド、フェロジピン＋メトプロロールコハク酸塩、ヒドロクロロチアジド＋イミダプリル塩酸塩、アセチルサリチル酸、ジゴキシン、フロセミド、トラマドール、amoxicillin sodium＋クラブラン酸カリウム、アセチルシステインの投与終了日が 2013 年 11 月 13 日に更新された。

2013 年 11 月 26 日に入手した追加情報：当該事象は 2013 年 10 月 19 日に回復した。

2013 年 12 月 6 日に入手した追加情報：病歴にはうっ血性心不全（2013 年 10 月 17 日～2013 年 11 月 13 日）が含まれた。関連する症状は突発的呼吸困難として報告された。2013 年 10 月 17 日に被験者は入院し、2013 年 10 月 19 日に退院した。被験者のバイタルサインは、血圧が 160/120 mmhg、心拍数が 110/bpm、呼吸数が 34/bpm、酸素飽和度が 96%であった。被験者の臨床検査結果は、2013 年 10 月 17 日の赤血球数が 5.0 10^{12}L（正常範囲 4.2～5.4）、2013 年 10 月 17 日の白血球数が 8.6 10^{9}/L（正常範囲 5～10）、2013 年 10 月 17 日の血小板数が 309 10^{9}/L（正常範囲 140～450）、2013 年 10 月 17 日のヘモグロビン値が 158 g/l（正常範囲 140～170）であった。その他の関連する検査結果は、心電図で左房拡大及び側壁虚血が認められた。有害事象の発現に伴う治験薬の投与変更は行われなかった（再投与に伴う有害事象の再発の有無：該当なし）。

2014 年 1 月 23 日に入手した追加情報：関連する病態は認められなかった。Amoxicillin sodium＋クラブラン酸カリウムが併用薬から削除された。有害事象名が肺水腫に更新された。

（1）心房細動（2）上室性頻脈が鑑別診断であった。被験者はスピロノラクトン、トリメタジジン、エナラプリル、オメプラゾール及びチオトロピウム臭化物による治療を受けた。

2014 年 5 月 31 日に入手した追加情報：病歴からうっ血性心不全（2013 年 10 月 17 日～2013 年 11 月 13 日）が削除された。2013 年 10 月 17 日に突発的呼吸困難が発現した。2013 年 10 月 17 日に、左房拡大及び側壁虚血を明らかにした心電図が実施された。

2014 年 5 月 31 日に入手した追加情報：2013 年 10 月 17 日（治験薬投与開始 235 日後）に、被験者は重度のうっ血性心不全も発現した。2013 年 11 月 13 日のうっ血性心不全の転帰は回復したが後遺症ありであった。当該事象の重篤性基準は「入院を要するもの」であった。医師は、うっ血性心不全と治験薬及び治験実施手順との因果関係を関連なしと評価した。

2014 年 7 月 10 日に入手した追加情報：病歴にはうっ血性心不全（2012 年～2013 年 11 月 13 日）が含まれた。以前は肺水腫として報告されていた有害事象はうっ血性心不全に更新された。以前に報告された追加の重篤な有害事象のうっ血性心不全は削除された。治験責任医師は、入院に至った過去 2 回の重度の呼吸困難のエピソードのためにチオトロピウム臭化物が投与されたと述べた。これらの入院は肺炎及び CHF として署名されたが、基礎にある COPD 増悪と区別するのが困難であった。被験者の入院時のカルテでは注目すべき身体所見は認められなかった。2013 年 10 月 17 日にバイタルサインの測定が行われた。その他の関連する検査は、2013 年 10 月 17 日に胸部 X 線検査が実施され、肺うっ血を伴う広範な肺炎及び心拡大が認められた。残念ながら、胸部 X 線検査の正式な結果の写しは現時点では入手できていない。12 誘導心電図所見は臨床的に重要であり、心不全が認められた。2013 年 11 月 13 日に、うっ血性心不全の転帰が死亡に更新された。当該事象の重篤性基準は、「死に至るもの」及び「入院を要するもの」であった。治験薬と重篤な有害事象との因果関係に関して可能性がある理由は、ビランテロールとサルブタモールとして β 作動薬を使用したことにより、その薬理作用によって心拍数が上昇したことであった。頻脈（心拍数上昇）は心不全に至った。

2014 年 7 月 17 日に入手した追加情報：2013 年 11 月 13 日の別の事象による被験者死亡の時点で、うっ血性心不全の転帰は回復したが後遺症ありに更新された。当該事象の重篤性基準は「入院を要するもの」に更新され、重篤性基準の「死に至るもの」は削除された。

2014 年 9 月 17 日に入手した追加情報：併用薬のセフロキシム及びメチルプレドニゾロンの主な適応が CAP、低酸素によるリスク上昇及び COPD 増悪に更新された。

治験依頼者の見解：
被験者はプラセボが投与されていたため、重篤な有害事象と治験薬との因果関係を関連なしと考える。

治験実施計画書 ID	113782
被験者識別コード	312308
症例 ID	B0926930C
投与群	プラセボ
重篤な有害事象	不整脈

被験者は 60 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 2013 年 9 月 27 日から治験薬（プラセボ）を吸入した。

併用薬にはアトルバスタチン、フロセミド、トラマドール、amoxicillin sodium＋クラブラン酸カリウム、アセチルシステイン、スピロノラクトン、硝酸イソソルビド、トリメタジジン、エナラプリル、オメプラゾール、チオトロピウム臭化物、フェロジピン＋metoprolol succinate、ヒドロクロロチアジド＋イミダプリル塩酸塩、アセチルサリチル酸及びジゴキシンが含まれた。2013 年 2 月 25 日に被験者は COPD のために治験薬の初回投与を受けた。2013 年 11 月 13 日（治験薬投与開始 262 日後）に被験者は重度の追跡すべき死因による死亡を発現した。被験者の臨床検査結果は得られなかった。治験薬に対する処置は投与中断であった。2013 年 11 月 13 日の追跡すべき死因による死亡の転帰は死亡であった。当該事象の重篤性基準は「死に至るもの」であった。医師は、追跡すべき死因による死亡と治験薬及び治験実施手順との因果関係を関連なしと評価した。

2013 年 11 月 20 日に入手した追加情報：有害事象の発現に伴う治験薬の投与変更は行われなかった。

2013 年 11 月 26 日に入手した追加情報：治験薬に対する処置が投与中止に更新された。

2013 年 12 月 6 日に入手した追加情報：Amoxicillin sodium＋クラブラン酸カリウムが併用薬から削除された。事象名が致死性不整脈に更新された。

2014 年 5 月 31 日に入手した追加情報：有害事象の発現に伴う治験薬の投与変更は行われなかった。

2014 年 6 月 13 日に入手した追加情報：併用薬のチオトロピウム臭化物の投与経路が吸入に更新された。

2014 年 7 月 10 日に入手した追加情報：病歴にはうっ血性心不全（2012～2013 年 11 月 13 日）が含まれた。治験薬の初回投与日が 2013 年 9 月 27 日に更新された。2013 年 11 月 13 日の夜に、被験者は孫と遊んだ後で突然疲労を感じ、その後倒れた。被験者は速やかに病院に搬送され、挿管及び心臓マッサージが行われたが、病院到着時に死亡が宣告された。被験者は緊急救命室に到着した時点で心肺停止していたため、臨床検査は実施されなかった。治験責任医師は、治療が行われず、剖検が実施されなかったことを確認した。死因は致死性不

整脈であった。有害事象発現に伴う治験薬に対する処置が投与変更せずに更新された。治験責任医師は、致死性不整脈と治験薬との因果関係を関連ありと評価した。

2014 年 7 月 15 日に入手した追加情報：当該事象による治験薬に対する処置が、2013 年 11 月 13 日に投与中止に更新された。

2014 年 9 月 23 日に入手した追加情報：治験薬と重篤な有害事象との因果関係に関して関連する可能性がある理由は、ビランテロールとサルブタモールとしてβ作動薬を使用したことにより、その薬理作用によって心拍数が上昇したことであると治験責任医師は述べた。頻脈（心拍数上昇）は心不全に至った。

治験依頼者の見解：
被験者はプラセボが投与されていたため、重篤な有害事象と治験薬との因果関係を関連なしと考える。

治験実施計画書 ID	113782
被験者識別コード	316889
症例 ID	B0946714C
投与群	VI
重篤な有害事象	発作性心房細動、肺うっ血

被験者は 65 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 2013 年 8 月 21 日から治験薬（VI）を 1 日 1 回吸入した。

被験者の病歴に関する情報は得られなかった。

被験者は COPD のために治験薬の初回投与を受けた（日付不明）。2013 年 11 月 22 日に被験者は中等度の発作性心房細動及び中等度の肺うっ血を発現した。被験者の臨床検査結果は得られなかった。有害事象発現に伴う治験薬投与の変更は行われなかった。

発作性心房細動の転帰は未回復であった。当該事象の重篤性基準は「生命を脅かすもの」であった。医師は、発作性心房細動と治験薬との因果関係を関連あり、治験実施手順との因果関係を関連なしと評価した。

肺うっ血の転帰は回復であった。当該事象の重篤性基準は「生命を脅かすもの」であった。医師は、肺うっ血と治験薬及び治験実施手順との因果関係を関連なしと評価した。

2014 年 1 月 13 日に入手した追加情報：
病歴には心房細動（2013 年 11 月 22 日～継続）、心臓ステント閉塞（2013 年 11 月 7 日～継続）及び瘻修復（2013 年 11 月 21 日～2013 年 11 月 21 日）が含まれた。

2013 年 8 月 21 日に被験者は治験薬の初回投与を受け、当該事象は治験薬投与開始 94 日後に発現した。2013 年 11 月 21 日に被験者は結腸膀胱瘻修復のために入院したことが別に報告された。術後、被験者は、胸部 X 線検査によって診断された発作性心房細動及び肺うっ血を発現した。関連する検査結果は、2013 年 11 月 22 日の胸部 X 線検査で右側に少量の胸水を伴う軽度の両肺底部の気道疾患が疑われ、軽度の肺うっ血が認められた。2013 年 11 月 24 日の胸部 X 線検査で肺うっ血の悪化及び両肺底部の浸潤性変化が認められた。被験者は、2013 年 11 月 25 日に肺うっ血が回復するまでフロセミド静脈内投与による治療を受けた。肺うっ血について、有害事象の発現に伴う治験薬の投与変更は行われなかった。

医師は、肺うっ血と治験薬との因果関係を関連なしと評価した。

2014 年 1 月 16 日に入手した追加情報：
併用薬にはアセチルサリチル酸、硫酸鉄、アスコルビン酸＋パントテン酸カルシウム＋エルゴカルシフェロール＋ニコチン酸アミド＋ピリドキシン塩酸塩＋レチノール＋リボフラビン＋thiamine hydrochloride、glyceryl trinitrate、salmo salar oil、リスペリドン、thiamine

hydrochloride、ブプロピオン塩酸塩、カルベジロール、clopidogrel bisulfate、クロトリマゾール、ユビデカレノン、シアノコバラミン及びファモチジンが含まれた。

被験者は結腸膀胱瘻修復のために入院した。術後、被験者は急激な心室応答を伴う心房細動を発現した。アミオダロン点滴静注が開始され、正常洞調律に変換された。アミオダロン経口投与が開始され、現時点で継続されている。追加の臨床検査結果は、2013 年 11 月 22 日の心電図で急激な心室応答を伴う心房細動が認められた。2013 年 11 月 23 日の心電図では異常な P 軸、異所性心房調律の可能性が認められた。2013 年 11 月 25 日の心エコー検査では心尖、前壁、前外壁、遠位前壁中隔の中等度から重度の運動低下が認められた。他区画の収縮は正常であり、駆出速度は 35%～39%で、大動脈起始部の軽度の拡張が認められ、右室の大きさ及び機能は正常（であった。

2013 年 11 月 21 日に両事象のために治験薬の投与が中止され、2013 年 11 月 28 日に再開された。肺うっ血について、治験薬の再投与に伴う有害事象の再発の有無が陰性に更新された。発作性心房細動については、治験薬の再投与に伴う有害事象の再発の有無は陰性であった。

2014 年 1 月 21 日に入手した追加情報：
追加の病歴には低マグネシウム血症（2013 年 11 月 22 日～2013 年 11 月 22 日）及び冠動脈疾患（2002 年 7 月 27 日～現在）が含まれた。

当該事象発現時の正確なバイタルサインは不明であるが、看護師のメモによれば、被験者の心拍数は 150 台で不整であった。被験者はメトプロロールを投与されたが心拍数は依然として 140 台と高く、血圧は収縮期 98 に低下した。SpO2 は依然として 90 台であった。医師は、当該事象は生命を脅かし、報告すべきであったと考えている。また、治験薬はβ作動薬であるため、発作性心房細動と治験薬との因果関係を関連があったかもしれないと考えている。有害事象発現の原因として考えられ得る別の原因は当該事象と同日に認められた低マグネシウム血症であり、当該事象の 1.5 時間前に認められ、被験者はマグネシウムライダーによる治療を受けていた。しかし、メモ／記録には正確な用量が記載されていなかった。当該事象は被験者の入院を延長しなかった。心房細動は肺うっ血の発現に起因した可能性があるため、関連する病態とみなされた。

2013 年 11 月 23 日に発作性心房細動は回復した。

2014 年 1 月 22 日に入手した追加情報：
追加の病歴には心房細動（2013 年 11 月 26 日～2013 年 12 月 1 日）、心房細動（2013 年 12 月 2 日～2013 年 12 月 8 日）、心房細動（2013 年 12 月 9 日～継続）及び肺うっ血（2013 年 11 月 23 日～2013 年 11 月 25 日）が含まれた。

追加の併用薬にはイオパミドール、アトルバスタチンカルシウム、シプロフロキサシン、マグネシウム、ヘパリン、オメプラゾール及びメトプロロールが含まれた。

発作性心房細動の追加の治療薬にはメトプロロールが含まれた。

2014 年 3 月 5 日に入手した追加情報：
被験者の病歴から心房細動（2013 年 11 月 22 日～継続）、心房細動（2013 年 11 月 26 日～2013 年 12 月 1 日）、心房細動（2013 年 12 月 2 日～2013 年 12 月 8 日）、心房細動（2013 年 12 月 9 日～継続）及び肺うっ血（2013 年 11 月 23 日～2013 年 11 月 25 日）が削除された。

2014 年 10 月 1 日に入手した追加情報：
2013 年 11 月に併用薬のシプロフロキサシンの投与が中止され、2013 年 12 月に併用薬のヘパリンの投与が中止された。2014 年 8 月 1 日に併用薬のクロトリマゾールの投与が中止された。

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、低マグネシウム血症を呈しており、冠動脈疾患の既往も有していた。したがって、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	113782
被験者識別コード	312084
症例 ID	B0947081A
投与群	FF
重篤な有害事象	慢性閉塞性気管支炎の急性増悪、アシドーシス、炭酸ガス蓄積

被験者は 79 歳女性で、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 2013 年 2 月 14 日から治験薬（FF）を 1 日 1 回吸入した。

併用薬にはセチリジン、酸素、サルブタモール、チオトロピウム臭化物、prednisone、リシノプリル、フロセミド、ヒドロクロロチアジド、hydrocodone、メトプロロール、アセチルサリチル酸、オメプラゾール、docusate sodium＋senna alexandrina、トリアムシノロン、エルゴカルシフェロール、塩酸デュロキセチン、プラバスタチン及びイプラトロピウム臭化物＋サルブタモール硫酸塩が含まれた。

不明日に被験者は COPD のために治験薬の初回投与を受けた。2013 年 5 月 29 日に被験者は軽度の慢性閉塞性気管支炎の急性増悪、軽度のアシドーシス性 pH 及び軽度の CO2 蓄積を発現した。すべての事象について、被験者の臨床検査結果及び治療薬に関する情報は得られなかった。これら 3 つの有害事象の発現に伴う治験薬投与の変更は行われなかった。
すべての事象について、再投与は実施されなかった。

2013 年 5 月 30 日に慢性閉塞性気管支炎の急性増悪は回復した。当該事象の重篤性基準は「入院を要するもの」であった。医師は、慢性閉塞性気管支炎の急性増悪と治験薬との因果関係を関連あり、治験実施手順との因果関係を関連なしと評価した。

2013 年 5 月 30 日のアシドーシス性 pH の転帰は回復であった。当該事象の重篤性基準は「入院を要するもの」であった。医師は、アシドーシス性 pH と治験薬との因果関係を関連あり、治験実施手順との因果関係を関連なしと評価した。

2013 年 5 月 30 日の CO2 蓄積の転帰は回復であった。当該事象の重篤性基準は「入院を要するもの」であった。医師は、CO2 蓄積と治験薬との因果関係を関連あり、治験実施手順との因果関係を関連なしと評価した。

2013 年 11 月 22 日に入手した追加情報：
酸素、サルブタモール、チオトロピウム臭化物及び prednisone が併用薬から削除された。

2013 年 2 月 14 日に被験者は治験薬の初回投与を受け、すべての事象は治験薬投与開始 105 日後に発現した。2013 年 5 月 29 日に、被験者は過去 1 ヵ月間にわたる頭部ふらふら感、息切れ及び意識を保つのが困難であることを訴えて呼吸器科を受診した。被験者の臨床検査結果は、2013 年 5 月 29 日の pH が 7.3、2013 年 5 月 29 日の pCO2 が 50、2013 年 5 月 30 日

の重炭酸塩が 23、2013 年 5 月 30 日の pCO2 が 39、2013 年 5 月 30 日の pO2 が 70、2013 年 5 月 30 日の pH が 7.38 であった。被験者は一晩入院し、経口ステロイド薬及び BiPAP による治療を受けた。アシドーシス性 pH の治療薬には酸素、サルブタモール、チオトロピウム臭化物及び prednisone 漸減が含まれた。2013 年 5 月 30 日に被験者は退院した。

2013 年 11 月 26 日に入手した追加情報：
既往歴には慢性閉塞性肺疾患（2009 年～継続）が含まれた。

CO2 蓄積及び慢性閉塞性気管支炎の急性増悪の治療薬には酸素、サルブタモール、チオトロピウム臭化物及び prednisone 漸減が含まれた。酸素、サルブタモール、チオトロピウム臭化物及び prednisone 漸減はアシドーシス性 pH の治療薬から削除された。

すべての事象について、有害事象の発現に伴う治験薬の投与変更は行われなかった。

2013 年 12 月 10 日に入手した追加情報：
慢性閉塞性気管支炎の急性増悪、アシドーシス性 pH 及び CO2 蓄積が治験薬と関連性があると考えられる根拠は、被験者が COPD に罹患していること及び COPD の有害事象を伴う COPD 用の治験薬を投与されていることである。アシドーシス性 pH の治療薬にはサルブタモール、チオトロピウム臭化物及び prednisone 漸減が含まれた。

2014 年 3 月 5 日に入手した追加情報：
併用薬の酸素の開始日が 2013 年 5 月 29 日に更新された。

2014 年 12 月 17 日に入手した追加情報：
アシドーシス性 pH の事象名がアシドーシスに更新された。

2015 年 2 月 26 日に入手した追加情報：
追加の併用薬には prednisone が含まれた。
慢性閉塞性気管支炎の急性増悪の重症度が中等度に更新された。

CO2 蓄積及びアシドーシスの治療薬から prednisone 漸減が削除された。

2015 年 3 月 9 日に入手した追加情報：
慢性閉塞性気管支炎の急性増悪の消失日が 2013 年 6 月 5 日に更新された。

2015 年 4 月 10 日に入手した追加情報：

併用薬のアセチルサリチル酸の使用理由が心臓の予防に更新された。

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 に罹患していたことから、本症例と FF との因果関係があるとは考え難い。

治験実施計画書 ID	113782
被験者識別コード	307371
症例 ID	B0956041A
投与群	FF
重篤な有害事象	心室性頻脈

被験者は 81 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 2012 年 6 月 27 日から治験薬（FF）を 1 日 1 回吸入した。

併用薬にはサルブタモール、ヒドロクロロチアジド＋バルサルタン及びアトルバスタチンが含まれた。

被験者は COPD のために治験薬の初回投与を受けた（日付不明）。2013 年 12 月 23 日に被験者は中等度の心室性頻脈のエピソードを発現した。

被験者の臨床検査結果は得られなかった。

2013 年 12 月 23 日に心室性頻脈は回復した。

当該事象の重篤性基準は「入院を要するもの」であり、医師は、心室性頻脈のエピソードと治験薬との因果関係を関連あり、治験実施手順との因果関係を関連なしと評価した。

2014 年 10 月 15 日に入手した追加情報：
病歴には 1997 年以来の動脈性高血圧症及び 2010 年以来の発作性心房細動が含まれた。
2012 年 6 月 27 日に被験者は治験薬の初回投与を受け、2013 年 12 月 23 日に最終投与を受けた。
2013 年 12 月 23 日の臨床検査で 24 時間心電図が実施され、心室性頻脈の異常なエピソードが認められた。
当該事象の重篤性基準は「生命を脅かすもの」であった。

2015 年 1 月 22 日に入手した追加情報：
治験薬に対する処置は投与中止であった。

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、心房細動の既往歴を有し、COPD 及び高血圧にも罹患していた。したがって、本症例と FF との因果関係があるとは考え難い。

治験実施計画書 ID	113782
被験者識別コード	314993
症例 ID	B0961863A
投与群	プラセボ
重篤な有害事象	冠動脈疾患、心室性期外収縮

被験者は 71 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 2013 年 5 月 30 日から治験薬（プラセボ）を吸入した。

併用薬にはカプトプリル、シンバスタチンが含まれた。2013 年 5 月 30 日に被験者は COPD のために治験薬の初回投与を受けた。2014 年 1 月 17 日（治験薬投与開始 233 日後）に被験者は中等度の冠動脈疾患の疑い及び重度の二段脈での心室性期外収縮を発現した。被験者の臨床検査結果は得られなかった。当該事象の発現に伴う治験薬投与の変更は行われなかった。冠動脈疾患の疑いの転帰は未回復であった。当該事象の重篤性基準は「生命を脅かすもの」、「入院を要するもの」及び「医学的に重要なもの」であった。2014 年 1 月 18 日に二段脈での心室性期外収縮は回復した。当該事象の重篤性基準は、「入院を要するもの」及び「医学的に重要なもの」であった。医師は、冠動脈疾患の疑い及び二段脈での心室性期外収縮と治験薬及び治験実施手順との因果関係を関連なしと評価した。しかし、二段脈での心室性期外収縮は併用薬（詳細不明）との関連があると評価された。

2014 年 1 月 20 日に入手した追加情報：二段脈での心室性期外収縮の被疑薬として doxofylline が追加された。

2014 年 1 月 22 日に入手した追加情報：追加の併用薬にはセフィキシム、メチルプレドニゾロン、アセチルシステインが含まれた。

2014 年 1 月 27 日に入手した追加情報：追加の併用薬にはトリメタジジン、アミオダロンが含まれた。被験者は呼吸困難、左腕のしびれ感及び胸部重圧感を訴えて起床した。被験者は近隣の地元病院に速やかに搬送された。バイタルサインは、血圧が 140/80 mmHg、心拍数が 89 拍/分、呼吸数が 22 回/分であった。被験者は覚醒しており、平熱で、理路整然としていたが不快な呼吸音を伴っていた。心臓聴診で期外収縮が認められた。身体所見の残りの項目には特筆すべき点はなかった。IVF 及び酸素吸入が開始された。経皮パッチ及び硝酸イソソルビド 5 mg 舌下錠が投与された。トロポニン T は陰性であった。二段脈での心室性期外収縮が認められた。アミオダロン点滴静注が開始され、アミオダロン経口投与も併用された。電解質は正常であった。心電図の再検査によって正常洞調律が認められた。二段脈での心室性期外収縮が洞調律に変換された数時間後に被験者は退院した。被験者は翌日に回復して退院した。被験者の臨床検査結果は、2014 年 1 月 17 日の心電図で心室性期外収縮及び頻回な二段脈が認められ、2014 年 1 月 17 日のナトリウムが 139.5 mg/dl（正常範囲 135～148）、2014 年 1 月 17 日のカリウムが 3.9 mg/dl（正常範囲 3.5～5.3）、2014 年 1 月 17 日の白血球数が 5700 mm^3（正常範囲 4000～10,000）、2014 年 1 月 17 日のトロポニン T が陰性、2014

年 1 月 17 日の胸部 X 線検査で粥状動脈硬化が認められ、2014 年 1 月 17 日の血小板数が 188,000 mm^3（正常範囲 150,000～500,000）、2014 年 1 月 17 日のヘモグロビンが 13.1 G/DL（正常範囲 13～17）、2014 年 1 月 17 日の空腹時血糖値が 101.2 mg/dl（正常範囲 70～105）、2014 年 1 月 17 日のクレアチニンが 1.1 mg/dl（正常範囲 0.5～1.7）、2014 年 1 月 17 日の尿酸が 7.7 mg/dl（正常範囲 2.5～7.7）、2014 年 1 月 17 日の総コレステロールが 224 mg/dl（正常範囲 ～200）、2014 年 1 月 17 日のトリグリセリドが 67.5 mg/dl（正常範囲 44～148）、2014 年 1 月 17 日のヘマトクリットが 37.5%（正常範囲 40～54）であった。この報告の時点での治験薬の再投与による有害事象の再発の有無は、冠動脈疾患の疑いについては不明、二段脈での心室性期外収縮については陽性であった。被験者の治療薬には、両事象のための硝酸イソソルビド、ジアゼパム、経皮パッチ、並びに冠動脈疾患の疑いのためのトリメタジジン及び二段脈での心室性期外収縮のためのアミオダロンが含まれた。

2014 年 2 月 13 日に入手した追加情報：被験者の治療薬の経皮パッチがニトログリセリンに更新された。

2014 年 2 月 26 日に入手した追加情報：被疑薬の doxofylline の中止日が 2014 年 2 月 9 日に更新された。併用薬のトリメタジジン及びアミオダロンの中止日がいずれも 2014 年 2 月 23 日に更新された。

2014 年 3 月 6 日に入手した追加情報：関連する疾患は報告されなかった。治験責任医師は、2014 年 1 月 17 日に被験者に呼吸困難、左腕のしびれ感及び胸部重圧感が発現したと述べた。これは、被験者がこれらの症状を呈した最初のエピソードであった。2014 年 1 月 17 日に被験者は入院した。入院時の被験者の体温は摂氏 36.7 度であった。心臓聴診により、正常心拍数及び頻繁に拍が飛ぶ不整調律が認められた。心エコー検査は実施されなかった。胸部 X 線検査では特筆すべき所見は認められなかった。血清カリウムは正常であった。IVF 及び 1～2 L/分での酸素吸入が開始された。心電図の再検査で洞調律が認められた後で、アミオダロン点滴静注がアミオダロン経口投与に切り替えられた。その後、胸痛は認められなかった。2014 年 1 月 18 日に被験者は退院し、心室性期外収縮は回復した。バイタルサインは、血圧が 130/80、心拍数が 76、呼吸数が 16、体温が摂氏 36.5 度であった。冠動脈疾患の疑いについては、「生命を脅かすもの」の重篤性基準が削除された。治験責任医師は、doxofylline が当該被験者の不整脈（心室性期外収縮）のリスクファクター又は原因かもしれないし、そうでないかもしれないと述べた。Doxofylline 及び治験薬の投与が継続された。

2014 年 3 月 17 日に入手した追加情報：冠動脈疾患の疑いの転帰は 2014 年 1 月 18 日に回復に更新され、当該事象の重症度が中等度から重度に更新された。二段脈での心室性期外収縮の事象名のスペルミスが訂正された。

2014 年 3 月 19 日に入手した追加情報：冠動脈疾患の疑いに対する追加の治療薬にはロサルタン、一硝酸イソソルビド及びクロピドグレルが含まれた。当該事象の後でも doxofylline

及び治験薬の投与が継続され、心室性期外収縮の再発は認められなかった。2014 年 2 月 9 日に、今後の更なる不整脈を予防するために doxofylline が中止された。冠動脈疾患の疑い及び二段脈での心室性期外収縮の両事象に関する治験薬の再投与による有害事象の再発の有無は該当なしであった。冠動脈血管造影から、結果よってはステント留置又はバイパス術の可能性が示唆されたため、冠動脈疾患の疑いは「医学的に重要なもの」の重篤性基準を満たしたと治験責任医師は述べた。二段脈での心室性期外収縮については、「医学的に重要なもの」の重篤性基準が削除された。治験責任医師は、二段脈での心室性期外収縮と治験薬の因果関係を関連ありに更新した。治験責任医師は、doxofylline の副作用の 1 つは不整脈であると述べた。したがって、doxofylline の服用が当該被験者における不整脈（心室性期外収縮）のリスクファクター又は原因だったかもしれない。

2014 年 5 月 29 日に入手した追加情報：追加の併用薬にはメチルプレドニゾロン（投与開始日：2014 年 1 月 2 日）が含まれた。

2014 年 6 月 2 日に入手した追加情報：Doxofylline の投与開始日が 2014 年 1 月 2 日に更新された。LABA（治験薬）も不整脈、特に頻脈性不整脈を引き起こした可能性があり、この治験薬も重篤な有害事象と関連しているかもしれない。

2014 年 6 月 18 日に入手した追加情報：被験者の心電図は洞調律であった。冠動脈血管造影は実施されなかった。冠動脈疾患の疑いは、別の病院で診察した医師の正式な最終診断であることを治験責任医師は明確にした。治験責任医師は、被験者のカルテに記載されている内容を変更できなかった。診察した医師の管理及び認められた徴候及び症状から、被験者は、不安定狭心症又は NSTEMI ではなく、安定狭心症に罹患していただけかもしれない。不安定狭心症又は STEMI は回復していたため、当該被験者は診察した医師による管理を受けなかった。心室性期外収縮が洞調律に変換された後はすべての症状が改善したことから、症状は不整脈（心室性期外収縮）から派生していただけかもしれない。

治験依頼者の見解：
被験者はプラセボが投与されていたため、重篤な有害事象と治験薬との因果関係を関連なしと考える。

治験実施計画書 ID	113782
被験者識別コード	320818
症例 ID	B0964554A
投与群	プラセボ
重篤な有害事象	急性気管支炎

被験者は 70 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 1 月 14 日から治験薬（プラセボ）を吸入した。

併用薬にはロサルタン、フロセミド、フェノフィブラート、アムロジピン、ドキサゾシン、硝酸イソソルビド、クロピドグレル、アルプラゾラム、アセチルサリチル酸、フェノテロール臭化水素酸塩／イプラトロピウム臭化物が含まれた。

被験者は COPD のため 2014 年 1 月 14 日に治験薬の初回投与を受けた。2014 年 1 月 17 日（治験薬投与開始 4 日後）に被験者は中等度の失神を発現した。報告によると被験者は 2 時間にわたり重度の咳嗽、失神及び呼吸困難を発現した。最終診断は COPD の急性増悪（AECOPD）と確認された。本事象治療のため、被験者は静注デキサメタゾン及びレボフロキサシンの投与を受けた。6 日後、被験者の病状は改善した。

被験者の臨床検査結果には以下が含まれた。白血球 10.6 Cells/mm^3（2014 年 1 月 17 日；正常範囲 5～10）であった。

有害事象の発現に伴う治験薬の投与変更は行われなかった。治験薬の再投与に伴う有害事象の再発の有無は陰性であった。

失神の事象の転帰は軽快であった。本事象の重篤性基準は「入院を要するもの」であった。医師は、失神と治験薬及び治験実施手順との因果関係を関連なしと評価した。

2014 年 1 月 28 日に入手した追加情報：
ロキシスロマイシン及びデキストロメトルファンが併用薬リストに追加された。

気管支炎（発現日：2014 年 1 月 17 日）が新規事象として追加された。本事象の重症度は中等度であった。

気管支炎と関連する臨床検査結果には以下が含まれた。ヘマトクリット 42.3%（2014 年 1 月 17 日；正常範囲 30～50）。

気管支炎による有害事象の発現に伴う治験薬の投与変更は行われなかったと報告された。

気管支炎は、2014 年 1 月 23 日に回復／消失した。本事象の重篤性基準は「入院を要するもの」であった。医師は、気管支炎と治験薬及び治験実施手順との因果関係を関連なしと評価した。

2014 年 2 月 11 日に入手した追加情報：
関連のある臨床検査から白血球及びヘマトクリットが削除された。失神と関連する以下の臨床検査結果が追加された。BUN 17.9 G/DL（2014 年 1 月 17 日；正常範囲 7.9～20）、クレアチニン 1.64 G/DL（2014 年 1 月 17 日；正常範囲 0.6～1.25）、ナトリウム 136 mEq/L（2014 年 1 月 17 日；正常範囲 136～146）、トロポニン I 0.006 mg/mL（2014 年 1 月 17 日；正常範囲 0～0.02）、クロール 101 mEq/L（2014 年 1 月 17 日；正常範囲 101～109）、総二酸化炭素 24 mEq/L（2014 年 1 月 17 日；正常範囲 21～23）、カリウム 2.9 mEq/L（正常範囲 3.5～5.1）。

失神は 2014 年 1 月 23 日に回復／消失した。

2014 年 3 月 4 日に入手した追加情報：
以下の併用薬の投与開始日が更新された。フロセミド（2012 年 10 月 30 日）、フェノフィブラート（2012 年 12 月 11 日）、アムロジピン（2010 年 2 月 20 日）、硝酸イソソルビド（2010 年 3 月 31 日）、アセチルサリチル酸（2010 年 2 月 20 日）。

2014 年 3 月 13 日に入手した追加情報：
気管支炎による治験薬に対する処置が投与変更なしに更新された。

2014 年 7 月 18 日に入手した追加情報：

デキストロメトルファン、ロキシスロマイシン、フェノテロール臭化水素酸塩／イプラトロピウム臭化物が併用薬から削除された。

治験責任医師は、関連のある病態はないことを確認した。

急性 COPD 増悪（発現日：2014 年 1 月 17 日）が新規 SAE として追加された。本事象の重症度は重度であった。被験者は 2014 年 1 月 17 日に入院し、2014 年 1 月 23 日に退院した。2014 年 1 月 17 日に被験者は咳嗽、失神及び呼吸困難を発現した。治験責任医師は、失神は神経疾患と関連していないことを確認した。失神は同日中に改善した。治験責任医師は、急性気管支炎は AECOPD の可能性があると述べた。

入院時のバイタルサインは以下のとおりであった。血圧 120/80、呼吸数 22、脈拍 110、体温摂氏 37 度、肺：両肺で低音性連続性ラ音、心電図：洞性頻脈、脳 CT：特記すべきことなし。最終診断：AECOPD、急性気管支炎。

以下の臨床検査結果が追加された。白血球 10.6 Cells/mm^3（2014 年 1 月 17 日；正常範囲 5～10）、単球 1.5%（2014 年 1 月 17 日；正常範囲 0～6）、ヘモグロビン 14.4 G/DL（2014 年 1 月 17 日；正常範囲 10～15）、ヘマトクリット 42.3%（2014 年 1 月 17 日；正常範囲 30～

50）、血小板 186 Cells/mm^3（2014 年 1 月 17 日；正常範囲 100～400）、赤血球 5.21 10^6/L（2014 年 1 月 17 日；正常範囲 3.8～5.0）、好中球 85.4%（2014 年 1 月 17 日；正常範囲 40～65）、好酸球 1.4%（2014 年 1 月 17 日；正常範囲 0～6）、リンパ球 11.2%（2014 年 1 月 17 日；正常範囲 20～45）、胸部 X 線（2014 年 1 月 17 日）：正常。

気管支炎の事象に対する治療には以下が含まれた。レボフロキサシン、フェノテロール臭化水素酸塩／イプラトロピウム臭化物、徐放性テオフィリン、デキサメタゾン、デキサメタゾン、ロキシスロマイシン、デキストロメトルファン、パラセタモール、orphenadrine。

2014 年 5 月 21 日に治験薬の投与が中止された。

急性 COPD 増悪は、2014 年 1 月 23 日に回復／消失した。本事象の重篤性基準は「入院を要するもの」であった。医師は、急性 COPD 増悪と治験薬及び治験実施手順との因果関係を関連なしと評価した。

2014 年 7 月 25 日に入手した追加情報：
追加の併用薬としてサルブタモールが含まれた。

医師は、急性 COPD 増悪と治験薬との因果関係を関連ありに更新した。

2014 年 8 月 5 日に入手した追加情報：
治験責任医師は、失神に対する投薬は行われなかったと説明し、失神の事象は同日中に改善したことを確認した。

2014 年 8 月 7 日に入手した追加情報：
治験責任医師は、失神は AECOPD と関連していると述べ、急性気管支炎と AECOPD は別々の事象として選択されたことを説明した。

治験薬投与開始後に咳嗽が発現し、治験薬投与を中止すると咳嗽は軽快したことから、治験責任医師は AECOPD と治験薬とは関連ありとした。

2014 年 8 月 25 日に入手した追加情報：
入院中、急性 COPD 増悪のために治験薬の投与は中止されなかったことが確認された。

気管支炎に対する治療薬として以前報告されたデキサメタゾンが、急性 COPD 増悪に対する治療薬に更新された。急性 COPD 増悪に対する追加の治療薬はサルブタモールであった。

2014 年 9 月 1 日に入手した追加情報：
サルブタモールが併用薬から削除された。

急性 COPD 増悪の重症度が中等度に更新された。

2014 年 9 月 4 日に入手した追加情報：
追加の臨床検査結果として以下が含まれた。酸素飽和度 93%（2014 年 1 月 17 日；正常範囲 90～100）。

2014 年 9 月 9 日に入手した追加情報：
気管支炎の SAE 事象の用語が急性気管支炎に更新された。

失神の回復日が 2014 年 1 月 17 日に更新された。

失神に関して治験薬の再投与による再発の有無が該当なしに更新された。

2014 年 9 月 18 日に入手した追加情報：
サルブタモールが併用薬として追加され、急性 COPD 増悪に対する治療薬から削除された。

失神は、治験責任医師によって非重篤な有害事象へと格下げされた。

急性気管支炎と治験薬との因果関係が関連ありに更新された。

2014 年 11 月 20 日に入手した追加情報：
2014 年 1 月 17 日の胸部 X 線検査の結果にて浸潤は認められなかった。

治験責任医師によると、2014 年 1 月 17 日から 2014 年 1 月 23 日までの被験者の入院中に、治験責任医師は本 SAE と治験薬との因果関係を関連なしと評価した。したがって、この期間中、治験薬の投与は中止されなかった。その後、治験責任医師は、2014 年 5 月 27 日に治験終了のため来院した被験者より、2014 年 1 月 11 日から 2014 年 4 月 30 日まで咳嗽が持続していたことを確認した。2014 年 6 月 3 日、被験者は治験薬投与を中止して以来、咳嗽が消失したと報告した。したがって治験責任医師は、急性気管支炎は治験薬と関連している可能性があると評価した。

2015 年 3 月 9 日に入手した追加情報：
被験者には 2014 年 1 月 17 日から 2014 年 1 月 24 日まで急性気管支炎が認められた。急性気管支炎から回復した後、2014 年 1 月 24 日から 2014 年 5 月 21 日まで咳嗽が認められ、これは非重篤な有害事象として別に報告されたと治験責任医師は説明した。被験者は 2014 年 5 月 21 日まで治験薬投与を継続しており、2014 年 5 月 21 日に中止した。2014 年 6 月 3 日、治験責任医師は被験者より、治験薬の投与を中止して以来咳嗽が軽快し、2014 年 6 月 3 日には咳嗽はもはや認められないことを確認した。したがって治験責任医師は、急性気管支炎と治験薬との因果関係を関連なし、しかし咳嗽と治験薬との因果関係を関連ありと評価した。

治験責任医師は、咳嗽は急性気管支炎の症状ではなく、本事象とは関連なしであると確認した。

2015 年 3 月 12 日に入手した追加情報：
治験責任医師は、急性気管支炎の正確な回復日は 2014 年 1 月 23 日であるとした。

2015 年 5 月 20 日に入手した追加情報：
急性 COPD 増悪という重篤な有害事象は削除された。

急性 COPD 増悪に対する治療薬として報告されていたデキサメタゾンが、急性気管支炎の事象に対する治療薬に更新された。

治験責任医師は、急性気管支炎と治験薬との因果関係を関連ありと評価した。

治験依頼者の見解：
被験者はプラセボが投与されていたため、重篤な有害事象と治験薬との因果関係を関連なしと考える。

治験実施計画書 ID	113782
被験者識別コード	319645
症例 ID	B0967408A
投与群	FF/VI
重篤な有害事象	心房細動

被験者は 78 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 2013 年 12 月 13 日から治験薬（FF/VI）を 1 日 1 回吸入した。

被験者は COPD のため治験薬の初回投与を受けた（日付、投与経路は不明）。2013 年 12 月 14 日（治験薬投与開始後）に被験者は中等度の「AF」（心房細動）を発現した。被験者には治験登録前に心房細動のエピソードの既往はなかった。

臨床検査結果及び治療の詳細は提供されていない。

「AF」（心房細動）は、2013 年 12 月 24 日に回復／消失であった。

本事象に対する重篤性基準は「医学的に重要なもの」であり、医師は、「AF」（心房細動）と治験薬との因果関係を関連あり、「AF」（心房細動）と治験実施手順との因果関係を関連なしと評価した。

2014 年 2 月 20 日に入手した追加情報：
併用薬にはアテノロール、ベタメタゾン吉草酸エステル、「Epiderm」（不明の薬剤）、サルブタモール、ドキサゾシンメシル酸塩、葉酸、フロセミド、オメプラゾール、シンバスタチン、ピオグリタゾン及びクロルフェニラミンが含まれた。

2014 年 3 月 19 日に入手した追加情報：
被験者は 2013 年 12 月 13 日に治験薬の初回投与を受けた。
2013 年 12 月 24 日に治験薬の投与を中止した。

2014 年 3 月 26 日に入手した追加情報：
事象の用語が心房細動に更新された。

2014 年 5 月 27 日に入手した追加情報：
被験者の病歴には心房細動（2013 年 12 月 13 日～）が含まれた。
治験薬投与開始以降、被験者には嗜眠が認められた。心電図を実施したところ、心房細動が確認された。
被験者に対する投薬治療は行われなかった。

2014 年 6 月 16 日に入手した追加情報：
被験者の病歴には、心房細動の既往は含まれなかった（前回、2013 年 12 月 13 日として報告された）。

2015 年 3 月 19 日に入手した追加情報：
心房細動の事象は未回復と報告された。
重篤性基準に「障害」も含まれた。

2015 年 3 月 24 日に入手した追加情報：
2013 年 12 月 24 日からの文書によると、AF は被験者が治験を中止した日にも引き続き認められた。AF は心電図レポートで判明した。
更なる記録として、AF の所見を伴う 3 ヵ月に 1 回の電話レビューを入手した。AF のため評価困難な心エコー像に言及した 9 ヵ月のレビュー；継続中の AF に言及している病院の記録；被験者が循環器科を受診し、心尖部で 74 BPM（拍／分）にて不規則な心拍が測定されたことと、心電図を実施したところ、1、2、AVL、V5 及び V6 で T 波逆転を伴う AF が認められたことを示す、2014 年 5 月 20 日のクリニックからの手紙；被験者は 2014 年 8 月 4 日に AF のため直流通電除細動を受けた。
また、いずれの有害事象／重篤な有害事象についても、併用薬との関連は言及されなかった。

2015 年 4 月 17 日に入手した追加情報：
併用薬には乳化ワックス／流動パラフィン／ワセリンが含まれた。

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 を現病歴として有していたことから、本症例と FF/VI との因果関係があるとは考え難い。

治験実施計画書 ID	113782
被験者識別コード	307186
症例 ID	B0970044A
投与群	FF
重篤な有害事象	肺線維症

被験者は 81 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 2012 年 6 月 13 日から治験薬（FF）を 1 日 1 回吸入した。

併用薬にはアテノロール、アセチルサリチル酸、ペリンドプリル、シンバスタチン、フロセミド、スピロノラクトンが含まれた。

被験者は COPD のため 2012 年 6 月 13 日に治験薬の初回投与を受けた。

2014 年 2 月 10 日（治験薬投与開始 608 日後）に被験者は中等度の肺線維症を発現した。

有害事象発現に伴う治験薬投与の変更は行われなかった。治験薬の再投与に伴う有害事象の再発の有無は該当なしであった。

被験者に自覚症状はなかった。2014 年 2 月 10 日、被験者は定期的な外来通院で 2014 年 2 月 3 日に実施した胸部 X 線検査で認められた変化について報告し、当該検査では両肺内のびまん性小結節、明瞭な陰影構造が描出された。2014 年 2 月 11 日、被験者は更なる診断のため入院した。2014 年 2 月 12 日に実施した胸部 CT にて、両肺の間質影の著明な増強、線維症、気管支壁肥厚、肺気腫症の特徴が認められ、局所性病変はみられなかった。被験者は肺組織線維症と診断され、2014 年 2 月 13 日に退院した。COPD 以外には、関連する慢性疾患はなかった。

肺線維症の事象の転帰は、2014 年 2 月 13 日に後遺症は残っていたものの回復／消失であった。本事象に対する重篤性基準は「入院を要するもの」であった。

医師は、肺線維症と治験薬との因果関係を関連あり、肺線維症と治験実施手順との因果関係を関連なしと評価した。

2014 年 2 月 18 日に入手した追加情報：

事象発現日が 2014 年 2 月 3 日に変更された。

2014 年 2 月 25 日に入手した追加情報：

医師は、有害事象に対する治験薬の影響を明確に定義できない（除外できない）ため、本事象と治験薬との因果関係を関連ありと評価すると述べた。比較対象とする最近の画像検査はなく、病歴もなかった。入院中、高血圧及び高脂血症の治療に変更が加えられた。被験者は本事象に対する投薬治療を受けなかった。

2014 年 8 月 31 日に入手した追加情報：

被験者の病歴には以下が含まれた。COPD 増悪（2013 年 3 月 14 日～2013 年 3 月 20 日）及び COPD 増悪（2013 年 11 月 19 日～2013 年 11 月 30 日）。

2014 年 9 月 26 日に入手した追加情報：

COPD 増悪（2013 年 3 月 14 日～2013 年 3 月 20 日）及び COPD 増悪（2013 年 11 月 19 日～2013 年 11 月 30 日）が被験者の病歴から削除された。医師は、本事象と関連する疾患はなかったと説明した。

治験依頼者の見解：

同一患者において肺気腫と肺線維症が共存し、それにより気腫合併肺線維症（CPFE）として知られる臨床症候群につながるという臨床的、放射線学的及び病理学的認識が高まっていることから、本症例と FF との因果関係があるとは考え難い。このことは、本事象の発現に対する治験薬以外の要因となる。

治験実施計画書 ID	113782
被験者識別コード	321288
症例 ID	B0972251A
投与群	FF/VI
重篤な有害事象	胸痛

被験者は 74 歳女性で、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 1 月 27 日から治験薬（FF/VI）を吸入した。

併用薬にはフロセミド、メトプロロール、ロサルタン、アセチルサリチル酸、lovastatin、レボチロキシンが含まれた。

被験者は COPD のため治験薬の初回投与を受けた（日付不明）。2014 年 2 月 19 日、被験者は中等度の胸痛を発現した。

その他の関連検査には以下が含まれた。冠動脈造影（2014 年 2 月 20 日）；ACD のステントは再狭窄なし、ACX のステントは軽度の再狭窄あり。

被験者には冠動脈疾患の病歴があった。2014 年 2 月 19 日に被験者は胸痛を発現した。心電図で急性の虚血兆候は示されなかった。冠動脈造影にて、いくつかの閉塞、再狭窄のいずれの所見も認められなかった。

本 SAE の発現に伴う治験薬投与の変更は行われなかった。

胸痛は、2014 年 2 月 21 日に回復／消失した。本事象の重篤性基準は「入院を要するもの」であった。医師は、胸痛と治験薬との因果関係を関連あり、胸痛と治験実施手順との因果関係を関連なしと評価した。

2014 年 3 月 13 日に入手した情報：

被験者の病歴（急性冠動脈症候群、高血圧及び高コレステロール血症）が削除された。

被験者の病歴には以下が含まれた。胸痛（2014 年 2 月 19 日～2014 年 2 月 21 日）。

その他の関連検査には以下が含まれた。心エコー像（2014 年 2 月 20 日）：わずかな僧帽弁不全、心室駆出率 60%、血栓なし、その他は正常と報告。

治験薬の再投与による有害事象の再発の有無は陰性と報告された。

SAE の用語が「いくつかの冠動脈疾患」に更新された。

2014 年 3 月 14 日に入手した情報：

実施医療機関は、治験薬の再投与による有害事象の再発の有無が更新されたと報告した。被験者の次回の来院時に入院情報が更新される予定である。SAE に対する治療も次回の来院で更新される。実施医療機関は、最終診断が変更されたと報告した。被験者に対する臨床検査が要請された。

2014 年 3 月 20 日に入手した情報：

SAE の用語が胸痛に更新された。

心電図を実施したところ、急性の虚血兆候は認められなかったため、SAE の用語は胸痛に戻された。冠動脈造影にて、いくつかの閉塞、再狭窄のいずれの所見も認められなかった。被験者には冠動脈疾患の病歴がある。被験者は 2014 年 2 月 19 日に胸痛を発現した。

2014 年 4 月 8 日に入手した情報：
治験薬の再投与による有害事象の再発の有無は該当なしに更新された。
併用薬レボチロキシンの単位が µg に更新された。

2014 年 4 月 21 日に入手した情報：
被験者の病歴には以下が含まれた：高血圧（1984 年～継続）、高コレステロール血症（1984 年～継続）及び元喫煙者（1953 年～2010 年）。
病歴の chain pain が削除された。
治験薬の投与開始日は該当なしと報告された。
被験者は 2014 年 2 月 19 日から 2014 年 2 月 21 日まで入院した。
SAE の治療には、lovastatin 40 mg/日、抗虚血及び抗血小板療法（エノキサパリン及びニトログリセリン）が含まれた。
最終診断は胸痛であり、急性冠動脈症候群は除外された。
本事象と治験薬との因果関係を関連ありと判断し、治験薬投与を中断しなかったことに対する根拠は、被験者が来院中に、入院の原因として急性冠動脈症候群は除外されたと報告したという事実であり、このため、治験薬投与は中断されなかった。
心筋酵素の検査値は得られなかった。
再投与の結果は該当なしであった。
併用薬のアセチルサリチル酸の使用理由が心血管イベント予防に変更された。
SAE は既存の冠動脈疾患の悪化ではなく、ステントは両方とも開存しており、急性冠動脈症候群は否定された。
2014 年 2 月 19 日に心電図を実施した。
被験者は非典型的胸痛の特徴「刺すような痛み」を呈し、1 日にわたり悪化した。
血圧：148/72、心拍数：64。
2014 年 2 月 20 日に冠動脈造影を実施した。
ACD のステント：再狭窄なし。
ACX のステント：軽度の再狭窄あり。
2011 年 3 月に冠動脈 2 枝疾患。
本事象に対し、急性冠動脈疾患は否定された。2011 年 3 月のそれより前に被験者は ACD 及び ACX にステントを留置した。

2014 年 4 月 28 日に入手した追加情報：
治験薬の投与は中断されなかった。
誘発要因はなかった。

2014 年 5 月 13 日に入手した追加情報：
被験者の病歴の用語「元喫煙（ex smoking）」が"former smoking"（1953 年～2010 年）に変更された。
治験薬の投与開始日は 2014 年 1 月 27 日と報告された。

2014 年 9 月 30 日に入手した追加情報：
心電図の出力記録は明らかに入手不能であった。

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 を現病歴として有していたことから、本症例と FF/VI との因果関係があるとは考え難い。

治験実施計画書 ID	113782
被験者識別コード	320652
症例 ID	B0974043A
投与群	FF
重篤な有害事象	原因不明の死亡

被験者は 58 歳女性で、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 2013 年 12 月 30 日から治験薬（FF）を 1 日 1 回吸入した。

併用薬には降圧薬配合剤、アセチルサリチル酸、サルブタモールが含まれた。

被験者は COPD のため 2013 年 12 月 30 日に治験薬の初回投与を受けた。2014 年 2 月 27 日（治験薬投与開始 60 日後）に被験者は死亡した（重症度：重度）。被験者の臨床検査結果は得られていない。治験薬に対する措置は、投与中止であった。有害事象の転帰は、2014 年 2 月 27 日に死亡であった。本事象に対する重篤性基準は「死亡に至るもの」であった。医師は、死亡と治験薬及び治験実施手順との因果関係を関連ありと評価した。報告時、本事象と併用薬との因果関係は提供されなかった。

2014 年 3 月 4 日に入手した追加情報：本 SAE は併用薬が原因となった合理的な可能性があることが確認された。

2014 年 3 月 21 日に入手した追加情報：被験者は 2014 年 2 月 27 日に治験薬の初回投与を受け、治験薬投与は同日中止された。

2014 年 3 月 27 日に入手した追加情報：2014 年 3 月 3 日、治験責任医師は、被験者が 2014 年 2 月 27 日に自宅で死亡したことを知らされ、家族は詳細情報の提供を断った。

2014 年 3 月 31 日に入手した追加情報：被験者の病歴には以下が含まれた。慢性閉塞性肺疾患（2012 年 12 月 7 日～2014 年）、冠動脈疾患（2012 年 12 月 7 日～2014 年）。治験薬の投与開始日が 2013 年 12 月 30 日に訂正された。治験薬の再投与による有害事象の再発の有無は該当なしであった。

2014 年 5 月 23 日に入手した追加情報：併用薬である降圧薬配合剤、アセチルサリチル酸及びサルブタモールの投与終了日が 2014 年 2 月 27 日に更新された。

2014 年 5 月 29 日に入手した追加情報：被験者は自宅で死亡した。検査及び緊急措置は行われなかったため、死因は確認できなかった。死亡と治験薬との因果関係も確認できなかった。治験責任医師は、被験者には冠動脈疾患があったため、死亡は心突然死によるものと考えられるとした。

2014 年 5 月 30 日に入手した追加情報：自宅での突然死のため、SAE の用語を特定の診断又は疾患に決定することはできないと治験責任医師は説明した。治験責任医師は、本事象は併用薬及び治験実施手順とは関連していないことを確認した。

2014 年 6 月 10 日に入手した追加情報：治験責任医師は、所見がないため死因を確定することはできないとした。

2014 年 6 月 13 日に入手した追加情報：事象の用語が「死亡」から「原因不明の死亡」に更新された。

2014 年 6 月 18 日に入手した追加情報：サルブタモールが併用薬から削除された。

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 及び冠動脈疾患を現病歴として有していたことから、本症例と FF との因果関係があるとは考え難い。

治験実施計画書 ID	113782
被験者識別コード	319597
症例 ID	B0980238C
投与群	プラセボ
重篤な有害事象	心房細動悪化

被験者は 41 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 2013 年 11 月 19 日から治験薬（プラセボ）を吸入した。

併用薬はペリンドプリル、acenocoumarol、テオフィリン、プロパフェノン塩酸塩、アトルバスタチンカルシウム、ビソプロロールフマル酸塩、オメプラゾール、ビソプロロールフマル酸塩及びイプラトロピウム臭化物であった。

COPD 治療のための治験薬の初回投与日は報告がなかった。治験薬の投与開始後に重篤な有害事象が発現した。2014 年 8 月 27 日に被験者は中等度の心房細動悪化を発現した。有害事象の発現に伴う治験薬の投与変更は行われなかった。臨床検査結果、治験薬の再投与による有害事象の再発の有無及び事象の治療については報告がなかった。心房細動悪化は回復／消失した。本事象の重篤性基準は「入院を要するもの」であった。

治験責任医師は、心房細動悪化と治験薬との因果関係を関連あり、また、治験実施手順との因果関係を関連なしと評価した。

2014 年 9 月 2 日に入手した追加情報：

本事象の用語が持続性心房細動に更新された。COPD 治療のための治験薬の初回投与日は 2013 年 11 月 19 日と報告された。再投与に伴う有害事象の再発の有無は、該当なしであった。

被験者は電気的除細動を受けるために入院した。本手順は入院前に計画されたものであり、予想外の有害事象／重篤な有害事象ではなかった。退院後、被験者の状態は良好であった。治験責任医師によると、治験薬が被験者の疾患（心房細動）に影響を及ぼしたかもしれないが確信はないとのことであった。

被験者の診断結果は以下のとおりである。心電図（2014 年 8 月 27 日：心房細動、HR 67/min）、電気的除細動（2014 年 8 月 28 日：電気的除細動－洞調律回復）、心電図（2014 年 8 月 29 日：洞調律、HR 63/min）。

被験者が使用していた薬剤の一部は入院後変更された。

持続性心房細動は 2014 年 8 月 29 日に回復／消失した。

2014 年 9 月 3 日に入手した追加情報：

被験者の病歴は心房細動悪化（2014 年 6 月 19 日～2014 年 8 月 28 日）であった。

本事象の用語が「心房細動による入院」に更新された。

被験者は 2014 年 7 月の心臓病専門医の診察後に計画された電気的除細動を受けるために 2014 年 8 月 27 日から 2014 年 8 月 29 日まで入院した。

2014 年 9 月 4 日に入手した追加情報：

心房細動悪化（2014 年 6 月 19 日～2014 年 8 月 28 日）は被験者の病歴から削除された。

被験者の併用薬がペリンドプリル、acenocoumarol、テオフィリン、プロパフェノン塩酸塩、アトルバスタチンカルシウム、ビソプロロールフマル酸塩、オメプラゾール、イプラトロピウム臭化物、バクロフェン及び nimesulide に変更された。

「心房細動による入院」の事象は削除され心房細動悪化に変更された。被験者は、治験薬投与開始 213 日後の 2014 年 6 月 19 日に中等度の心房細動悪化を発現した。

以前に報告されたその他の情報もすべて報告され、本事象に関して確かな情報であった。

2014 年 9 月 23 日に入手した追加情報：

被験者の病歴は発作性心房細動（2013 年 5 月～継続）及び心房細動悪化（2013 年 12 月 19 日～2014 年 3 月 17 日）であった。

有害事象の治療には Opacorden が使用された。

2015 年 3 月 19 日に入手した追加情報：

併用薬プロパフェノン塩酸塩の使用理由が変更された。

治験依頼者の見解：

被験者はプラセボが投与されていたため、重篤な有害事象と治験薬との因果関係を関連なしと考える。

治験実施計画書 ID	113782
被験者識別コード	318570
症例 ID	B0980641A
投与群	プラセボ
重篤な有害事象	急性呼吸不全、大葉性肺炎

被験者は 55 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 2013 年 10 月 22 日から治験薬（プラセボ）を吸入した。

被験者の病歴は以下のとおりであった。COPD（2011 年～継続）、肺炎（2014 年 3 月 20 日～不明）、喫煙（1967 年～2014 年 3 月 20 日）、喫煙（1931 年～不明）。

併用薬はジルチアゼム、pentoxifylline、シンバスタチン、メトクロプラミド、炭酸カルシウム＋炭酸マグネシウム＋magnesium trisilicate 及びアミノフィリンであった。

被験者は 2013 年 10 月 22 日に COPD 治療のために治験薬の初回投与を受けた。
治験薬投与開始 150 日後の 2014 年 3 月 20 日に被験者は重度の COPD 増悪、重度の急性呼吸不全及び重度の右下葉肺炎を発現した。

被験者の臨床検査結果は以下のとおりであった。PLT（2014 年 3 月 21 日：165000 cells/mm^3）（正常範囲 150000～400000）、肺 CT 検査（2014 年 3 月 21 日：右肺疾患 N/A）（正常範囲 n/a～n/a）、クレアチニン（2014 年 3 月 21 日：0.82 mg/dL）（正常範囲 0.70～1.30）、尿素（2014 年 3 月 21 日：33.6 mg/dL）（正常範囲 10.00～50.00）、トリグリセリド（2014 年 3 月 21 日：177 mg/dL）（正常範囲 0.00～150.00）、コレステロール（2014 年 3 月 21 日：187 mg/dL）（正常範囲 0～200）、GGT（2014 年 3 月 21 日：40 U/L）（正常範囲 0.00～50.00）、AST/TGO（2014 年 3 月 21 日：68 U/L）（正常範囲 2.00～40.00）、ALT/TGP（2014 年 3 月 21 日：50 U/L）（正常範囲 2.00～40.00）、NEU%（2014 年 3 月 21 日：73.10%）（正常範囲 43.00～76.00）、WBC（2014 年 3 月 21 日：7200 cells/mm^3）（正常範囲 4000～10000）、ESR（2014 年 3 月 21 日：63 mm/hr）（正常範囲 5.00～15.00）、尿検査（2014 年 3 月 21 日：顕微鏡的血尿－10 Ery/UL、アルブミン 30 mg/dL、uro 1 mg/dL、pH 6、SG 1020）（正常範囲 N/A～N/A）、CXR（2014 年 3 月 21 日：右肺疾患 N/A）（正常範囲 n/a～n/a）、HGB（2014 年 3 月 21 日：13.84 G/DL）（正常範囲 11.5～17.0）。
被験者は 2013 年 10 月 22 日に無作為割付けされ、同日に治験薬の投与が開始された。
被験者の経過は 2014 年 3 月 14 日まで良好であったが、同日に軽度の COPD 増悪を発現した。被験者は、かかりつけ医に投薬は不要でお茶や休息を取り、寒さを避けるだけでよいと思うと述べた。被験者の病状は不良で、咳嗽や喀痰産生が次第に増加し、息切れの頻発及び胸痛を示した。こうした理由から被験者は 2014 年 3 月 20 日に治験実施医療機関を直接訪問した。

治験責任医師による診察では、被験者は 38°C の熱があり、皮膚及び四肢のチアノーゼ、呼吸困難、RR=18 回/分、血の混じった喀痰、「息を吸い込む際の胸のつかえ」を伴う呼吸運動の低下、聴診では両側肺底部に肺胞音のない喘鳴及びラ音が認められ、下肢には浮腫なし、心音聴取困難、頻脈 100 回/分、血圧正常であった。

この症状から治験責任医師は重度の COPD 増悪と診断し、被験者は病院の内科に入院した（2014 年 3 月 20 日）。被験者は右下葉肺炎による急性呼吸不全及び重度の COPD 増悪と診

断された。緊急処置、CS 及び AB 後の経過は良好であった。被験者は 2014 年 3 月 25 日に良好な状態で退院した。担当医師は治験薬の投与を 2014 年 3 月 21 日から 2014 年 3 月 25 日まで停止することを決定した。被験者は、CS は使用せず、経口 AB を用いて自宅で治療を継続する予定である。

COPD 増悪の治療には cefort、デキサメタゾン、酸素、シプロフロキサシン、ヒドロコルチゾン、ブロムヘキシン、eurespal、Miofilin、Miofilin が使用された。
急性呼吸不全の治療には cefort、塩化ナトリウム溶液 0.9%、デキサメタゾン、酸素、Miofilin が使用された
右下葉肺炎は cefort、酸素、シプロフロキサシン、シプロフロキサシンで治療された。

本事象により 2014 年 3 月 21 日に治験薬の投与が中止された。現在のところ、治験薬の再投与による有害事象の再発の有無は不明である。

COPD 増悪は 2014 年 3 月 25 日に回復／消失した。本事象の重篤性基準は「生命を脅かすもの」及び「入院を要するもの」であった。治験責任医師は COPD 増悪と治験薬との因果関係を関連ありと評価した。
治験責任医師は COPD 増悪と治験実施手順との因果関係を関連なしと評価した。
急性呼吸不全は 2014 年 3 月 21 日に回復消失した。本事象の重篤性基準は「生命を脅かすもの」及び「入院を要するもの」であった。治験責任医師は急性呼吸不全と治験薬との因果関係を関連ありと評価した。
治験責任医師は急性呼吸不全と治験実施手順との因果関係を関連なしと評価した。
右下葉肺炎の転帰は軽快であった。本事象の重篤性基準は「生命を脅かすもの」及び「入院を要するもの」であった。治験責任医師は右下葉肺炎と治験薬との因果関係を関連ありと評価した。
治験責任医師は右下葉肺炎と治験実施手順との因果関係を関連なしと評価した。

治験責任医師は 2014 年 3 月 26 日に COPD 増悪と治験薬との因果関係を関連ありに更新した。

2014 年 3 月 27 日に入手した追加情報：
被験者の病歴は以下のとおりであった。喫煙（1967 年～継続）、COPD（2011 年～継続）、肺炎（2014 年 3 月 20 日～不明）、喫煙（1967 年～2014 年 3 月 20 日）、喫煙（1931 年～不明）。
治験薬は 2014 年 3 月 25 日に投与が再開された。
治験責任医師は重篤な有害事象と治験薬との因果関係がある可能性があると考えている。
治験責任医師は、次回の来院予定日（2014 年 4 月 19 日）又はイースター後の 2014 年 4 月 26 日に被験者が来院する際に被験者の状態を再検討する予定である。

治験責任医師は、報告された症状はすべて報告された事象の症状であることを確認している。被験者は 2011 年以来脂質異常症及び二次性脂肪肝、また、2012 年以来肺性心と診断されている。AST/ALT とトリグリセリドがわずかに高いのはこの脂肪症、また、肺性心から派生した脂肪肝のためである。ESR 上昇は肺炎によるものである。既に全臨床検査値の正常範囲を CRF に記載した。

- ESR=5～15 mm/h
- AST=2～40 U/L
- ALT=2～40 U/L

治験薬との因果関係について：治験責任医師は、MP（CS）では肺炎のような呼吸器感染症が発現する可能性が高いことが知られており、IMP-プラセボ投与群の被験者が重度の増悪を発現した場合には COPD の進展は不都合であることから、治験薬と重篤な有害事象に因果関係がある可能性があると考えている。

2014 年 3 月 28 日に入手した追加情報：

被験者の病歴は以下のとおりであった。COPD（2011 年～継続）、喫煙（1967 年～2014 年 3 月 20 日）、肺性心（2011 年 7 月 1 日～継続）。

治験責任医師の診察では頚静脈うっ血及び肝臓痛が認められたが、下肢に浮腫は認められなかった。

2014 年 3 月 31 日に入手した追加情報：

被験者は 2014 年 3 月 14 日に重度の COPD 増悪を発現した。

微生物学的検査は実施されていない。

治験責任医師は、被験者が次の来院予定日（2014 年 4 月 19 日）又はイースター後の 2014 年 4 月 26 日に治験実施医療機関に来院したときに被験者の状態について再検討する予定である。その際、治験責任医師は治験薬の再投与による有害事象の再発の有無に関する記載事項を入力する予定である。

治験責任医師は、治験実施計画書に従い、重篤性基準「生命を脅かすもの」は重篤な有害事象である COPD 増悪及び肺炎には適用できないが、重篤な有害事象である呼吸不全には適用できることを確認した。

COPD 増悪の重篤基準は入院であった。

右葉肺炎の重篤性基準は「入院を要するもの」であった。

2014 年 4 月 7 日に入手した追加情報：

COPD 増悪に対する治療は cefort、デキサメタゾン、酸素、シプロフロキサシン、ヒドロコルチゾン、ブロムヘキシン、eurespal、Miofilin、Miofilin であった。

2014 年 4 月 9 日に入手した追加情報：
右下葉肺炎は 2014 年 4 月 1 日に回復した。

2014 年 4 月 29 日に入手した追加情報：
COPD 増悪、右下葉肺炎及び急性呼吸不全に関して治験薬の再投与による有害事象の再発の有無は陰性と報告された。

2014 年 10 月 17 日に入手した追加情報：
被験者は 2014 年 10 月 16 日に併用薬ジルチアゼムの服用を中止した。

2015 年 5 月 4 日に入手した追加情報：
右下葉肺炎の治療ではヒドロコルチゾン、eurespal も使用された。

2015 年 5 月 7 日に入手した追加情報：
治験実施医療機関は有害事象から COPD 増悪を削除した。

右下葉肺炎の治療ではデキサメタゾン、ブロムヘキシン、Miofilin も使用された。

2015 年 5 月 12 日に入手した追加情報：
被験者は 2014 年 3 月 14 日に右下葉肺炎を発現した。

治験依頼者の見解：
被験者はプラセボが投与されていたため、重篤な有害事象と治験薬との因果関係を関連なしと考える。

治験実施計画書 ID	113782
被験者識別コード	311965
症例 ID	B0995373B
投与群	FF
重篤な有害事象	非虚血性拡張型心筋症

被験者は 81 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 2013 年 3 月 12 日から治験薬（FF）を 1 日 1 回吸入した。

併用薬はメトプロロール、リシノプリル、プラバスタチン、クロピドグレル、エルゴカルシフェロール及び flunisolide であった。

被験者は COPD 治療のために治験薬の初回投与を受けた（日付不明）。2014 年 5 月 16 日に被験者は重度の非虚血性拡張型心筋症を発現した。被験者の臨床検査結果の報告はなかった。有害事象の発現に伴う治験薬の投与変更は行われなかった（再投与に伴う有害事象の再発の有無：該当なし）

非虚血性拡張型心筋症は 2014 年 5 月 16 日に回復／消失した。本事象の重篤性基準は「医学的に重要なもの」であった。治験責任医師は非虚血性拡張型心筋症と治験薬との因果関係を関連ありと評価した。また、非虚血性拡張型心筋症と治験実施手順との因果関係を関連なしと評価した。

2014 年 5 月 21 日に入手した追加情報：

併用薬としてアセチルサリチル酸も使用された。

2014 年 8 月 26 日に入手した追加情報：

被験者の病歴は非虚血性拡張型心筋症（2014 年 5 月 14 日～2014 年 5 月 14 日）であった。

クロピドグレルは併用薬から削除された。追加の併用薬はクロピドグレル硫酸塩、塩化カリウム、ナプロキセンナトリウム、タムスロシン及びシクロスポリンであった。

被験者は 2013 年 3 月 12 日に治験薬の初回投与を受けたことから、本事象は治験薬の初回投与から 431 日後に発現したことになる。被験者の臨床検査結果は以下のとおりであった。超音波検査（2014 年 4 月 8 日：大動脈起始部に軽度の拡張が認められた。Grade 1 拡張機能障害パターン、EF＝35～40%）。治療薬はカルベジロール及びフロセミドであった。治験薬の再投与による有害事象の再発の有無は「該当せず」であった。

2014 年 8 月 27 日に入手した追加情報：

治験責任医師の意見に従って、治験実施医療機関は拡張型心筋症の増悪は治験薬の投与中に発現した事象であると報告した。治験薬が増悪の原因と推測される合理的な可能性がある。

2014 年 8 月 28 日に入手した追加情報：

治験薬に関する処置は「該当せず」に更新された。

2014 年 9 月 16 日に入手した追加情報：

治験薬に関する処置は「投与変更なし」に更新された。治験薬の再投与による有害事象の再発の有無は「該当せず」であった。

2014 年 9 月 22 日に入手した追加情報：
被験者の病歴が以下のとおり更新された。非虚血性拡張型心筋症（2009 年～2009 年）。
本事象の発現日が 2014 年 5 月 14 日に更新された。

2015 年 4 月 6 日に入手した追加情報：
追加の併用薬はフロセミドであった。
フロセミドは治療薬とはみなされない。

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、うっ血性心筋症を現病歴として有していたことから、本症例と FF との因果関係があるとは考え難い。

治験実施計画書 ID	113782
被験者識別コード	312958
症例 ID	B0995833A
投与群	FF/VI
重篤な有害事象	左脚ブロック、敗血症、心室性頻脈、腎不全、貧血、静脈血栓症、房室ブロック

被験者は 81 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 2013 年 3 月 19 日から治験薬（FF/VI）を 1 日 1 回吸入した。

併用薬はアムロジピン、アセチルサリチル酸、ロスバスタチンカルシウム、アルプラゾラム及びインフルエンザワクチンであった。

被験者は COPD 治療のために治験薬の初回投与を受けた（日付不明）。2014 年 5 月 6 日に被験者は重度の心停止を発現した。

被験者の臨床検査結果は得られていない。

重篤な有害事象により取られた治験薬の処置は投与中止であった。

治験薬の再投与による有害事象の再発の有無に関する情報は提供されていない。

被験者が重篤な有害事象の治療のために何らかの治療を受けたかどうかついては情報がない。

心停止の転帰は未回復であった。本事象の重篤性基準は「生命を脅かすもの」、「入院を要するもの」「障害」及び「医学的に重要なもの」であった。治験責任医師は心停止と治験薬との因果関係を関連あり、また、心停止と治験実施手順との因果関係を関連なしと評価した。

2014 年 5 月 22 日に入手した追加情報：

被験者への治験薬の投与は 2013 年 3 月 19 日に開始し、2014 年 4 月 6 日に終了した。

被験者の病歴は以下のとおりであった。高血圧（2000 年～継続）、高コレステロール血症（2012 年 3 月 22 日～継続）、不安（1990 年～継続）。

その他に重要な検査（2014 年 5 月 6 日）が実施されたがその項目は特定できなかった：被験者は来院時の術前検査により心停止を起こした。CPR 処置を受け、集中治療室に入院した。実際のところ、被験者は人工呼吸器で補助され、一時的なペースメーカーが装着された。

2014 年 6 月 4 日に入手した追加情報：

治験薬の中止日が 2014 年 5 月 6 日に更新された。

被験者は心停止後、集中治療室に入院し、一時的なペースメーカーが挿入された。被験者にはステントが留置された。原因は完全房室ブロックであった。これは被験者の娘からの電話で得られた情報である。

2014 年 6 月 16 日に入手した追加情報：
聞き取りによる併用薬の名称「AAS」が「アセチルサリチル酸」に変更された。
重篤性基準「障害」は削除された。

2014 年 6 月 19 日に入手した追加情報：
治験薬概要書の参照事項により重篤な有害事象と治験薬との因果関係は関連ありと考える。
心調律の変化及び房室ブロックが注目された。
永久型ペースメーカーが挿入されたが、この操作の詳細については報告を入手できなかった。
これは被験者の娘からの電話で得られた情報である。
心停止の原因はまだ不明である。
房室ブロックは心停止より前であった。書類は入手できなかった。
被験者は引き続き入院中であった。

2014 年 6 月 23 日に入手した追加情報：
被験者はなお入院中であった。ペースメーカーの挿入に関する記録及び文書は入手できなかった。

2014 年 6 月 24 日に入手した追加情報：
被験者は来院時に術前検査のために心停止を起こした。CPR 処置を受け、ICU に入院した。実際のところ、人工呼吸器と一時的ペースメーカーが装着された。

2014 年 6 月 24 日に被験者の娘から電話があり、被験者が 2014 年 6 月 20 日に死亡したとの連絡を受けた。
死因は病院の記録の写しを入手するまでは不明とみなした。
本事象に重篤性基準として「死に至るもの」が追加された。転帰は 2014 年 6 月 20 日に死亡であった。
房室ブロックは心停止より前であり、スクリーニング来院時ではなかった。胸腺腫の手術前の検査において診断がなされた。病院の記録を待った。

2014 年 7 月 1 日に入手した追加情報：
被験者の臨床検査結果は以下のとおりであった。血漿尿素（2014 年 6 月：54 mg/dL）（正常範囲 10～40 mg/dL）、血漿クレアチニン（2014 年 6 月：2.86 mg/dL）（正常範囲 0.6～1.2 mg/dL）。
その他の重要な検査の結果は以下のとおりであった。2014 年 5 月 7 日の心電図は左脚ブロック、房室ブロックを示した。
2014 年 5 月 7 日の心ドプラ超音波検査では左室拡張、左心室機能の重度の低下、全心室壁運動低下、下大静脈拡張が認められた。

2014 年 5 月 7 日の冠動脈造影法検査では前下行動脈病変で 60%閉塞、回旋枝には重大な病変を認めず、右冠状動脈では 60%閉塞という結果であった。主治医はこの病変を重大ではないと判断した。
2014 年 5 月 8 日の血液培養検査結果：陰性
2014 年 5 月 15 日の血液培養検査結果：陰性
2014 年 5 月 26 日の血液培養検査結果：陰性
2014 年 5 月 26 日の尿培養検査結果：陰性
2014 年 5 月 26 日の気管支洗浄液培養検査結果：陰性
2014 年 5 月 26 日の胸膜穿刺の結果：浸出液
2014 年 5 月 26 日の胸部 CT 検査結果：左肺下葉混濁、胸水
2014 年 6 月 16 日の静脈超音波検査結果：陽性、両側性頚部静脈血栓症（薬剤、手順、検査、研究等を記載）

以下の事象が追加された。重度の敗血症（発現日：2014 年 5 月 8 日）、中等度の非持続性多形性心室性頻脈（発現日：2014 年 5 月 6 日）、中等度の腎不全（発現日：不明）、中等度の貧血（発現日：2014 年 5 月 10 日）、中等度の両側性頚部静脈血栓症（発現日：2014 年 6 月 16 日）。

退院時記録が得られた。2014 年 5 月 6 日、200 ジュールの電気的徐細動が実施された。人工呼吸器は 2014 年 5 月 6 日から 2014 年 5 月 21 日までと、2014 年 5 月 25 日から 2014 年 6 月 20 日まで装着された。最終的なペースメーカーは 2014 年 6 月 5 日に挿入された。
敗血症はすべての培養検査で陰性であり、不安定な血行動態を誘発したが、経験的抗生物質療法により回復した。起源はおそらく呼吸器系であろう。
貧血は 2 単位の輸血で解消した。

心停止の治療に用いた薬剤はドパミン及びβ遮断薬であった。
敗血症の治療に用いた薬剤はピペラシリン＋タゾバクタム、イミペネム、バンコマイシン、コリスチン及びニトログリセリンであった。
非持続性多形性心室性頻脈の治療に用いた薬剤はアミオダロンであった。

重篤な有害事象である敗血症、非持続性多形性心室性頻脈、腎不全、貧血及び両側性頚部静脈血栓症に対する治験薬の処置は「該当せず」と報告された。

敗血症は 2014 年 6 月 8 日に回復した。本事象の重篤性基準は「入院を要するもの」であり、治験責任医師は敗血症については治験薬及び治験実施手順との因果関係を関連なしと評価した。
非持続性多形性心室性頻脈は 2014 年 5 月 9 日に回復した。本事象の重篤性基準は「入院を要するもの」であり、治験責任医師は非持続性多形性心室性頻脈については治験薬及び治験実施手順との因果関係を関連なしと評価した。

腎不全の転帰は未回復であった。本事象の重篤性基準は「入院を要するもの」であり、治験責任医師は腎不全については治験薬及び治験実施手順との因果関係を関連なしと評価した。

貧血は 2014 年 5 月 10 日に回復した。本事象の重篤性基準は「入院を要するもの」であり、治験責任医師は貧血については治験薬及び治験実施手順との因果関係を関連なしと評価した。

両側性頚部静脈血栓症の転帰は未回復であった。本事象の重篤性基準は「入院を要するもの」であり、治験責任医師は両側性頚部静脈血栓症については治験薬及び治験実施手順との因果関係を関連なしと評価した。

2014 年 7 月 3 日に入手した追加情報：
再投与の結果は「該当せず」であった。
臨床検査結果の報告はなかった。
本情報はヘマトクリット低下の経緯に言及、消化管出血は認められなかった。
臨床記録には日付の記載なし、「腎機能悪化」のみ記載。
臨床検査は実施された最後の検査であった。

2014 年 7 月 4 日に入手した追加情報：
医療記録では障害の起きた静脈が明記されていない。治療への言及なし。

2014 年 7 月 10 日に入手した追加情報：
重篤な有害事象である心停止は左脚ブロック＋房室ブロックに変更された。
左脚ブロック＋房室ブロックは心停止の原因であるとみなされた。
有害事象発現に伴う治験薬の処置は投与中止に更新された。

2014 年 7 月 14 日に入手した追加情報：
敗血症の回復日が 2014 年 6 月 7 日に更新された。
非持続性多形性心室性頻脈の回復日が 2014 年 5 月 6 日に更新された。
心室性頻脈の治療にはβ遮断薬が使用された。

2014 年 9 月 11 日に入手した追加情報：
骨髄生検で胸腺腫と診断された。外科的処置が必要であり、重篤な有害事象とはみなされなかった（有害事象として報告）。
証明書に記録された死因は一次性ペースメーカー故障であった。

2014 年 9 月 19 日に入手した追加情報：
病院の記録に追加情報はなかった。被験者は初めのうちは回復していた。病院の記録には ECG の経過は記入されていなかった。病院の医師との連絡は予定されなかった。追加情報は得られなかった。

2014 年 9 月 22 日に入手した追加情報：
病院の医師は ICU 入院中に肺炎の診断を検討しなかった。

2014 年 10 月 20 日に入手した追加情報：

重篤な有害事象の用語「左脚ブロック及び房室ブロック」は「左脚ブロック」に更新された。

腎不全の発現日が 2014 年 5 月 15 日と報告された。

有害事象として房室ブロックが追加された。被験者は 2014 年 5 月 6 日に重度の房室ブロックを発現した。房室ブロックの転帰は 2014 年 6 月 20 日に死亡であった。本事象の重篤性基準は「生命を脅かすもの」、「入院を要するもの」及び「医学的に重要なもの」であった。治験責任医師は房室ブロックと治験薬との因果関係を関連あり、治験実施手順との因果関係を関連なしと評価した。

2015 年 1 月 26 日に入手した追加情報：

非持続性多形性心室性頻脈は 2014 年 5 月 9 日に発現し、同日中に回復した。

敗血症では培養検査はすべて陰性で、不安定な血行動態が起こり、経験的抗生物質療法により回復した。起源はおそらく呼吸器系であろう。

2014 年 5 月 8 日、2014 年 5 月 15 日及び 2014 年 5 月 26 日に血液培養検査、2014 年 5 月 26 日に気管支洗浄液培養検査が実施された。培養検査はいずれも陰性であった。

2014 年 5 月 26 日、胸腔穿刺が実施され、結果は複雑浸出物であった。2014 年 5 月 26 日、胸部 CT 検査が実施され、左下葉肺胞の混濁が認められた。

2014 年 6 月 16 日、ドプラ超音波検査が実施され、両側性頚部静脈血栓症が認められた。臨床記録では障害の起きた静脈は明記されなかった。

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、高血圧及び冠動脈疾患を現病歴として有していたことから、本症例の左脚ブロック及び房室ブロックの事象と FF/VI との因果関係があるとは考え難い。その他の事象は、治験責任医師により治験薬との因果関係を関連なしと判断され、GSK は治験責任医師の評価に同意する。

治験実施計画書 ID	113782
被験者識別コード	304066
症例 ID	B0999152A
投与群	FF
重篤な有害事象	急性心不全、上室性不整脈

被験者は 52 歳男性で、COPD 治療のため本治験に組み入れられた。被験者は 2012 年 2 月 2 日から治験薬（FF）を 1 日 1 回吸入した。

被験者の病歴は以下のとおりであった。COPD（2010 年 2 月 14 日～継続）、狭心症（2011 年 1 月～継続）、高血圧性心筋症（2011 年 1 月～継続）、不安障害（2013 年 5 月 8 日～継続）。

併用薬はジルチアゼム、トラゾドン塩酸塩、フロセミド、glyceryl trinitrate、インダパミド＋ペリンドプリルアルギニン、fenspiride hydrochloride、erdosteine、アモキシリンナトリウム＋クラブラン酸カリウム及びアセチルサリチル酸であった。

被験者は 2012 年 2 月 2 日に COPD 治療のため治験薬の初回投与を受けた。被験者は 2014 年 5 月 12 日に重度の急性心不全、重度の心房細動／/粗動を発現した。

被験者の臨床検査結果は入手できなかった。

被験者は急性心不全の治療のために nitromint、diurex 50、Fraxiparine、酸素及び Triatace、また、心房細動／/粗動の治療のために Sintrom 及び Propafenora の投与を受けた。

被験者は 2012 年 2 月 2 日に本治験で無作為割付けされ、治験薬の投与を開始した。被験者には、2014 年 5 月 11 日まで、短期間の頻脈性不整脈が数回発現したが、自然に回復するか、又はジルチアゼムとニトログリセリンの経口投与後に回復した。2014 年 5 月 12 日、新たな頻脈性不整脈が発現し、急性心不全への悪化を示した。病院の救急部門に入院し、高頻度心室頻脈を伴う心房細動／/粗動による急性心不全の治療を受けた。

2014 年 5 月 12 日の電気的徐細動後、洞調律は回復し、抗不整脈療法で維持され、心不全の徴候は消失した。経過は良好で被験者は 2014 年 5 月 16 日以降に退院した。

被験者は治験薬の投与を中止しなかった。

こうした重篤な有害事象の発現を助長したのは以下の要因であった。

－非代償性肺性心を来たす可能性のある COPD 増悪

－IMP－LABA の中身は不整脈の発現を助長する可能性があるか、又はプラセボの中身は非代償性肺性心を引き起こす可能性がある

－狭心症及び動脈性高血圧

－不安障害

有害事象の発現に伴う治験薬の投与変更は行われなかった（再投与に伴う有害事象の再発の有無：該当なし）。

急性心不全は2014年5月16日に回復した。本事象の重篤性基準は「生命を脅かすもの」及び「入院を要するもの」であった。治験責任医師は急性心不全と治験実施手順との因果関係を関連なしと評価した。
2014年5月30日、治験責任医師は急性心不全と治験薬との因果関係を関連ありと評価した。

心房細動／/粗動は2014年5月12日に回復した。本事象の重篤性基準は「入院を要するもの」であった。治験責任医師は心房細動／/粗動と治験実施手順との因果関係を関連なしと評価した。
2014年5月30日、治験責任医師は心房細動／/粗動と治験薬との因果関係を関連ありと評価した。

2014年6月3日に入手した追加情報：
被験者の臨床検査結果は以下のとおりであった。心電図（2014年5月12日：左室肥大、軽度の心拡大、EF 50%、虚脱なしでIVC 21 mm）（正常範囲 ～ ）、心電図（2014年5月12日：心房粗動 2/1、120 bpm N/A）（正常範囲 N/A～N/A）、コレステロール（2014年5月13日：250 mg/dL）（正常範囲 0～200）、LDL－コレステロール（2014年5月13日：133 mg/dL）（正常範囲 0～100）、AST/TGO（2014年5月13日：48 U/L）（正常範囲 2～40）、ALT/TGP（2014年5月13日：53 U/L）（正常範囲 2～40）、トリグリセリド（2014年5月13日：307 mg/dL）（正常範囲 0～150）、Na（2014年5月13日：136 mmol/L）（正常範囲 136～144）、K（2014年5月13日：4.2 mmol/L）（正常範囲 3.6～5.1）、尿素（2014年5月13日：22.2 mg/dL）（正常範囲 10～50）、クレアチニン（2014年5月13日：0.71 mg/dL）（正常範囲 0.7～1.3）、クロール（2014年5月13日：95 mEq/L）（正常範囲 98～107）、WBC（2014年5月13日：7330 cells/mm^3）（正常範囲 4000～10000）、HGB（2014年5月13日：15.39 G/DL）（正常範囲 11.5～17）、FT4（2014年5月13日：1.96 ng/mL）（正常範囲 0.80～2.00）、TSH（2014年5月13日：2.63 miu/mL）（正常範囲 0.30～5.00）、ブドウ糖（2014年5月13日：123 mg/mL）（正常範囲 74～106）、PLT（2014年5月13日：184000 cells/mm^3）（正常範囲 150000～400000）、CXR（2014年5月13日：左肋骨横隔洞不明瞭－心臓正常）（正常範囲 N/A～N/A）。

治験責任医師はどちらの事象についても治験薬は主因ではないが要因として因果関係がある可能性があると判断している。被験者は、特に、β刺激薬（LABA、SABA）の投与、COPD増悪、発熱、管理不良の心疾患などの他の因子が関連する場合には、それ自体で重篤な有害事象に至るおそれのある冠動脈疾患を有していた。そのため、治験責任医師は、抗不整脈薬、抗凝固薬及び抗虚血薬で心疾患を適切に治療することにより、治験薬の催不整脈作用を最小化して被験者が治験薬の使用を継続できる（最も可能性が高いと思われる）よう希望している。被験者が新たに心不全を発現した場合には、治験責任医師は治験薬をプラセボの可能性があると考え、治験薬の投与が中止されるかもしれない。

2014 年 9 月 25 日に入手した追加情報：
急性心不全は 2014 年 5 月 13 日に回復した。

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、狭心症及び高血圧性心筋症を現病歴として有していたことから、本症例と FF との因果関係があるとは考え難い。

治験実施計画書 ID	113782
被験者識別コード	313893
症例 ID	B1016717A
投与群	FF/VI
重篤な有害事象	心房細動

被験者は 68 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 2013 年 4 月 24 日から治験薬（FF/VI）を 1 日 1 回吸入した。

併用薬はペリンドプリル及びロスバスタチンであった。被験者は 2014 年 7 月 21 日に COPD の治療のため治験薬の初回投与を受けた。2014 年 7 月 21 日、治験薬投与開始日の翌日、被験者は中等度の心房細動を発現した。被験者の臨床検査結果は以下のとおりであった。心電図（2014 年 7 月 21 日：心房細動）（正常範囲：洞調律）。被験者は動悸を訴え、心電図は高心拍数（約 130）の心房細動を示した。詳細な検査と治療のために入院した。重篤な有害事象に関する治療は実施されなかった。有害事象の発現に伴う治験薬の投与変更は行われなかった（再投与に伴う有害事象の再発の有無：該当なし）。本事象の心房細動の転帰は未回復であった。本事象の重篤性基準は「入院を要するもの」であった。治験責任医師は心房細動と治験薬との因果関係を関連ありと評価した。治験実施手順との因果関係は関連なしと評価した。

2014 年 7 月 28 日に入手した追加情報：併用薬にはメトプロロール、分画ヘパリン＋カルシウム塩、アセチルサリチル酸も使用された。被験者の臨床検査結果には以下の項目も含まれた。CKMB（2014 年 7 月 23 日：1.0 ng/mL 未満）（正常範囲 0～4.3）、TNI（2014 年 7 月 23 日：0.05 ng/mL 未満）（正常範囲 0～0.4）、心電図（2014 年 7 月 24 日）（正常範囲：洞調律）。その他の重要な検査の結果は以下のとおりであった。2014 年 7 月 21 日の心電図：心エコー検査（sinusal rhythmechocardiography）（正常範囲 NA）、2014 年 7 月 23 日：過去の心エコー検査結果と同様（軽度の僧帽弁不全を伴う僧帽弁前尖の軽度の石灰化）。

2014 年 7 月 30 日に入手した追加情報：被験者の病歴は高コレステロール血症（2013 年～継続）であった。併用薬からメトプロロール、分画ヘパリン＋カルシウム塩、アセチルサリチル酸が削除された。ペリンドプリルの最終投与日は 2014 年 7 月 21 日であった。治験薬投与は 2013 年 4 月 24 日に開始した。本事象は 2014 年 7 月 24 日に回復した。重篤な有害事象に治療にはメトプロロール、分画ヘパリン＋カルシウム塩、アセチルサリチル酸が使用された。被験者は 2014 年 7 月 21 日に入院し、2014 年 7 月 28 日に退院した。被験者の心房細動は 2014 年 7 月 21 日（ECG に記録された。重篤な有害事象－関連する診断結果 2.1 を参照のこと）から正常洞調律に回復した 2014 年 7 月 24 日まで続いた（EKG にも記録された。）。

2014 年 8 月 3 日に入手した追加情報：被験者の病歴は以下のとおりであった。高コレステロール血症（2011 年～継続）、気管支肺症（2013 年 3 月～継続）。心房細動は、吸入投与を含めて、サルメテロール、ビランテロール、フルチカゾン療法では既知の副作用である。例えば、文献では、フルチカゾンプロピオン酸エステルを吸入投与したとき心房細動が発現した 15 歳の男児の症例が報告されている（Oteri A et al., A Case of Atrial Fibrillation Induced by Inhaled Fluticasone Propionate. Pediarics. 2010 Nov; 126(5): e 1237-41）。

2014 年 9 月 10 日に入手した追加情報：併用薬メトプロロールの最終投与日は 2014 年 7 月 21 日であった。被験者は 2014 年 7 月 24 日に洞調律に入ったが経過観察のため入院を続け、2014 年 7 月 28 日に退院した。

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 を現病歴として有しており、また不整脈の発現と関連があると知られている併用薬（ペリンドプリル）の投与も受けていたため、本症例と FF/VI との因果関係があるとは考え難い

治験実施計画書 ID	113782
被験者識別コード	318609
症例 ID	B1017569A
投与群	VI
重篤な有害事象	高血圧

被験者は 78 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 2013 年 10 月 22 日から治験薬（VI）を吸入した。

病歴には高血圧（2014 年 7 月 13 日～継続）が含まれた。

併用薬にはサルブタモール硫酸塩が含まれた。

2013 年 10 月 22 日に被験者は COPD のために治験薬の初回投与を受けた。2014 年 7 月 13 日（治験薬投与開始 265 日後）に被験者は重度の高血圧を発現した。2013 年 10 月 16 日に被験者は同意文書に署名し、SUMMIT 臨床試験への参加に同意した。被験者は無作為割付された。2013 年 10 月 21 日に被験者は治験薬を初めて使用した。2014 年 4 月 23 日に被験者は治験薬を処方された。被験者の家族と連絡を取った後で、治験責任医師は、被験者が 2014 年 7 月 13 日から病院で治療を受け、2014 年 7 月 17 日に死亡したという情報を入手した。治験責任医師は入院記録及び退院記録を入手した。それらの記録から、2014 年 7 月 13 日の入院時に被験者は高血圧を発現していたことが明らかにされた。身体所見は、体温が 36.2℃、脈拍数が 78 拍/分、呼吸数が 20 回/分、血圧が 132/80 mmHg であった。関連する検査結果は以下のとおりであった。心臓カラードプラ超音波検査により右房及び左房の拡張が認められた。僧帽弁逸脱及び軽度から中等度の逆流が認められた。三尖弁の軽度から中等度の逆流が認められ、軽度の肺高血圧症が示唆された。大動脈弁が一部石灰化していた。右腎嚢胞が認められた。頚動脈カラードプラ超音波検査により両側総頚動脈内膜の肥厚及び両側のプラークが認められた。右内頚動脈のアテローム性プラークが認められた。鎖骨下動脈の起始部のプラークが認められた。胸部 CT 検査により気腫及び両肺の肺大気胞の形成が認められた。両肺に結核が認められた。右肺に炎症性結節が認められた。両肺の拡張及び軽度の感染が認められた。2014 年 7 月 13 日の電解質検査の結果は、ナトリウム 118.30/L、クロール 84.3/L、カリウム 3.80/L であった。電解質の再検査の結果は、カリウム 3.40/L、ナトリウム 122.40/L、クロール 81.9/L であった。2014 年 7 月 13 日の通常の尿検査の結果は、潜血陽性、B 型脳性ナトリウム利尿ペプチド 302.76 pg/ml であった。2014 年 7 月 13 日の肝機能検査の結果は、総ビリルビン 40.19/L、直接ビリルビン 23.17/L であった。2014 年 7 月 16 日の通常の血液検査の結果は、好中球の割合が 76.7%であった。2014 年 7 月 17 日の PCT 検査の結果は 5.68 ng/ml であった。2014 年 7 月 17 日の血液ガス分析の結果は、TCO2 が 22.6/L、PH が 7.47、PCO2 が 30.3 mmHg、PO2 が 55 mmHg、重炭酸塩が 21.7 L、SpO2 が 91%であった。入院後に取られた処置は、感染治療、抗凝固、脂質、利尿であった。2014 年 7 月 16 日の 23 時 30 分に発熱が発現した。体温は 38.5℃で動悸を伴い、血圧は 176/120 mmHg、心拍数は 126 拍/分であった。冷却、血圧及び心拍数の管理などの治療が行われた。2014 年 7 月

17 日の 1 時 14 分に約 40℃の高熱が突然発現し、血圧は 120/68 mmHg、心拍数は 136 拍/分で、肺の感染症が認められた。清拭のためのアルコール、デキサメタゾン及びその他の対症療法薬が投与された。2 時 15 分に酸素吸入及びドーパミンの点滴静注が行われた。2 時 40 分に体温が 38℃に低下した。血圧は 110/50 mmHg、心拍数は 132 拍/分、SpO2 は 94%であった。8 時 5 分に呼吸停止が発現し、血圧は 50/20 mmHg、心拍数は 50 拍/分、血中酸素飽和度は 37%であった。速やかに酸素吸入が行われ、痰吸引、nikethamide、los behring、alamine 及びアドレナリンの静脈内投与が行われたが、血中酸素飽和度を維持できず、20%で変動していた。8 時 17 分に心電図により心室細動が認められ、除細動が 1 度使用された。心電図により心臓の心室補充調律が示唆され、心拍数は 20 拍/分、血圧は 20/10 mmHg であった。処置として痰吸引、心肺蘇生が再度実施され、心臓マッサージが継続された。同時に、炭酸水素ナトリウム 125 ml の点滴静注が行われた。被験者は依然として意識を消失しており、瞳孔が散大していた。家族が理解を示したため、被験者は退院した。病院の診断は肺感染症、COPD 増悪、高血圧（クラス 2）、高血圧性心疾患、僧帽弁不全（中等度）、心房細動、心機能低下（クラス 2）、頚動脈アテローム硬化症、肺気腫、慢性脳梗塞、腎嚢胞であった。2014 年 7 月 22 日に治験責任医師は被験者の家族と連絡をとり、被験者が退院日に死亡したことを家族から確認した。剖検は実施されなかった。治験薬は合計で 8 回分が残されていた。被験者の家族は実施医療機関への治験薬の返却を拒否した。治験薬の処方日から入院日までの日数は 82 日であった。入院期間中に被験者が治験薬を使用していたかどうかを示すデータは得られなかった。現時点で得られている臨床データにより、被験者は、心血管事象の発現確率を上昇させる LABA を長期間使用していたことが示された。治験薬が LABA であった可能性がある一方で、治験責任医師は、重篤な有害事象は治験薬の使用と関連性がある可能性があるとみなした。当該事象による治験薬に対する処置は投与中止であった。治験薬の再投与による再発の有無は該当なしであった。2014 年 7 月 17 日の高血圧の転帰は死亡であった。

当該事象の重篤性基準は、「死亡に至るもの」、「生命を脅かすもの」、「入院を要するもの」及び「医学的に重要な状態」であった。医師は、高血圧と治験薬との因果関係を関連あり、治験実施手順との因果関係を関連性なしと評価した。

2014 年 8 月 5 日に入手した追加情報：

関連する疾患は有していなかった。治験責任医師は、治験薬の初回投与日が 2013 年 10 月 22 日であったことを確認した。2010 年に被験者は降圧のためにアムロジピンベシル酸塩錠及びニトレンジピン錠を服用した。2014 年 7 月 4 日に被験者は感冒、胸部の息苦しさ、咳嗽、動悸を発現し、活動耐性の低下を徐々に感じていた。夜間に、被験者は身体を支えるために枕を必要とし、ときには起座位を保持する必要があった。死亡診断書を入手できず、そのために直接の死因を確認できないこと、及び被験者が結核に罹患していたがどうかを示すデータがないことを治験責任医師は確認した。また、治験責任医師は、入院期間中に被験者が治験薬を使用していたかどうかを示すデータがないことを明確にした。そのため、治験薬の最終投与日は記入されていない。治験責任医師は、心臓カラードプラ超音波、頚動脈カラ

ードプラ超音波及び胸部 CT が入院後に実施されたが、具体的なデータは得られなかったと述べた。

2014 年 8 月 12 日に入手した追加情報：

高血圧の既往歴の発現日が 2010 年に更新された。追加の病歴には咳嗽（2010 年～継続）、胸部の息苦しさ（2010 年～継続）、動悸（2014 年 7 月 4 日～継続）、呼吸不全（2014 年 7 月 13 日～継続）、慢性閉塞性肺疾患の増悪（2014 年 7 月 13 日～継続）、肺感染症（2014 年 7 月 13 日～継続）、僧帽弁不全（中等度）（2013 年 7 月 27 日～継続）、高血圧性心疾患（2014 年 7 月 13 日～継続）、心房細動（2014 年 7 月 13 日～継続）、心機能低下（クラス 2）（2014 年 7 月 13 日～継続）、頚動脈アテローム硬化症（2013 年 7 月 27 日～継続）、肺気腫（2014 年 7 月 13 日～継続）、脳梗塞の後遺症及び腎嚢胞（2014 年 7 月 13 日～継続）が含まれた。事象名が高血圧（クラス 2）に更新された。発現日が 2014 年 7 月 4 日に更新された。治験責任医師は併用薬名しか把握しておらず、用量及びその他の情報を把握していなかったため、有害事象と併用薬の関連性を確認できなかった。当該事象の重篤性基準から「医学的に重要な状態」が削除された。

2014 年 8 月 14 日に入手した追加情報：

病歴から動悸（2014 年 7 月 4 日～継続）、呼吸不全（2014 年 7 月 13 日～継続）、慢性閉塞性肺疾患の増悪（2014 年 7 月 13 日～継続）、肺感染症（2014 年 7 月 13 日～継続）、僧帽弁不全（中等度）（2013 年 7 月 27 日～継続）、高血圧性心疾患（2014 年 7 月 13 日～継続）、心房細動（2014 年 7 月 13 日～継続）、心機能低下（クラス 2）（2014 年 7 月 13 日～継続）、頚動脈アテローム硬化症（2013 年 7 月 27 日～継続）、肺気腫（2014 年 7 月 13 日～継続）及び腎嚢胞（2014 年 7 月 13 日～継続）が削除された。脳梗塞の発現日は不明であった。治験責任医師は、2014 年 7 月 13 日の入院時に被験者の血圧は不安定であり、被験者は高血圧（クラス 2）のために入院したことを確認した。治験責任医師は、被験者の死因は高血圧であると考えており、他の診断は重篤ではない有害事象として記録された。

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高血圧に罹患していた。したがって、本症例と治験薬との因果関係があるとは考え難い。

治験実施計画書 ID	113782
被験者識別コード	315633
症例 ID	B1029247A
投与群	プラセボ
重篤な有害事象	左室不全、心筋虚血

被験者は 61 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 6 月 28 日から治験薬（プラセボ）を吸入した。

併用薬にはイプラトロピウム臭化物、アセチルサリチル酸及びアムロジピンが含まれた。

被験者は COPD のために治験薬の初回投与を受けた（日付不明）。2014 年 8 月 28 日の治験薬投与後に、被験者は重度の息切れを発現した。有害事象発現に伴う治験薬投与の変更は行われなかった。

被験者の臨床検査結果及び治療薬は報告されなかった。

息切れの転帰は軽快であった。

当該事象の重篤性基準は「入院を要するもの」であり、医師は、息切れと治験薬及び治験実施手順との因果関係を関連なしと評価した。

2014 年 9 月 5 日に入手した追加情報：
病歴には「高血圧、COPD 及び虚血関連左室不全合併」（2014 年 8 月 28 日～2014 年 8 月 29 日）が含まれた。

2014 年 8 月 28 日に、被験者は重度の息切れを訴え、同僚により職場から病院に搬送されたと報告された。治験コーディネーターが被験者の息子から電話連絡を受け、入院時の状況及び被験者が午前 9 時に入院したことを知らされた。連絡を受けた治験分担医師は被験者の近親者に電話連絡をし、被験者は病院の方針に従って一連の治療を受け、退院後に関連するすべての記録を持って実施医療機関に来院するよう提案した。報告された重度の息切れの事象は高血圧、COPD 及び虚血関連左室不全合併に変更された。

同日の被験者の臨床検査結果は、全血球算定でヘモグロビン（Hb）値が 11.8、血糖値（R）が 134、尿素値が 28、電解質値が 137［ナトリウム（Na）］及び 3.8［カリウム（K+）］、国際標準比（INR）によるプロトロンビン時間（PT）が 13.6/12.3、ヒト免疫不全ウイルス（HIV）検査結果が陰性、トロポニン T 検査結果が陰性、心電図（ECG）結果で左脚ブロック（LBBB）が認められ、白血球（WBC）数が 12800、クレアチニン値が 0.8、血小板（PLT）数が 308000、血中塩化物（Cl）が 97、B 型肝炎ウイルス表面抗原（HBsAg）検査結果が陰性、C 型肝炎ウイルス（HCV）検査結果が陰性、胸部 X 線（CXR）検査で肺浮腫が認められ、INR 値が 1.12 であった。さらに、二次元心エコー（2D Echo）検査が実施さ

れ、LBBB によるものを疑われる平坦な中隔運動異常を伴う正常なサイン腔像が認められた。加えて、被験者の左室（LV）及び右室（RV）機能は正常であり、左室駆出率（LVEF）は60%であった。

2014 年 9 月 4 日に被験者は実施医療機関に来院し、退院時の概要から、心臓専門医の治療の下で 1 日間入院していたことが明らかにされた。心臓専門医は冠動脈血管造影（CAG）を推奨したが、被験者は検査を受ける意思を示さず、要求に応じた医学的助言に反して退院した。被験者は、治療を受けた後で状態が改善したが、2014 年 8 月 29 日の時点で症状が安定し、息切れを感じなかったために病院に滞在していたくなかったと報告した。

実施医療機関での治験責任医師の検査により、被験者のバイタルサインは安定しており、呼吸困難の徴候は認められないことが示された。

治験責任医師は、息切れと治験薬との因果関係を関連ありと評価した。

2014 年 9 月 8 日に入手した追加情報：
2014 年 6 月 28 日に被験者は治験薬の初回投与を受けた。
2014 年 8 月 28 日から 2014 年 8 月 29 日まで被験者が入院していたことが再確認された。

2014 年 9 月 10 日に収集した症例報告：
治験責任医師は、高血圧、COPD 及び虚血関連左室不全合併と治験薬との因果関係を関連ありと評価した。

2014 年 12 月 4 日に入手した追加情報：
20146 月 28 日に被験者は治験薬の初回投与を受けた。
2014 年 9 月 25 日に、高血圧、COPD 及び虚血関連左室不全合併が回復した。

2014 年 12 月 23 日に入手した追加情報：
2014 年 8 月 28 日の被験者の入院時の血圧は治療医から報告されなかった。
2014 年 8 月 29 日の被験者の退院時の血圧は 200/100 mmHg で脈拍数は 40/分であった。
β 作動薬の長期使用は心臓の副作用と関連していることが知られているため、治験責任医師は、当該事象と治験薬との因果関係を関連ありと報告した。治験責任医師の判断の根拠は、被験者が長時間作用型 β 作動薬（LABA）、吸入コルチコステロイド（ICS）又はプラセボのいずれかに無作為割付されていたであろうということであった。被験者が気管支拡張剤を使用していなかった場合、すべての群で、治験薬（IMP）の直接吸引又は短時間作用型 β 作動薬（SABA：サルブタモール）の使用回数増加のいずれかで β 作動薬が使用された。

2015 年 1 月 2 日に入手した追加情報：
被験者の病歴が COPD、高血圧及び心筋梗塞であったことが報告された。

2015 年 1 月 19 日に入手した追加情報：
高血圧、COPD 及び虚血関連左室不全合併の転帰は軽快であった。

2015 年 1 月 21 日に入手した追加情報：
被験者の治療薬にはクロピドグレル、トラセミド、ramipril、doxofylline、pantoprazole 及びサルメテロール＋フルチカゾン吸入剤が含まれた。

2015 年 2 月 10 日に入手した追加情報：
被験者の治療薬にはアセチルサリチル酸、アトルバスタチン、スピロノラクトン 50 mg、アモキシシリン、クラブラン酸、アジスロマイシン及び一硝酸イソソルビドが含まれた。

2015 年 2 月 11 日に入手した追加情報：
2014 年 8 月 28 日に被験者は「虚血関連左室不全」を発現した。
2014 年 12 月 23 日の虚血関連左室不全の転帰は回復であった。

2015 年 5 月 19 日に入手した追加情報：
2014 年 8 月 28 日に被験者は左室不全及び心虚血を発現した。
医師は、心虚血と治験薬との因果関係を関連ありと評価した。

治験依頼者の見解：
被験者はプラセボが投与されていたため、重篤な有害事象と治験薬との因果関係を関連なしと考える。

治験実施計画書 ID	113782
被験者識別コード	315633
症例 ID	B1029247B
投与群	プラセボ
重篤な有害事象	急性肺水腫

被験者は 61 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 2013 年 6 月 28 日から治験薬（プラセボ）を吸入した。

併用薬にはアセチルサリチル酸、クロピドグレル、アトルバスタチン、トラセミド、スピロノラクトン、ラミプリル、doxofylline、イプラトロピウム臭化物、pantoprazole、フルチカゾンプロピオン酸エステル＋サルメテロールキシナホ酸塩、アモキシシリン、クラブラン酸、アジスロマイシン、一硝酸イソソルビド及びアムロジピンが含まれた。

被験者は COPD のために治験薬の初回投与を受けた（日付不明）。

2014 年 9 月 16 日の治験薬投与後に、被験者は重度の胸痛を発現した。有害事象の発現による治験薬投与の変更は行われなかった。

被験者の臨床検査結果及び治療薬は報告されなかった。

報告の時点で、胸痛の転帰は軽快であった。

当該事象の重篤性基準は「入院を要するもの」であった。治験責任医師は、胸痛と治験薬及び治験実施手順との因果関係を関連なしと評価した。

2014 年 9 月 26 日に入手した追加情報：
既往歴には「COPD、高血圧、虚血性心疾患及び急性肺水腫」（2014 年 9 月 16 日～2014 年 9 月 22 日）が含まれた。
2014 年 9 月 16 日に被験者は COPD、高血圧、虚血性心疾患及び急性肺水腫を発現し、入院した。
同日に腹部及び骨盤の超音波検査（UCG）が実施されたが異常は認められなかった。胸部 X 線検査では胸水を示唆する右肋骨横隔膜角の鈍化 が特定された。
2014 年 9 月 17 日の臨床検査結果は、冠動脈血管造影で軽度の冠動脈疾患が認められ、喀痰培養検査では抗酸性菌陰性であった。

2014 年 9 月 20 日に二次元心エコー検査（2D ECHO）が実施され、軽度の僧帽弁及び三尖弁逆流を伴う左室拡張が認められ、右室収縮期圧（RVSP）は 42 mmHg であった。
治療薬にはアモキシシリン＋クラブラン酸注射剤、ヒドロコルチゾン注射剤、pantoprazole 注射剤、ラクツロース Syp.、スクラルファート Syp.、アルプラゾラム、一硝酸イソソルビド、

アセチルサリチル酸、テルミサルタン、トラセミド及びブデソニド＋ホルモテロールが含まれた。

2014 年 9 月 22 日に、被験者は著しい回復の徴候が認められた後で退院したが、完全に回復したわけではなかった。

治験責任医師の見解で、治験薬の共通の作用として心臓の合併症を引き起こしたり悪化させたりすることが知られており、ひいては肺水腫を引き起こすことが知られているため、当該事象は治験薬及び治験実施手順との因果関係を関連ありと考えられることが追加で報告された。

2014 年 11 月 7 日に入手した追加情報：

2013 年 6 月 28 日に、被験者は治験薬の初回投与を受けた。

2014 年 12 月 4 日に入手した追加情報：

2014 年 9 月 25 日に、COPD、高血圧、虚血性心疾患及び急性肺水腫は回復した。

2015 年 1 月 19 日に入手した追加情報：

COPD、高血圧、虚血性心疾患及び急性肺水腫の転帰は軽快であった。

2015 年 1 月 21 日に入手した追加情報：

2014 年 9 月 5 日に、被験者は併用薬のクロピドグレル、トラセミド、ramipril、doxyfylline、pantoprazole 及びフルチカゾンプロピオン酸エステル＋サルメテロールキシナホ酸塩の最終投与を受けた。

2015 年 2 月 10 日に入手した追加情報：

2014 年 9 月 5 日に、被験者は併用薬のアセチルサリチル酸、アトルバスタチン、スピロノラクトン及び一硝酸イソソルビドの最終投与を受けた。

2015 年 2 月 11 日に入手した追加情報：

被験者の既往歴は急性肺水腫（2014 年 9 月 16 日～2014 年 12 月 23 日）として報告された。

2014 年 9 月 16 日に、被験者は急性肺水腫を発現した。

2014 年 12 月 23 日の急性肺水腫の転帰は回復であった。

治験依頼者の見解：

被験者はプラセボが投与されていたため、重篤な有害事象と治験薬との因果関係を関連なしと考える。

治験実施計画書 ID	113782
被験者識別コード	313303
症例 ID	B1036552A
投与群	FF/VI
重篤な有害事象	声帯新生物

被験者は 75 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 2013 年 4 月 2 日から治験薬（FF/VI）を吸入した。

併用薬にはアムロジピン、ベラパミル塩酸塩、アセチルサリチル酸、アロプリノール、セフロキシムアキセチル、ワルファリン及びヒドロクロロチアジド＋ロサルタンカリウムが含まれた。

2014 年 6 月 10 に被験者は COPD のために治験薬の初回投与を受けた。2014 年 6 月 10 日（治験薬投与開始 1 日後）に被験者は重度の右声帯腫瘍を発現した。

被験者の臨床検査結果は得られなかった。

その他の関連する検査結果は、2014 年 6 月 11 日の組織学的検査で右声帯類表皮癌が認められた。

有害事象発現による治験薬投与の変更は行われなかった。

治験薬の再投与による有害事象の再発の有無は該当せずとして報告された。

当該事象の治療薬は報告されなかった。

重篤な有害事象の転帰は軽快であった（日付不明）。当該事象の重篤性基準は、「入院を要するもの」及び「医学的に重要な状態」であった。
医師は、右声帯腫瘍と治験薬との因果関係を関連あり、治験実施手順との因果関係を関連なしと評価した。

2014 年 10 月 8 日に入手した追加情報：
事象名が右声帯腫瘍に変更された。
被験者の病歴には発声障害（2014 年 1 月～2014 年 6 月 25 日）が含まれた。右声帯腫瘍（2014 年 6 月 10 日～2014 年 6 月 11 日）が既往歴から削除された。
併用薬のセフロキシムアキセチルが削除された。
治験薬の投与開始日は 2013 年 4 月 2 日と報告された。
2014 年 6 月 10 日から 2014 年 6 月 12 日までに 1 回目の入院が行われ、喉頭鏡検査が実施されたことを治験責任医師が確認した。2014 年 6 月 25 日から 2014 年 6 月 27 日までに 2 回目の入院が行われ、2014 年 6 月 26 日に右声帯の手術が実施された。手術中に麻酔薬が投与

されたが、これらの詳細は得られなかった。治験薬は吸入剤であり、声帯への影響を除外できないことから、重篤な有害事象と治験薬との因果関係を関連ありと治験責任医師は述べた。

被験者の臨床検査結果は、2014 年 6 月 25 日の INR が 0.98（単位及び正常範囲は未提示）、2014 年 6 月 25 日の P-Q Quick 検査結果が 105.8%（正常範囲は未提示）、2014 年 6 月 25 日のフィブリノーゲンが 4.05 g/l（正常範囲は未提示）であった。

その他の関連する検査結果は、2014 年 5 月 28 日の胸部 X 線検査で正常な結果が得られ、2014 年 6 月 11 日の内視鏡検査で右声帯の腫瘍が検出された。

当該事象の治療薬には Solmucol、Novalgin が含まれた。

2014 年 6 月 27 日の重篤な有害事象の転帰は回復であった。有害事象の重篤性基準から「医学的に重要な状態」は削除された。

2014 年 10 月 14 日に入手した追加情報：

治験責任医師は、2014 年 6 月 11 日の組織学的検査の結果を右声帯類表皮癌に変更した。臨床検査の正常範囲は、P-Q Quick 検査が 12～15 秒、INR が 2.0～3.0、フィブリノーゲンが 2.0～4.0 として報告された。

治験責任医師は、TU 病期としての TNM 分類を T1N0M0 と報告した。

治験依頼者の見解：

有害事象の病因を考慮すると、本症例と FF/VI との因果関係があるとは考え難い。

治験実施計画書 ID	113782
被験者識別コード	314776
症例 ID	IN2014022497
投与群	FF
重篤な有害事象	慢性気管支炎の急性増悪

被験者は 67 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 2013 年 5 月 24 日から治験薬（FF）を吸入した。

併用薬にはメトホルミン塩酸塩、エナラプリル、ニトログリセリン、アセチルサリチル酸、グリメピリド、アムロジピン、アトルバスタチン、硝酸イソソルビド、etofylline 及びグアイフェネシン＋サルブタモールが含まれた。

不明日に被験者は COPD のために治験薬の初回投与を受けた。

2014 年 10 月 20 日の治験薬投与開始後に、被験者は重度の慢性気管支炎の急性増悪を発現した。治験薬に対する処置は「該当せず」として報告された。

被験者の臨床検査結果及び治療薬は報告されなかった。

2014 年 10 月 20 日の慢性気管支炎の急性増悪の転帰は死亡であった。

当該事象の重性篤基準は「死亡に至るもの」であった。治験責任医師は、慢性気管支炎の急性増悪と治験薬との因果関係を関連あり、治験実施手順との因果関係を関連なしと評価した。

2014 年 11 月 20 日に入手した追加情報：
治験薬の投与が中止された（死亡のため）。

2014 年 12 月 5 日に入手した追加情報：
2013 年 5 月 24 日に被験者は治験薬の初回投与を受けた。
被験者の症状には重度の急性呼吸困難（2014 年 10 月 20 日）が含まれた。
被験者は病院に搬送される前に死亡したと報告された。剖検は実施されなかった。医師は、主な死因は慢性気管支炎の急性増悪であると述べた。

2015 年 1 月 5 日に入手した追加情報：
2014 年 10 月 19 日に被験者は治験薬の最終投与を受けた。2014 年 10 月 20 日に治験薬の投与が中止された（死亡のため）。
「治験薬との直接的な因果関係を立証できないが、因果関係を否定もできない。治験薬が COPD の増悪に何らかの役割を果たした現実的な可能性がある」と報告された。

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に罹患していた。したがって、本症例と治験薬（FF）との因果関係があるとは考え難い。

治験実施計画書 ID	113782
被験者識別コード	312062
症例 ID	IN2015011481
投与群	FF
重篤な有害事象	下気道感染

被験者は 75 歳インド人男性で、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 2013 年 2 月 13 日から治験薬（FF）を 1 日 1 回吸入した。

併用薬にはアムロジピン、ロサルタン、スピロノラクトン、フロセミド及びアトルバスタチンが含まれた。

不明日に被験者は COPD のために治験薬の初回投与を受けた。

2015 年 1 月 23 日の治験薬投与開始後に被験者は中等度の下気道感染を発現した。有害事象の発現による治験薬投与の変更は行われなかった。

被験者の臨床検査結果及び治療薬は報告されなかった。

2015 年 1 月 27 日の下気道感染の転帰は回復であった。

当該事象の重篤性基準は「入院を要するもの」であった。治験責任医師は、下気道感染と治験薬との因果関係を関連あり、治験実施手順との因果関係を関連なしと評価した。

2015 年 2 月 9 日に入手した追加情報：
治療薬にはセフォペラゾン、スルバクタム及びセフポドキシムが含まれた。

2015 年 2 月 11 日に入手した追加情報：
病歴には呼吸困難（2015 年 1 月 10 日～2015 年 1 月 27 日）が含まれた。
2013 年 2 月 12 日に被験者は治験薬の初回投与を受けた。
2015 年 1 月 10 日に、被験者は、僅かな喀痰及び呼吸困難を伴う咳嗽を発現したと報告された。201 年 1 月 12 日に症状が悪化し、外来診療部（OPD）に搬送された。

被験者は抗菌薬治療を受けたが、治療に対する反応が乏しく、抗菌薬治療継続中の 2015 年 1 月 18 日に OPD を再度受診した。被験者は治療に対する反応が依然として乏しく、中等度の呼吸困難を発現した。
2015 年 1 月 23 日に被験者は入院し、更なる抗菌薬治療を受けた。臨床検査が実施され、血清クレアチニン値が 1.60 mg/dl であった（正常範囲 0.2～1.2）。
2015 年 1 月 29 日に被験者は治験薬の最終投与を受けた。

2015 年 2 月 13 日に入手した追加情報：

2015 年 1 月 27 日に被験者が退院したことは過去に報告されていた。

治験薬との因果関係に関する治験責任医師の判断の根拠は、被験者はプラセボを投与されていた可能性があり、そのために吸入コルチコステロイドの有益な効果を得る機会を奪われ、吸入コルチコステロイドが処方されていればこのような重篤な有害事象は発現しなかったかかもしれないというものである。

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 に罹患していた。したがって、本症例と治験薬（FF）との因果関係があるとは考え難い。

治験実施計画書 ID	113782
被験者識別コード	315483
症例 ID	PH2015007350
投与群	FF/VI
重篤な有害事象	中咽頭カンジダ症、急性心筋梗塞、不整脈、市中感染性肺炎、院内肺炎

被験者は 66 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 2013 年 6 月 22 日から治験薬（FF/VI）を 1 日 1 回吸入した。

併用薬にはアセチルサリチル酸、テルミサルタン、アロプリノール、硫酸鉄が含まれた。

2013 年 6 月 22 日に被験者は COPD のために治験薬の初回投与を受けた。2014 年 12 月 25 日（治験薬投与開始 552 日後）に被験者は、軽度の中咽頭カンジダ症、重度の急性心筋梗塞及び重度の不整脈を発現した。

被験者の臨床検査結果は得られなかった。

中咽頭カンジダ症及び急性心筋梗塞の発現による治験薬投与の変更は行われなかった。不整脈による治験薬に対する処置は該当せずであった。

中咽頭カンジダ症及び急性心筋梗塞の転帰は未回復であった。両事象の重篤性基準は「入院を要するもの」であった。医師は、中咽頭カンジダ症及び急性心筋梗塞と治験薬及び治験実施手順との因果関係を関連なしと評価した。不整脈の転帰は 2015 年 1 月 15 日に死亡であった。当該事象の重篤性基準は「死亡に至るもの」であった。医師は、不整脈と治験薬及び治験実施手順との因果関係を関連なしと評価した。

2015 年 1 月 26 日に入手した追加情報：
追加の併用薬にはヒドロコルチゾン及び prednisone が含まれた。
被験者の病歴には高血圧、S/P 脳血管疾患、2 型糖尿病及び肺結核 IV が含まれた。

別の重篤な有害事象が追加された。被験者は、2014 年 12 月 18 日から中等度の市中肺炎の中等度リスク状態にあり、2015 年 1 月 5 日から中等度の院内肺炎、及び 2015 年 1 月 3 日から中等度の冠動脈疾患を発現した。2014 年 12 月 25 日に被験者は入院し、2015 年 1 月 15 日に退院した。入院時のバイタルサインは、血圧が 149/90 mmHG、呼吸数が 24、CR が 125、体温が 36.8、SpO2 が 98%であった。診察によって中咽頭カンジダ症が認められたが、喘鳴及び浮腫は認められなかった。治験責任医師は剖検が実施されなかったことを確認した。
治療薬にはフロセミド、ピペラシリン＋タゾバクタム、アセトアミノフェン、エノキサパリン、pantoprazole、ラクツロース、N-アセチルシステイン、シプロフロキサシン、ivabradine、メトホルミン、クロピドグレル、prednisone、セフトリアキソン、アジスロマイシン、フルコナゾール、ヒドロコルチゾン、エノキサパリン、ジゴキシン、トラマドール＋

アセトアミノフェン、アンブロキソール、セチリジン、スピロノラクトン、アルプラゾラム、dulcolax、トラネキサム、エピネフリン、MgSO4 及び NaHCO3 が含まれた。

中咽頭カンジダ症による治験薬に対する処置は、2014 年 12 月 26 日に投与中止に更新された。院内肺炎、市中肺炎の中等度リスク状態及び冠動脈疾患による治験薬投与の変更は行われなかった。

中咽頭カンジダ症の転帰は 2015 年 1 月 9 日に回復に更新された。院内肺炎、市中肺炎の中等度リスク状態及び冠動脈疾患の転帰は未回復であった。これら 3 つの事象の重篤性基準は「入院を要するもの」であった。医師は、院内肺炎、市中肺炎の中等度リスク状態及び冠動脈疾患と治験薬及び治験実施手順との因果関係を関連なしと評価した。

2015 年 2 月 2 日に入手した追加情報：

病歴が高血圧（2012 年 12 月 2 日～現在）に更新された。追加の病歴には COPD（2012 年 12 月 2 日～継続）が含まれた。

治験責任医師は、中咽頭カンジダ症、市中肺炎の中等度リスク状態及び院内肺炎の有害事象と関連する疾患は有していなかったと述べた。

新しい重篤な有害事象が追加された。2014 年 12 月 25 日に被験者は重度の COPD の急性増悪を発現した。2014 年 12 月 25 日時点での入院 12 時間前の中咽頭カンジダ症の徴候及び症状には発熱及び悪寒が含まれた。2014 年 12 月 18 日時点での入院 1 週間前の市中肺炎の中等度リスク状態の徴候及び症状には咳嗽が、2014 年 12 月 25 日時点での入院 12 時間前の徴候及び症状には発熱及び悪寒が含まれた。2014 年 12 月 25 日の追加の診察でも中咽頭部位の白色プラークが認められたが、喘鳴／断続性ラ音は認められなかった。

死亡診断書により、直接の死因は不整脈（心室細動及び心室性頻脈）であるが、先行する死因は左室機能不良であったことが明らかにされた。基礎疾患に伴う原因としては冠動脈疾患（非 ST 部分上昇型心筋梗塞）であった。

死亡に寄与したその他の重要な病態には市中感染性肺炎に加えて院内肺炎、COPD の急性増悪、中心静脈圧カテーテル挿入後の状態及び高血圧が含まれた。

被験者の臨床検査結果は、2014 年 12 月 27 日の D ダイマーが 746.61 ng/ml（正常範囲 0～500）、2014 年 12 月 27 日のトロポニン I が 2.65 μg/L（正常範囲 0～0.1）であった。

関連する検査結果は以下の通りであった。

2014 年 12 月 25 日、2014 年 12 月 27 日及び 2014 年 12 月 31 日に撮影した一連の胸部 X 線画像では併発性肺炎、右下肺野の退縮、瘢痕性無気肺を伴う肺結核及び左肺の空洞形成が認められた。

喀痰培養では培養 3 日後の増殖は認められなかった。

2015 年 1 月 3 日の二次元エコー検査では駆出分画率が 15.3%であり、左室壁運動異常及び収縮不全の所見を伴う左室拡張、血栓症の所見を伴わない左房拡張、大動脈硬化症、僧帽弁硬化症、軽微な心嚢液貯留、軽微な僧帽弁逆流、肺動脈弁逆流及び Doppler 法による拡張不全の所見が認められた。

不整脈による治験薬に対する処置は治験薬投与中止に更新された。

COPD の急性増悪による治験薬投与の変更は行われなかった。

医師は、治験薬がステロイドであることから、中咽頭カンジダ症と治験薬との因果関係の評価結果を関連ありに更新した。

COPD の急性増悪の転帰は未回復であった。当該事象の重篤性基準は「入院を要するもの」及び「医学的に重要な状態」であった。医師は、COPD の急性増悪と治験薬及び治験実施手順との因果関係を関連なしと評価した。

2015 年 2 月 4 日に入手した追加情報：

2014 年 12 月 26 日に中咽頭カンジダ症のために治験薬の投与が中断されたことを治験責任医師が明確にした。したがって、当該事象による治験薬に対する処置は投与中断に更新された。2014 年 12 月 29 日に治験薬の投与が再開された。治験薬の再投与による再発の有無は中咽頭カンジダ症に関しては陰性であった。

2015 年 1 月 15 日が治験薬の最終投与日であった。

2015 年 2 月 16 日に入手した追加情報：

追加の関連する検査結果は、2014 年 12 月 28 日 19 時 40 分の 12 誘導心電図で洞性頻脈、陳旧性前壁中隔心筋梗塞、下壁及び前側壁の虚血が認められた。2014 年 12 月 29 日 13 時 50 分の 12 誘導心電図で洞性頻脈、完全左脚ブロック、側壁心筋梗塞及び左脚後枝ブロックが認められた。

2015 年 2 月 27 日に入手した追加情報：

2015 年 1 月 3 日以降に被験者の喀痰排出量が増加して黄色痰を伴い、2015 年 1 月 5 日に白血球数が 24.05 に増加した。2015 年 1 月 15 日の午後 7 時 35 分に、被験者は無反応の状態で発見された。血圧が 0、心拍数が 0、呼吸数が 0 であった。挿管及び心肺蘇生が実施された。心臓モニターで心室性頻脈及び心室細動が認められた。

不整脈に関しては画像検査が実施されず、胸部 X 線検査が要請されたが実施されなかったことを治験責任医師が確認した。2014 年 12 月 27 日に喀痰培養検査が実施され、3 日後の増殖が認められなかった。

追加の臨床検査結果は、2015 年 1 月 5 日の白血球数が 24.05 10^9/L であった（正常範囲 4.5～11）。

2015 年 3 月 3 日に入手した追加情報：

冠動脈疾患が治験責任医師により削除された。

2015 年 3 月 5 日に入手した追加情報：

市中肺炎の中等度リスク状態に関する追加の臨床検査結果は、2014 年 12 月 25 日の白血球数が 21.59 10^9/L であった（正常範囲 4.5～11）。

2015 年 4 月 13 日に入手した追加情報：

COPD の急性増悪の発現日が 2014 年 12 月 18 日に更新された。

2015 年 4 月 20 日に入手した追加情報：
重篤な有害事象の COPD の急性増悪が治験責任医師により削除された。
2015 年 1 月 3 日に実施された二次元エコー検査の結果が削除された。

2015 年 4 月 29 日に入手した追加情報：
病歴の COPD の発現日が 2012 年 12 月 3 日に更新され、病歴の COPD（2012 年 12 月 3 日～継続）が市中肺炎の中等度リスク状態に関連する事象に更新された。

治験依頼者の見解：
治験責任医師の評価に同意する。

治験実施計画書 ID	113782
被験者識別コード	302318
症例 ID	PL2014008521
投与群	FF
重篤な有害事象	頻脈

被験者は 80 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 2011 年 11 月 8 日から治験薬（FF）を 1 日 1 回吸入した。

併用薬には lercanidipine hydrochloride、臭化イプラトロピウム、ramipril、bencyclane fumarate、テオフィリン、metoprolol succinate、ピラセタム、一硝酸イソソルビド、塩化カリウム、及びアセチルサリチル酸が含まれた。

被験者は COPD のための治験薬の初回投与を受けた（日付不明）。治験薬の初回投与後、SAE が発現した。2014 年 10 月 4 日、被験者に重度の頻脈が発現した。2014 年 10 月 4 日、被験者は頻脈によって気分が悪化した。被験者は救急治療室へ搬送された。心電図検査が行われた。単発の心房性期外収縮を伴う 1 分当たり 120 の洞性頻脈が明らかになった。臨床検査が行われたと考えられるが、被験者はその結果を把握していなかった。治療には硫酸マグネシウム（$MgSO_4$）及び 0.9%NaCl 溶液に溶解した塩化カリウム（KCl）が含まれた。本治療後、被験者の気分は良くなり、退院した。

有害事象発現による治験薬投与の変更は行われなかった。頻脈は 2014 年 10 月 4 日に回復した。本事象の重篤性基準は「医学的に重要な状態」であった。

医師は頻脈と治験薬との因果関係を関連ありと評価した。
医師は頻脈と治験実施手順との因果関係を関連なしと評価した。

2014 年 10 月 17 日に入手した追加情報：
2011 年 11 月 8 日から治験薬が投与された。医師によると、2014 年 10 月 4 日以前には被験者に頻脈は発現しておらず、今回が最初であった。治験薬には LABA が含まれている可能性があるため、医師は LABA によって SAE が発現した合理的可能性があると考えた。治療には、追加で Hydroxizinum も含まれた。

2014 年 10 月 20 日に入手した追加情報：
被験者の既往歴には心房細動が含まれた（発症時期及び治癒時期は不明）。治験薬再投与による有害事象の再発の有無は該当なしであった。
2014 年 10 月 4 日に被験者は動悸及び胸部不快感を発現した。被験者は救急治療室へ搬送され、午後 7 時 30 分頃から午前 2 時（2014 年 10 月 5 日）まで救急治療室に滞在したと報告された。退院時報告書には 2014 年 10 月 4 日の午後 8 時 58 分に救護処置を受けたことが報告され、診断は虚血性心疾患であった。

医師は、救急治療室での被験者の滞在は基準の「一晩中」の基準を満たさないと報告した。

2014 年 11 月 4 日に入手した追加情報：
被験者の病歴に以下が認められた。虚血性心疾患（1989 年～継続）。
医師は本事象の用語「頻脈」が正しいことを確認した。

治験依頼者の見解：
被験者には心房細動の既往歴があり、本有害事象の発現リスク要因となり得る現病歴として慢性閉塞性肺疾患及び心筋虚血を有していたことから、本症例と FF とのがあるとは考え難い。

治験実施計画書 ID	113782
被験者識別コード	318933
症例 ID	PL2015021366
投与群	FF
重篤な有害事象	心肺不全

被験者は 66 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 2013 年 10 月 31 日から治験薬（FF）を 1 日 1 回吸入した。

併用薬にはアセチルサリチル酸、メトホルミン塩酸塩、アロプリノール、カルベジロール、臭化イプラトロピウム、pantoprazole、テオフィリン、シンバスタチン、塩化カリウム、エナラプリルマレイン酸塩、ケトプロフェン、acenocoumarol、フロセミド、ニトラゼパム、alfuzosin hydrochloride、ビソプロロールフマル酸塩、及びアムロジピンベシル酸塩が含まれた。

被験者は COPD の治療のために、治験薬の初回投与を受けた（日付不明）。治験薬の初回投与後、SAE が発現した。2015 年 1 月 28 日、被験者に重度の心肺不全が発現した。被験者の臨床検査結果は報告されなかった。治験薬の再投与に伴う心肺不全の再発の有無及び治療薬は報告されなかった。治験薬に対してとられた処置は「該当なし」であった。

心肺不全の転帰は 2015 年 1 月 28 日午後 1 時に死亡であった。死亡の原因は心肺不全であった。当該事象に対する重篤性基準は、「死亡」及び「生命を脅かすもの」であった。

医師は心肺不全と治験薬との因果関係を関連ありと評価した。
医師は心肺不全と治験実施手順との因果関係を関連なしと評価した。

2015 年 2 月 17 日に入手した追加情報：
2013 年 10 月 31 日から治験薬が投与された。医師は治験薬の投与中止日は「不明」であることを確認したが、被験者の死亡によってのみ治験薬投与が中止されたと報告した。関連の臨床検査又は診断検査に関する情報は入手できなかった。被験者は自宅で死亡した。午後 12 時に被験者は呼吸が顕著に低下及び悪化した。救急車が呼ばれ、緊急救助隊は死亡を報告した。剖検は実施されなかった。

2015 年 2 月 18 日に入手した追加情報：
被験者の病歴には以下が含まれた。高血圧（2003 年[日付不明]～2015 年 1 月 28 日）、冠動脈疾患（1994 年[日付不明]～2015 年 1 月 28 日）、及び心房細動（2012 年[日付不明]～2015 年 1 月 28 日）。治験薬に対してとられた処置は「投与中止」であった。治験薬の投与中止日は 2015 年 1 月 28 日であった。中止日に関する情報は、被験者の妻が治験薬を返却したときに更新される。治験薬再投与に伴う心肺不全の再発の有無は「該当なし」である。関連する臨床検査又は診断検査は実施されていないため、その結果は入手できなかった。被験

者のリスク要因は冠動脈疾患、心房細動、人工骨頭置換術後の病態であった。医師はβ刺激薬が心血管系（不整脈、虚血など）に影響すると報告した。突然死であった。被験者が本事象のために治療薬の投与を受けたかどうかについての情報は入手できなかった。

2015年3月2日に入手した追加情報：
治験薬の投与中止日は2015年1月3日に更新された。
医師は、被験者の妻が2 IP及び1包装分の治験薬を返却したが、治験薬の不足があったと報告した。被験者が治験薬の服用をいつ中止したかについての正確な日付は不明であった。

2015年3月3日に入手した追加情報：
試験治療の中止日は2015年2月18日に変更された。

2015年3月5日に入手した追加情報：
試験治療の中止日は2015年1月28日に更新された。

治験依頼者の見解：
被験者が本有害事象の発現リスク要因となり得る、高血圧、冠動脈疾患、及び心房細動を現病歴として有していたことから、本症例とFFとの因果関係があるとは考え難い。

治験実施計画書 ID	113782
被験者識別コード	323543
症例 ID	RO2014015271
投与群	VI
重篤な有害事象	慢性閉塞性気道疾患増悪、左室不全、心房細動

被験者は 73 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 3 月 5 日から治験薬（VI）を 1 日 1 回吸入した。

併用薬にはインダパミド及びジルチアゼムが含まれた。

被験者は COPD のための治験薬の初回投与を受けた（日付不明）。2014 年 10 月 18 日に被験者は重篤な COPD 増悪を発現した。

被験者の臨床検査結果から以下が認められた。C 反応性タンパク（2014 年 10 月 18 日、322 mg/L）（正常範囲 0～5）及びパルスオキシメトリー（2014 年 10 月 18 日、75%）（正常範囲 88～100）。

本事象に関する詳細な記述はなかった。

本事象の治療についての記述はなかった。

本事象によって治験薬投与の変更は行われなかった。治験薬の再投与に伴う COPD 増悪の再発の有無は報告されなかった。

COPD 増悪の転帰は報告されなかった。当該事象に対する重篤性基準は、「入院を要するもの」であった。
医師は COPD 増悪と治験薬及び治験実施手順と因果関係を関連なしと評価した。

2014 年 10 月 28 日に入手した追加情報：
被験者の病歴には COPD（2010 年～継続）及び心房細動（2014 年 10 月 20 日～2014 年 10 月 28 日）が含まれた。
併用薬にはセフトリアキソン、hydrocortisone hydrogen succinate、臭化チオトロピウム、及びクラリスロマイシンも含まれた。
被験者の臨床検査結果には、pro BNP（2014 年 10 月 21 日、2840 pg/mL）（正常範囲 0～125）も含まれた。

COPD 増悪の転帰は不明であった。当該事象に対する重篤性基準には「生命を脅かすもの」も含まれた。
2014 年 3 月 5 日に被験者は COPD のための治験薬の初回投与を受けた。

COPD 増悪の発現による治験薬投与の変更は行われず、再投与に伴う COPD 増悪の再発の有無は「該当なし」である。
2014 年 10 月 20 日（治験薬投与開始 228 日後）に被験者は中等度の左室不全を発現した。左室不全の転帰は死亡であった。当該事象に対する重篤性基準は、「死に至るもの」「生命を脅かすもの」及び「入院を要するもの」であり、医師は左室不全と治験薬及び治験実施手順との因果関係を関連なしと評価した。

左室不全に関して、治験薬に対する処置は該当なしと報告され、治験薬の再投与に伴う左室不全の再発の有無は「該当なし」であった。
左室不全の治療として、被験者はフロセミドの投与を受けた。
COPD 増悪に関して、2014 年 10 月 18 日に被験者は 1 週間前から始まった重度の呼吸困難、咳嗽、及び粘液膿性痰により入院した。被験者は多呼吸であり、気管支閉塞を伴って、低酸素血症を来していた。
左室不全に関して、心房細動が発現した 24 時間後、被験者は起座呼吸を伴う呼吸困難の増強を呈した。

2014 年 11 月 5 日に入手した追加情報：
COPD 増悪及び左室不全は 2014 年 11 月 3 日に回復した。
左室不全に対する重篤性基準は、「生命を脅かすもの」及び「入院を要するもの」であったが、すでに致死的と言えるものではなかった。
2014 年 10 月 18 日に被験者は、1 週間前から始まった重度の呼吸困難、咳嗽、及び粘液膿性痰のために入院した。被験者は多呼吸であり、気管支閉塞を伴って、低酸素血症を来していた。被験者は治療から回復後、2014 年 11 月 3 日に退院した。

2015 年 1 月 29 日に入手した追加情報：
2014 年 10 月 20 日、被験者は中等度の心房細動を発現した。
2014 年 10 月 20 日に心房細動のために治験薬の投与を中止し、2014 年 10 月 28 日に治験薬投与を再開した。
本事象に対する治療としてフロセミドが投与された。

心房細動は 2014 年 10 月 28 日に回復した。当該事象に対する重篤性基準は、「入院を要するもの」であり、医師は心房細動と治験薬との因果関係を関連あり、心房細動と治験実施手順との因果関係を関連なしと評価した。

2015 年 1 月 29 日に入手した追加情報：
左室不全は 2014 年 11 月 3 日に回復した。
当該事象に対する重篤性基準は、「入院を要するもの」及び「生命を脅かすもの」であった。
本事象の発現による治験薬投与の変更は行われなかったと報告された。

2015 年 1 月 30 日に入手した追加情報：
治験薬投与は、左室不全のために投与中断された。
治験薬の再投与に伴う心房細動の再発の有無は陰性である。

治験依頼者の見解：
患者が心房細動の発現リスク要因となり得る COPD を現病歴として有し、左室不全の急性事象が認められたこと、並びに心房細動が治験薬の再投与によって再発しなかったことから、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	113782
被験者識別コード	319312
症例 ID	US2015015956
投与群	VI
重篤な有害事象	気管支肺アスペルギルス症

被験者は 74 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 2013 年 11 月 11 日から治験薬（VI）を 1 日 1 回吸入した。

併用薬にはロスバスタチンカルシウム、イソフェンインスリン水性懸濁注射液、セレコキシブ、クロニジン、プレガバリン、アミトリプチリン、アスコルビン酸＋ビオチン＋シアノコバラミン＋葉酸＋ニコチン酸アミド＋パントテン酸＋ピリドキシン塩酸塩＋リボフラビン＋チアミン塩酸塩が含まれた。

被験者は COPD のための治験薬の初回投与を受けた（日付不明）。2015 年 1 月 15 日に被験者に中等度の肺の真菌感染が発現した。被験者の臨床検査結果及び治療に関する情報は入手できなかった。治験薬に対してとられた処置は有害事象による投与中断であった。再投与はされなかった。

肺の真菌感染の転帰は軽快であった。当該事象に対する重篤性基準は、「生命を脅かすもの」「入院を要するもの」及び「医学的に重要な状態」であった。医師は、肺の真菌感染と治験薬及び試験実施手順と因果関係を関連なしと評価した。

2015 年 2 月 6 日に入手した追加情報：
被験者の病歴には糖尿病（1978 年～継続）が含まれた。肺の真菌感染（2015 年 1 月 15 日～2015 年 1 月 15 日）は病歴から除かれた。
2013 年 11 月 11 日に被験者は治験薬の初回投与を受けたが、治験薬の初回投与から 431 日後に有害事象が発現し、2015 年 1 月 14 日に治験薬の投与を中止した。治験薬の再投与に伴う肺の真菌感染の再発の有無は「該当なし」に更新された。

肺の真菌感染の転帰は、2015 年 1 月 23 日の回復に更新された。

2015 年 2 月 9 日に入手した追加情報：
治験実施医療機関は治験中止時の来院のスケジュールを決めるために、2014 年 1 月 30 日に被験者に連絡したことを報告した。被験者によると 1 月 15 日に発熱、吐き気、持続性嘔吐、めまい、息切れ、頭痛、胸痛の訴えで ER を受診したのちに入院となり、入院期間中に胸部外科手術を受けたとのこと。診断は肺の真菌感染であった。
被験者は 2015 年 1 月 23 日に退院し、現在は自宅にいる。被験者は依然、息切れ及び胸郭痛の症状を訴えている。治験責任医師 PI は、症状のために被験者の治験中止を決定した。治験薬に対してとられた処置は該当なしと報告された。

2015 年 2 月 13 日に入手した追加情報：

被験者の臨床検査の真菌組織（2015 年 1 月 21 日：抗酸菌は認められなかった。真菌汚染のために AFBCULRES は中止された）は除去された。被験者の臨床検査結果には以下が含まれた。培養組織（2015 年 1 月 15 日：アスペルギルス・フミガーツス、中等度の真菌要素、中等度の好中球、該当なし）、XR Chest AP One View（2015 年 1 月 15 日：右肺尖部の陰影及び小室状胸水の可能性）、XR Chest AP One View（2015 年 1 月 21 日：持続性の右胸水及び基礎の気腔の硬化に大きな差の変化は認められない。POCT 血糖値［2015 年 1 月 15 日：136 mg/dL（正常値 74～106 mg/dL）］及び POCT 血糖値［2015 年 1 月 21 日：246 mg/dL（正常値 74～106 mg/dL）］、PCO2［2015 年 1 月 15 日：50.0 mmHg（正常値 35.0～45.0 mmHg）］、PO2［2015 年 1 月 15 日、199.0 mmHg（正常値 75.0～1000 mmHg）］、並びに pH（2015 年 1 月 15 日、7.30）。

本事象の用語は右肺アスペルギルス症に更新された。

本事象の終了日は 2015 年 1 月 22 日に更新された。

2015 年 2 月 17 日に入手した追加情報：

併用薬にはセファゾリンナトリウム、フルコナゾール、hydromorphone hydrochloride、臭化チオトロピウム、サルブタモール、臭化イプラトロピウム、及びアルプラゾラムが含まれた。

2015 年 1 月 15 日に被験者は病院へ行き、2014 年 5 月 12 日に診断されたアスペルギルス腫のために右肺上葉切除を伴う右開胸の待機的手術を受けた。関連する追加の検査には以下が含まれた。右肺上葉切除を伴う右開胸術：2015 年 1 月 15 日、喀血既往歴のある右肺上葉のアスペルギルス腫。病理学の報告：2015 年 1 月 15 日、炎症性滲出物、炎症性の肉芽組織及び血液を伴う大量の非着色の隔壁で分かれた分岐菌糸体混合物。気腫性変化、出血を伴う右肺上葉。硝子化、石灰化した結節、慢性炎症、分散した色素及び隆起した血管を伴う広範な線維症。

2015 年 1 月 19 日（治験薬投与開始 435 日後）に、被験者に軽度の精神の変調が追加で発現した。本有害事象に対する治療に関する情報は入手できなかった。治験薬に対してとられた処置は該当なしであった。治験薬の再投与に伴う精神の変調の再発の有無は報告されなかった。

精神の変調は 2015 年 1 月 19 日に回復した。当該事象に対する重篤性基準は、「生命を脅かすもの」「入院を要するもの」及び「障害」であった。医師は精神の変調と治験薬及び試験実施手順との因果関係を関連なしと評価した。

2015 年 1 月 21 日に報告された XR CHEST AP ONE VIEW についての追加の結果には、右肺門の持続的な混濁化が含まれた。右肺アスペルギルス症に関して、治験薬に対してとられた処置は投与変更せずに更新された。

2015 年 3 月 6 日に入手した追加情報：

治験実施医療機関は、被験者が病院へ行く前に自身の判断で 2015 年 1 月 14 日に治験薬を中止したと報告した。右肺アスペルギルス症に関して、治験薬に対してとられた処置は該当なしに更新された。

2015 年 3 月 23 日に入手した追加情報：
データベース間の整合性確認結果に基づく変更：精神の変調に関する重篤性基準から「生命を脅かすもの」及び「入院を要するもの」が除かれた。

2015 年 4 月 1 日に入手した追加情報：
治験実施医療機関は精神の変調の重篤性を格下げし、非重篤な事象とした。

2015 年 4 月 7 日に入手した追加情報：
治療薬にフルコナゾールを含めた。

2015 年 4 月 23 日に入手した追加情報：
治験実施医療機関は治験総括責任医師に従って、右肺アスペルギルス症と治験薬との因果関係を関連があるかもしれないと報告した。

医師は右肺アスペルギルス症と治験薬との因果関係を関連ありと評価した。

治験依頼者の見解：
患者が本有害事象の発現リスク要因となり得る COPD 及び糖尿病を現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。

表HZC113782-1 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	Placebo (N=4131)	FF 100 (N=4157)	VI 25 (N=4140)	FF/VI 100/25 (N=4140)	Placebo (N=4131)	FF 100 (N=4157)	VI 25 (N=4140)	FF/VI 100/25 (N=4140)
有害事象発現例数	2782 (67%)	2820 (68%)	2809 (68%)	2780 (67%)	313 (8%)	325 (8%)	234 (6%)	319 (8%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害 Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	1591 (39%)	1566 (38%)	1482 (36%)	1376 (33%)	155 (4%)	132 (3%)	98 (2%)	101 (2%)
慢性閉塞性肺疾患 Chronic obstructive pulmonary disease	1131 (27%)	1081 (26%)	1081 (26%)	900 (22%)	72 (2%)	51 (1%)	47 (1%)	31 (<1%)
咳嗽 Cough	254 (6%)	224 (5%)	215 (5%)	206 (5%)	33 (<1%)	20 (<1%)	14 (<1%)	13 (<1%)
呼吸困難 Dyspnoea	176 (4%)	193 (5%)	134 (3%)	127 (3%)	31 (<1%)	28 (<1%)	16 (<1%)	15 (<1%)
口腔咽頭痛 Oropharyngeal pain	60 (1%)	76 (2%)	76 (2%)	77 (2%)	7 (<1%)	5 (<1%)	9 (<1%)	14 (<1%)
湿性咳嗽 Productive cough	34 (<1%)	30 (<1%)	37 (<1%)	40 (<1%)	4 (<1%)	5 (<1%)	2 (<1%)	3 (<1%)
アレルギー性鼻炎 Rhinitis allergic	30 (<1%)	24 (<1%)	30 (<1%)	35 (<1%)	0	0	0	0
鼻漏 Rhinorrhoea	30 (<1%)	27 (<1%)	22 (<1%)	34 (<1%)	0	1 (<1%)	1 (<1%)	1 (<1%)
発声障害 Dysphonia	21 (<1%)	40 (<1%)	12 (<1%)	38 (<1%)	8 (<1%)	25 (<1%)	3 (<1%)	20 (<1%)
喀血 Haemoptysis	17 (<1%)	31 (<1%)	17 (<1%)	29 (<1%)	1 (<1%)	2 (<1%)	1 (<1%)	0
鼻出血 Epistaxis	21 (<1%)	17 (<1%)	17 (<1%)	25 (<1%)	0	0	0	0
副鼻腔うっ血 Sinus congestion	11 (<1%)	18 (<1%)	13 (<1%)	22 (<1%)	2 (<1%)	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: HZC113782 CSR Table 3.012, Table 3.022
Population: Safety
hzc113782_table_ae.sas 1.765.992.240

表HZC113782-1 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	Placebo (N=4131)	FF 100 (N=4157)	VI 25 (N=4140)	FF/VI 100/25 (N=4140)	Placebo (N=4131)	FF 100 (N=4157)	VI 25 (N=4140)	FF/VI 100/25 (N=4140)
急性呼吸不全 Acute respiratory failure	20 (<1%)	10 (<1%)	11 (<1%)	14 (<1%)	1 (<1%)	0	0	0
鼻閉 Nasal congestion	23 (<1%)	8 (<1%)	12 (<1%)	12 (<1%)	0	0	0	0
肺塞栓症 Pulmonary embolism	10 (<1%)	12 (<1%)	19 (<1%)	14 (<1%)	0	0	0	0
肺腫瘤 Pulmonary mass	10 (<1%)	13 (<1%)	18 (<1%)	11 (<1%)	0	0	1 (<1%)	0
胸水 Pleural effusion	13 (<1%)	10 (<1%)	9 (<1%)	15 (<1%)	0	0	0	0
喘鳴 Wheezing	15 (<1%)	9 (<1%)	15 (<1%)	7 (<1%)	2 (<1%)	3 (<1%)	3 (<1%)	1 (<1%)
咽喉刺激感 Throat irritation	7 (<1%)	11 (<1%)	12 (<1%)	13 (<1%)	3 (<1%)	1 (<1%)	4 (<1%)	6 (<1%)
呼吸不全 Respiratory failure	9 (<1%)	9 (<1%)	14 (<1%)	10 (<1%)	0	0	0	0
カタル Catarrh	4 (<1%)	11 (<1%)	9 (<1%)	14 (<1%)	0	1 (<1%)	1 (<1%)	2 (<1%)
呼吸障害 Respiratory disorder	9 (<1%)	9 (<1%)	7 (<1%)	13 (<1%)	0	1 (<1%)	0	0
睡眠時無呼吸症候群 Sleep apnoea syndrome	9 (<1%)	7 (<1%)	10 (<1%)	8 (<1%)	0	0	0	1 (<1%)
低酸素症 Hypoxia	11 (<1%)	9 (<1%)	5 (<1%)	8 (<1%)	1 (<1%)	0	0	0
労作性呼吸困難 Dyspnoea exertional	8 (<1%)	10 (<1%)	7 (<1%)	6 (<1%)	1 (<1%)	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: HZC113782 CSR Table 3.012, Table 3.022
Population: Safety
hzc113782_table_ae.sas 1.765.992.240

表HZC113782-1 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	Placebo (N=4131)	FF 100 (N=4157)	VI 25 (N=4140)	FF/VI 100/25 (N=4140)	Placebo (N=4131)	FF 100 (N=4157)	VI 25 (N=4140)	FF/VI 100/25 (N=4140)
喀痰増加 Sputum increased	8 (<1%)	10 (<1%)	7 (<1%)	6 (<1%)	0	1 (<1%)	0	1 (<1%)
気胸 Pneumothorax	9 (<1%)	9 (<1%)	4 (<1%)	3 (<1%)	0	0	0	0
気道うっ血 Respiratory tract congestion	9 (<1%)	7 (<1%)	5 (<1%)	4 (<1%)	0	2 (<1%)	0	0
下気道うっ血 Lower respiratory tract congestion	5 (<1%)	7 (<1%)	4 (<1%)	7 (<1%)	1 (<1%)	0	2 (<1%)	0
肺高血圧症 Pulmonary hypertension	6 (<1%)	6 (<1%)	7 (<1%)	4 (<1%)	0	0	0	0
胸膜炎 Pleurisy	6 (<1%)	4 (<1%)	5 (<1%)	6 (<1%)	0	0	0	1 (<1%)
咽喉乾燥 Dry throat	6 (<1%)	4 (<1%)	7 (<1%)	3 (<1%)	4 (<1%)	3 (<1%)	6 (<1%)	0
肺うっ血 Pulmonary congestion	4 (<1%)	3 (<1%)	9 (<1%)	3 (<1%)	0	0	0	0
肺水腫 Pulmonary oedema	3 (<1%)	5 (<1%)	6 (<1%)	4 (<1%)	0	0	0	0
無気肺 Atelectasis	1 (<1%)	5 (<1%)	3 (<1%)	8 (<1%)	0	0	0	0
くしゃみ Sneezing	4 (<1%)	3 (<1%)	4 (<1%)	6 (<1%)	0	0	0	0
上気道咳症候群 Upper-airway cough syndrome	3 (<1%)	4 (<1%)	6 (<1%)	4 (<1%)	0	0	0	0
慢性気管支炎 Bronchitis chronic	9 (<1%)	5 (<1%)	0	2 (<1%)	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: HZC113782 CSR Table 3.012, Table 3.022
Population: Safety
hzc113782_table_ae.sas 1.765.992.240

表HZC113782-1 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	Placebo (N=4131)	FF 100 (N=4157)	VI 25 (N=4140)	FF/VI 100/25 (N=4140)	Placebo (N=4131)	FF 100 (N=4157)	VI 25 (N=4140)	FF/VI 100/25 (N=4140)
肺障害 Lung disorder	3 (<1%)	5 (<1%)	3 (<1%)	5 (<1%)	0	0	1 (<1%)	0
気管支拡張症 Bronchiectasis	4 (<1%)	4 (<1%)	5 (<1%)	1 (<1%)	0	0	0	0
気管支痙攣 Bronchospasm	5 (<1%)	0	4 (<1%)	5 (<1%)	1 (<1%)	0	1 (<1%)	1 (<1%)
上気道うっ血 Upper respiratory tract congestion	1 (<1%)	6 (<1%)	0	3 (<1%)	0	2 (<1%)	0	0
上気道の炎症 Upper respiratory tract inflammation	2 (<1%)	2 (<1%)	4 (<1%)	2 (<1%)	0	0	0	0
息詰まり Choking	3 (<1%)	5 (<1%)	0	1 (<1%)	0	0	0	0
胸膜痛 Pleuritic pain	3 (<1%)	1 (<1%)	4 (<1%)	1 (<1%)	0	0	0	0
急性肺水腫 Acute pulmonary oedema	3 (<1%)	1 (<1%)	1 (<1%)	3 (<1%)	1 (<1%)	0	0	1 (<1%)
肺気腫 Emphysema	0	1 (<1%)	4 (<1%)	3 (<1%)	0	0	0	0
肺線維症 Pulmonary fibrosis	0	4 (<1%)	2 (<1%)	2 (<1%)	0	1 (<1%)	0	0
変色痰 Sputum discoloured	2 (<1%)	1 (<1%)	2 (<1%)	3 (<1%)	0	0	0	0
窒息 Asphyxia	6 (<1%)	0	1 (<1%)	0	0	0	0	0
慢性呼吸不全 Chronic respiratory failure	2 (<1%)	2 (<1%)	2 (<1%)	1 (<1%)	0	0	0	0

事象名: MedDRA Version 18.0/J Version 18.0
評価期間：治療期間
Source: HZC113782 CSR Table 3.012, Table 3.022
Population: Safety
hzc113782_table_ae.sas 1.765.992.240

表HZC113782-1 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	Placebo (N=4131)	FF 100 (N=4157)	VI 25 (N=4140)	FF/VI 100/25 (N=4140)	Placebo (N=4131)	FF 100 (N=4157)	VI 25 (N=4140)	FF/VI 100/25 (N=4140)
気管支分泌増加 Increased bronchial secretion	1 (<1%)	2 (<1%)	4 (<1%)	0	1 (<1%)	1 (<1%)	0	0
肺浸潤 Lung infiltration	1 (<1%)	1 (<1%)	3 (<1%)	2 (<1%)	0	0	0	0
アレルギー性咳嗽 Allergic cough	0	1 (<1%)	2 (<1%)	3 (<1%)	0	0	0	0
アレルギー性副鼻腔炎 Allergic sinusitis	0	1 (<1%)	2 (<1%)	3 (<1%)	0	0	0	0
胸水症 Hydrothorax	2 (<1%)	3 (<1%)	1 (<1%)	0	0	0	0	0
鼻閉塞 Nasal obstruction	4 (<1%)	2 (<1%)	0	0	0	1 (<1%)	0	0
鼻中隔弯曲 Nasal septum deviation	1 (<1%)	3 (<1%)	1 (<1%)	1 (<1%)	0	0	0	0
咽頭紅斑 Pharyngeal erythema	0	3 (<1%)	1 (<1%)	2 (<1%)	0	0	0	1 (<1%)
肺臓炎 Pneumonitis	1 (<1%)	1 (<1%)	3 (<1%)	1 (<1%)	0	0	0	0
上気道分泌増加 Increased upper airway secretion	1 (<1%)	1 (<1%)	3 (<1%)	0	0	0	0	0
間質性肺疾患 Interstitial lung disease	1 (<1%)	0	3 (<1%)	1 (<1%)	0	0	0	0
副鼻腔分泌過多 Paranasal sinus hypersecretion	1 (<1%)	1 (<1%)	3 (<1%)	0	0	0	0	0
自然気胸 Pneumothorax spontaneous	1 (<1%)	1 (<1%)	1 (<1%)	2 (<1%)	0	0	0	0

事象名: MedDRA Version 18.0/J Version 18.0
評価期間：治療期間
Source: HZC113782 CSR Table 3.012, Table 3.022
Population: Safety
hzc113782_table_ae.sas 1.765.992.240

表HZC113782-1 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	Placebo (N=4131)	FF 100 (N=4157)	VI 25 (N=4140)	FF/VI 100/25 (N=4140)	Placebo (N=4131)	FF 100 (N=4157)	VI 25 (N=4140)	FF/VI 100/25 (N=4140)
気管支反応性亢進 Bronchial hyperreactivity	1 (<1%)	0	3 (<1%)	0	1 (<1%)	0	0	0
鼻甲介肥大 Nasal turbinate hypertrophy	1 (<1%)	1 (<1%)	0	2 (<1%)	0	0	0	0
副鼻腔不快感 Paranasal sinus discomfort	2 (<1%)	0	0	2 (<1%)	0	0	0	0
誤嚥性肺炎 Pneumonia aspiration	1 (<1%)	2 (<1%)	1 (<1%)	0	0	0	0	0
呼吸窮迫 Respiratory distress	1 (<1%)	1 (<1%)	1 (<1%)	1 (<1%)	0	0	0	0
喘息 Asthma	0	2 (<1%)	1 (<1%)	0	0	0	0	0
嚢胞性肺疾患 Bullous lung disease	1 (<1%)	0	2 (<1%)	0	0	0	0	0
鼻茸 Nasal polyps	0	2 (<1%)	1 (<1%)	0	0	0	0	0
器質化肺炎 Organising pneumonia	1 (<1%)	0	0	2 (<1%)	1 (<1%)	0	0	0
咽頭の炎症 Pharyngeal inflammation	1 (<1%)	0	1 (<1%)	1 (<1%)	0	0	0	0
肺肉芽腫 Pulmonary granuloma	0	1 (<1%)	1 (<1%)	1 (<1%)	0	0	0	0
声帯障害 Vocal cord disorder	0	2 (<1%)	0	1 (<1%)	0	0	0	0
アデノイド障害 Adenoidal disorder	0	0	0	2 (<1%)	0	0	0	0

事象名: MedDRA Version 18.0/J Version 18.0
評価期間：治療期間
Source: HZC113782 CSR Table 3.012, Table 3.022
Population: Safety
hzc113782_table_ae.sas 1.765.992.240

表HZC113782-1 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	Placebo (N=4131)	FF 100 (N=4157)	VI 25 (N=4140)	FF/VI 100/25 (N=4140)	Placebo (N=4131)	FF 100 (N=4157)	VI 25 (N=4140)	FF/VI 100/25 (N=4140)
気管支ポリープ Bronchial polyp	0	0	1 (<1%)	1 (<1%)	0	0	0	0
気管支分泌物貯留 Bronchial secretion retention	1 (<1%)	0	1 (<1%)	0	0	0	0	0
喉頭蓋腫瘤 Epiglottic mass	0	1 (<1%)	1 (<1%)	0	0	0	0	0
血胸 Haemothorax	1 (<1%)	0	1 (<1%)	0	0	0	0	0
しゃっくり Hiccups	1 (<1%)	0	0	1 (<1%)	0	0	0	0
高粘稠性気管支分泌物 Increased viscosity of bronchial secretion	0	1 (<1%)	1 (<1%)	0	0	0	1 (<1%)	0
肺硬化 Lung consolidation	0	1 (<1%)	0	1 (<1%)	0	0	0	0
鼻嚢胞 Nasal cyst	1 (<1%)	1 (<1%)	0	0	0	0	0	0
鼻部不快感 Nasal discomfort	1 (<1%)	0	0	1 (<1%)	0	0	0	0
鼻乾燥 Nasal dryness	0	1 (<1%)	0	1 (<1%)	0	0	0	1 (<1%)
閉塞性気道障害 Obstructive airways disorder	1 (<1%)	0	1 (<1%)	0	0	0	1 (<1%)	0
起坐呼吸 Orthopnoea	0	1 (<1%)	0	1 (<1%)	0	0	0	0
呼吸時疼痛 Painful respiration	1 (<1%)	0	1 (<1%)	0	0	0	1 (<1%)	0

事象名: MedDRA Version 18.0/J Version 18.0
評価期間：治療期間
Source: HZC113782 CSR Table 3.012, Table 3.022
Population: Safety
hzc113782_table_ae.sas 1.765.992.240

表HZC113782-1 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	Placebo (N=4131)	FF 100 (N=4157)	VI 25 (N=4140)	FF/VI 100/25 (N=4140)	Placebo (N=4131)	FF 100 (N=4157)	VI 25 (N=4140)	FF/VI 100/25 (N=4140)
咽頭嚢腫 Pharyngeal cyst	0	0	0	2 (<1%)	0	0	0	0
肺門腫瘤 Pulmonary hilum mass	0	1 (<1%)	1 (<1%)	0	0	0	0	0
低音性連続性ラ音 Rhonchi	1 (<1%)	0	1 (<1%)	0	0	0	0	0
副鼻腔障害 Sinus disorder	0	0	0	2 (<1%)	0	0	0	0
副鼻腔ポリープ Sinus polyp	0	1 (<1%)	1 (<1%)	0	0	0	0	0
いびき Snoring	0	0	0	2 (<1%)	0	0	0	0
痰貯留 Sputum retention	1 (<1%)	1 (<1%)	0	0	0	0	0	0
頻呼吸 Tachypnoea	0	1 (<1%)	0	1 (<1%)	0	0	0	0
扁桃障害 Tonsillar disorder	1 (<1%)	0	1 (<1%)	0	0	0	1 (<1%)	0
血管運動性鼻炎 Vasomotor rhinitis	0	2 (<1%)	0	0	0	0	0	0
急性呼吸窮迫症候群 Acute respiratory distress syndrome	0	0	0	1 (<1%)	0	0	0	0
アレルギー性呼吸器疾患 Allergic respiratory disease	0	0	1 (<1%)	0	0	0	0	0
無呼吸発作 Apnoeic attack	0	1 (<1%)	0	0	0	0	0	0

事象名: MedDRA Version 18.0/J Version 18.0
評価期間：治療期間
Source: HZC113782 CSR Table 3.012, Table 3.022
Population: Safety
hzc113782_table_ae.sas 1.765.992.240

表HZC113782-1 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	Placebo (N=4131)	FF 100 (N=4157)	VI 25 (N=4140)	FF/VI 100/25 (N=4140)	Placebo (N=4131)	FF 100 (N=4157)	VI 25 (N=4140)	FF/VI 100/25 (N=4140)
気管支障害 Bronchial disorder	0	0	0	1 (<1%)	0	0	0	0
気管支化生 Bronchial metaplasia	0	1 (<1%)	0	0	0	0	0	0
気管支狭窄 Bronchostenosis	0	1 (<1%)	0	0	0	0	0	0
息詰まり感 Choking sensation	0	1 (<1%)	0	0	0	0	0	0
安静時呼吸困難 Dyspnoea at rest	0	0	1 (<1%)	0	0	0	0	0
高炭酸ガス血症 Hypercapnia	0	1 (<1%)	0	0	0	1 (<1%)	0	0
低炭酸症 Hypocapnia	0	0	0	1 (<1%)	0	0	0	0
減呼吸 Hypopnoea	0	0	0	1 (<1%)	0	0	0	0
低換気 Hypoventilation	1 (<1%)	0	0	0	0	0	0	0
喉頭障害 Laryngeal disorder	0	0	1 (<1%)	0	0	0	0	0
喉頭肉芽腫 Laryngeal granuloma	0	1 (<1%)	0	0	0	0	0	0
喉頭痛 Laryngeal pain	0	1 (<1%)	0	0	0	0	0	0
喉頭ポリープ Laryngeal polyp	0	0	0	1 (<1%)	0	0	0	0

事象名: MedDRA Version 18.0/J Version 18.0
評価期間：治療期間
Source: HZC113782 CSR Table 3.012, Table 3.022
Population: Safety
hzc113782_table_ae.sas 1.765.992.240

表HZC113782-1 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	Placebo (N=4131)	FF 100 (N=4157)	VI 25 (N=4140)	FF/VI 100/25 (N=4140)	Placebo (N=4131)	FF 100 (N=4157)	VI 25 (N=4140)	FF/VI 100/25 (N=4140)
縦隔腫瘤 Mediastinal mass	0	0	1 (<1%)	0	0	0	0	0
鼻部障害 Nasal disorder	0	0	1 (<1%)	0	0	0	0	0
鼻浮腫 Nasal oedema	0	0	0	1 (<1%)	0	0	0	0
鼻中隔障害 Nasal septum disorder	0	1 (<1%)	0	0	0	0	0	0
鼻潰瘍 Nasal ulcer	0	0	0	1 (<1%)	0	0	0	0
口腔咽頭不快感 Oropharyngeal discomfort	0	0	0	1 (<1%)	0	0	0	1 (<1%)
口腔咽頭プラーク Oropharyngeal plaque	0	1 (<1%)	0	0	0	1 (<1%)	0	0
副鼻腔粘膜肥厚 Paranasal sinus mucosal hypertrophy	0	0	1 (<1%)	0	0	0	0	0
咽頭浮腫 Pharyngeal oedema	0	0	0	1 (<1%)	0	0	0	0
ピックウィック症候群 Pickwickian syndrome	0	0	0	1 (<1%)	0	0	0	0
胸膜線維症 Pleural fibrosis	0	1 (<1%)	0	0	0	0	0	0
気縦隔症 Pneumomediastinum	0	1 (<1%)	0	0	0	0	0	0
肺動脈性肺高血圧症 Pulmonary arterial hypertension	0	0	1 (<1%)	0	0	0	0	0

事象名: MedDRA Version 18.0/J Version 18.0
評価期間：治療期間
Source: HZC113782 CSR Table 3.012, Table 3.022
Population: Safety
hzc113782_table_ae.sas 1.765.992.240

表HZC113782-1 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	Placebo (N=4131)	FF 100 (N=4157)	VI 25 (N=4140)	FF/VI 100/25 (N=4140)	Placebo (N=4131)	FF 100 (N=4157)	VI 25 (N=4140)	FF/VI 100/25 (N=4140)
肺動脈血栓症 Pulmonary artery thrombosis	0	0	0	1 (<1%)	0	0	0	0
肺血腫 Pulmonary haematoma	0	0	0	1 (<1%)	0	0	0	0
肺出血 Pulmonary haemorrhage	0	1 (<1%)	0	0	0	0	0	0
肺門腫大 Pulmonary hilar enlargement	0	0	0	1 (<1%)	0	0	0	0
肺痛 Pulmonary pain	0	0	0	1 (<1%)	0	0	0	0
肺気瘤 Pulmonary pneumatocele	0	0	0	1 (<1%)	0	0	0	0
ラ音 Rales	0	0	1 (<1%)	0	0	0	0	0
気道刺激症状 Respiratory tract irritation	0	0	1 (<1%)	0	0	0	1 (<1%)	0
咽喉病変 Throat lesion	0	1 (<1%)	0	0	0	0	0	0
扁桃の炎症 Tonsillar inflammation	1 (<1%)	0	0	0	0	0	0	0
気管障害 Tracheal disorder	0	1 (<1%)	0	0	0	0	0	0
気管軟化症 Tracheomalacia	1 (<1%)	0	0	0	0	0	0	0
声帯萎縮 Vocal cord atrophy	0	1 (<1%)	0	0	0	0	0	0

事象名: MedDRA Version 18.0/J Version 18.0
評価期間：治療期間
Source: HZC113782 CSR Table 3.012, Table 3.022
Population: Safety
hzc113782_table_ae.sas 1.765.992.240

表HZC113782-1 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	Placebo (N=4131)	FF 100 (N=4157)	VI 25 (N=4140)	FF/VI 100/25 (N=4140)	Placebo (N=4131)	FF 100 (N=4157)	VI 25 (N=4140)	FF/VI 100/25 (N=4140)
声帯の炎症 Vocal cord inflammation	0	0	1 (<1%)	0	0	0	0	0
声帯ポリープ Vocal cord polyp	0	0	1 (<1%)	0	0	0	0	0
声帯肥厚 Vocal cord thickening	0	0	0	1 (<1%)	0	0	0	0
感染症および寄生虫症 Infections and infestations	1289 (31%)	1403 (34%)	1286 (31%)	1415 (34%)	67 (2%)	114 (3%)	51 (1%)	133 (3%)
鼻咽頭炎 Nasopharyngitis	310 (8%)	366 (9%)	352 (9%)	367 (9%)	1 (<1%)	4 (<1%)	3 (<1%)	1 (<1%)
上気道感染 Upper respiratory tract infection	197 (5%)	240 (6%)	213 (5%)	262 (6%)	5 (<1%)	3 (<1%)	3 (<1%)	9 (<1%)
肺炎 Pneumonia	189 (5%)	191 (5%)	135 (3%)	206 (5%)	6 (<1%)	14 (<1%)	4 (<1%)	15 (<1%)
気管支炎 Bronchitis	174 (4%)	191 (5%)	172 (4%)	169 (4%)	8 (<1%)	7 (<1%)	4 (<1%)	5 (<1%)
インフルエンザ Influenza	119 (3%)	117 (3%)	122 (3%)	141 (3%)	1 (<1%)	3 (<1%)	2 (<1%)	1 (<1%)
尿路感染 Urinary tract infection	80 (2%)	87 (2%)	72 (2%)	93 (2%)	0	0	0	0
咽頭炎 Pharyngitis	71 (2%)	66 (2%)	75 (2%)	85 (2%)	1 (<1%)	2 (<1%)	4 (<1%)	8 (<1%)
鼻炎 Rhinitis	59 (1%)	73 (2%)	73 (2%)	85 (2%)	2 (<1%)	2 (<1%)	0	1 (<1%)
副鼻腔炎 Sinusitis	69 (2%)	70 (2%)	61 (1%)	65 (2%)	2 (<1%)	2 (<1%)	0	2 (<1%)

事象名: MedDRA Version 18.0/J Version 18.0
評価期間：治療期間
Source: HZC113782 CSR Table 3.012, Table 3.022
Population: Safety
hzc113782_table_ae.sas 1.765.992.240

表HZC113782-1 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	Placebo (N=4131)	FF 100 (N=4157)	VI 25 (N=4140)	FF/VI 100/25 (N=4140)	Placebo (N=4131)	FF 100 (N=4157)	VI 25 (N=4140)	FF/VI 100/25 (N=4140)
ウイルス感染 Viral infection	42 (1%)	49 (1%)	52 (1%)	54 (1%)	1 (<1%)	1 (<1%)	1 (<1%)	0
口腔カンジダ症 Oral candidiasis	30 (<1%)	65 (2%)	30 (<1%)	68 (2%)	19 (<1%)	46 (1%)	16 (<1%)	51 (1%)
気道感染 Respiratory tract infection	51 (1%)	46 (1%)	45 (1%)	42 (1%)	0	0	0	2 (<1%)
ウイルス性気道感染 Respiratory tract infection viral	33 (<1%)	31 (<1%)	26 (<1%)	40 (<1%)	0	0	0	1 (<1%)
蜂巣炎 Cellulitis	26 (<1%)	33 (<1%)	15 (<1%)	33 (<1%)	0	0	0	0
胃腸炎 Gastroenteritis	25 (<1%)	27 (<1%)	26 (<1%)	26 (<1%)	0	1 (<1%)	0	0
帯状疱疹 Herpes zoster	23 (<1%)	21 (<1%)	27 (<1%)	32 (<1%)	0	0	1 (<1%)	0
下気道感染 Lower respiratory tract infection	23 (<1%)	20 (<1%)	21 (<1%)	30 (<1%)	1 (<1%)	4 (<1%)	1 (<1%)	1 (<1%)
結膜炎 Conjunctivitis	21 (<1%)	24 (<1%)	20 (<1%)	24 (<1%)	0	1 (<1%)	0	0
急性副鼻腔炎 Acute sinusitis	23 (<1%)	22 (<1%)	23 (<1%)	15 (<1%)	1 (<1%)	1 (<1%)	0	0
膀胱炎 Cystitis	17 (<1%)	20 (<1%)	22 (<1%)	19 (<1%)	0	0	0	0
カンジダ感染 Candida infection	19 (<1%)	12 (<1%)	8 (<1%)	19 (<1%)	11 (<1%)	10 (<1%)	2 (<1%)	14 (<1%)
歯膿瘍 Tooth abscess	13 (<1%)	19 (<1%)	13 (<1%)	12 (<1%)	0	0	0	0

事象名: MedDRA Version 18.0/J Version 18.0
評価期間：治療期間
Source: HZC113782 CSR Table 3.012, Table 3.022
Population: Safety
hzc113782_table_ae.sas 1.765.992.240

表HZC113782-1 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	Placebo (N=4131)	FF 100 (N=4157)	VI 25 (N=4140)	FF/VI 100/25 (N=4140)	Placebo (N=4131)	FF 100 (N=4157)	VI 25 (N=4140)	FF/VI 100/25 (N=4140)
ウイルス性上気道感染 Viral upper respiratory tract infection	12 (<1%)	11 (<1%)	9 (<1%)	21 (<1%)	0	0	0	0
喉頭炎 Laryngitis	6 (<1%)	17 (<1%)	12 (<1%)	17 (<1%)	1 (<1%)	2 (<1%)	1 (<1%)	1 (<1%)
耳感染 Ear infection	10 (<1%)	18 (<1%)	5 (<1%)	12 (<1%)	1 (<1%)	0	0	0
中耳炎 Otitis media	10 (<1%)	9 (<1%)	14 (<1%)	9 (<1%)	0	0	0	1 (<1%)
大葉性肺炎 Lobar pneumonia	10 (<1%)	12 (<1%)	7 (<1%)	12 (<1%)	1 (<1%)	1 (<1%)	0	0
憩室炎 Diverticulitis	9 (<1%)	9 (<1%)	8 (<1%)	14 (<1%)	0	0	0	0
気管支肺炎 Bronchopneumonia	5 (<1%)	12 (<1%)	12 (<1%)	9 (<1%)	1 (<1%)	0	0	1 (<1%)
ウイルス性胃腸炎 Gastroenteritis viral	6 (<1%)	12 (<1%)	10 (<1%)	10 (<1%)	0	0	0	0
中咽頭カンジダ症 Oropharyngeal candidiasis	2 (<1%)	8 (<1%)	7 (<1%)	21 (<1%)	2 (<1%)	6 (<1%)	7 (<1%)	17 (<1%)
敗血症 Sepsis	12 (<1%)	8 (<1%)	4 (<1%)	10 (<1%)	0	0	0	0
感染による慢性閉塞性気道疾患の増悪 Infective exacerbation of chronic obstructive airways disease	8 (<1%)	10 (<1%)	4 (<1%)	9 (<1%)	0	2 (<1%)	0	0
外耳炎 Otitis externa	7 (<1%)	5 (<1%)	13 (<1%)	5 (<1%)	0	0	0	0
扁桃炎 Tonsillitis	6 (<1%)	10 (<1%)	7 (<1%)	7 (<1%)	0	0	0	0

事象名: MedDRA Version 18.0/J Version 18.0
評価期間：治療期間
Source: HZC113782 CSR Table 3.012, Table 3.022
Population: Safety
hzc113782_table_ae.sas 1.765.992.240

表HZC113782-1 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	Placebo (N=4131)	FF 100 (N=4157)	VI 25 (N=4140)	FF/VI 100/25 (N=4140)	Placebo (N=4131)	FF 100 (N=4157)	VI 25 (N=4140)	FF/VI 100/25 (N=4140)
爪真菌症 Onychomycosis	6 (<1%)	4 (<1%)	4 (<1%)	13 (<1%)	0	0	0	1 (<1%)
気管気管支炎 Tracheobronchitis	6 (<1%)	9 (<1%)	6 (<1%)	6 (<1%)	0	0	0	0
細菌性気管支炎 Bronchitis bacterial	7 (<1%)	7 (<1%)	8 (<1%)	3 (<1%)	0	0	0	0
丹毒 Erysipelas	7 (<1%)	5 (<1%)	5 (<1%)	5 (<1%)	0	0	0	0
限局性感染 Localised infection	4 (<1%)	6 (<1%)	7 (<1%)	5 (<1%)	0	0	0	0
ヘリコバクター感染 Helicobacter infection	8 (<1%)	5 (<1%)	3 (<1%)	5 (<1%)	0	0	0	0
肺結核 Pulmonary tuberculosis	6 (<1%)	3 (<1%)	5 (<1%)	7 (<1%)	0	0	0	0
歯感染 Tooth infection	4 (<1%)	9 (<1%)	3 (<1%)	5 (<1%)	0	0	0	0
創傷感染 Wound infection	5 (<1%)	7 (<1%)	2 (<1%)	7 (<1%)	0	0	0	0
咽頭扁桃炎 Pharyngotonsillitis	7 (<1%)	3 (<1%)	5 (<1%)	5 (<1%)	0	0	0	0
慢性副鼻腔炎 Chronic sinusitis	4 (<1%)	5 (<1%)	6 (<1%)	3 (<1%)	0	0	0	0
皮下組織膿瘍 Subcutaneous abscess	7 (<1%)	3 (<1%)	4 (<1%)	4 (<1%)	0	0	0	0
気管炎 Tracheitis	7 (<1%)	6 (<1%)	4 (<1%)	1 (<1%)	0	0	0	0

事象名: MedDRA Version 18.0/J Version 18.0
評価期間：治療期間
Source: HZC113782 CSR Table 3.012, Table 3.022
Population: Safety
hzc113782_table_ae.sas 1.765.992.240

表HZC113782-1 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	Placebo (N=4131)	FF 100 (N=4157)	VI 25 (N=4140)	FF/VI 100/25 (N=4140)	Placebo (N=4131)	FF 100 (N=4157)	VI 25 (N=4140)	FF/VI 100/25 (N=4140)
真菌感染 Fungal infection	4 (<1%)	5 (<1%)	5 (<1%)	3 (<1%)	0	1 (<1%)	0	1 (<1%)
歯肉炎 Gingivitis	4 (<1%)	4 (<1%)	6 (<1%)	3 (<1%)	0	0	0	1 (<1%)
急性扁桃炎 Acute tonsillitis	5 (<1%)	7 (<1%)	1 (<1%)	3 (<1%)	0	0	0	0
肺感染 Lung infection	4 (<1%)	3 (<1%)	4 (<1%)	5 (<1%)	0	1 (<1%)	0	0
口腔ヘルペス Oral herpes	6 (<1%)	4 (<1%)	3 (<1%)	3 (<1%)	1 (<1%)	0	0	0
ブドウ球菌感染 Staphylococcal infection	4 (<1%)	4 (<1%)	7 (<1%)	1 (<1%)	0	0	0	0
細菌性上気道感染 Upper respiratory tract infection bacterial	4 (<1%)	6 (<1%)	3 (<1%)	3 (<1%)	0	0	0	0
腎感染 Kidney infection	3 (<1%)	7 (<1%)	3 (<1%)	2 (<1%)	0	0	0	0
口腔真菌感染 Oral fungal infection	6 (<1%)	1 (<1%)	2 (<1%)	6 (<1%)	4 (<1%)	0	1 (<1%)	4 (<1%)
歯周炎 Periodontitis	3 (<1%)	1 (<1%)	6 (<1%)	5 (<1%)	0	0	0	0
皮膚感染 Skin infection	6 (<1%)	2 (<1%)	4 (<1%)	3 (<1%)	0	0	0	0
ウイルス性鼻炎 Viral rhinitis	5 (<1%)	3 (<1%)	5 (<1%)	2 (<1%)	0	0	0	0
膿瘍 Abscess	3 (<1%)	3 (<1%)	1 (<1%)	6 (<1%)	0	0	0	0

事象名: MedDRA Version 18.0/J Version 18.0
評価期間：治療期間
Source: HZC113782 CSR Table 3.012, Table 3.022
Population: Safety
hzc113782_table_ae.sas 1.765.992.240

表HZC113782-1 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	Placebo (N=4131)	FF 100 (N=4157)	VI 25 (N=4140)	FF/VI 100/25 (N=4140)	Placebo (N=4131)	FF 100 (N=4157)	VI 25 (N=4140)	FF/VI 100/25 (N=4140)
眼感染 Eye infection	6 (<1%)	2 (<1%)	2 (<1%)	3 (<1%)	0	0	0	0
副鼻腔気管支炎 Sinobronchitis	1 (<1%)	2 (<1%)	4 (<1%)	6 (<1%)	0	0	0	0
足部白癬 Tinea pedis	1 (<1%)	6 (<1%)	4 (<1%)	2 (<1%)	0	0	0	0
ウイルス性敗血症 Viral sepsis	4 (<1%)	4 (<1%)	2 (<1%)	3 (<1%)	0	0	0	0
食道カンジダ症 Oesophageal candidiasis	3 (<1%)	3 (<1%)	3 (<1%)	3 (<1%)	0	3 (<1%)	1 (<1%)	2 (<1%)
急性中耳炎 Otitis media acute	3 (<1%)	3 (<1%)	4 (<1%)	2 (<1%)	0	0	0	0
敗血症性ショック Septic shock	5 (<1%)	2 (<1%)	2 (<1%)	3 (<1%)	0	0	0	0
毛包炎 Folliculitis	0	6 (<1%)	1 (<1%)	4 (<1%)	0	0	0	0
せつ Furuncle	3 (<1%)	4 (<1%)	2 (<1%)	2 (<1%)	0	0	0	0
腹膜炎 Peritonitis	1 (<1%)	2 (<1%)	5 (<1%)	3 (<1%)	0	0	0	0
術後創感染 Postoperative wound infection	0	4 (<1%)	3 (<1%)	4 (<1%)	0	0	0	0
壊疽 Gangrene	3 (<1%)	4 (<1%)	1 (<1%)	2 (<1%)	0	0	0	0
骨髄炎 Osteomyelitis	0	6 (<1%)	1 (<1%)	3 (<1%)	0	0	0	0

事象名: MedDRA Version 18.0/J Version 18.0
評価期間：治療期間
Source: HZC113782 CSR Table 3.012, Table 3.022
Population: Safety
hzc113782_table_ae.sas 1.765.992.240

表HZC113782-1 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	Placebo (N=4131)	FF 100 (N=4157)	VI 25 (N=4140)	FF/VI 100/25 (N=4140)	Placebo (N=4131)	FF 100 (N=4157)	VI 25 (N=4140)	FF/VI 100/25 (N=4140)
歯髄炎 Pulpitis dental	2 (<1%)	3 (<1%)	0	5 (<1%)	0	0	0	0
腎盂腎炎 Pyelonephritis	3 (<1%)	2 (<1%)	5 (<1%)	0	0	0	0	0
四肢膿瘍 Abscess limb	5 (<1%)	4 (<1%)	0	0	0	0	0	0
皮膚真菌感染 Fungal skin infection	1 (<1%)	2 (<1%)	3 (<1%)	3 (<1%)	0	0	0	0
麦粒腫 Hordeolum	3 (<1%)	1 (<1%)	3 (<1%)	2 (<1%)	0	0	0	0
感染 Infection	1 (<1%)	1 (<1%)	2 (<1%)	5 (<1%)	0	0	0	0
外陰部腟カンジダ症 Vulvovaginal candidiasis	3 (<1%)	2 (<1%)	3 (<1%)	1 (<1%)	0	0	0	1 (<1%)
消化管感染 Gastrointestinal infection	3 (<1%)	2 (<1%)	3 (<1%)	0	0	0	0	0
単純ヘルペス Herpes simplex	4 (<1%)	1 (<1%)	2 (<1%)	1 (<1%)	0	0	0	0
咬傷感染 Infected bites	1 (<1%)	4 (<1%)	1 (<1%)	2 (<1%)	0	0	0	0
真菌性舌感染 Tongue fungal infection	2 (<1%)	3 (<1%)	1 (<1%)	2 (<1%)	2 (<1%)	3 (<1%)	0	2 (<1%)
尿路性敗血症 Urosepsis	2 (<1%)	1 (<1%)	2 (<1%)	3 (<1%)	0	0	0	0
虫垂炎 Appendicitis	3 (<1%)	1 (<1%)	1 (<1%)	2 (<1%)	0	0	0	0

事象名: MedDRA Version 18.0/J Version 18.0
評価期間：治療期間
Source: HZC113782 CSR Table 3.012, Table 3.022
Population: Safety
hzc113782_table_ae.sas 1.765.992.240

表HZC113782-1 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	Placebo (N=4131)	FF 100 (N=4157)	VI 25 (N=4140)	FF/VI 100/25 (N=4140)	Placebo (N=4131)	FF 100 (N=4157)	VI 25 (N=4140)	FF/VI 100/25 (N=4140)
迷路炎 Labyrinthitis	2 (<1%)	0	1 (<1%)	4 (<1%)	0	0	0	0
爪囲炎 Paronychia	3 (<1%)	1 (<1%)	2 (<1%)	1 (<1%)	0	0	0	0
レンサ球菌性咽頭炎 Pharyngitis streptococcal	1 (<1%)	2 (<1%)	1 (<1%)	3 (<1%)	0	0	0	0
股部白癬 Tinea cruris	1 (<1%)	2 (<1%)	2 (<1%)	2 (<1%)	0	0	0	0
結核 Tuberculosis	2 (<1%)	3 (<1%)	1 (<1%)	1 (<1%)	0	0	0	0
腟感染 Vaginal infection	1 (<1%)	0	4 (<1%)	2 (<1%)	0	0	0	0
肛門膿瘍 Anal abscess	1 (<1%)	3 (<1%)	1 (<1%)	1 (<1%)	0	0	0	0
感染性下痢 Diarrhoea infectious	0	3 (<1%)	2 (<1%)	1 (<1%)	0	0	0	0
急性腎盂腎炎 Pyelonephritis acute	2 (<1%)	2 (<1%)	1 (<1%)	1 (<1%)	0	0	0	0
ウイルス性咽頭炎 Viral pharyngitis	3 (<1%)	2 (<1%)	0	1 (<1%)	1 (<1%)	0	0	0
外陰腟真菌感染 Vulvovaginal mycotic infection	0	4 (<1%)	0	2 (<1%)	0	0	0	0
ウイルス性気管支炎 Bronchitis viral	2 (<1%)	1 (<1%)	0	2 (<1%)	0	0	0	0
精巣上体炎 Epididymitis	0	0	3 (<1%)	2 (<1%)	0	0	0	0

事象名: MedDRA Version 18.0/J Version 18.0
評価期間：治療期間
Source: HZC113782 CSR Table 3.012, Table 3.022
Population: Safety
hzc113782_table_ae.sas 1.765.992.240

表HZC113782-1 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	Placebo (N=4131)	FF 100 (N=4157)	VI 25 (N=4140)	FF/VI 100/25 (N=4140)	Placebo (N=4131)	FF 100 (N=4157)	VI 25 (N=4140)	FF/VI 100/25 (N=4140)
ヘルペスウイルス感染 Herpes virus infection	0	2 (<1%)	1 (<1%)	2 (<1%)	0	0	0	0
精巣炎 Orchitis	1 (<1%)	1 (<1%)	3 (<1%)	0	0	0	0	0
慢性腎盂腎炎 Pyelonephritis chronic	1 (<1%)	2 (<1%)	2 (<1%)	0	0	0	0	0
白癬感染 Tinea infection	0	3 (<1%)	1 (<1%)	1 (<1%)	0	1 (<1%)	0	0
癰 Carbuncle	2 (<1%)	0	1 (<1%)	1 (<1%)	0	0	0	0
心内膜炎 Endocarditis	0	0	1 (<1%)	3 (<1%)	0	0	0	0
大腸菌性尿路感染 Escherichia urinary tract infection	1 (<1%)	1 (<1%)	1 (<1%)	1 (<1%)	0	0	0	0
ノロウイルス性胃腸炎 Gastroenteritis norovirus	2 (<1%)	0	0	2 (<1%)	0	0	0	0
A型肝炎 Hepatitis A	0	2 (<1%)	2 (<1%)	0	0	0	0	0
C型肝炎 Hepatitis C	2 (<1%)	1 (<1%)	1 (<1%)	0	0	0	0	0
感染性皮膚嚢腫 Infected dermal cyst	0	0	0	4 (<1%)	0	0	0	0
乳腺炎 Mastitis	0	0	1 (<1%)	3 (<1%)	0	0	0	0
慢性中耳炎 Otitis media chronic	1 (<1%)	1 (<1%)	2 (<1%)	0	0	0	0	0

事象名: MedDRA Version 18.0/J Version 18.0
評価期間：治療期間
Source: HZC113782 CSR Table 3.012, Table 3.022
Population: Safety
hzc113782_table_ae.sas 1.765.992.240

表HZC113782-1 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	Placebo (N=4131)	FF 100 (N=4157)	VI 25 (N=4140)	FF/VI 100/25 (N=4140)	Placebo (N=4131)	FF 100 (N=4157)	VI 25 (N=4140)	FF/VI 100/25 (N=4140)
細菌性咽頭炎 Pharyngitis bacterial	1 (<1%)	1 (<1%)	0	2 (<1%)	0	0	0	0
細菌性肺炎 Pneumonia bacterial	1 (<1%)	3 (<1%)	0	0	0	0	0	0
呼吸器モニリア症 Respiratory moniliasis	1 (<1%)	2 (<1%)	1 (<1%)	0	1 (<1%)	1 (<1%)	0	0
ライノウイルス感染 Rhinovirus infection	2 (<1%)	1 (<1%)	0	1 (<1%)	0	0	0	0
唾液腺炎 Sialoadenitis	2 (<1%)	1 (<1%)	1 (<1%)	0	0	0	0	0
尿道炎 Urethritis	0	1 (<1%)	1 (<1%)	2 (<1%)	0	0	0	0
頚部膿瘍 Abscess neck	1 (<1%)	1 (<1%)	0	1 (<1%)	0	0	0	0
アメーバ症 Amoebiasis	1 (<1%)	1 (<1%)	1 (<1%)	0	0	0	0	0
穿孔性虫垂炎 Appendicitis perforated	1 (<1%)	0	1 (<1%)	1 (<1%)	0	0	0	0
細菌感染 Bacterial infection	0	0	0	3 (<1%)	0	0	0	0
細菌性膣症 Bacterial vaginosis	1 (<1%)	1 (<1%)	1 (<1%)	0	0	0	0	0
体部白癬 Body tinea	0	0	0	3 (<1%)	0	0	0	0
ボレリア感染 Borrelia infection	0	0	1 (<1%)	2 (<1%)	0	0	0	0

事象名: MedDRA Version 18.0/J Version 18.0
評価期間：治療期間
Source: HZC113782 CSR Table 3.012, Table 3.022
Population: Safety
hzc113782_table_ae.sas 1.765.992.240

表HZC113782-1 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	Placebo (N=4131)	FF 100 (N=4157)	VI 25 (N=4140)	FF/VI 100/25 (N=4140)	Placebo (N=4131)	FF 100 (N=4157)	VI 25 (N=4140)	FF/VI 100/25 (N=4140)
乳房膿瘍 Breast abscess	0	1 (<1%)	1 (<1%)	1 (<1%)	0	0	0	0
クロストリジウム・ディフィシレ大腸炎 Clostridium difficile colitis	0	2 (<1%)	0	1 (<1%)	0	0	0	0
クロストリジウム・ディフィシレ感染 Clostridium difficile infection	0	1 (<1%)	1 (<1%)	1 (<1%)	0	0	0	0
細菌性結膜炎 Conjunctivitis bacterial	1 (<1%)	0	2 (<1%)	0	0	0	0	0
皮膚糸状菌症 Dermatophytosis	2 (<1%)	0	1 (<1%)	0	0	0	0	0
医療機器関連感染 Device related infection	1 (<1%)	1 (<1%)	0	1 (<1%)	0	0	0	0
感染性腸炎 Enteritis infectious	0	1 (<1%)	2 (<1%)	0	0	0	0	0
真菌性食道炎 Fungal oesophagitis	1 (<1%)	1 (<1%)	0	1 (<1%)	0	0	0	1 (<1%)
歯肉膿瘍 Gingival abscess	0	0	2 (<1%)	1 (<1%)	0	0	0	0
鼠径部膿瘍 Groin abscess	1 (<1%)	1 (<1%)	0	1 (<1%)	0	0	0	0
感染性皮膚潰瘍 Infected skin ulcer	1 (<1%)	0	0	2 (<1%)	0	0	0	0
乳様突起炎 Mastoiditis	0	1 (<1%)	2 (<1%)	0	0	0	0	0
爪感染 Nail infection	0	0	1 (<1%)	2 (<1%)	0	0	0	0

事象名: MedDRA Version 18.0/J Version 18.0
評価期間：治療期間
Source: HZC113782 CSR Table 3.012, Table 3.022
Population: Safety
hzc113782_table_ae.sas 1.765.992.240

表HZC113782-1 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	Placebo (N=4131)	FF 100 (N=4157)	VI 25 (N=4140)	FF/VI 100/25 (N=4140)	Placebo (N=4131)	FF 100 (N=4157)	VI 25 (N=4140)	FF/VI 100/25 (N=4140)
鼻膿瘍 Nasal abscess	2 (<1%)	0	1 (<1%)	0	0	0	0	0
壊死性筋膜炎 Necrotising fasciitis	1 (<1%)	1 (<1%)	0	1 (<1%)	0	0	0	0
真菌性口腔咽頭炎 Oropharyngitis fungal	0	2 (<1%)	0	1 (<1%)	0	1 (<1%)	0	1 (<1%)
耳下腺炎 Parotitis	0	1 (<1%)	2 (<1%)	0	0	0	0	0
ヘモフィルス性肺炎 Pneumonia haemophilus	1 (<1%)	1 (<1%)	0	1 (<1%)	0	1 (<1%)	0	0
処置後感染 Post procedural infection	0	0	3 (<1%)	0	0	0	0	0
腎盂膀胱炎 Pyelocystitis	0	2 (<1%)	0	1 (<1%)	0	0	0	0
膿皮症 Pyoderma	1 (<1%)	0	0	2 (<1%)	0	0	0	0
腹部膿瘍 Abdominal abscess	1 (<1%)	1 (<1%)	0	0	0	0	0	0
アデノウイルス感染 Adenovirus infection	1 (<1%)	1 (<1%)	0	0	0	0	0	0
菌血症 Bacteraemia	0	1 (<1%)	0	1 (<1%)	0	0	0	0
気管支肺アスペルギルス症 Bronchopulmonary aspergillosis	0	0	2 (<1%)	0	0	0	1 (<1%)	0
チクングニヤウイルス感染 Chikungunya virus infection	1 (<1%)	0	0	1 (<1%)	0	0	0	0

事象名: MedDRA Version 18.0/J Version 18.0
評価期間：治療期間
Source: HZC113782 CSR Table 3.012, Table 3.022
Population: Safety
hzc113782_table_ae.sas 1.765.992.240

表HZC113782-1 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	Placebo (N=4131)	FF 100 (N=4157)	VI 25 (N=4140)	FF/VI 100/25 (N=4140)	Placebo (N=4131)	FF 100 (N=4157)	VI 25 (N=4140)	FF/VI 100/25 (N=4140)
クラミジア感染 Chlamydial infection	1 (<1%)	0	0	1 (<1%)	0	0	0	0
ウイルス性結膜炎 Conjunctivitis viral	1 (<1%)	0	0	1 (<1%)	0	0	0	0
感染性皮膚炎 Dermatitis infected	0	0	2 (<1%)	0	0	0	0	0
糖尿病性足感染 Diabetic foot infection	0	0	0	2 (<1%)	0	0	0	0
感染性湿疹 Eczema infected	0	2 (<1%)	0	0	0	0	0	0
遊走性紅斑 Erythema migrans	0	2 (<1%)	0	0	0	0	0	0
大腸菌性敗血症 Escherichia sepsis	0	1 (<1%)	1 (<1%)	0	0	0	0	0
胆嚢蓄膿 Gallbladder empyema	0	0	1 (<1%)	1 (<1%)	0	0	0	0
クロストリジウム菌性胃腸炎 Gastroenteritis clostridial	1 (<1%)	1 (<1%)	0	0	0	0	0	0
移植片感染 Graft infection	0	0	1 (<1%)	1 (<1%)	0	0	0	0
ヘモフィルス感染 Haemophilus infection	1 (<1%)	0	0	1 (<1%)	0	0	0	0
ヘリコバクター性胃炎 Helicobacter gastritis	2 (<1%)	0	0	0	0	0	0	0
B型肝炎 Hepatitis B	1 (<1%)	1 (<1%)	0	0	0	0	0	0

事象名: MedDRA Version 18.0/J Version 18.0
評価期間：治療期間
Source: HZC113782 CSR Table 3.012, Table 3.022
Population: Safety
hzc113782_table_ae.sas 1.765.992.240

表HZC113782-1 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	Placebo (N=4131)	FF 100 (N=4157)	VI 25 (N=4140)	FF/VI 100/25 (N=4140)	Placebo (N=4131)	FF 100 (N=4157)	VI 25 (N=4140)	FF/VI 100/25 (N=4140)
膿痂疹 Impetigo	0	0	1 (<1%)	1 (<1%)	0	0	0	0
クレブシエラ感染 Klebsiella infection	0	1 (<1%)	0	1 (<1%)	0	0	0	0
細菌性下気道感染 Lower respiratory tract infection bacterial	1 (<1%)	0	0	1 (<1%)	0	0	0	0
肺膿瘍 Lung abscess	0	2 (<1%)	0	0	0	0	0	0
慢性骨髄炎 Osteomyelitis chronic	1 (<1%)	1 (<1%)	0	0	0	0	0	0
レンサ球菌性肺炎 Pneumonia streptococcal	1 (<1%)	0	1 (<1%)	0	0	0	0	0
シュードモナス感染 Pseudomonas infection	1 (<1%)	1 (<1%)	0	0	0	0	0	0
肺真菌症 Pulmonary mycosis	1 (<1%)	0	0	1 (<1%)	0	0	0	0
化膿性分泌物 Purulent discharge	1 (<1%)	1 (<1%)	0	0	0	0	0	0
膿尿 Pyuria	0	2 (<1%)	0	0	0	0	0	0
膿疱性皮疹 Rash pustular	1 (<1%)	0	1 (<1%)	0	0	0	0	0
細菌性気道感染 Respiratory tract infection bacterial	1 (<1%)	1 (<1%)	0	0	0	0	0	0
陰嚢膿瘍 Scrotal abscess	0	1 (<1%)	1 (<1%)	0	0	0	0	0

事象名: MedDRA Version 18.0/J Version 18.0
評価期間：治療期間
Source: HZC113782 CSR Table 3.012, Table 3.022
Population: Safety
hzc113782_table_ae.sas 1.765.992.240

表HZC113782-1 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	Placebo (N=4131)	FF 100 (N=4157)	VI 25 (N=4140)	FF/VI 100/25 (N=4140)	Placebo (N=4131)	FF 100 (N=4157)	VI 25 (N=4140)	FF/VI 100/25 (N=4140)
皮膚カンジダ Skin candida	0	0	2 (<1%)	0	0	0	0	0
膿性痰 Sputum purulent	0	0	0	2 (<1%)	0	0	0	0
細菌性扁桃炎 Tonsillitis bacterial	1 (<1%)	1 (<1%)	0	0	0	0	0	0
中毒性ショック症候群 Toxic shock syndrome	0	0	2 (<1%)	0	0	0	0	0
腸チフス熱 Typhoid fever	1 (<1%)	0	1 (<1%)	0	0	0	0	0
シュードモナス性尿路感染 Urinary tract infection pseudomonal	1 (<1%)	0	0	1 (<1%)	0	0	0	0
前庭神経炎 Vestibular neuronitis	1 (<1%)	1 (<1%)	0	0	0	0	0	0
膿創 Wound sepsis	1 (<1%)	1 (<1%)	0	0	0	0	0	0
腹部敗血症 Abdominal sepsis	0	0	1 (<1%)	0	0	0	0	0
腸管膿瘍 Abscess intestinal	0	0	0	1 (<1%)	0	0	0	0
唾液腺膿瘍 Abscess of salivary gland	0	0	1 (<1%)	0	0	0	0	0
ダニ皮膚炎 Acarodermatitis	0	0	0	1 (<1%)	0	0	0	0
急性Ｂ型肝炎 Acute hepatitis B	0	0	1 (<1%)	0	0	0	0	0

事象名: MedDRA Version 18.0/J Version 18.0
評価期間：治療期間
Source: HZC113782 CSR Table 3.012, Table 3.022
Population: Safety
hzc113782_table_ae.sas 1.765.992.240

表HZC113782-1 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	Placebo (N=4131)	FF 100 (N=4157)	VI 25 (N=4140)	FF/VI 100/25 (N=4140)	Placebo (N=4131)	FF 100 (N=4157)	VI 25 (N=4140)	FF/VI 100/25 (N=4140)
アデノイド咽頭炎 Adenoiditis	0	0	0	1 (<1%)	0	0	0	0
歯槽骨炎 Alveolar osteitis	0	1 (<1%)	0	0	0	0	0	0
アメーバ赤痢 Amoebic dysentery	0	1 (<1%)	0	0	0	0	0	0
細菌性関節炎 Arthritis bacterial	0	0	1 (<1%)	0	0	0	0	0
回虫症 Ascariasis	0	1 (<1%)	0	0	0	0	0	0
無症候性細菌尿 Asymptomatic bacteriuria	0	0	1 (<1%)	0	0	0	0	0
非定型マイコバクテリア感染 Atypical mycobacterial infection	0	1 (<1%)	0	0	0	0	0	0
細菌性下痢 Bacterial diarrhoea	0	0	0	1 (<1%)	0	0	0	0
細菌性疾患キャリアー Bacterial disease carrier	0	0	1 (<1%)	0	0	0	0	0
胆道性敗血症 Biliary sepsis	1 (<1%)	0	0	0	0	0	0	0
胆道感染 Biliary tract infection	0	0	0	1 (<1%)	0	0	0	0
ブラストシスティス感染 Blastocystis infection	0	1 (<1%)	0	0	0	0	0	0
細気管支炎 Bronchiolitis	0	0	0	1 (<1%)	0	0	0	0

事象名: MedDRA Version 18.0/J Version 18.0
評価期間：治療期間
Source: HZC113782 CSR Table 3.012, Table 3.022
Population: Safety
hzc113782_table_ae.sas 1.765.992.240

表HZC113782-1 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	Placebo (N=4131)	FF 100 (N=4157)	VI 25 (N=4140)	FF/VI 100/25 (N=4140)	Placebo (N=4131)	FF 100 (N=4157)	VI 25 (N=4140)	FF/VI 100/25 (N=4140)
カンピロバクター胃腸炎 Campylobacter gastroenteritis	0	1 (<1%)	0	0	0	0	0	0
男性外性器蜂巣炎 Cellulitis of male external genital organ	0	1 (<1%)	0	0	0	0	0	0
眼窩蜂巣炎 Cellulitis orbital	1 (<1%)	0	0	0	0	0	0	0
ブドウ球菌性蜂巣炎 Cellulitis staphylococcal	0	0	1 (<1%)	0	0	0	0	0
感染性胆管炎 Cholangitis infective	0	0	1 (<1%)	0	0	0	0	0
感染性胆嚢炎 Cholecystitis infective	0	0	1 (<1%)	0	0	0	0	0
慢性扁桃炎 Chronic tonsillitis	0	0	1 (<1%)	0	0	0	0	0
シトロバクター性敗血症 Citrobacter sepsis	1 (<1%)	0	0	0	0	0	0	0
感染性クループ Croup infectious	0	1 (<1%)	0	0	0	0	0	0
皮膚幼虫移行症 Cutaneous larva migrans	0	0	0	1 (<1%)	0	0	0	0
細菌性膀胱炎 Cystitis bacterial	0	0	0	1 (<1%)	0	0	0	0
クレブシエラ膀胱炎 Cystitis klebsiella	0	0	1 (<1%)	0	0	0	0	0
歯組織の壊疽 Dental gangrene	1 (<1%)	0	0	0	0	0	0	0

事象名: MedDRA Version 18.0/J Version 18.0
評価期間：治療期間
Source: HZC113782 CSR Table 3.012, Table 3.022
Population: Safety
hzc113782_table_ae.sas 1.765.992.240

表HZC113782-1 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	Placebo (N=4131)	FF 100 (N=4157)	VI 25 (N=4140)	FF/VI 100/25 (N=4140)	Placebo (N=4131)	FF 100 (N=4157)	VI 25 (N=4140)	FF/VI 100/25 (N=4140)
赤痢 Dysentery	0	1 (<1%)	0	0	0	0	0	0
耳垂感染 Ear lobe infection	0	1 (<1%)	0	0	0	0	0	0
膿瘡 Ecthyma	0	1 (<1%)	0	0	0	0	0	0
塞栓性肺炎 Embolic pneumonia	0	0	0	1 (<1%)	0	0	0	0
気腫性膀胱炎 Emphysematous cystitis	1 (<1%)	0	0	0	0	0	0	0
蓄膿 Empyema	0	1 (<1%)	0	0	0	0	0	0
眼内炎 Endophthalmitis	1 (<1%)	0	0	0	0	0	0	0
エンテロウイルス感染 Enterovirus infection	0	0	0	1 (<1%)	0	0	0	0
喉頭蓋炎 Epiglottitis	0	0	0	1 (<1%)	0	0	0	0
紅色陰癬 Erythrasma	0	1 (<1%)	0	0	0	1 (<1%)	0	0
大腸菌感染 Escherichia infection	0	1 (<1%)	0	0	0	0	0	0
眼瞼感染 Eyelid infection	0	1 (<1%)	0	0	0	0	0	0
胃感染 Gastric infection	0	0	1 (<1%)	0	0	0	0	0

事象名: MedDRA Version 18.0/J Version 18.0
評価期間：治療期間
Source: HZC113782 CSR Table 3.012, Table 3.022
Population: Safety
hzc113782_table_ae.sas 1.765.992.240

表HZC113782-1 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	Placebo (N=4131)	FF 100 (N=4157)	VI 25 (N=4140)	FF/VI 100/25 (N=4140)	Placebo (N=4131)	FF 100 (N=4157)	VI 25 (N=4140)	FF/VI 100/25 (N=4140)
細菌性胃腸炎 Gastroenteritis bacterial	1 (<1%)	0	0	0	0	0	0	0
サルモネラ菌性胃腸炎 Gastroenteritis salmonella	0	0	1 (<1%)	0	0	0	0	0
赤痢菌性胃腸炎 Gastroenteritis shigella	0	0	0	1 (<1%)	0	0	0	0
ブドウ球菌性胃腸炎 Gastroenteritis staphylococcal	1 (<1%)	0	0	0	0	0	0	0
真菌性消化管感染 Gastrointestinal fungal infection	0	0	0	1 (<1%)	0	0	0	0
ウイルス性消化管感染 Gastrointestinal viral infection	1 (<1%)	0	0	0	0	0	0	0
性器カンジダ症 Genital candidiasis	1 (<1%)	0	0	0	0	0	0	0
陰部ヘルペス Genital herpes	1 (<1%)	0	0	0	0	0	0	0
真菌性性器感染 Genital infection fungal	0	0	0	1 (<1%)	0	0	0	0
ジアルジア症 Giardiasis	0	0	1 (<1%)	0	0	0	0	0
鼠径部感染 Groin infection	0	0	1 (<1%)	0	0	0	0	0
Ｈ１Ｎ１インフルエンザ H1N1 influenza	1 (<1%)	0	0	0	0	0	0	0
血腫感染 Haematoma infection	0	1 (<1%)	0	0	0	0	0	0

事象名: MedDRA Version 18.0/J Version 18.0
評価期間：治療期間
Source: HZC113782 CSR Table 3.012, Table 3.022
Population: Safety
hzc113782_table_ae.sas 1.765.992.240

表HZC113782-1 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	Placebo (N=4131)	FF 100 (N=4157)	VI 25 (N=4140)	FF/VI 100/25 (N=4140)	Placebo (N=4131)	FF 100 (N=4157)	VI 25 (N=4140)	FF/VI 100/25 (N=4140)
E型肝炎 Hepatitis E	1 (<1%)	0	0	0	0	0	0	0
ヘルペス性食道炎 Herpes oesophagitis	0	1 (<1%)	0	0	0	0	0	0
播種性帯状疱疹 Herpes zoster disseminated	0	0	1 (<1%)	0	0	0	0	0
神経合併症を伴う帯状疱疹感染 Herpes zoster infection neurological	1 (<1%)	0	0	0	0	0	0	0
切開部位膿瘍 Incision site abscess	0	0	0	1 (<1%)	0	0	0	0
切開部位感染 Incision site infection	0	0	1 (<1%)	0	0	0	0	0
感染性腱膜瘤 Infected bunion	0	1 (<1%)	0	0	0	0	0	0
感染性嚢腫 Infected cyst	0	0	1 (<1%)	0	0	0	0	0
寄生虫感染 Infection parasitic	1 (<1%)	0	0	0	0	0	0	0
感染による気管支拡張症の増悪 Infective exacerbation of bronchiectasis	0	0	0	1 (<1%)	0	0	0	0
椎間板炎 Intervertebral discitis	0	1 (<1%)	0	0	0	0	0	0
関節膿瘍 Joint abscess	0	0	1 (<1%)	0	0	0	0	0
真菌性喉頭炎 Laryngitis fungal	0	1 (<1%)	0	0	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: HZC113782 CSR Table 3.012, Table 3.022
Population: Safety
hzc113782_table_ae.sas 1.765.992.240

表HZC113782-1 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	Placebo (N=4131)	FF 100 (N=4157)	VI 25 (N=4140)	FF/VI 100/25 (N=4140)	Placebo (N=4131)	FF 100 (N=4157)	VI 25 (N=4140)	FF/VI 100/25 (N=4140)
ウイルス性下気道感染 Lower respiratory tract infection viral	1 (<1%)	0	0	0	0	0	0	0
ライム病 Lyme disease	1 (<1%)	0	0	0	0	0	0	0
リンパ節感染 Lymph gland infection	0	1 (<1%)	0	0	0	0	0	0
リンパ節膿瘍 Lymph node abscess	0	0	0	1 (<1%)	0	0	0	0
リンパ管炎 Lymphangitis	0	0	0	1 (<1%)	0	0	0	0
無菌性髄膜炎 Meningitis aseptic	0	0	1 (<1%)	0	0	0	0	0
ヘルペス性髄膜脳炎 Meningoencephalitis herpetic	1 (<1%)	0	0	0	0	0	0	0
伝染性軟属腫 Molluscum contagiosum	0	0	0	1 (<1%)	0	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 Mycobacterium avium complex infection	0	0	0	1 (<1%)	0	0	0	0
鼓膜炎 Myringitis	1 (<1%)	0	0	0	0	0	0	0
爪床感染 Nail bed infection	0	1 (<1%)	0	0	0	0	0	0
鼻前庭炎 Nasal vestibulitis	0	0	1 (<1%)	0	0	0	0	0

事象名: MedDRA Version 18.0/J Version 18.0
評価期間：治療期間
Source: HZC113782 CSR Table 3.012, Table 3.022
Population: Safety
hzc113782_table_ae.sas 1.765.992.240

表HZC113782-1 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	Placebo (N=4131)	FF 100 (N=4157)	VI 25 (N=4140)	FF/VI 100/25 (N=4140)	Placebo (N=4131)	FF 100 (N=4157)	VI 25 (N=4140)	FF/VI 100/25 (N=4140)
線虫症 Nematodiasis	0	1 (<1%)	0	0	0	0	0	0
神経ボレリア症 Neuroborreliosis	0	0	0	1 (<1%)	0	0	0	0
眼部単純ヘルペス Ophthalmic herpes simplex	0	0	0	1 (<1%)	0	0	0	0
眼帯状疱疹 Ophthalmic herpes zoster	0	1 (<1%)	0	0	0	0	0	0
口腔感染 Oral infection	1 (<1%)	0	0	0	0	0	0	0
細菌性外耳炎 Otitis externa bacterial	0	0	1 (<1%)	0	0	0	0	0
パラインフルエンザウイルス感染 Parainfluenzae virus infection	0	1 (<1%)	0	0	0	0	0	0
眼窩周囲蜂巣炎 Periorbital cellulitis	0	1 (<1%)	0	0	0	0	0	0
細菌性腹膜炎 Peritonitis bacterial	1 (<1%)	0	0	0	0	0	0	0
扁桃周囲膿瘍 Peritonsillar abscess	0	1 (<1%)	0	0	0	0	0	0
百日咳 Pertussis	0	0	1 (<1%)	0	0	0	0	0
肺炎球菌感染 Pneumococcal infection	0	1 (<1%)	0	0	0	0	0	0
クレブシエラ菌性肺炎 Pneumonia klebsiella	0	0	0	1 (<1%)	0	0	0	0

事象名: MedDRA Version 18.0/J Version 18.0
評価期間：治療期間
Source: HZC113782 CSR Table 3.012, Table 3.022
Population: Safety
hzc113782_table_ae.sas 1.765.992.240

表HZC113782-1 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	Placebo (N=4131)	FF 100 (N=4157)	VI 25 (N=4140)	FF/VI 100/25 (N=4140)	Placebo (N=4131)	FF 100 (N=4157)	VI 25 (N=4140)	FF/VI 100/25 (N=4140)
モラクセラ菌性肺炎 Pneumonia moraxella	0	1 (<1%)	0	0	0	0	0	0
ブドウ球菌性肺炎 Pneumonia staphylococcal	0	1 (<1%)	0	0	0	0	0	0
ウイルス性肺炎 Pneumonia viral	0	1 (<1%)	0	0	0	0	0	0
処置後蜂巣炎 Post procedural cellulitis	0	1 (<1%)	0	0	0	0	0	0
処置後肺炎 Post procedural pneumonia	0	1 (<1%)	0	0	0	0	0	0
真菌性直腸炎 Proctitis fungal	0	0	0	1 (<1%)	0	0	0	0
前立腺感染 Prostate infection	1 (<1%)	0	0	0	0	0	0	0
偽膜性大腸炎 Pseudomembranous colitis	0	0	0	1 (<1%)	0	0	0	0
化膿性筋炎 Pyomyositis	0	0	0	1 (<1%)	0	0	0	0
サルモネラ性敗血症 Salmonella sepsis	0	0	1 (<1%)	0	0	0	0	0
セラチア感染 Serratia infection	1 (<1%)	0	0	0	0	0	0	0
重症急性呼吸器症候群 Severe acute respiratory syndrome	1 (<1%)	0	0	0	0	0	0	0
細菌性副鼻腔炎 Sinusitis bacterial	0	0	1 (<1%)	0	0	0	0	0

事象名: MedDRA Version 18.0/J Version 18.0
評価期間：治療期間
Source: HZC113782 CSR Table 3.012, Table 3.022
Population: Safety
hzc113782_table_ae.sas 1.765.992.240

表HZC113782-1 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	Placebo (N=4131)	FF 100 (N=4157)	VI 25 (N=4140)	FF/VI 100/25 (N=4140)	Placebo (N=4131)	FF 100 (N=4157)	VI 25 (N=4140)	FF/VI 100/25 (N=4140)
軟部組織感染 Soft tissue infection	0	0	1 (<1%)	0	0	0	0	0
感染性精索炎 Spermatic cord funiculitis	1 (<1%)	0	0	0	0	0	0	0
ブドウ球菌性敗血症 Staphylococcal sepsis	0	0	0	1 (<1%)	0	0	0	0
重複感染 Superinfection	0	1 (<1%)	0	0	0	0	0	0
化膿性血栓静脈炎 Thrombophlebitis septic	1 (<1%)	0	0	0	0	0	0	0
甲状舌管嚢胞感染 Thyroglossal cyst infection	0	0	1 (<1%)	0	0	0	0	0
頭部白癬 Tinea capitis	0	1 (<1%)	0	0	0	0	0	0
結核性胸膜炎 Tuberculous pleurisy	0	1 (<1%)	0	0	0	0	0	0
真菌性上気道感染 Upper respiratory fungal infection	0	1 (<1%)	0	0	0	1 (<1%)	0	0
細菌性尿路感染 Urinary tract infection bacterial	0	0	1 (<1%)	0	0	0	0	0
水痘 Varicella	0	1 (<1%)	0	0	0	0	0	0
ウイルス性下痢 Viral diarrhoea	1 (<1%)	0	0	0	0	0	0	0
ウイルス性心筋炎 Viral myocarditis	0	1 (<1%)	0	0	0	0	0	0

事象名: MedDRA Version 18.0/J Version 18.0
評価期間：治療期間
Source: HZC113782 CSR Table 3.012, Table 3.022
Population: Safety
hzc113782_table_ae.sas 1.765.992.240

表HZC113782-1 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	Placebo (N=4131)	FF 100 (N=4157)	VI 25 (N=4140)	FF/VI 100/25 (N=4140)	Placebo (N=4131)	FF 100 (N=4157)	VI 25 (N=4140)	FF/VI 100/25 (N=4140)
ウイルス性副鼻腔炎 Viral sinusitis	0	0	1 (<1%)	0	0	0	0	0
外陰部膿瘍 Vulval abscess	0	0	0	1 (<1%)	0	0	0	0
外陰部炎 Vulvitis	0	1 (<1%)	0	0	0	0	0	0
真菌性創感染 Wound infection fungal	0	0	0	1 (<1%)	0	0	0	0
神経系障害 Nervous system disorders	559 (14%)	621 (15%)	597 (14%)	601 (15%)	28 (<1%)	28 (<1%)	25 (<1%)	35 (<1%)
頭痛 Headache	310 (8%)	332 (8%)	327 (8%)	293 (7%)	20 (<1%)	17 (<1%)	13 (<1%)	18 (<1%)
浮動性めまい Dizziness	78 (2%)	86 (2%)	65 (2%)	73 (2%)	7 (<1%)	7 (<1%)	5 (<1%)	7 (<1%)
失神 Syncope	16 (<1%)	27 (<1%)	22 (<1%)	25 (<1%)	0	0	0	0
虚血性脳卒中 Ischaemic stroke	19 (<1%)	16 (<1%)	15 (<1%)	19 (<1%)	0	0	1 (<1%)	0
一過性脳虚血発作 Transient ischaemic attack	12 (<1%)	20 (<1%)	23 (<1%)	13 (<1%)	0	1 (<1%)	0	0
脳血管発作 Cerebrovascular accident	16 (<1%)	12 (<1%)	13 (<1%)	19 (<1%)	0	0	0	1 (<1%)
坐骨神経痛 Sciatica	14 (<1%)	10 (<1%)	18 (<1%)	18 (<1%)	1 (<1%)	0	0	0
振戦 Tremor	10 (<1%)	11 (<1%)	16 (<1%)	12 (<1%)	0	2 (<1%)	1 (<1%)	3 (<1%)

事象名: MedDRA Version 18.0/J Version 18.0
評価期間：治療期間
Source: HZC113782 CSR Table 3.012, Table 3.022
Population: Safety
hzc113782_table_ae.sas 1.765.992.240

表HZC113782-1 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	Placebo (N=4131)	FF 100 (N=4157)	VI 25 (N=4140)	FF/VI 100/25 (N=4140)	Placebo (N=4131)	FF 100 (N=4157)	VI 25 (N=4140)	FF/VI 100/25 (N=4140)
末梢性ニューロパチー Neuropathy peripheral	14 (<1%)	7 (<1%)	11 (<1%)	15 (<1%)	1 (<1%)	0	0	0
感覚鈍麻 Hypoaesthesia	11 (<1%)	13 (<1%)	8 (<1%)	13 (<1%)	0	0	1 (<1%)	0
錯感覚 Paraesthesia	10 (<1%)	9 (<1%)	11 (<1%)	14 (<1%)	0	0	0	2 (<1%)
頚動脈狭窄 Carotid artery stenosis	11 (<1%)	12 (<1%)	7 (<1%)	11 (<1%)	0	0	0	0
手根管症候群 Carpal tunnel syndrome	4 (<1%)	9 (<1%)	7 (<1%)	12 (<1%)	0	0	0	0
糖尿病性ニューロパチー Diabetic neuropathy	8 (<1%)	6 (<1%)	6 (<1%)	9 (<1%)	0	0	0	0
脳梗塞 Cerebral infarction	5 (<1%)	8 (<1%)	6 (<1%)	8 (<1%)	0	0	0	1 (<1%)
片頭痛 Migraine	2 (<1%)	13 (<1%)	6 (<1%)	6 (<1%)	0	0	0	0
副鼻腔炎に伴う頭痛 Sinus headache	5 (<1%)	6 (<1%)	4 (<1%)	10 (<1%)	0	0	0	0
失神寸前の状態 Presyncope	3 (<1%)	7 (<1%)	5 (<1%)	5 (<1%)	0	0	1 (<1%)	1 (<1%)
下肢静止不能症候群 Restless legs syndrome	3 (<1%)	0	7 (<1%)	7 (<1%)	0	0	1 (<1%)	0
血管性脳症 Vascular encephalopathy	5 (<1%)	3 (<1%)	5 (<1%)	4 (<1%)	0	0	0	0
脳症 Encephalopathy	3 (<1%)	4 (<1%)	5 (<1%)	4 (<1%)	0	0	0	0

事象名: MedDRA Version 18.0/J Version 18.0
評価期間：治療期間
Source: HZC113782 CSR Table 3.012, Table 3.022
Population: Safety
hzc113782_table_ae.sas 1.765.992.240

表HZC113782-1 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	Placebo (N=4131)	FF 100 (N=4157)	VI 25 (N=4140)	FF/VI 100/25 (N=4140)	Placebo (N=4131)	FF 100 (N=4157)	VI 25 (N=4140)	FF/VI 100/25 (N=4140)
出血性卒中 Haemorrhagic stroke	4 (<1%)	4 (<1%)	4 (<1%)	3 (<1%)	0	0	0	0
肋間神経痛 Intercostal neuralgia	2 (<1%)	5 (<1%)	5 (<1%)	3 (<1%)	0	0	0	0
脳血管障害 Cerebrovascular disorder	5 (<1%)	4 (<1%)	3 (<1%)	2 (<1%)	0	0	0	0
多発ニューロパチー Polyneuropathy	4 (<1%)	5 (<1%)	4 (<1%)	1 (<1%)	0	0	0	0
意識消失 Loss of consciousness	3 (<1%)	3 (<1%)	3 (<1%)	4 (<1%)	0	0	0	0
傾眠 Somnolence	5 (<1%)	2 (<1%)	4 (<1%)	2 (<1%)	0	0	0	0
認知症 Dementia	3 (<1%)	2 (<1%)	3 (<1%)	4 (<1%)	0	0	0	0
神経痛 Neuralgia	3 (<1%)	1 (<1%)	4 (<1%)	4 (<1%)	0	0	0	0
緊張性頭痛 Tension headache	4 (<1%)	2 (<1%)	2 (<1%)	4 (<1%)	0	0	0	0
健忘 Amnesia	3 (<1%)	1 (<1%)	3 (<1%)	4 (<1%)	0	0	0	0
平衡障害 Balance disorder	3 (<1%)	5 (<1%)	1 (<1%)	1 (<1%)	1 (<1%)	0	0	0
頚動脈硬化症 Carotid arteriosclerosis	2 (<1%)	4 (<1%)	1 (<1%)	3 (<1%)	0	0	0	0
頚腕症候群 Cervicobrachial syndrome	0	4 (<1%)	3 (<1%)	2 (<1%)	0	0	0	0

事象名: MedDRA Version 18.0/J Version 18.0
評価期間：治療期間
Source: HZC113782 CSR Table 3.012, Table 3.022
Population: Safety
hzc113782_table_ae.sas 1.765.992.240

表HZC113782-1 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	Placebo (N=4131)	FF 100 (N=4157)	VI 25 (N=4140)	FF/VI 100/25 (N=4140)	Placebo (N=4131)	FF 100 (N=4157)	VI 25 (N=4140)	FF/VI 100/25 (N=4140)
認知障害 Cognitive disorder	0	5 (<1%)	1 (<1%)	3 (<1%)	0	0	0	0
記憶障害 Memory impairment	2 (<1%)	2 (<1%)	3 (<1%)	2 (<1%)	0	0	0	0
頚動脈閉塞 Carotid artery occlusion	2 (<1%)	2 (<1%)	1 (<1%)	3 (<1%)	0	0	0	0
脳動脈硬化症 Cerebral arteriosclerosis	2 (<1%)	1 (<1%)	3 (<1%)	2 (<1%)	0	1 (<1%)	0	0
脳出血 Cerebral haemorrhage	2 (<1%)	0	3 (<1%)	3 (<1%)	0	0	0	0
嗜眠 Lethargy	1 (<1%)	0	4 (<1%)	3 (<1%)	0	0	2 (<1%)	2 (<1%)
神経圧迫 Nerve compression	3 (<1%)	0	2 (<1%)	3 (<1%)	0	0	0	0
パーキンソン病 Parkinson's disease	3 (<1%)	2 (<1%)	1 (<1%)	2 (<1%)	0	0	0	0
第７脳神経麻痺 VIIth nerve paralysis	5 (<1%)	2 (<1%)	1 (<1%)	0	0	0	0	0
ラクナ梗塞 Lacunar infarction	1 (<1%)	2 (<1%)	2 (<1%)	2 (<1%)	0	0	0	0
ヘルペス後神経痛 Post herpetic neuralgia	1 (<1%)	2 (<1%)	2 (<1%)	2 (<1%)	0	0	0	0
痙攣発作 Seizure	0	2 (<1%)	4 (<1%)	1 (<1%)	0	0	0	0
くも膜下出血 Subarachnoid haemorrhage	1 (<1%)	2 (<1%)	3 (<1%)	1 (<1%)	0	0	0	0

事象名: MedDRA Version 18.0/J Version 18.0
評価期間：治療期間
Source: HZC113782 CSR Table 3.012, Table 3.022
Population: Safety
hzc113782_table_ae.sas 1.765.992.240

表HZC113782-1 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	Placebo (N=4131)	FF 100 (N=4157)	VI 25 (N=4140)	FF/VI 100/25 (N=4140)	Placebo (N=4131)	FF 100 (N=4157)	VI 25 (N=4140)	FF/VI 100/25 (N=4140)
椎骨脳底動脈不全 Vertebrobasilar insufficiency	1 (<1%)	0	3 (<1%)	3 (<1%)	0	0	0	0
脳虚血 Cerebral ischaemia	2 (<1%)	2 (<1%)	0	2 (<1%)	0	0	0	0
頚髄神経根障害 Cervical radiculopathy	0	2 (<1%)	1 (<1%)	3 (<1%)	0	0	0	0
味覚異常 Dysgeusia	2 (<1%)	1 (<1%)	0	3 (<1%)	0	1 (<1%)	0	3 (<1%)
末梢性感覚ニューロパチー Peripheral sensory neuropathy	2 (<1%)	0	2 (<1%)	2 (<1%)	0	0	0	0
神経根炎 Radiculitis	2 (<1%)	2 (<1%)	0	2 (<1%)	0	0	0	0
声帯麻痺 Vocal cord paralysis	1 (<1%)	1 (<1%)	1 (<1%)	3 (<1%)	0	0	0	0
失声症 Aphonia	1 (<1%)	1 (<1%)	0	3 (<1%)	0	1 (<1%)	0	1 (<1%)
運動失調 Ataxia	0	3 (<1%)	1 (<1%)	1 (<1%)	0	0	0	0
灼熱感 Burning sensation	2 (<1%)	1 (<1%)	1 (<1%)	1 (<1%)	0	0	0	0
脳血管不全 Cerebrovascular insufficiency	0	0	3 (<1%)	2 (<1%)	0	0	0	0
てんかん Epilepsy	2 (<1%)	1 (<1%)	0	2 (<1%)	0	0	0	0
神経炎 Neuritis	1 (<1%)	1 (<1%)	1 (<1%)	2 (<1%)	0	0	0	0

事象名: MedDRA Version 18.0/J Version 18.0
評価期間：治療期間
Source: HZC113782 CSR Table 3.012, Table 3.022
Population: Safety
hzc113782_table_ae.sas 1.765.992.240

表HZC113782-1 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	Placebo (N=4131)	FF 100 (N=4157)	VI 25 (N=4140)	FF/VI 100/25 (N=4140)	Placebo (N=4131)	FF 100 (N=4157)	VI 25 (N=4140)	FF/VI 100/25 (N=4140)
脳浮腫 Brain oedema	0	1 (<1%)	2 (<1%)	1 (<1%)	0	0	0	0
本態性振戦 Essential tremor	1 (<1%)	1 (<1%)	0	2 (<1%)	0	0	0	0
顔面不全麻痺 Facial paresis	2 (<1%)	2 (<1%)	0	0	0	0	0	0
過眠症 Hypersomnia	0	0	3 (<1%)	1 (<1%)	0	0	0	0
筋緊張亢進 Hypertonia	1 (<1%)	1 (<1%)	0	2 (<1%)	0	0	0	0
虚血性脳梗塞 Ischaemic cerebral infarction	2 (<1%)	0	2 (<1%)	0	0	0	0	0
腰髄神経根障害 Lumbar radiculopathy	1 (<1%)	1 (<1%)	2 (<1%)	0	0	0	0	0
神経根障害 Radiculopathy	1 (<1%)	1 (<1%)	1 (<1%)	1 (<1%)	0	0	0	0
脳損傷 Brain injury	1 (<1%)	0	1 (<1%)	1 (<1%)	0	0	0	0
馬尾症候群 Cauda equina syndrome	1 (<1%)	1 (<1%)	1 (<1%)	0	0	0	0	0
大脳萎縮 Cerebral atrophy	0	0	2 (<1%)	1 (<1%)	0	0	0	0
脳微小血管症 Cerebral microangiopathy	0	1 (<1%)	0	2 (<1%)	0	0	0	0
肘部管症候群 Cubital tunnel syndrome	1 (<1%)	0	2 (<1%)	0	0	0	0	0

事象名: MedDRA Version 18.0/J Version 18.0
評価期間：治療期間
Source: HZC113782 CSR Table 3.012, Table 3.022
Population: Safety
hzc113782_table_ae.sas 1.765.992.240

表HZC113782-1 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	Placebo (N=4131)	FF 100 (N=4157)	VI 25 (N=4140)	FF/VI 100/25 (N=4140)	Placebo (N=4131)	FF 100 (N=4157)	VI 25 (N=4140)	FF/VI 100/25 (N=4140)
アルツハイマー型認知症 Dementia Alzheimer's type	0	1 (<1%)	1 (<1%)	1 (<1%)	0	0	0	0
味覚減退 Hypogeusia	0	2 (<1%)	0	1 (<1%)	0	1 (<1%)	0	0
低酸素性虚血性脳症 Hypoxic-ischaemic encephalopathy	1 (<1%)	0	1 (<1%)	1 (<1%)	0	0	0	0
頭蓋内動脈瘤 Intracranial aneurysm	1 (<1%)	1 (<1%)	0	1 (<1%)	0	0	0	0
代謝性脳症 Metabolic encephalopathy	1 (<1%)	1 (<1%)	1 (<1%)	0	0	0	0	0
感覚障害 Sensory disturbance	0	2 (<1%)	1 (<1%)	0	0	0	0	0
椎骨動脈狭窄 Vertebral artery stenosis	1 (<1%)	1 (<1%)	0	1 (<1%)	0	0	0	0
失語症 Aphasia	0	1 (<1%)	1 (<1%)	0	0	0	0	0
脳腫瘤 Brain mass	1 (<1%)	0	0	1 (<1%)	0	0	0	0
頚動脈瘤 Carotid artery aneurysm	1 (<1%)	1 (<1%)	0	0	0	0	0	0
頚動脈疾患 Carotid artery disease	1 (<1%)	0	0	1 (<1%)	0	0	0	0
小脳萎縮 Cerebellar atrophy	0	1 (<1%)	0	1 (<1%)	0	0	0	0
群発頭痛 Cluster headache	1 (<1%)	0	0	1 (<1%)	0	0	0	0

事象名: MedDRA Version 18.0/J Version 18.0
評価期間：治療期間
Source: HZC113782 CSR Table 3.012, Table 3.022
Population: Safety
hzc113782_table_ae.sas 1.765.992.240

表HZC113782-1 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	Placebo (N=4131)	FF 100 (N=4157)	VI 25 (N=4140)	FF/VI 100/25 (N=4140)	Placebo (N=4131)	FF 100 (N=4157)	VI 25 (N=4140)	FF/VI 100/25 (N=4140)
昏睡 Coma	0	1 (<1%)	0	1 (<1%)	0	0	0	0
局在性痙攣 Convulsions local	1 (<1%)	0	1 (<1%)	0	0	0	0	0
構語障害 Dysarthria	0	1 (<1%)	1 (<1%)	0	0	0	0	0
顔面神経障害 Facial nerve disorder	0	0	1 (<1%)	1 (<1%)	0	0	0	0
不全片麻痺 Hemiparesis	0	0	0	2 (<1%)	0	0	0	0
脳室内出血 Intraventricular haemorrhage	0	0	2 (<1%)	0	0	0	0	0
不随意性筋収縮 Muscle contractions involuntary	0	1 (<1%)	1 (<1%)	0	0	0	0	0
重症筋無力症 Myasthenia gravis	0	1 (<1%)	0	1 (<1%)	0	0	0	0
パーキンソニズム Parkinsonism	0	2 (<1%)	0	0	0	0	0	0
嗅覚錯誤 Parosmia	0	1 (<1%)	1 (<1%)	0	0	0	0	0
梨状筋症候群 Piriformis syndrome	0	0	1 (<1%)	1 (<1%)	0	0	0	0
睡眠の質低下 Poor quality sleep	0	1 (<1%)	1 (<1%)	0	0	0	1 (<1%)	0
橈骨神経麻痺 Radial nerve palsy	0	0	0	2 (<1%)	0	0	0	0

事象名: MedDRA Version 18.0/J Version 18.0
評価期間：治療期間
Source: HZC113782 CSR Table 3.012, Table 3.022
Population: Safety
hzc113782_table_ae.sas 1.765.992.240

表HZC113782-1 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	Placebo (N=4131)	FF 100 (N=4157)	VI 25 (N=4140)	FF/VI 100/25 (N=4140)	Placebo (N=4131)	FF 100 (N=4157)	VI 25 (N=4140)	FF/VI 100/25 (N=4140)
根症候群 Radicular syndrome	1 (<1%)	0	1 (<1%)	0	0	0	0	0
腰仙部神経根炎 Radiculitis lumbosacral	1 (<1%)	1 (<1%)	0	0	0	0	0	0
安静時振戦 Resting tremor	1 (<1%)	0	0	1 (<1%)	0	0	0	0
感覚消失 Sensory loss	1 (<1%)	0	0	1 (<1%)	0	0	0	0
会話障害 Speech disorder	0	2 (<1%)	0	0	0	0	0	0
胸郭出口症候群 Thoracic outlet syndrome	0	2 (<1%)	0	0	0	0	0	0
三叉神経痛 Trigeminal neuralgia	0	1 (<1%)	0	1 (<1%)	0	0	0	0
視野欠損 Visual field defect	1 (<1%)	0	1 (<1%)	0	0	0	0	0
聴神経炎 Acoustic neuritis	1 (<1%)	0	0	0	0	0	0	0
急性多発ニューロパチー Acute polyneuropathy	0	0	0	1 (<1%)	0	0	0	0
味覚消失 Ageusia	0	0	0	1 (<1%)	0	0	0	0
アルコール性持続性認知症 Alcohol induced persisting dementia	0	1 (<1%)	0	0	0	0	0	0
筋萎縮性側索硬化症 Amyotrophic lateral sclerosis	0	0	1 (<1%)	0	0	0	0	0

事象名: MedDRA Version 18.0/J Version 18.0
評価期間：治療期間
Source: HZC113782 CSR Table 3.012, Table 3.022
Population: Safety
hzc113782_table_ae.sas 1.765.992.240

表HZC113782-1 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	Placebo (N=4131)	FF 100 (N=4157)	VI 25 (N=4140)	FF/VI 100/25 (N=4140)	Placebo (N=4131)	FF 100 (N=4157)	VI 25 (N=4140)	FF/VI 100/25 (N=4140)
無嗅覚 Anosmia	1 (<1%)	0	0	0	0	0	0	0
失行症 Apraxia	1 (<1%)	0	0	0	0	0	0	0
くも膜嚢胞 Arachnoid cyst	1 (<1%)	0	0	0	0	0	0	0
大脳基底核梗塞 Basal ganglia infarction	0	0	1 (<1%)	0	0	0	0	0
脳底動脈閉塞 Basilar artery occlusion	0	0	0	1 (<1%)	0	0	0	0
脳幹梗塞 Brain stem infarction	0	0	0	1 (<1%)	0	0	0	0
脳幹部虚血 Brain stem ischaemia	0	1 (<1%)	0	0	0	0	0	0
脳幹卒中 Brain stem stroke	1 (<1%)	0	0	0	0	0	0	0
小脳症候群 Cerebellar syndrome	0	1 (<1%)	0	0	0	0	0	0
大脳動脈血栓症 Cerebral artery thrombosis	0	0	1 (<1%)	0	0	0	0	0
大脳石灰化 Cerebral calcification	0	0	1 (<1%)	0	0	0	0	0
脳血腫 Cerebral haematoma	0	0	1 (<1%)	0	0	0	0	0
脳室拡張 Cerebral ventricle dilatation	0	0	1 (<1%)	0	0	0	0	0

事象名: MedDRA Version 18.0/J Version 18.0
評価期間：治療期間
Source: HZC113782 CSR Table 3.012, Table 3.022
Population: Safety
hzc113782_table_ae.sas 1.765.992.240

表HZC113782-1 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	Placebo (N=4131)	FF 100 (N=4157)	VI 25 (N=4140)	FF/VI 100/25 (N=4140)	Placebo (N=4131)	FF 100 (N=4157)	VI 25 (N=4140)	FF/VI 100/25 (N=4140)
脳硬化症 Cerebrosclerosis	0	0	0	1 (<1%)	0	0	0	0
脳脊髄液漏 Cerebrospinal fluid leakage	0	1 (<1%)	0	0	0	0	0	0
頚髄症 Cervical myelopathy	0	0	0	1 (<1%)	0	0	0	0
複雑部分発作 Complex partial seizures	0	0	1 (<1%)	0	0	0	0	0
協調運動異常 Coordination abnormal	0	1 (<1%)	0	0	0	0	0	0
糖尿病性自律神経ニューロパチー Diabetic autonomic neuropathy	0	0	0	1 (<1%)	0	0	0	0
糖尿病性脳症 Diabetic encephalopathy	1 (<1%)	0	0	0	0	0	0	0
両麻痺 Diplegia	0	1 (<1%)	0	0	0	0	0	0
体位性めまい Dizziness postural	0	1 (<1%)	0	0	0	0	0	0
よだれ Drooling	0	1 (<1%)	0	0	0	0	0	0
異常感覚 Dysaesthesia	0	0	0	1 (<1%)	0	0	0	0
ジスキネジア Dyskinesia	0	0	0	1 (<1%)	0	0	0	0
顔面部神経痛 Facial neuralgia	0	0	1 (<1%)	0	0	0	0	0

事象名: MedDRA Version 18.0/J Version 18.0
評価期間：治療期間
Source: HZC113782 CSR Table 3.012, Table 3.022
Population: Safety
hzc113782_table_ae.sas 1.765.992.240

表HZC113782-1 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	Placebo (N=4131)	FF 100 (N=4157)	VI 25 (N=4140)	FF/VI 100/25 (N=4140)	Placebo (N=4131)	FF 100 (N=4157)	VI 25 (N=4140)	FF/VI 100/25 (N=4140)
全身性強直性間代性発作 Generalised tonic-clonic seizure	0	0	0	1 (<1%)	0	0	0	0
頭蓋内出血 Haemorrhage intracranial	0	1 (<1%)	0	0	0	0	0	0
出血性脳梗塞 Haemorrhagic cerebral infarction	1 (<1%)	0	0	0	0	0	0	0
頭部不快感 Head discomfort	0	0	1 (<1%)	0	0	0	0	0
頭部動揺 Head titubation	0	0	1 (<1%)	0	0	0	0	0
片麻痺 Hemiplegia	0	1 (<1%)	0	0	0	0	0	0
肝性脳症 Hepatic encephalopathy	0	0	0	1 (<1%)	0	0	0	0
舌下神経障害 Hypoglossal nerve disorder	0	0	0	1 (<1%)	0	0	0	0
反射減弱 Hyporeflexia	0	0	1 (<1%)	0	0	0	0	0
筋緊張低下 Hypotonia	1 (<1%)	0	0	0	0	0	0	0
第３脳神経麻痺 IIIrd nerve paralysis	1 (<1%)	0	0	0	0	0	0	0
頭蓋内圧上昇 Intracranial pressure increased	0	1 (<1%)	0	0	0	0	0	0
白質脳症 Leukoencephalopathy	0	0	0	1 (<1%)	0	0	0	0

事象名: MedDRA Version 18.0/J Version 18.0
評価期間：治療期間
Source: HZC113782 CSR Table 3.012, Table 3.022
Population: Safety
hzc113782_table_ae.sas 1.765.992.240

表HZC113782-1 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	Placebo (N=4131)	FF 100 (N=4157)	VI 25 (N=4140)	FF/VI 100/25 (N=4140)	Placebo (N=4131)	FF 100 (N=4157)	VI 25 (N=4140)	FF/VI 100/25 (N=4140)
感覚異常性大腿神経痛 Meralgia paraesthetica	0	0	1 (<1%)	0	0	0	0	0
運動機能障害 Motor dysfunction	0	1 (<1%)	0	0	0	0	0	0
運動障害 Movement disorder	0	0	0	1 (<1%)	0	0	0	0
多発性硬化症 Multiple sclerosis	0	0	1 (<1%)	0	0	0	0	0
筋痙直 Muscle spasticity	1 (<1%)	0	0	0	0	0	0	0
神経根圧迫 Nerve root compression	0	0	0	1 (<1%)	0	0	0	0
脳神経炎 Neuritis cranial	0	1 (<1%)	0	0	0	0	0	0
神経学的症状 Neurological symptom	1 (<1%)	0	0	0	0	0	0	0
神経毒性 Neurotoxicity	0	0	1 (<1%)	0	0	0	0	0
正常圧水頭症 Normal pressure hydrocephalus	0	0	0	1 (<1%)	0	0	0	0
後頭神経痛 Occipital neuralgia	1 (<1%)	0	0	0	0	0	0	0
起立時振戦 Orthostatic tremor	0	0	0	1 (<1%)	0	0	0	0
不全麻痺 Paresis	1 (<1%)	0	0	0	0	0	0	0

事象名: MedDRA Version 18.0/J Version 18.0
評価期間：治療期間
Source: HZC113782 CSR Table 3.012, Table 3.022
Population: Safety
hzc113782_table_ae.sas 1.765.992.240

表HZC113782-1 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	Placebo (N=4131)	FF 100 (N=4157)	VI 25 (N=4140)	FF/VI 100/25 (N=4140)	Placebo (N=4131)	FF 100 (N=4157)	VI 25 (N=4140)	FF/VI 100/25 (N=4140)
神経周囲嚢胞 Perineurial cyst	0	0	0	1 (<1%)	0	0	0	0
周期性四肢運動障害 Periodic limb movement disorder	0	0	0	1 (<1%)	0	0	0	0
腓骨神経麻痺 Peroneal nerve palsy	0	0	1 (<1%)	0	0	0	0	0
外傷後頭痛 Post-traumatic headache	0	0	0	1 (<1%)	0	0	0	0
発作後麻痺 Postictal paralysis	1 (<1%)	0	0	0	0	0	0	0
姿勢時振戦 Postural tremor	1 (<1%)	0	0	0	0	0	0	0
神経根痛 Radicular pain	0	1 (<1%)	0	0	0	0	0	0
頚髄神経根炎 Radiculitis cervical	0	1 (<1%)	0	0	0	0	0	0
破裂性脳動脈瘤 Ruptured cerebral aneurysm	0	0	1 (<1%)	0	0	0	0	0
仙部神経根症 Sacral radiculopathy	0	1 (<1%)	0	0	0	0	0	0
坐骨神経麻痺 Sciatic nerve palsy	0	0	1 (<1%)	0	0	0	0	0
発作様現象 Seizure like phenomena	0	1 (<1%)	0	0	0	0	0	0
老年認知症 Senile dementia	0	1 (<1%)	0	0	0	0	0	0

事象名: MedDRA Version 18.0/J Version 18.0
評価期間：治療期間
Source: HZC113782 CSR Table 3.012, Table 3.022
Population: Safety
hzc113782_table_ae.sas 1.765.992.240

表HZC113782-1 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	Placebo (N=4131)	FF 100 (N=4157)	VI 25 (N=4140)	FF/VI 100/25 (N=4140)	Placebo (N=4131)	FF 100 (N=4157)	VI 25 (N=4140)	FF/VI 100/25 (N=4140)
脊髄圧迫 Spinal cord compression	0	0	1 (<1%)	0	0	0	0	0
脊髄障害 Spinal cord disorder	0	0	0	1 (<1%)	0	0	0	0
脊椎炎性脊髄症 Spondylitic myelopathy	0	1 (<1%)	0	0	0	0	0	0
足根管症候群 Tarsal tunnel syndrome	0	0	0	1 (<1%)	0	0	0	0
舌の麻痺 Tongue paralysis	0	0	0	1 (<1%)	0	0	0	0
一過性全健忘 Transient global amnesia	0	1 (<1%)	0	0	0	0	0	0
血管性パーキンソニズム Vascular parkinsonism	1 (<1%)	0	0	0	0	0	0	0
中枢神経系に起因する回転性めまい Vertigo CNS origin	0	0	0	1 (<1%)	0	0	0	0
声帯不全麻痺 Vocal cord paresis	1 (<1%)	0	0	0	0	0	0	0
白質病変 White matter lesion	0	1 (<1%)	0	0	0	0	0	0
胃腸障害 Gastrointestinal disorders	531 (13%)	578 (14%)	563 (14%)	540 (13%)	34 (<1%)	36 (<1%)	33 (<1%)	46 (1%)
下痢 Diarrhoea	108 (3%)	95 (2%)	86 (2%)	95 (2%)	2 (<1%)	1 (<1%)	3 (<1%)	0
便秘 Constipation	52 (1%)	52 (1%)	49 (1%)	63 (2%)	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: HZC113782 CSR Table 3.012, Table 3.022
Population: Safety
hzc113782_table_ae.sas 1.765.992.240

表HZC113782-1 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	Placebo (N=4131)	FF 100 (N=4157)	VI 25 (N=4140)	FF/VI 100/25 (N=4140)	Placebo (N=4131)	FF 100 (N=4157)	VI 25 (N=4140)	FF/VI 100/25 (N=4140)
上腹部痛 Abdominal pain upper	38 (<1%)	48 (1%)	48 (1%)	51 (1%)	0	1 (<1%)	0	3 (<1%)
悪心 Nausea	57 (1%)	41 (<1%)	37 (<1%)	50 (1%)	3 (<1%)	5 (<1%)	3 (<1%)	6 (<1%)
腹痛 Abdominal pain	39 (<1%)	44 (1%)	47 (1%)	50 (1%)	1 (<1%)	1 (<1%)	1 (<1%)	1 (<1%)
胃炎 Gastritis	44 (1%)	47 (1%)	52 (1%)	35 (<1%)	0	0	0	1 (<1%)
消化不良 Dyspepsia	43 (1%)	48 (1%)	34 (<1%)	40 (<1%)	1 (<1%)	1 (<1%)	0	2 (<1%)
胃食道逆流性疾患 Gastrooesophageal reflux disease	35 (<1%)	43 (1%)	51 (1%)	30 (<1%)	2 (<1%)	1 (<1%)	2 (<1%)	2 (<1%)
歯痛 Toothache	31 (<1%)	42 (1%)	36 (<1%)	49 (1%)	0	1 (<1%)	1 (<1%)	1 (<1%)
嘔吐 Vomiting	33 (<1%)	29 (<1%)	24 (<1%)	46 (1%)	0	2 (<1%)	2 (<1%)	3 (<1%)
痔核 Haemorrhoids	13 (<1%)	17 (<1%)	13 (<1%)	24 (<1%)	0	0	0	1 (<1%)
大腸ポリープ Large intestine polyp	14 (<1%)	14 (<1%)	14 (<1%)	15 (<1%)	0	0	0	0
口内乾燥 Dry mouth	10 (<1%)	11 (<1%)	21 (<1%)	14 (<1%)	6 (<1%)	8 (<1%)	11 (<1%)	8 (<1%)
腹部膨満 Abdominal distension	15 (<1%)	12 (<1%)	16 (<1%)	8 (<1%)	0	0	0	0
鼠径ヘルニア Inguinal hernia	11 (<1%)	14 (<1%)	9 (<1%)	13 (<1%)	0	0	0	0

事象名: MedDRA Version 18.0/J Version 18.0
評価期間：治療期間
Source: HZC113782 CSR Table 3.012, Table 3.022
Population: Safety
hzc113782_table_ae.sas 1.765.992.240

表HZC113782-1 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	Placebo (N=4131)	FF 100 (N=4157)	VI 25 (N=4140)	FF/VI 100/25 (N=4140)	Placebo (N=4131)	FF 100 (N=4157)	VI 25 (N=4140)	FF/VI 100/25 (N=4140)
腹部不快感 Abdominal discomfort	7 (<1%)	15 (<1%)	7 (<1%)	8 (<1%)	0	0	0	0
慢性胃炎 Chronic gastritis	8 (<1%)	11 (<1%)	10 (<1%)	7 (<1%)	1 (<1%)	1 (<1%)	0	0
裂孔ヘルニア Hiatus hernia	6 (<1%)	10 (<1%)	9 (<1%)	10 (<1%)	0	0	0	0
腸憩室 Diverticulum intestinal	6 (<1%)	10 (<1%)	5 (<1%)	9 (<1%)	0	0	0	0
口内炎 Stomatitis	5 (<1%)	8 (<1%)	10 (<1%)	6 (<1%)	4 (<1%)	4 (<1%)	1 (<1%)	1 (<1%)
大腸炎 Colitis	7 (<1%)	7 (<1%)	4 (<1%)	9 (<1%)	0	0	0	0
憩室 Diverticulum	3 (<1%)	5 (<1%)	6 (<1%)	11 (<1%)	0	0	0	0
口腔内潰瘍形成 Mouth ulceration	9 (<1%)	6 (<1%)	4 (<1%)	6 (<1%)	3 (<1%)	1 (<1%)	1 (<1%)	2 (<1%)
胃潰瘍 Gastric ulcer	0	5 (<1%)	12 (<1%)	6 (<1%)	0	0	0	0
齲歯 Dental caries	7 (<1%)	4 (<1%)	5 (<1%)	6 (<1%)	0	0	0	0
アフタ性口内炎 Aphthous stomatitis	4 (<1%)	8 (<1%)	5 (<1%)	4 (<1%)	0	3 (<1%)	3 (<1%)	0
放屁 Flatulence	8 (<1%)	4 (<1%)	4 (<1%)	4 (<1%)	0	0	0	0
胃腸出血 Gastrointestinal haemorrhage	4 (<1%)	6 (<1%)	6 (<1%)	4 (<1%)	0	0	0	0

事象名: MedDRA Version 18.0/J Version 18.0
評価期間：治療期間
Source: HZC113782 CSR Table 3.012, Table 3.022
Population: Safety
hzc113782_table_ae.sas 1.765.992.240

表HZC113782-1 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	Placebo (N=4131)	FF 100 (N=4157)	VI 25 (N=4140)	FF/VI 100/25 (N=4140)	Placebo (N=4131)	FF 100 (N=4157)	VI 25 (N=4140)	FF/VI 100/25 (N=4140)
口腔障害 Oral disorder	5 (<1%)	7 (<1%)	2 (<1%)	6 (<1%)	5 (<1%)	5 (<1%)	1 (<1%)	4 (<1%)
びらん性胃炎 Gastritis erosive	3 (<1%)	8 (<1%)	4 (<1%)	3 (<1%)	0	0	0	0
過敏性腸症候群 Irritable bowel syndrome	2 (<1%)	8 (<1%)	7 (<1%)	1 (<1%)	0	1 (<1%)	0	0
酸消化性障害 Acid peptic disease	5 (<1%)	1 (<1%)	3 (<1%)	8 (<1%)	0	0	0	1 (<1%)
消化性潰瘍 Peptic ulcer	5 (<1%)	2 (<1%)	6 (<1%)	4 (<1%)	0	0	0	0
急性膵炎 Pancreatitis acute	4 (<1%)	7 (<1%)	2 (<1%)	2 (<1%)	0	0	0	0
慢性膵炎 Pancreatitis chronic	4 (<1%)	6 (<1%)	3 (<1%)	2 (<1%)	0	0	0	0
上部消化管出血 Upper gastrointestinal haemorrhage	5 (<1%)	6 (<1%)	2 (<1%)	2 (<1%)	0	0	0	0
腹部ヘルニア Abdominal hernia	1 (<1%)	2 (<1%)	9 (<1%)	2 (<1%)	0	0	0	0
十二指腸炎 Duodenitis	2 (<1%)	5 (<1%)	2 (<1%)	5 (<1%)	0	0	0	0
嚥下障害 Dysphagia	5 (<1%)	3 (<1%)	4 (<1%)	2 (<1%)	0	0	0	1 (<1%)
食道炎 Oesophagitis	2 (<1%)	4 (<1%)	2 (<1%)	6 (<1%)	1 (<1%)	0	1 (<1%)	0
直腸出血 Rectal haemorrhage	4 (<1%)	4 (<1%)	1 (<1%)	5 (<1%)	0	0	0	0

事象名: MedDRA Version 18.0/J Version 18.0
評価期間：治療期間
Source: HZC113782 CSR Table 3.012, Table 3.022
Population: Safety
hzc113782_table_ae.sas 1.765.992.240

表HZC113782-1 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	Placebo (N=4131)	FF 100 (N=4157)	VI 25 (N=4140)	FF/VI 100/25 (N=4140)	Placebo (N=4131)	FF 100 (N=4157)	VI 25 (N=4140)	FF/VI 100/25 (N=4140)
臍ヘルニア Umbilical hernia	4 (<1%)	2 (<1%)	4 (<1%)	4 (<1%)	0	0	0	0
十二指腸潰瘍 Duodenal ulcer	2 (<1%)	6 (<1%)	1 (<1%)	4 (<1%)	0	0	0	0
胃腸障害 Gastrointestinal disorder	2 (<1%)	3 (<1%)	4 (<1%)	4 (<1%)	0	0	0	0
血便排泄 Haematochezia	4 (<1%)	3 (<1%)	2 (<1%)	4 (<1%)	0	0	0	0
膵炎 Pancreatitis	2 (<1%)	4 (<1%)	4 (<1%)	3 (<1%)	0	0	0	0
下腹部痛 Abdominal pain lower	1 (<1%)	3 (<1%)	4 (<1%)	4 (<1%)	0	1 (<1%)	0	0
腸閉塞 Intestinal obstruction	2 (<1%)	3 (<1%)	3 (<1%)	4 (<1%)	0	0	0	0
イレウス Ileus	0	2 (<1%)	6 (<1%)	3 (<1%)	0	0	0	0
胃十二指腸炎 Gastroduodenitis	1 (<1%)	2 (<1%)	5 (<1%)	2 (<1%)	0	0	0	0
メレナ Melaena	3 (<1%)	5 (<1%)	1 (<1%)	1 (<1%)	0	0	0	0
嚥下痛 Odynophagia	1 (<1%)	4 (<1%)	3 (<1%)	2 (<1%)	0	0	0	1 (<1%)
小腸炎 Enteritis	4 (<1%)	2 (<1%)	2 (<1%)	1 (<1%)	0	0	0	0
舌痛 Glossodynia	0	1 (<1%)	2 (<1%)	5 (<1%)	0	0	1 (<1%)	2 (<1%)

事象名: MedDRA Version 18.0/J Version 18.0
評価期間：治療期間
Source: HZC113782 CSR Table 3.012, Table 3.022
Population: Safety
hzc113782_table_ae.sas 1.765.992.240

表HZC113782-1 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	Placebo (N=4131)	FF 100 (N=4157)	VI 25 (N=4140)	FF/VI 100/25 (N=4140)	Placebo (N=4131)	FF 100 (N=4157)	VI 25 (N=4140)	FF/VI 100/25 (N=4140)
痔出血 Haemorrhoidal haemorrhage	4 (<1%)	0	2 (<1%)	2 (<1%)	0	0	0	0
胃酸過多 Hyperchlorhydria	1 (<1%)	4 (<1%)	1 (<1%)	2 (<1%)	0	0	0	0
腹水 Ascites	2 (<1%)	1 (<1%)	3 (<1%)	1 (<1%)	0	0	0	0
腸炎 Enterocolitis	2 (<1%)	0	4 (<1%)	1 (<1%)	0	0	0	0
出血性胃炎 Gastritis haemorrhagic	1 (<1%)	1 (<1%)	4 (<1%)	1 (<1%)	0	0	0	0
小腸閉塞 Small intestinal obstruction	0	3 (<1%)	4 (<1%)	0	0	0	0	0
びらん性十二指腸炎 Erosive duodenitis	2 (<1%)	0	4 (<1%)	0	0	0	0	0
食中毒 Food poisoning	0	1 (<1%)	4 (<1%)	1 (<1%)	0	0	0	0
腸管ポリープ Intestinal polyp	2 (<1%)	4 (<1%)	0	0	0	0	0	0
直腸ポリープ Rectal polyp	2 (<1%)	1 (<1%)	1 (<1%)	2 (<1%)	0	0	0	0
舌苔 Tongue coated	2 (<1%)	0	3 (<1%)	1 (<1%)	1 (<1%)	0	2 (<1%)	0
舌変色 Tongue discolouration	1 (<1%)	0	0	5 (<1%)	1 (<1%)	0	0	3 (<1%)
口唇炎 Cheilitis	1 (<1%)	2 (<1%)	0	2 (<1%)	0	0	0	1 (<1%)

事象名: MedDRA Version 18.0/J Version 18.0
評価期間：治療期間
Source: HZC113782 CSR Table 3.012, Table 3.022
Population: Safety
hzc113782_table_ae.sas 1.765.992.240

表HZC113782-1 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	Placebo (N=4131)	FF 100 (N=4157)	VI 25 (N=4140)	FF/VI 100/25 (N=4140)	Placebo (N=4131)	FF 100 (N=4157)	VI 25 (N=4140)	FF/VI 100/25 (N=4140)
潰瘍性大腸炎 Colitis ulcerative	2 (<1%)	0	2 (<1%)	1 (<1%)	0	0	0	0
胃ポリープ Gastric polyps	0	2 (<1%)	1 (<1%)	2 (<1%)	0	0	0	0
舌炎 Glossitis	1 (<1%)	3 (<1%)	1 (<1%)	0	0	1 (<1%)	1 (<1%)	0
急性腹症 Acute abdomen	0	2 (<1%)	2 (<1%)	0	0	0	0	0
痔瘻 Anal fistula	0	1 (<1%)	1 (<1%)	2 (<1%)	0	0	0	0
バレット食道 Barrett's oesophagus	0	1 (<1%)	1 (<1%)	2 (<1%)	0	0	0	0
クローン病 Crohn's disease	1 (<1%)	2 (<1%)	1 (<1%)	0	0	0	0	0
出血性腸憩室 Diverticulum intestinal haemorrhagic	1 (<1%)	1 (<1%)	1 (<1%)	1 (<1%)	0	0	0	0
びらん性食道炎 Erosive oesophagitis	1 (<1%)	1 (<1%)	2 (<1%)	0	0	0	0	0
歯肉痛 Gingival pain	1 (<1%)	0	2 (<1%)	1 (<1%)	0	0	0	0
下部消化管出血 Lower gastrointestinal haemorrhage	1 (<1%)	2 (<1%)	1 (<1%)	0	0	0	0	0
口腔粘膜紅斑 Oral mucosal erythema	2 (<1%)	0	0	2 (<1%)	2 (<1%)	0	0	2 (<1%)
口腔内痛 Oral pain	1 (<1%)	2 (<1%)	0	1 (<1%)	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: HZC113782 CSR Table 3.012, Table 3.022
Population: Safety
hzc113782_table_ae.sas 1.765.992.240

表HZC113782-1 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	Placebo (N=4131)	FF 100 (N=4157)	VI 25 (N=4140)	FF/VI 100/25 (N=4140)	Placebo (N=4131)	FF 100 (N=4157)	VI 25 (N=4140)	FF/VI 100/25 (N=4140)
唾液腺結石 Salivary gland calculus	2 (<1%)	1 (<1%)	0	1 (<1%)	0	0	0	0
歯の障害 Tooth disorder	1 (<1%)	2 (<1%)	1 (<1%)	0	0	0	0	0
腹壁血腫 Abdominal wall haematoma	1 (<1%)	1 (<1%)	0	1 (<1%)	0	0	0	0
裂肛 Anal fissure	0	0	3 (<1%)	0	0	0	0	0
消化器痛 Gastrointestinal pain	1 (<1%)	0	2 (<1%)	0	0	0	0	0
歯肉腫脹 Gingival swelling	1 (<1%)	2 (<1%)	0	0	0	1 (<1%)	0	0
歯肉潰瘍 Gingival ulceration	1 (<1%)	1 (<1%)	0	1 (<1%)	1 (<1%)	0	0	1 (<1%)
口唇腫脹 Lip swelling	0	1 (<1%)	2 (<1%)	0	0	0	1 (<1%)	0
マロリー・ワイス症候群 Mallory-Weiss syndrome	0	2 (<1%)	0	1 (<1%)	0	0	0	0
膵脂肪変性 Pancreatic steatosis	0	2 (<1%)	0	1 (<1%)	0	0	0	0
口の錯感覚 Paraesthesia oral	0	0	0	3 (<1%)	0	0	0	2 (<1%)
穿孔性消化性潰瘍 Peptic ulcer perforation	1 (<1%)	0	1 (<1%)	1 (<1%)	0	0	0	0
歯周病 Periodontal disease	2 (<1%)	0	1 (<1%)	0	0	0	0	0

事象名: MedDRA Version 18.0/J Version 18.0
評価期間：治療期間
Source: HZC113782 CSR Table 3.012, Table 3.022
Population: Safety
hzc113782_table_ae.sas 1.765.992.240

表HZC113782-1 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	Placebo (N=4131)	FF 100 (N=4157)	VI 25 (N=4140)	FF/VI 100/25 (N=4140)	Placebo (N=4131)	FF 100 (N=4157)	VI 25 (N=4140)	FF/VI 100/25 (N=4140)
食道静脈瘤 Varices oesophageal	0	3 (<1%)	0	0	0	0	0	0
腹部腫瘤 Abdominal mass	0	0	2 (<1%)	0	0	0	0	0
腹部圧痛 Abdominal tenderness	0	0	0	2 (<1%)	0	0	0	0
異常便 Abnormal faeces	0	1 (<1%)	0	1 (<1%)	0	0	0	0
便習慣変化 Change of bowel habit	0	1 (<1%)	1 (<1%)	0	0	0	0	0
虚血性大腸炎 Colitis ischaemic	0	0	1 (<1%)	1 (<1%)	0	0	0	0
出血性十二指腸潰瘍 Duodenal ulcer haemorrhage	2 (<1%)	0	0	0	0	0	0	0
腸膀胱瘻 Enterovesical fistula	0	1 (<1%)	1 (<1%)	0	0	0	0	0
便失禁 Faecal incontinence	1 (<1%)	1 (<1%)	0	0	0	0	0	0
大腿ヘルニア Femoral hernia	0	1 (<1%)	1 (<1%)	0	0	0	0	0
排便回数増加 Frequent bowel movements	1 (<1%)	0	1 (<1%)	0	0	0	0	0
胃障害 Gastric disorder	0	0	0	2 (<1%)	0	0	0	0
胃出血 Gastric haemorrhage	0	1 (<1%)	0	1 (<1%)	0	0	0	0

事象名: MedDRA Version 18.0/J Version 18.0
評価期間：治療期間
Source: HZC113782 CSR Table 3.012, Table 3.022
Population: Safety
hzc113782_table_ae.sas 1.765.992.240

表HZC113782-1 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	Placebo (N=4131)	FF 100 (N=4157)	VI 25 (N=4140)	FF/VI 100/25 (N=4140)	Placebo (N=4131)	FF 100 (N=4157)	VI 25 (N=4140)	FF/VI 100/25 (N=4140)
出血性胃潰瘍 Gastric ulcer haemorrhage	1 (<1%)	1 (<1%)	0	0	0	0	0	0
穿孔性胃潰瘍 Gastric ulcer perforation	0	1 (<1%)	1 (<1%)	0	0	0	0	0
胃腸管血管異形成 Gastrointestinal angiodysplasia	1 (<1%)	0	1 (<1%)	0	0	0	0	0
歯肉出血 Gingival bleeding	1 (<1%)	0	1 (<1%)	0	0	0	0	0
口の感覚鈍麻 Hypoaesthesia oral	1 (<1%)	1 (<1%)	0	0	1 (<1%)	0	0	0
麻痺性イレウス Ileus paralytic	2 (<1%)	0	0	0	0	0	0	0
嵌頓臍ヘルニア Incarcerated umbilical hernia	1 (<1%)	1 (<1%)	0	0	0	0	0	0
炎症性腸疾患 Inflammatory bowel disease	1 (<1%)	0	1 (<1%)	0	0	0	0	0
絞扼性鼠径ヘルニア Inguinal hernia strangulated	1 (<1%)	0	0	1 (<1%)	0	0	0	0
大腸狭窄 Large intestinal stenosis	2 (<1%)	0	0	0	0	0	0	0
大腸穿孔 Large intestine perforation	2 (<1%)	0	0	0	0	0	0	0
口腔内白斑症 Leukoplakia oral	1 (<1%)	0	1 (<1%)	0	0	0	0	0
口唇潰瘍 Lip ulceration	0	0	1 (<1%)	1 (<1%)	0	0	0	0

事象名: MedDRA Version 18.0/J Version 18.0
評価期間：治療期間
Source: HZC113782 CSR Table 3.012, Table 3.022
Population: Safety
hzc113782_table_ae.sas 1.765.992.240

表HZC113782-1 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	Placebo (N=4131)	FF 100 (N=4157)	VI 25 (N=4140)	FF/VI 100/25 (N=4140)	Placebo (N=4131)	FF 100 (N=4157)	VI 25 (N=4140)	FF/VI 100/25 (N=4140)
弛緩歯 Loose tooth	1 (<1%)	1 (<1%)	0	0	0	0	0	0
機械的イレウス Mechanical ileus	1 (<1%)	0	0	1 (<1%)	0	0	0	0
口腔内出血 Mouth haemorrhage	0	1 (<1%)	0	1 (<1%)	0	0	0	0
口腔腫脹 Mouth swelling	1 (<1%)	1 (<1%)	0	0	0	0	0	0
非感染性歯肉炎 Noninfective gingivitis	0	0	1 (<1%)	1 (<1%)	0	0	0	0
非感染性唾液腺炎 Noninfective sialoadenitis	0	0	2 (<1%)	0	0	0	0	0
口腔扁平苔癬 Oral lichen planus	1 (<1%)	1 (<1%)	0	0	1 (<1%)	0	0	0
口腔粘膜びらん Oral mucosa erosion	0	0	1 (<1%)	1 (<1%)	0	0	0	1 (<1%)
耳下腺腫大 Parotid gland enlargement	0	1 (<1%)	0	1 (<1%)	0	0	0	0
老人性食道 Presbyoesophagus	1 (<1%)	0	0	1 (<1%)	0	0	0	0
幽門痙攣 Pylorospasm	0	1 (<1%)	1 (<1%)	0	0	0	0	0
逆流性胃炎 Reflux gastritis	1 (<1%)	1 (<1%)	0	0	0	0	0	0
唾液腺腫大 Salivary gland enlargement	1 (<1%)	0	0	1 (<1%)	0	0	0	0

事象名: MedDRA Version 18.0/J Version 18.0
評価期間：治療期間
Source: HZC113782 CSR Table 3.012, Table 3.022
Population: Safety
hzc113782_table_ae.sas 1.765.992.240

表HZC113782-1 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	Placebo (N=4131)	FF 100 (N=4157)	VI 25 (N=4140)	FF/VI 100/25 (N=4140)	Placebo (N=4131)	FF 100 (N=4157)	VI 25 (N=4140)	FF/VI 100/25 (N=4140)
小腸穿孔 Small intestinal perforation	0	0	2 (<1%)	0	0	0	0	0
嵌頓腹部ヘルニア Abdominal incarcerated hernia	1 (<1%)	0	0	0	0	0	0	0
腹部硬直 Abdominal rigidity	1 (<1%)	0	0	0	0	0	0	0
腹部症状 Abdominal symptom	0	0	0	1 (<1%)	0	0	0	0
後天性食道ウエップ Acquired oesophageal web	0	1 (<1%)	0	0	0	0	0	0
アルコール性膵炎 Alcoholic pancreatitis	0	0	0	1 (<1%)	0	0	0	0
歯槽骨吸収 Alveolar bone resorption	1 (<1%)	0	0	0	0	0	0	0
肛門そう痒症 Anal pruritus	0	0	1 (<1%)	0	0	0	0	0
肛門直腸不快感 Anorectal discomfort	0	1 (<1%)	0	0	0	0	0	0
根尖肉芽腫 Apical granuloma	0	0	0	1 (<1%)	0	0	0	0
呼気臭 Breath odour	0	0	1 (<1%)	0	0	0	1 (<1%)	0
口唇症 Cheilosis	0	1 (<1%)	0	0	0	0	0	0
セリアック病 Coeliac disease	0	1 (<1%)	0	0	0	0	0	0

事象名: MedDRA Version 18.0/J Version 18.0
評価期間：治療期間
Source: HZC113782 CSR Table 3.012, Table 3.022
Population: Safety
hzc113782_table_ae.sas 1.765.992.240

表HZC113782-1 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	Placebo (N=4131)	FF 100 (N=4157)	VI 25 (N=4140)	FF/VI 100/25 (N=4140)	Placebo (N=4131)	FF 100 (N=4157)	VI 25 (N=4140)	FF/VI 100/25 (N=4140)
顕微鏡的大腸炎 Colitis microscopic	1 (<1%)	0	0	0	0	0	0	0
歯髄障害 Dental pulp disorder	1 (<1%)	0	0	0	0	0	0	0
横隔膜ヘルニア Diaphragmatic hernia	0	0	0	1 (<1%)	0	0	0	0
血性下痢 Diarrhoea haemorrhagic	0	1 (<1%)	0	0	0	0	0	0
デュラフォア血管奇形 Dieulafoy's vascular malformation	1 (<1%)	0	0	0	0	0	0	0
食道憩室 Diverticulum oesophageal	0	1 (<1%)	0	0	0	0	0	0
十二指腸ポリープ Duodenal polyp	0	1 (<1%)	0	0	0	0	0	0
十二指腸狭窄 Duodenal stenosis	1 (<1%)	0	0	0	0	0	0	0
細菌叢異常症 Dysbacteriosis	0	0	0	1 (<1%)	0	0	0	0
腸管皮膚瘻 Enterocutaneous fistula	0	1 (<1%)	0	0	0	0	0	0
おくび Eructation	1 (<1%)	0	0	0	0	0	0	0
変色便 Faeces discoloured	1 (<1%)	0	0	0	0	0	0	0
軟便 Faeces soft	1 (<1%)	0	0	0	0	0	0	0

事象名: MedDRA Version 18.0/J Version 18.0
評価期間：治療期間
Source: HZC113782 CSR Table 3.012, Table 3.022
Population: Safety
hzc113782_table_ae.sas 1.765.992.240

表HZC113782-1 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	Placebo (N=4131)	FF 100 (N=4157)	VI 25 (N=4140)	FF/VI 100/25 (N=4140)	Placebo (N=4131)	FF 100 (N=4157)	VI 25 (N=4140)	FF/VI 100/25 (N=4140)
機能性胃腸障害 Functional gastrointestinal disorder	0	1 (<1%)	0	0	0	0	0	0
胃粘膜病変 Gastric mucosal lesion	1 (<1%)	0	0	0	0	0	0	0
胃静脈瘤 Gastric varices	0	1 (<1%)	0	0	0	0	0	0
アルコール性胃炎 Gastritis alcoholic	1 (<1%)	0	0	0	0	0	0	0
胃十二指腸出血 Gastroduodenal haemorrhage	0	0	0	1 (<1%)	0	0	0	0
消化管びらん Gastrointestinal erosion	1 (<1%)	0	0	0	0	0	0	0
消化管壊死 Gastrointestinal necrosis	0	1 (<1%)	0	0	0	0	0	0
消化管刺激症状 Gastrointestinal tract irritation	0	0	1 (<1%)	0	0	0	0	0
胃食道括約筋機能不全 Gastrooesophageal sphincter insufficiency	1 (<1%)	0	0	0	0	0	0	0
歯肉嚢胞 Gingival cyst	0	0	1 (<1%)	0	0	0	0	0
吐血 Haematemesis	0	1 (<1%)	0	0	0	0	0	0
出血性びらん性胃炎 Haemorrhagic erosive gastritis	1 (<1%)	0	0	0	0	0	0	0
胃排出不全 Impaired gastric emptying	1 (<1%)	0	0	0	0	0	0	0

事象名: MedDRA Version 18.0/J Version 18.0
評価期間：治療期間
Source: HZC113782 CSR Table 3.012, Table 3.022
Population: Safety
hzc113782_table_ae.sas 1.765.992.240

表HZC113782-1 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	Placebo (N=4131)	FF 100 (N=4157)	VI 25 (N=4140)	FF/VI 100/25 (N=4140)	Placebo (N=4131)	FF 100 (N=4157)	VI 25 (N=4140)	FF/VI 100/25 (N=4140)
嵌頓鼠径ヘルニア Incarcerated inguinal hernia	0	0	0	1 (<1%)	0	0	0	0
腸出血 Intestinal haemorrhage	0	0	1 (<1%)	0	0	0	0	0
腸梗塞 Intestinal infarction	1 (<1%)	0	0	0	0	0	0	0
腸管虚血 Intestinal ischaemia	0	1 (<1%)	0	0	0	0	0	0
腸管穿孔 Intestinal perforation	1 (<1%)	0	0	0	0	0	0	0
腹腔内出血 Intra-abdominal haemorrhage	0	0	0	1 (<1%)	0	0	0	0
大腸びらん Large intestine erosion	1 (<1%)	0	0	0	0	0	0	0
口唇障害 Lip disorder	1 (<1%)	0	0	0	1 (<1%)	0	0	0
口唇浮腫 Lip oedema	0	0	0	1 (<1%)	0	0	0	0
口唇痛 Lip pain	1 (<1%)	0	0	0	1 (<1%)	0	0	0
巨大結腸 Megacolon	0	0	1 (<1%)	0	0	0	0	0
口腔浮腫 Oedema mouth	0	0	0	1 (<1%)	0	0	0	0
浮腫性膵炎 Oedematous pancreatitis	0	0	0	1 (<1%)	0	0	0	0

事象名: MedDRA Version 18.0/J Version 18.0
評価期間：治療期間
Source: HZC113782 CSR Table 3.012, Table 3.022
Population: Safety
hzc113782_table_ae.sas 1.765.992.240

表HZC113782-1 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	Placebo (N=4131)	FF 100 (N=4157)	VI 25 (N=4140)	FF/VI 100/25 (N=4140)	Placebo (N=4131)	FF 100 (N=4157)	VI 25 (N=4140)	FF/VI 100/25 (N=4140)
食道腫瘤 Oesophageal mass	0	1 (<1%)	0	0	0	0	0	0
食道閉塞症 Oesophageal obstruction	0	0	0	1 (<1%)	0	0	0	0
食道狭窄 Oesophageal stenosis	0	1 (<1%)	0	0	0	0	0	0
食道潰瘍 Oesophageal ulcer	0	1 (<1%)	0	0	0	0	0	0
潰瘍性食道炎 Oesophagitis ulcerative	0	1 (<1%)	0	0	0	0	0	0
口腔内不快感 Oral discomfort	0	1 (<1%)	0	0	0	1 (<1%)	0	0
口腔粘膜水疱形成 Oral mucosal blistering	1 (<1%)	0	0	0	0	0	0	0
口腔粘膜疹 Oral mucosal eruption	0	0	1 (<1%)	0	0	0	1 (<1%)	0
口内丘疹 Oral papule	0	0	1 (<1%)	0	0	0	0	0
口腔粘膜下線維症 Oral submucosal fibrosis	0	1 (<1%)	0	0	0	0	0	0
膵臓障害 Pancreatic disorder	0	0	0	1 (<1%)	0	0	0	0
膵壊死 Pancreatic necrosis	0	0	0	1 (<1%)	0	0	0	0
膵仮性嚢胞 Pancreatic pseudocyst	0	1 (<1%)	0	0	0	0	0	0

事象名: MedDRA Version 18.0/J Version 18.0
評価期間：治療期間
Source: HZC113782 CSR Table 3.012, Table 3.022
Population: Safety
hzc113782_table_ae.sas 1.765.992.240

表HZC113782-1 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	Placebo (N=4131)	FF 100 (N=4157)	VI 25 (N=4140)	FF/VI 100/25 (N=4140)	Placebo (N=4131)	FF 100 (N=4157)	VI 25 (N=4140)	FF/VI 100/25 (N=4140)
出血性消化性潰瘍 Peptic ulcer haemorrhage	1 (<1%)	0	0	0	0	0	0	0
腹膜癒着 Peritoneal adhesions	0	0	0	1 (<1%)	0	0	0	0
腹膜出血 Peritoneal haemorrhage	0	0	1 (<1%)	0	0	0	0	0
腹膜穿孔 Peritoneal perforation	0	0	1 (<1%)	0	0	0	0	0
直腸炎 Proctitis	0	0	1 (<1%)	0	0	0	0	0
幽門括約筋機能不全 Pyloric sphincter insufficiency	0	1 (<1%)	0	0	0	0	0	0
反応性胃障害 Reactive gastropathy	0	0	1 (<1%)	0	0	0	0	0
直腸分泌物 Rectal discharge	0	0	0	1 (<1%)	0	0	0	0
吐き戻し Regurgitation	1 (<1%)	0	0	0	0	0	0	0
レッチング Retching	0	1 (<1%)	0	0	0	0	0	0
唾液腺障害 Salivary gland disorder	0	0	0	1 (<1%)	0	0	0	0
流涎過多 Salivary hypersecretion	1 (<1%)	0	0	0	0	0	0	0
歯の知覚過敏 Sensitivity of teeth	1 (<1%)	0	0	0	0	0	0	0

事象名: MedDRA Version 18.0/J Version 18.0
評価期間：治療期間
Source: HZC113782 CSR Table 3.012, Table 3.022
Population: Safety
hzc113782_table_ae.sas 1.765.992.240

表HZC113782-1 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	Placebo (N=4131)	FF 100 (N=4157)	VI 25 (N=4140)	FF/VI 100/25 (N=4140)	Placebo (N=4131)	FF 100 (N=4157)	VI 25 (N=4140)	FF/VI 100/25 (N=4140)
スピゲリウスヘルニア Spigelian hernia	0	0	1 (<1%)	0	0	0	0	0
胃腫瘤 Stomach mass	0	0	1 (<1%)	0	0	0	0	0
ストレス潰瘍 Stress ulcer	0	1 (<1%)	0	0	0	0	0	0
亜イレウス Subileus	0	0	0	1 (<1%)	0	0	0	0
舌腫脹 Swollen tongue	0	1 (<1%)	0	0	0	0	0	0
生歯 Teething	0	0	0	1 (<1%)	0	0	0	0
舌障害 Tongue disorder	0	0	1 (<1%)	0	0	0	0	0
舌乾燥 Tongue dry	0	0	0	1 (<1%)	0	0	0	0
地図状舌 Tongue geographic	0	1 (<1%)	0	0	0	0	0	0
舌潰瘍 Tongue ulceration	0	0	0	1 (<1%)	0	0	0	0
埋伏歯 Tooth impacted	0	1 (<1%)	0	0	0	0	0	0
歯の脱落 Tooth loss	1 (<1%)	0	0	0	0	0	0	0
口蓋垂炎 Uvulitis	0	1 (<1%)	0	0	0	0	0	0

事象名: MedDRA Version 18.0/J Version 18.0
評価期間：治療期間
Source: HZC113782 CSR Table 3.012, Table 3.022
Population: Safety
hzc113782_table_ae.sas 1.765.992.240

表HZC113782-1 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	Placebo (N=4131)	FF 100 (N=4157)	VI 25 (N=4140)	FF/VI 100/25 (N=4140)	Placebo (N=4131)	FF 100 (N=4157)	VI 25 (N=4140)	FF/VI 100/25 (N=4140)
腸の軸捻転 Volvulus	0	0	1 (<1%)	0	0	0	0	0
筋骨格系および結合組織障害 Musculoskeletal and connective tissue disorders	497 (12%)	549 (13%)	558 (13%)	592 (14%)	8 (<1%)	13 (<1%)	3 (<1%)	7 (<1%)
背部痛 Back pain	143 (3%)	169 (4%)	162 (4%)	176 (4%)	3 (<1%)	1 (<1%)	0	1 (<1%)
関節痛 Arthralgia	89 (2%)	104 (3%)	109 (3%)	109 (3%)	1 (<1%)	3 (<1%)	0	0
四肢痛 Pain in extremity	72 (2%)	63 (2%)	72 (2%)	71 (2%)	0	3 (<1%)	1 (<1%)	0
変形性関節症 Osteoarthritis	53 (1%)	48 (1%)	56 (1%)	62 (1%)	0	0	0	0
筋骨格痛 Musculoskeletal pain	40 (<1%)	40 (<1%)	41 (<1%)	50 (1%)	0	1 (<1%)	0	0
筋肉痛 Myalgia	34 (<1%)	43 (1%)	38 (<1%)	35 (<1%)	2 (<1%)	2 (<1%)	0	1 (<1%)
筋痙縮 Muscle spasms	28 (<1%)	34 (<1%)	32 (<1%)	46 (1%)	1 (<1%)	3 (<1%)	1 (<1%)	5 (<1%)
関節炎 Arthritis	17 (<1%)	17 (<1%)	33 (<1%)	26 (<1%)	0	0	0	0
頚部痛 Neck pain	16 (<1%)	30 (<1%)	28 (<1%)	19 (<1%)	0	3 (<1%)	0	0
変形性脊椎症 Spinal osteoarthritis	21 (<1%)	17 (<1%)	21 (<1%)	17 (<1%)	0	0	0	0
筋骨格系胸痛 Musculoskeletal chest pain	17 (<1%)	14 (<1%)	16 (<1%)	17 (<1%)	0	0	0	0

事象名: MedDRA Version 18.0/J Version 18.0
評価期間：治療期間
Source: HZC113782 CSR Table 3.012, Table 3.022
Population: Safety
hzc113782_table_ae.sas 1.765.992.240

表HZC113782-1 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	Placebo (N=4131)	FF 100 (N=4157)	VI 25 (N=4140)	FF/VI 100/25 (N=4140)	Placebo (N=4131)	FF 100 (N=4157)	VI 25 (N=4140)	FF/VI 100/25 (N=4140)
脊椎痛 Spinal pain	11 (<1%)	13 (<1%)	10 (<1%)	15 (<1%)	0	0	0	0
椎間板突出 Intervertebral disc protrusion	9 (<1%)	11 (<1%)	11 (<1%)	11 (<1%)	0	0	0	0
滑液包炎 Bursitis	8 (<1%)	10 (<1%)	8 (<1%)	14 (<1%)	0	0	0	0
関節腫脹 Joint swelling	8 (<1%)	9 (<1%)	3 (<1%)	10 (<1%)	1 (<1%)	0	0	0
骨粗鬆症 Osteoporosis	7 (<1%)	8 (<1%)	8 (<1%)	6 (<1%)	0	0	0	0
骨端症 Osteochondrosis	8 (<1%)	7 (<1%)	5 (<1%)	8 (<1%)	0	0	0	0
腱炎 Tendonitis	5 (<1%)	3 (<1%)	7 (<1%)	6 (<1%)	0	0	0	0
椎間板変性症 Intervertebral disc degeneration	4 (<1%)	4 (<1%)	7 (<1%)	5 (<1%)	0	0	0	0
肩回旋筋腱板症候群 Rotator cuff syndrome	4 (<1%)	5 (<1%)	4 (<1%)	7 (<1%)	0	0	0	0
骨痛 Bone pain	4 (<1%)	8 (<1%)	3 (<1%)	3 (<1%)	0	0	0	0
筋力低下 Muscular weakness	3 (<1%)	6 (<1%)	3 (<1%)	6 (<1%)	0	0	0	0
肋軟骨炎 Costochondritis	3 (<1%)	3 (<1%)	3 (<1%)	8 (<1%)	0	0	0	0
関節リウマチ Rheumatoid arthritis	4 (<1%)	4 (<1%)	7 (<1%)	2 (<1%)	0	0	0	0

事象名: MedDRA Version 18.0/J Version 18.0
評価期間：治療期間
Source: HZC113782 CSR Table 3.012, Table 3.022
Population: Safety
hzc113782_table_ae.sas 1.765.992.240

表HZC113782-1 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	Placebo (N=4131)	FF 100 (N=4157)	VI 25 (N=4140)	FF/VI 100/25 (N=4140)	Placebo (N=4131)	FF 100 (N=4157)	VI 25 (N=4140)	FF/VI 100/25 (N=4140)
筋骨格硬直 Musculoskeletal stiffness	4 (<1%)	5 (<1%)	3 (<1%)	4 (<1%)	0	0	0	0
関節周囲炎 Periarthritis	2 (<1%)	6 (<1%)	4 (<1%)	4 (<1%)	0	0	0	0
外骨腫 Exostosis	2 (<1%)	6 (<1%)	3 (<1%)	4 (<1%)	0	0	0	0
痛風性関節炎 Gouty arthritis	1 (<1%)	4 (<1%)	6 (<1%)	4 (<1%)	0	0	0	0
鼠径部痛 Groin pain	3 (<1%)	5 (<1%)	2 (<1%)	5 (<1%)	0	0	0	0
椎間板障害 Intervertebral disc disorder	3 (<1%)	4 (<1%)	2 (<1%)	5 (<1%)	0	0	0	0
足底筋膜炎 Plantar fasciitis	4 (<1%)	1 (<1%)	3 (<1%)	5 (<1%)	0	0	0	0
脊柱管狭窄症 Spinal column stenosis	1 (<1%)	5 (<1%)	2 (<1%)	5 (<1%)	0	0	0	0
弾発指 Trigger finger	0	2 (<1%)	7 (<1%)	4 (<1%)	0	0	0	0
腰部脊柱管狭窄症 Lumbar spinal stenosis	4 (<1%)	2 (<1%)	1 (<1%)	4 (<1%)	0	0	0	0
骨減少症 Osteopenia	2 (<1%)	3 (<1%)	2 (<1%)	2 (<1%)	0	0	0	0
リウマチ性障害 Rheumatic disorder	2 (<1%)	2 (<1%)	3 (<1%)	2 (<1%)	0	0	0	0
側腹部痛 Flank pain	1 (<1%)	3 (<1%)	1 (<1%)	3 (<1%)	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: HZC113782 CSR Table 3.012, Table 3.022
Population: Safety
hzc113782_table_ae.sas 1.765.992.240

表HZC113782-1 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	Placebo (N=4131)	FF 100 (N=4157)	VI 25 (N=4140)	FF/VI 100/25 (N=4140)	Placebo (N=4131)	FF 100 (N=4157)	VI 25 (N=4140)	FF/VI 100/25 (N=4140)
足変形 Foot deformity	2 (<1%)	2 (<1%)	2 (<1%)	2 (<1%)	0	0	0	0
顎痛 Pain in jaw	1 (<1%)	3 (<1%)	2 (<1%)	2 (<1%)	0	0	0	0
側弯症 Scoliosis	0	0	1 (<1%)	7 (<1%)	0	0	0	0
脊椎すべり症 Spondylolisthesis	1 (<1%)	2 (<1%)	2 (<1%)	3 (<1%)	0	0	0	0
滑液嚢腫 Synovial cyst	1 (<1%)	2 (<1%)	1 (<1%)	4 (<1%)	0	0	0	0
滑膜炎 Synovitis	2 (<1%)	0	4 (<1%)	2 (<1%)	0	0	0	0
デュプイトラン拘縮 Dupuytren's contracture	0	3 (<1%)	2 (<1%)	2 (<1%)	0	0	0	0
線維筋痛 Fibromyalgia	0	0	1 (<1%)	6 (<1%)	0	0	0	0
筋骨格不快感 Musculoskeletal discomfort	2 (<1%)	3 (<1%)	1 (<1%)	1 (<1%)	0	0	0	0
骨壊死 Osteonecrosis	1 (<1%)	2 (<1%)	3 (<1%)	1 (<1%)	0	0	0	0
脊椎障害 Spinal disorder	2 (<1%)	2 (<1%)	1 (<1%)	2 (<1%)	0	0	0	0
腱鞘炎 Tenosynovitis	1 (<1%)	4 (<1%)	1 (<1%)	1 (<1%)	0	0	0	0
単関節炎 Monarthritis	2 (<1%)	0	2 (<1%)	1 (<1%)	0	0	0	0

事象名: MedDRA Version 18.0/J Version 18.0
評価期間：治療期間
Source: HZC113782 CSR Table 3.012, Table 3.022
Population: Safety
hzc113782_table_ae.sas 1.765.992.240

表HZC113782-1 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	Placebo (N=4131)	FF 100 (N=4157)	VI 25 (N=4140)	FF/VI 100/25 (N=4140)	Placebo (N=4131)	FF 100 (N=4157)	VI 25 (N=4140)	FF/VI 100/25 (N=4140)
骨炎 Osteitis	1 (<1%)	1 (<1%)	2 (<1%)	1 (<1%)	0	0	0	0
脊椎炎 Spondylitis	2 (<1%)	1 (<1%)	2 (<1%)	0	0	0	0	0
頚部脊柱管狭窄症 Cervical spinal stenosis	2 (<1%)	0	1 (<1%)	1 (<1%)	0	0	1 (<1%)	0
関節硬直 Joint stiffness	2 (<1%)	0	1 (<1%)	1 (<1%)	0	0	0	0
多発性関節炎 Polyarthritis	1 (<1%)	1 (<1%)	2 (<1%)	0	0	0	0	0
乾癬性関節症 Psoriatic arthropathy	2 (<1%)	0	2 (<1%)	0	0	0	0	0
仙腸骨炎 Sacroiliitis	2 (<1%)	1 (<1%)	1 (<1%)	0	0	0	0	0
顎関節症候群 Temporomandibular joint syndrome	2 (<1%)	1 (<1%)	1 (<1%)	0	0	0	0	0
骨膜炎 Periostitis	1 (<1%)	1 (<1%)	0	1 (<1%)	0	0	0	0
狭窄性腱鞘炎 Tenosynovitis stenosans	2 (<1%)	0	1 (<1%)	0	0	0	0	0
関節障害 Arthropathy	1 (<1%)	0	1 (<1%)	0	0	0	0	0
軟骨疾患 Chondropathy	0	1 (<1%)	1 (<1%)	0	0	0	0	0
尾骨痛 Coccydynia	1 (<1%)	0	1 (<1%)	0	0	0	0	0

事象名: MedDRA Version 18.0/J Version 18.0
評価期間：治療期間
Source: HZC113782 CSR Table 3.012, Table 3.022
Population: Safety
hzc113782_table_ae.sas 1.765.992.240

表HZC113782-1 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	Placebo (N=4131)	FF 100 (N=4157)	VI 25 (N=4140)	FF/VI 100/25 (N=4140)	Placebo (N=4131)	FF 100 (N=4157)	VI 25 (N=4140)	FF/VI 100/25 (N=4140)
椎間板腔狭窄 Intervertebral disc space narrowing	2 (<1%)	0	0	0	0	0	0	0
関節滲出液 Joint effusion	0	1 (<1%)	1 (<1%)	0	0	0	0	0
関節可動域低下 Joint range of motion decreased	0	1 (<1%)	0	1 (<1%)	0	0	0	0
四肢不快感 Limb discomfort	1 (<1%)	1 (<1%)	0	0	0	0	0	0
半月板変性 Meniscal degeneration	0	0	0	2 (<1%)	0	0	0	0
中足骨痛 Metatarsalgia	1 (<1%)	0	1 (<1%)	0	0	0	0	0
筋肉内出血 Muscle haemorrhage	0	1 (<1%)	0	1 (<1%)	0	0	0	0
筋緊張 Muscle tightness	1 (<1%)	1 (<1%)	0	0	0	0	0	0
肋間筋肉痛 Myalgia intercostal	1 (<1%)	1 (<1%)	0	0	0	0	0	0
筋膜疼痛症候群 Myofascial pain syndrome	1 (<1%)	0	1 (<1%)	0	0	0	0	0
骨軟骨炎 Osteochondritis	2 (<1%)	0	0	0	0	0	0	0
骨溶解 Osteolysis	1 (<1%)	1 (<1%)	0	0	0	0	0	0
足底腱膜線維腫症 Plantar fascial fibromatosis	1 (<1%)	0	0	1 (<1%)	0	0	0	0

事象名: MedDRA Version 18.0/J Version 18.0
評価期間：治療期間
Source: HZC113782 CSR Table 3.012, Table 3.022
Population: Safety
hzc113782_table_ae.sas 1.765.992.240

表HZC113782-1 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	Placebo (N=4131)	FF 100 (N=4157)	VI 25 (N=4140)	FF/VI 100/25 (N=4140)	Placebo (N=4131)	FF 100 (N=4157)	VI 25 (N=4140)	FF/VI 100/25 (N=4140)
リウマチ性多発筋痛 Polymyalgia rheumatica	1 (<1%)	0	0	1 (<1%)	0	0	0	0
横紋筋融解症 Rhabdomyolysis	0	0	1 (<1%)	1 (<1%)	0	0	0	0
全身性エリテマトーデス Systemic lupus erythematosus	0	0	1 (<1%)	1 (<1%)	0	0	0	0
斜頸 Torticollis	0	1 (<1%)	1 (<1%)	0	0	0	0	0
強直性脊椎炎 Ankylosing spondylitis	0	0	1 (<1%)	0	0	0	0	0
反応性関節炎 Arthritis reactive	1 (<1%)	0	0	0	0	0	0	0
関節線維性癒着 Arthrofibrosis	0	0	1 (<1%)	0	0	0	0	0
背部障害 Back disorder	0	0	1 (<1%)	0	0	0	0	0
骨萎縮 Bone atrophy	0	0	0	1 (<1%)	0	0	0	0
骨嚢腫 Bone cyst	0	0	1 (<1%)	0	0	0	0	0
骨障害 Bone disorder	0	0	0	1 (<1%)	0	0	0	0
骨梗塞 Bone infarction	1 (<1%)	0	0	0	0	0	0	0
骨病変 Bone lesion	1 (<1%)	0	0	0	0	0	0	0

事象名: MedDRA Version 18.0/J Version 18.0
評価期間：治療期間
Source: HZC113782 CSR Table 3.012, Table 3.022
Population: Safety
hzc113782_table_ae.sas 1.765.992.240

表HZC113782-1 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	Placebo (N=4131)	FF 100 (N=4157)	VI 25 (N=4140)	FF/VI 100/25 (N=4140)	Placebo (N=4131)	FF 100 (N=4157)	VI 25 (N=4140)	FF/VI 100/25 (N=4140)
ピロリン酸カルシウム結晶性軟骨石灰化症 Chondrocalcinosis pyrophosphate	1 (<1%)	0	0	0	0	0	0	0
軟骨症 Chondrosis	0	0	1 (<1%)	0	0	0	0	0
結合組織障害 Connective tissue disorder	0	1 (<1%)	0	0	0	0	0	0
腹直筋離開 Diastasis recti abdominis	0	1 (<1%)	0	0	0	0	0	0
腱付着部症 Enthesopathy	0	0	0	1 (<1%)	0	0	0	0
椎間関節症候群 Facet joint syndrome	0	1 (<1%)	0	0	0	0	0	0
筋膜炎 Fasciitis	0	1 (<1%)	0	0	0	0	0	0
骨折による偽関節 Fracture nonunion	0	0	1 (<1%)	0	0	0	0	0
痛風結節 Gouty tophus	0	1 (<1%)	0	0	0	0	0	0
成長痛 Growing pains	0	1 (<1%)	0	0	0	0	0	0
椎間板偏位 Intervertebral disc displacement	0	0	0	1 (<1%)	0	0	0	0
関節癒着 Joint adhesion	0	0	1 (<1%)	0	0	0	0	0
関節ロック Joint lock	0	0	1 (<1%)	0	0	0	0	0

事象名: MedDRA Version 18.0/J Version 18.0
評価期間：治療期間
Source: HZC113782 CSR Table 3.012, Table 3.022
Population: Safety
hzc113782_table_ae.sas 1.765.992.240

表HZC113782-1 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	Placebo (N=4131)	FF 100 (N=4157)	VI 25 (N=4140)	FF/VI 100/25 (N=4140)	Placebo (N=4131)	FF 100 (N=4157)	VI 25 (N=4140)	FF/VI 100/25 (N=4140)
脊柱後弯症 Kyphosis	0	0	0	1 (<1%)	0	0	0	0
運動性低下 Mobility decreased	0	0	1 (<1%)	0	0	0	0	0
筋肉疲労 Muscle fatigue	0	0	0	1 (<1%)	0	0	0	0
ミオパチー Myopathy	0	1 (<1%)	0	0	0	0	0	0
筋炎 Myositis	0	1 (<1%)	0	0	0	0	0	0
頚部腫瘤 Neck mass	0	0	0	1 (<1%)	0	0	0	0
骨粗鬆症性骨折 Osteoporotic fracture	0	0	0	1 (<1%)	0	0	0	0
病的骨折 Pathological fracture	0	1 (<1%)	0	0	0	0	0	0
偽関節 Pseudarthrosis	0	0	0	1 (<1%)	0	0	0	0
肢端硬化症 Sclerodactylia	1 (<1%)	0	0	0	0	0	0	0
交感神経性後頚部症候群 Sympathetic posterior cervical syndrome	1 (<1%)	0	0	0	0	0	0	0
腱石灰化 Tendon calcification	0	0	0	1 (<1%)	0	0	0	0
腱痛 Tendon pain	1 (<1%)	0	0	0	0	0	0	0

事象名: MedDRA Version 18.0/J Version 18.0
評価期間：治療期間
Source: HZC113782 CSR Table 3.012, Table 3.022
Population: Safety
hzc113782_table_ae.sas 1.765.992.240

表HZC113782-1 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	Placebo (N=4131)	FF 100 (N=4157)	VI 25 (N=4140)	FF/VI 100/25 (N=4140)	Placebo (N=4131)	FF 100 (N=4157)	VI 25 (N=4140)	FF/VI 100/25 (N=4140)
椎間孔狭窄 Vertebral foraminal stenosis	0	1 (<1%)	0	0	0	0	0	0
心臓障害 Cardiac disorders	409 (10%)	385 (9%)	388 (9%)	394 (10%)	27 (<1%)	23 (<1%)	28 (<1%)	26 (<1%)
心房細動 Atrial fibrillation	55 (1%)	66 (2%)	60 (1%)	68 (2%)	3 (<1%)	2 (<1%)	10 (<1%)	6 (<1%)
狭心症 Angina pectoris	46 (1%)	41 (<1%)	49 (1%)	28 (<1%)	1 (<1%)	2 (<1%)	2 (<1%)	0
うっ血性心不全 Cardiac failure congestive	45 (1%)	39 (<1%)	29 (<1%)	48 (1%)	1 (<1%)	0	0	0
心不全 Cardiac failure	43 (1%)	30 (<1%)	28 (<1%)	44 (1%)	0	0	0	1 (<1%)
冠動脈疾患 Coronary artery disease	30 (<1%)	23 (<1%)	38 (<1%)	32 (<1%)	0	0	0	0
心筋梗塞 Myocardial infarction	24 (<1%)	32 (<1%)	27 (<1%)	24 (<1%)	0	1 (<1%)	1 (<1%)	0
不安定狭心症 Angina unstable	28 (<1%)	25 (<1%)	18 (<1%)	25 (<1%)	0	1 (<1%)	3 (<1%)	2 (<1%)
急性心筋梗塞 Acute myocardial infarction	24 (<1%)	20 (<1%)	21 (<1%)	28 (<1%)	1 (<1%)	0	0	2 (<1%)
頻脈 Tachycardia	22 (<1%)	21 (<1%)	18 (<1%)	19 (<1%)	3 (<1%)	6 (<1%)	5 (<1%)	4 (<1%)
動悸 Palpitations	23 (<1%)	18 (<1%)	15 (<1%)	13 (<1%)	7 (<1%)	4 (<1%)	5 (<1%)	7 (<1%)
不整脈 Arrhythmia	11 (<1%)	16 (<1%)	11 (<1%)	15 (<1%)	2 (<1%)	0	1 (<1%)	1 (<1%)

事象名: MedDRA Version 18.0/J Version 18.0
評価期間：治療期間
Source: HZC113782 CSR Table 3.012, Table 3.022
Population: Safety
hzc113782_table_ae.sas 1.765.992.240

表HZC113782-1 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	Placebo (N=4131)	FF 100 (N=4157)	VI 25 (N=4140)	FF/VI 100/25 (N=4140)	Placebo (N=4131)	FF 100 (N=4157)	VI 25 (N=4140)	FF/VI 100/25 (N=4140)
心筋虚血 Myocardial ischaemia	11 (<1%)	13 (<1%)	9 (<1%)	16 (<1%)	1 (<1%)	0	0	0
慢性心不全 Cardiac failure chronic	13 (<1%)	11 (<1%)	8 (<1%)	13 (<1%)	1 (<1%)	0	0	0
心肺停止 Cardio-respiratory arrest	11 (<1%)	9 (<1%)	11 (<1%)	5 (<1%)	0	0	0	0
心房粗動 Atrial flutter	13 (<1%)	10 (<1%)	6 (<1%)	5 (<1%)	3 (<1%)	1 (<1%)	0	1 (<1%)
心停止 Cardiac arrest	9 (<1%)	10 (<1%)	11 (<1%)	4 (<1%)	0	0	0	0
心室性期外収縮 Ventricular extrasystoles	9 (<1%)	8 (<1%)	9 (<1%)	8 (<1%)	2 (<1%)	2 (<1%)	1 (<1%)	1 (<1%)
僧帽弁閉鎖不全症 Mitral valve incompetence	10 (<1%)	4 (<1%)	8 (<1%)	9 (<1%)	0	0	0	0
徐脈 Bradycardia	9 (<1%)	4 (<1%)	7 (<1%)	8 (<1%)	0	0	0	1 (<1%)
洞性頻脈 Sinus tachycardia	4 (<1%)	7 (<1%)	8 (<1%)	5 (<1%)	0	0	1 (<1%)	0
急性心不全 Cardiac failure acute	7 (<1%)	3 (<1%)	3 (<1%)	7 (<1%)	0	1 (<1%)	0	0
三尖弁閉鎖不全症 Tricuspid valve incompetence	5 (<1%)	2 (<1%)	7 (<1%)	5 (<1%)	0	0	0	0
急性冠動脈症候群 Acute coronary syndrome	3 (<1%)	3 (<1%)	6 (<1%)	5 (<1%)	0	0	0	0
肺性心 Cor pulmonale	7 (<1%)	6 (<1%)	2 (<1%)	2 (<1%)	0	0	0	0

事象名: MedDRA Version 18.0/J Version 18.0
評価期間：治療期間
Source: HZC113782 CSR Table 3.012, Table 3.022
Population: Safety
hzc113782_table_ae.sas 1.765.992.240

表HZC113782-1 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	Placebo (N=4131)	FF 100 (N=4157)	VI 25 (N=4140)	FF/VI 100/25 (N=4140)	Placebo (N=4131)	FF 100 (N=4157)	VI 25 (N=4140)	FF/VI 100/25 (N=4140)
上室性期外収縮 Supraventricular extrasystoles	3 (<1%)	3 (<1%)	5 (<1%)	6 (<1%)	0	0	2 (<1%)	1 (<1%)
心室性頻脈 Ventricular tachycardia	0	5 (<1%)	3 (<1%)	7 (<1%)	0	1 (<1%)	0	0
虚血性心筋症 Ischaemic cardiomyopathy	4 (<1%)	4 (<1%)	4 (<1%)	2 (<1%)	0	0	0	0
左室不全 Left ventricular failure	4 (<1%)	5 (<1%)	1 (<1%)	4 (<1%)	1 (<1%)	0	0	0
大動脈弁閉鎖不全症 Aortic valve incompetence	2 (<1%)	1 (<1%)	3 (<1%)	6 (<1%)	0	0	0	0
心筋症 Cardiomyopathy	2 (<1%)	2 (<1%)	3 (<1%)	5 (<1%)	0	0	0	0
心肺不全 Cardiopulmonary failure	1 (<1%)	3 (<1%)	4 (<1%)	4 (<1%)	0	1 (<1%)	0	0
うっ血性心筋症 Congestive cardiomyopathy	4 (<1%)	4 (<1%)	3 (<1%)	1 (<1%)	0	1 (<1%)	0	0
冠動脈硬化症 Arteriosclerosis coronary artery	5 (<1%)	2 (<1%)	1 (<1%)	3 (<1%)	0	0	0	0
完全房室ブロック Atrioventricular block complete	3 (<1%)	2 (<1%)	3 (<1%)	3 (<1%)	0	0	0	0
右脚ブロック Bundle branch block right	3 (<1%)	2 (<1%)	3 (<1%)	3 (<1%)	0	0	0	0
冠動脈狭窄 Coronary artery stenosis	2 (<1%)	2 (<1%)	3 (<1%)	4 (<1%)	0	0	0	0
洞結節機能不全 Sinus node dysfunction	3 (<1%)	3 (<1%)	2 (<1%)	3 (<1%)	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: HZC113782 CSR Table 3.012, Table 3.022
Population: Safety
hzc113782_table_ae.sas 1.765.992.240

表HZC113782-1 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	Placebo (N=4131)	FF 100 (N=4157)	VI 25 (N=4140)	FF/VI 100/25 (N=4140)	Placebo (N=4131)	FF 100 (N=4157)	VI 25 (N=4140)	FF/VI 100/25 (N=4140)
左脚ブロック Bundle branch block left	1 (<1%)	2 (<1%)	4 (<1%)	3 (<1%)	0	0	0	1 (<1%)
第二度房室ブロック Atrioventricular block second degree	1 (<1%)	4 (<1%)	3 (<1%)	1 (<1%)	0	0	0	0
高血圧性心疾患 Hypertensive heart disease	2 (<1%)	3 (<1%)	4 (<1%)	0	0	0	0	0
左室機能不全 Left ventricular dysfunction	2 (<1%)	1 (<1%)	2 (<1%)	4 (<1%)	0	0	0	0
左室肥大 Left ventricular hypertrophy	4 (<1%)	1 (<1%)	3 (<1%)	1 (<1%)	1 (<1%)	0	0	0
洞性徐脈 Sinus bradycardia	0	2 (<1%)	3 (<1%)	4 (<1%)	0	0	0	0
大動脈弁狭窄 Aortic valve stenosis	2 (<1%)	0	1 (<1%)	5 (<1%)	0	0	0	0
期外収縮 Extrasystoles	3 (<1%)	3 (<1%)	1 (<1%)	1 (<1%)	0	0	0	0
上室性頻脈 Supraventricular tachycardia	2 (<1%)	2 (<1%)	3 (<1%)	1 (<1%)	0	0	0	0
上室性不整脈 Arrhythmia supraventricular	3 (<1%)	1 (<1%)	2 (<1%)	1 (<1%)	1 (<1%)	1 (<1%)	1 (<1%)	0
急性左室不全 Acute left ventricular failure	1 (<1%)	1 (<1%)	2 (<1%)	2 (<1%)	0	0	0	0
心血管障害 Cardiovascular disorder	2 (<1%)	2 (<1%)	1 (<1%)	1 (<1%)	0	1 (<1%)	0	0
冠動脈閉塞 Coronary artery occlusion	2 (<1%)	1 (<1%)	3 (<1%)	0	0	0	0	0

事象名: MedDRA Version 18.0/J Version 18.0
評価期間：治療期間
Source: HZC113782 CSR Table 3.012, Table 3.022
Population: Safety
hzc113782_table_ae.sas 1.765.992.240

表HZC113782-1 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	Placebo (N=4131)	FF 100 (N=4157)	VI 25 (N=4140)	FF/VI 100/25 (N=4140)	Placebo (N=4131)	FF 100 (N=4157)	VI 25 (N=4140)	FF/VI 100/25 (N=4140)
発作性頻脈 Tachycardia paroxysmal	1 (<1%)	2 (<1%)	2 (<1%)	1 (<1%)	0	1 (<1%)	0	1 (<1%)
房室ブロック Atrioventricular block	1 (<1%)	2 (<1%)	1 (<1%)	1 (<1%)	0	0	0	1 (<1%)
第一度房室ブロック Atrioventricular block first degree	0	1 (<1%)	2 (<1%)	2 (<1%)	0	0	0	0
拡張機能障害 Diastolic dysfunction	1 (<1%)	1 (<1%)	2 (<1%)	1 (<1%)	0	0	0	0
心室細動 Ventricular fibrillation	1 (<1%)	0	3 (<1%)	1 (<1%)	0	0	0	0
大動脈弁硬化症 Aortic valve sclerosis	1 (<1%)	1 (<1%)	1 (<1%)	1 (<1%)	0	0	0	0
心房頻脈 Atrial tachycardia	1 (<1%)	0	0	3 (<1%)	0	0	0	0
徐脈性不整脈 Bradyarrhythmia	1 (<1%)	1 (<1%)	1 (<1%)	1 (<1%)	0	0	0	0
心原性ショック Cardiogenic shock	2 (<1%)	1 (<1%)	1 (<1%)	0	0	0	0	0
心嚢液貯留 Pericardial effusion	0	1 (<1%)	2 (<1%)	1 (<1%)	0	0	0	0
頻脈性不整脈 Tachyarrhythmia	2 (<1%)	0	1 (<1%)	1 (<1%)	1 (<1%)	0	0	0
心拡大 Cardiomegaly	1 (<1%)	0	1 (<1%)	1 (<1%)	0	0	0	0
心血管不全 Cardiovascular insufficiency	0	0	2 (<1%)	1 (<1%)	0	0	0	0

事象名: MedDRA Version 18.0/J Version 18.0
評価期間：治療期間
Source: HZC113782 CSR Table 3.012, Table 3.022
Population: Safety
hzc113782_table_ae.sas 1.765.992.240

表HZC113782-1 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	Placebo (N=4131)	FF 100 (N=4157)	VI 25 (N=4140)	FF/VI 100/25 (N=4140)	Placebo (N=4131)	FF 100 (N=4157)	VI 25 (N=4140)	FF/VI 100/25 (N=4140)
チアノーゼ Cyanosis	0	1 (<1%)	0	2 (<1%)	0	0	0	0
心房拡張 Dilatation atrial	1 (<1%)	0	2 (<1%)	0	0	0	0	0
右室不全 Right ventricular failure	1 (<1%)	1 (<1%)	0	1 (<1%)	0	0	0	0
心室性不整脈 Ventricular arrhythmia	0	1 (<1%)	1 (<1%)	1 (<1%)	0	0	0	0
アダムス・ストークス症候群 Adams-Stokes syndrome	1 (<1%)	1 (<1%)	0	0	0	0	0	0
大動脈弁疾患 Aortic valve disease	0	1 (<1%)	1 (<1%)	0	0	0	0	0
心房血栓症 Atrial thrombosis	0	1 (<1%)	0	1 (<1%)	0	0	0	0
心不快感 Cardiac discomfort	1 (<1%)	1 (<1%)	0	0	0	0	0	0
心細動 Cardiac fibrillation	1 (<1%)	0	0	1 (<1%)	0	0	0	0
冠動脈血栓症 Coronary artery thrombosis	1 (<1%)	0	1 (<1%)	0	0	0	0	0
冠動脈入口部狭窄 Coronary ostial stenosis	1 (<1%)	0	0	1 (<1%)	0	0	0	0
変性大動脈弁疾患 Degenerative aortic valve disease	1 (<1%)	0	1 (<1%)	0	0	0	0	0
変性僧帽弁疾患 Degenerative mitral valve disease	1 (<1%)	0	1 (<1%)	0	0	0	0	0

事象名: MedDRA Version 18.0/J Version 18.0
評価期間：治療期間
Source: HZC113782 CSR Table 3.012, Table 3.022
Population: Safety
hzc113782_table_ae.sas 1.765.992.240

表HZC113782-1 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	Placebo (N=4131)	FF 100 (N=4157)	VI 25 (N=4140)	FF/VI 100/25 (N=4140)	Placebo (N=4131)	FF 100 (N=4157)	VI 25 (N=4140)	FF/VI 100/25 (N=4140)
僧帽弁狭窄症 Mitral valve stenosis	1 (<1%)	0	1 (<1%)	0	0	0	0	0
リウマチ性心疾患 Rheumatic heart disease	2 (<1%)	0	0	0	0	0	0	0
洞房ブロック Sinoatrial block	0	1 (<1%)	1 (<1%)	0	0	0	0	0
洞性不整脈 Sinus arrhythmia	0	0	0	2 (<1%)	0	0	0	0
心室壁運動低下 Ventricular hypokinesia	1 (<1%)	0	0	1 (<1%)	0	0	0	0
二束ブロック Bifascicular block	0	0	1 (<1%)	0	0	0	0	0
脚ブロック Bundle branch block	0	1 (<1%)	0	0	0	0	0	0
心アミロイドーシス Cardiac amyloidosis	0	0	1 (<1%)	0	0	0	0	0
心臓瘤 Cardiac aneurysm	1 (<1%)	0	0	0	0	0	0	0
心障害 Cardiac disorder	0	0	1 (<1%)	0	0	0	0	0
心穿孔 Cardiac perforation	0	1 (<1%)	0	0	0	0	0	0
心臓弁膜疾患 Cardiac valve disease	0	1 (<1%)	0	0	0	0	0	0
心室血栓症 Cardiac ventricular thrombosis	0	0	1 (<1%)	0	0	0	0	0

事象名: MedDRA Version 18.0/J Version 18.0
評価期間：治療期間
Source: HZC113782 CSR Table 3.012, Table 3.022
Population: Safety
hzc113782_table_ae.sas 1.765.992.240

表HZC113782-1 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	Placebo (N=4131)	FF 100 (N=4157)	VI 25 (N=4140)	FF/VI 100/25 (N=4140)	Placebo (N=4131)	FF 100 (N=4157)	VI 25 (N=4140)	FF/VI 100/25 (N=4140)
伝導障害 Conduction disorder	1 (<1%)	0	0	0	0	0	0	0
急性肺性心 Cor pulmonale acute	0	0	1 (<1%)	0	0	0	0	0
慢性肺性心 Cor pulmonale chronic	0	1 (<1%)	0	0	0	0	0	0
冠動脈不全 Coronary artery insufficiency	0	0	1 (<1%)	0	0	0	0	0
心室内伝導障害 Defect conduction intraventricular	0	0	0	1 (<1%)	0	0	0	0
心臓弁閉鎖不全 Heart valve incompetence	0	1 (<1%)	0	0	0	0	0	0
高血圧性心筋症 Hypertensive cardiomyopathy	0	0	1 (<1%)	0	0	0	0	0
左房拡張 Left atrial dilatation	0	0	0	1 (<1%)	0	0	0	0
僧帽弁石灰化 Mitral valve calcification	0	1 (<1%)	0	0	0	0	0	0
僧帽弁疾患 Mitral valve disease	0	0	1 (<1%)	0	0	0	0	0
僧帽弁逸脱 Mitral valve prolapse	0	0	1 (<1%)	0	0	0	0	0
心筋線維症 Myocardial fibrosis	1 (<1%)	0	0	0	0	0	0	0
心筋壊死 Myocardial necrosis	0	0	0	1 (<1%)	0	0	0	0

事象名: MedDRA Version 18.0/J Version 18.0
評価期間：治療期間
Source: HZC113782 CSR Table 3.012, Table 3.022
Population: Safety
hzc113782_table_ae.sas 1.765.992.240

表HZC113782-1 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	Placebo (N=4131)	FF 100 (N=4157)	VI 25 (N=4140)	FF/VI 100/25 (N=4140)	Placebo (N=4131)	FF 100 (N=4157)	VI 25 (N=4140)	FF/VI 100/25 (N=4140)
心筋炎 Myocarditis	1 (<1%)	0	0	0	0	0	0	0
発作性不整脈 Paroxysmal arrhythmia	1 (<1%)	0	0	0	0	0	0	0
心膜炎 Pericarditis	0	0	0	1 (<1%)	0	0	0	0
肺動脈弁閉鎖不全症 Pulmonary valve incompetence	0	0	0	1 (<1%)	0	0	0	0
無脈性電気活動 Pulseless electrical activity	0	0	1 (<1%)	0	0	0	0	0
右房拡張 Right atrial dilatation	1 (<1%)	0	0	0	0	0	0	0
右房肥大 Right atrial hypertrophy	0	0	0	1 (<1%)	0	0	0	0
上室性頻脈性不整脈 Supraventricular tachyarrhythmia	1 (<1%)	0	0	0	0	0	0	0
三尖弁疾患 Tricuspid valve disease	1 (<1%)	0	0	0	0	0	0	0
心室破裂 Ventricle rupture	1 (<1%)	0	0	0	0	0	0	0
心室不全 Ventricular failure	0	1 (<1%)	0	0	0	0	0	0
心室肥大 Ventricular hypertrophy	1 (<1%)	0	0	0	0	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	383 (9%)	335 (8%)	364 (9%)	331 (8%)	13 (<1%)	21 (<1%)	13 (<1%)	13 (<1%)

事象名: MedDRA Version 18.0/J Version 18.0
評価期間：治療期間
Source: HZC113782 CSR Table 3.012, Table 3.022
Population: Safety
hzc113782_table_ae.sas 1.765.992.240

表HZC113782-1 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	Placebo (N=4131)	FF 100 (N=4157)	VI 25 (N=4140)	FF/VI 100/25 (N=4140)	Placebo (N=4131)	FF 100 (N=4157)	VI 25 (N=4140)	FF/VI 100/25 (N=4140)
発熱 Pyrexia	69 (2%)	72 (2%)	73 (2%)	71 (2%)	1 (<1%)	0	0	2 (<1%)
胸痛 Chest pain	76 (2%)	63 (2%)	68 (2%)	73 (2%)	1 (<1%)	5 (<1%)	3 (<1%)	3 (<1%)
末梢性浮腫 Oedema peripheral	46 (1%)	36 (<1%)	58 (1%)	31 (<1%)	2 (<1%)	0	3 (<1%)	0
疲労 Fatigue	43 (1%)	45 (1%)	32 (<1%)	39 (<1%)	2 (<1%)	7 (<1%)	2 (<1%)	3 (<1%)
無力症 Asthenia	35 (<1%)	27 (<1%)	21 (<1%)	26 (<1%)	1 (<1%)	4 (<1%)	1 (<1%)	1 (<1%)
胸部不快感 Chest discomfort	29 (<1%)	21 (<1%)	19 (<1%)	17 (<1%)	5 (<1%)	2 (<1%)	2 (<1%)	1 (<1%)
疼痛 Pain	22 (<1%)	19 (<1%)	18 (<1%)	20 (<1%)	0	1 (<1%)	0	1 (<1%)
突然死 Sudden death	20 (<1%)	14 (<1%)	17 (<1%)	20 (<1%)	0	0	0	0
末梢腫脹 Peripheral swelling	11 (<1%)	12 (<1%)	13 (<1%)	20 (<1%)	0	0	1 (<1%)	2 (<1%)
非心臓性胸痛 Non-cardiac chest pain	12 (<1%)	8 (<1%)	18 (<1%)	6 (<1%)	1 (<1%)	0	0	0
浮腫 Oedema	9 (<1%)	10 (<1%)	10 (<1%)	5 (<1%)	0	0	0	1 (<1%)
倦怠感 Malaise	5 (<1%)	10 (<1%)	5 (<1%)	8 (<1%)	1 (<1%)	2 (<1%)	0	0
死亡 Death	6 (<1%)	7 (<1%)	5 (<1%)	7 (<1%)	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: HZC113782 CSR Table 3.012, Table 3.022
Population: Safety
hzc113782_table_ae.sas 1.765.992.240

表HZC113782-1 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	Placebo (N=4131)	FF 100 (N=4157)	VI 25 (N=4140)	FF/VI 100/25 (N=4140)	Placebo (N=4131)	FF 100 (N=4157)	VI 25 (N=4140)	FF/VI 100/25 (N=4140)
インフルエンザ様疾患 Influenza like illness	4 (<1%)	9 (<1%)	8 (<1%)	4 (<1%)	0	1 (<1%)	0	0
悪寒 Chills	2 (<1%)	6 (<1%)	5 (<1%)	6 (<1%)	0	0	0	0
心突然死 Sudden cardiac death	3 (<1%)	7 (<1%)	6 (<1%)	1 (<1%)	0	0	0	0
多臓器不全 Multi-organ failure	2 (<1%)	3 (<1%)	3 (<1%)	6 (<1%)	0	0	0	0
炎症 Inflammation	4 (<1%)	2 (<1%)	0	4 (<1%)	0	0	0	0
嚢胞 Cyst	5 (<1%)	0	1 (<1%)	3 (<1%)	0	0	0	0
運動耐性低下 Exercise tolerance decreased	2 (<1%)	3 (<1%)	2 (<1%)	2 (<1%)	0	0	0	0
医薬品副作用 Adverse drug reaction	1 (<1%)	3 (<1%)	3 (<1%)	1 (<1%)	0	0	0	0
局所腫脹 Local swelling	1 (<1%)	1 (<1%)	4 (<1%)	2 (<1%)	0	0	0	0
医療機器閉塞 Device occlusion	1 (<1%)	3 (<1%)	2 (<1%)	1 (<1%)	0	0	0	0
治癒不良 Impaired healing	2 (<1%)	1 (<1%)	3 (<1%)	1 (<1%)	0	0	0	0
小結節 Nodule	2 (<1%)	2 (<1%)	2 (<1%)	1 (<1%)	0	0	0	0
状態悪化 Condition aggravated	2 (<1%)	1 (<1%)	2 (<1%)	1 (<1%)	0	0	0	0

事象名: MedDRA Version 18.0/J Version 18.0
評価期間：治療期間
Source: HZC113782 CSR Table 3.012, Table 3.022
Population: Safety
hzc113782_table_ae.sas 1.765.992.240

表HZC113782-1 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	Placebo (N=4131)	FF 100 (N=4157)	VI 25 (N=4140)	FF/VI 100/25 (N=4140)	Placebo (N=4131)	FF 100 (N=4157)	VI 25 (N=4140)	FF/VI 100/25 (N=4140)
ヘルニア Hernia	1 (<1%)	2 (<1%)	1 (<1%)	2 (<1%)	0	0	0	0
不明確な障害 Ill-defined disorder	2 (<1%)	0	1 (<1%)	3 (<1%)	0	0	0	0
高熱 Hyperthermia	2 (<1%)	0	1 (<1%)	2 (<1%)	0	0	0	1 (<1%)
不快感 Discomfort	1 (<1%)	0	2 (<1%)	1 (<1%)	0	0	1 (<1%)	0
歩行障害 Gait disturbance	2 (<1%)	0	1 (<1%)	1 (<1%)	0	0	0	0
分泌物分泌 Secretion discharge	1 (<1%)	1 (<1%)	1 (<1%)	1 (<1%)	0	0	0	0
異物感 Sensation of foreign body	0	3 (<1%)	0	1 (<1%)	0	0	0	0
腫脹 Swelling	2 (<1%)	1 (<1%)	1 (<1%)	0	0	0	0	0
口渇 Thirst	1 (<1%)	2 (<1%)	1 (<1%)	0	0	2 (<1%)	0	0
医療機器機能不良 Device malfunction	2 (<1%)	0	1 (<1%)	0	0	0	0	0
顔面浮腫 Face oedema	1 (<1%)	1 (<1%)	1 (<1%)	0	0	0	0	0
顔面痛 Facial pain	0	1 (<1%)	0	2 (<1%)	0	0	0	0
熱感 Feeling hot	0	1 (<1%)	2 (<1%)	0	0	0	0	0

事象名: MedDRA Version 18.0/J Version 18.0
評価期間：治療期間
Source: HZC113782 CSR Table 3.012, Table 3.022
Population: Safety
hzc113782_table_ae.sas 1.765.992.240

表HZC113782-1 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	Placebo (N=4131)	FF 100 (N=4157)	VI 25 (N=4140)	FF/VI 100/25 (N=4140)	Placebo (N=4131)	FF 100 (N=4157)	VI 25 (N=4140)	FF/VI 100/25 (N=4140)
全身健康状態低下 General physical health deterioration	0	2 (<1%)	1 (<1%)	0	0	1 (<1%)	0	0
全身性浮腫 Generalised oedema	1 (<1%)	1 (<1%)	1 (<1%)	0	0	0	0	0
萎縮 Atrophy	1 (<1%)	0	1 (<1%)	0	0	0	0	0
腋窩痛 Axillary pain	0	1 (<1%)	0	1 (<1%)	0	0	0	0
石灰沈着症 Calcinosis	1 (<1%)	1 (<1%)	0	0	0	0	0	0
医療機器位置異常 Device dislocation	0	0	1 (<1%)	1 (<1%)	0	0	0	0
異常感 Feeling abnormal	1 (<1%)	0	0	1 (<1%)	0	0	0	0
冷感 Feeling cold	0	1 (<1%)	0	1 (<1%)	0	0	0	0
医療機器関連損傷 Injury associated with device	1 (<1%)	0	0	1 (<1%)	0	0	0	0
ポリープ Polyp	1 (<1%)	0	0	1 (<1%)	0	0	0	0
潰瘍 Ulcer	1 (<1%)	0	0	1 (<1%)	0	0	0	0
癒着 Adhesion	0	0	1 (<1%)	0	0	0	0	0
心臓死 Cardiac death	0	0	1 (<1%)	0	0	0	0	0

事象名: MedDRA Version 18.0/J Version 18.0
評価期間：治療期間
Source: HZC113782 CSR Table 3.012, Table 3.022
Population: Safety
hzc113782_table_ae.sas 1.765.992.240

表HZC113782-1 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	Placebo (N=4131)	FF 100 (N=4157)	VI 25 (N=4140)	FF/VI 100/25 (N=4140)	Placebo (N=4131)	FF 100 (N=4157)	VI 25 (N=4140)	FF/VI 100/25 (N=4140)
カテーテル留置部位静脈炎 Catheter site phlebitis	0	1 (<1%)	0	0	0	0	0	0
嚢胞破裂 Cyst rupture	0	0	0	1 (<1%)	0	0	0	0
医療機器破損 Device breakage	0	0	0	1 (<1%)	0	0	0	0
医療機器欠陥 Device defective	0	0	0	1 (<1%)	0	0	0	0
医療機器装着の問題 Device deployment issue	0	0	1 (<1%)	0	0	0	0	0
医療機器電気的不具合 Device electrical finding	0	1 (<1%)	0	0	0	0	0	0
医療機器不具合 Device failure	1 (<1%)	0	0	0	0	0	0	0
医療機器に対する不耐性 Device intolerance	1 (<1%)	0	0	0	0	0	0	0
医療機器の問題 Device issue	0	0	0	1 (<1%)	0	0	0	0
薬剤離脱症候群 Drug withdrawal syndrome	0	0	0	1 (<1%)	0	0	0	0
感電死 Electrocution	0	0	1 (<1%)	0	0	0	0	0
肉芽腫 Granuloma	1 (<1%)	0	0	0	0	0	0	0
過形成 Hyperplasia	0	1 (<1%)	0	0	0	0	0	0

事象名: MedDRA Version 18.0/J Version 18.0
評価期間：治療期間
Source: HZC113782 CSR Table 3.012, Table 3.022
Population: Safety
hzc113782_table_ae.sas 1.765.992.240

表HZC113782-1 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	Placebo (N=4131)	FF 100 (N=4157)	VI 25 (N=4140)	FF/VI 100/25 (N=4140)	Placebo (N=4131)	FF 100 (N=4157)	VI 25 (N=4140)	FF/VI 100/25 (N=4140)
埋込み部位炎症 Implant site inflammation	1 (<1%)	0	0	0	0	0	0	0
埋込み部位反応 Implant site reaction	0	0	0	1 (<1%)	0	0	0	0
注入部位腫脹 Infusion site swelling	0	0	1 (<1%)	0	0	0	0	0
注射部位内出血 Injection site bruising	1 (<1%)	0	0	0	0	0	0	0
虚血性潰瘍 Ischaemic ulcer	0	1 (<1%)	0	0	0	0	0	0
腫瘤 Mass	1 (<1%)	0	0	0	0	0	0	0
医療機器合併症 Medical device complication	0	0	1 (<1%)	0	0	0	0	0
粘膜変色 Mucosal discolouration	1 (<1%)	0	0	0	0	0	0	0
粘膜の炎症 Mucosal inflammation	0	0	1 (<1%)	0	0	0	0	0
心疾患による浮腫 Oedema due to cardiac disease	0	0	0	1 (<1%)	0	0	0	0
偽性狭心症 Pseudoangina	0	0	0	1 (<1%)	0	0	0	0
偽ポリープ Pseudopolyp	0	0	0	1 (<1%)	0	0	0	0
気象変化過敏 Sensitivity to weather change	0	0	1 (<1%)	0	0	0	0	0

事象名: MedDRA Version 18.0/J Version 18.0
評価期間：治療期間
Source: HZC113782 CSR Table 3.012, Table 3.022
Population: Safety
hzc113782_table_ae.sas 1.765.992.240

表HZC113782-1 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	Placebo (N=4131)	FF 100 (N=4157)	VI 25 (N=4140)	FF/VI 100/25 (N=4140)	Placebo (N=4131)	FF 100 (N=4157)	VI 25 (N=4140)	FF/VI 100/25 (N=4140)
軟部組織の炎症 Soft tissue inflammation	0	1 (<1%)	0	0	0	0	0	0
恥骨上痛 Suprapubic pain	0	1 (<1%)	0	0	0	0	0	0
医療機器関連の血栓症 Thrombosis in device	0	1 (<1%)	0	0	0	0	0	0
血管障害 Vascular disorders	291 (7%)	314 (8%)	310 (7%)	323 (8%)	2 (<1%)	13 (<1%)	3 (<1%)	3 (<1%)
高血圧 Hypertension	136 (3%)	144 (3%)	132 (3%)	160 (4%)	2 (<1%)	9 (<1%)	1 (<1%)	2 (<1%)
低血圧 Hypotension	23 (<1%)	36 (<1%)	25 (<1%)	26 (<1%)	0	2 (<1%)	0	0
高血圧クリーゼ Hypertensive crisis	23 (<1%)	26 (<1%)	18 (<1%)	31 (<1%)	0	0	1 (<1%)	0
末梢動脈閉塞性疾患 Peripheral arterial occlusive disease	17 (<1%)	22 (<1%)	22 (<1%)	17 (<1%)	0	0	0	0
大動脈瘤 Aortic aneurysm	18 (<1%)	12 (<1%)	10 (<1%)	11 (<1%)	0	0	0	0
深部静脈血栓症 Deep vein thrombosis	9 (<1%)	7 (<1%)	9 (<1%)	8 (<1%)	0	0	0	0
末梢血管障害 Peripheral vascular disorder	4 (<1%)	13 (<1%)	9 (<1%)	5 (<1%)	0	0	0	0
血腫 Haematoma	5 (<1%)	4 (<1%)	12 (<1%)	4 (<1%)	0	0	0	0
起立性低血圧 Orthostatic hypotension	6 (<1%)	6 (<1%)	6 (<1%)	3 (<1%)	0	0	0	0

事象名: MedDRA Version 18.0/J Version 18.0
評価期間：治療期間
Source: HZC113782 CSR Table 3.012, Table 3.022
Population: Safety
hzc113782_table_ae.sas 1.765.992.240

表HZC113782-1 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	Placebo (N=4131)	FF 100 (N=4157)	VI 25 (N=4140)	FF/VI 100/25 (N=4140)	Placebo (N=4131)	FF 100 (N=4157)	VI 25 (N=4140)	FF/VI 100/25 (N=4140)
静脈瘤 Varicose vein	5 (<1%)	6 (<1%)	7 (<1%)	3 (<1%)	0	0	0	0
動脈硬化症 Arteriosclerosis	4 (<1%)	4 (<1%)	6 (<1%)	6 (<1%)	0	0	0	0
末梢静脈疾患 Peripheral venous disease	6 (<1%)	2 (<1%)	4 (<1%)	7 (<1%)	0	0	0	0
間欠性跛行 Intermittent claudication	3 (<1%)	3 (<1%)	8 (<1%)	4 (<1%)	0	0	0	0
末梢性虚血 Peripheral ischaemia	4 (<1%)	3 (<1%)	5 (<1%)	6 (<1%)	0	0	0	0
大動脈硬化症 Aortic arteriosclerosis	5 (<1%)	3 (<1%)	5 (<1%)	4 (<1%)	0	0	0	0
大動脈狭窄 Aortic stenosis	4 (<1%)	3 (<1%)	5 (<1%)	4 (<1%)	0	0	0	0
末梢動脈狭窄 Peripheral artery stenosis	7 (<1%)	5 (<1%)	2 (<1%)	2 (<1%)	0	0	0	0
大腿動脈閉塞 Femoral artery occlusion	1 (<1%)	4 (<1%)	5 (<1%)	2 (<1%)	0	0	0	0
ほてり Hot flush	2 (<1%)	5 (<1%)	2 (<1%)	3 (<1%)	0	0	0	1 (<1%)
腸骨動脈閉塞 Iliac artery occlusion	2 (<1%)	3 (<1%)	3 (<1%)	2 (<1%)	0	0	0	0
末梢動脈血栓症 Peripheral artery thrombosis	3 (<1%)	3 (<1%)	1 (<1%)	3 (<1%)	0	0	0	0
血栓症 Thrombosis	2 (<1%)	3 (<1%)	1 (<1%)	3 (<1%)	0	0	0	0

事象名: MedDRA Version 18.0/J Version 18.0
評価期間：治療期間
Source: HZC113782 CSR Table 3.012, Table 3.022
Population: Safety
hzc113782_table_ae.sas 1.765.992.240

表HZC113782-1 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	Placebo (N=4131)	FF 100 (N=4157)	VI 25 (N=4140)	FF/VI 100/25 (N=4140)	Placebo (N=4131)	FF 100 (N=4157)	VI 25 (N=4140)	FF/VI 100/25 (N=4140)
循環虚脱 Circulatory collapse	2 (<1%)	2 (<1%)	0	4 (<1%)	0	0	0	0
大動脈瘤破裂 Aortic aneurysm rupture	1 (<1%)	2 (<1%)	3 (<1%)	1 (<1%)	0	0	0	0
大動脈拡張 Aortic dilatation	1 (<1%)	1 (<1%)	2 (<1%)	2 (<1%)	0	0	0	0
糖尿病性微小血管症 Diabetic microangiopathy	2 (<1%)	2 (<1%)	1 (<1%)	1 (<1%)	0	0	0	0
静脈炎 Phlebitis	2 (<1%)	3 (<1%)	1 (<1%)	0	0	0	0	0
表在性血栓性静脈炎 Thrombophlebitis superficial	2 (<1%)	2 (<1%)	1 (<1%)	1 (<1%)	0	0	0	0
進行性高血圧 Accelerated hypertension	2 (<1%)	2 (<1%)	1 (<1%)	0	0	0	0	0
動脈閉塞性疾患 Arterial occlusive disease	0	0	2 (<1%)	3 (<1%)	0	0	0	0
血圧変動 Blood pressure fluctuation	3 (<1%)	1 (<1%)	0	1 (<1%)	0	0	0	0
高血圧緊急症 Hypertensive emergency	2 (<1%)	1 (<1%)	1 (<1%)	1 (<1%)	0	0	0	0
ルリーシュ症候群 Leriche syndrome	1 (<1%)	0	2 (<1%)	2 (<1%)	0	0	0	0
リンパ浮腫 Lymphoedema	1 (<1%)	2 (<1%)	1 (<1%)	1 (<1%)	0	0	0	0
静脈血栓症 Venous thrombosis	1 (<1%)	0	1 (<1%)	3 (<1%)	0	0	0	0

事象名: MedDRA Version 18.0/J Version 18.0
評価期間：治療期間
Source: HZC113782 CSR Table 3.012, Table 3.022
Population: Safety
hzc113782_table_ae.sas 1.765.992.240

表HZC113782-1 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	Placebo (N=4131)	FF 100 (N=4157)	VI 25 (N=4140)	FF/VI 100/25 (N=4140)	Placebo (N=4131)	FF 100 (N=4157)	VI 25 (N=4140)	FF/VI 100/25 (N=4140)
動脈障害 Arterial disorder	1 (<1%)	1 (<1%)	0	2 (<1%)	0	0	0	0
コントロール不良の血圧 Blood pressure inadequately controlled	1 (<1%)	1 (<1%)	1 (<1%)	1 (<1%)	0	0	0	0
出血 Haemorrhage	0	2 (<1%)	1 (<1%)	1 (<1%)	0	0	0	0
不安定血圧 Labile blood pressure	0	0	3 (<1%)	1 (<1%)	0	0	0	0
末梢動脈瘤 Peripheral artery aneurysm	1 (<1%)	0	1 (<1%)	2 (<1%)	0	0	0	0
レイノー現象 Raynaud's phenomenon	3 (<1%)	0	0	1 (<1%)	0	0	0	0
鎖骨下動脈狭窄 Subclavian artery stenosis	1 (<1%)	2 (<1%)	0	1 (<1%)	0	0	0	0
血管石灰化 Vascular calcification	1 (<1%)	1 (<1%)	2 (<1%)	0	0	0	0	0
動脈瘤 Aneurysm	0	2 (<1%)	0	1 (<1%)	0	1 (<1%)	0	0
大動脈解離 Aortic dissection	1 (<1%)	0	1 (<1%)	1 (<1%)	0	0	0	0
動脈狭窄 Arterial stenosis	0	0	1 (<1%)	2 (<1%)	0	0	0	0
不安定高血圧 Labile hypertension	0	0	0	3 (<1%)	0	0	0	0
血栓性静脈炎 Thrombophlebitis	1 (<1%)	1 (<1%)	1 (<1%)	0	0	0	0	0

事象名: MedDRA Version 18.0/J Version 18.0
評価期間：治療期間
Source: HZC113782 CSR Table 3.012, Table 3.022
Population: Safety
hzc113782_table_ae.sas 1.765.992.240

表HZC113782-1 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	Placebo (N=4131)	FF 100 (N=4157)	VI 25 (N=4140)	FF/VI 100/25 (N=4140)	Placebo (N=4131)	FF 100 (N=4157)	VI 25 (N=4140)	FF/VI 100/25 (N=4140)
静脈閉塞 Venous occlusion	0	3 (<1%)	0	0	0	0	0	0
四肢静脈血栓症 Venous thrombosis limb	0	2 (<1%)	0	1 (<1%)	0	0	0	0
大動脈血栓症 Aortic thrombosis	1 (<1%)	0	1 (<1%)	0	0	0	0	0
動静脈瘻 Arteriovenous fistula	1 (<1%)	0	0	1 (<1%)	0	0	0	0
糖尿病性血管障害 Diabetic vascular disorder	1 (<1%)	0	0	1 (<1%)	0	0	0	0
本態性高血圧症 Essential hypertension	0	0	1 (<1%)	1 (<1%)	0	0	0	0
潮紅 Flushing	1 (<1%)	0	1 (<1%)	0	0	0	1 (<1%)	0
充血 Hyperaemia	1 (<1%)	1 (<1%)	0	0	0	0	0	0
血液量減少性ショック Hypovolaemic shock	0	1 (<1%)	0	1 (<1%)	0	0	0	0
末梢冷感 Peripheral coldness	0	2 (<1%)	0	0	0	0	0	0
表在性静脈炎 Phlebitis superficial	0	1 (<1%)	1 (<1%)	0	0	0	0	0
末梢循環不良 Poor peripheral circulation	0	0	2 (<1%)	0	0	0	0	0
鎖骨下動脈スチール症候群 Subclavian steal syndrome	1 (<1%)	1 (<1%)	0	0	0	0	0	0

事象名: MedDRA Version 18.0/J Version 18.0
評価期間：治療期間
Source: HZC113782 CSR Table 3.012, Table 3.022
Population: Safety
hzc113782_table_ae.sas 1.765.992.240

表HZC113782-1 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	Placebo (N=4131)	FF 100 (N=4157)	VI 25 (N=4140)	FF/VI 100/25 (N=4140)	Placebo (N=4131)	FF 100 (N=4157)	VI 25 (N=4140)	FF/VI 100/25 (N=4140)
静脈瘤性潰瘍 Varicose ulceration	0	0	1 (<1%)	1 (<1%)	0	0	0	0
血管炎 Vasculitis	0	1 (<1%)	0	1 (<1%)	0	0	0	0
血管収縮 Vasoconstriction	0	0	0	2 (<1%)	0	0	0	0
血管障害 Angiopathy	0	1 (<1%)	0	0	0	0	0	0
血管硬化 Angiosclerosis	0	0	1 (<1%)	0	0	0	0	0
大動脈障害 Aortic disorder	1 (<1%)	0	0	0	0	0	0	0
動脈破裂 Arterial rupture	1 (<1%)	0	0	0	0	0	0	0
動脈血栓症 Arterial thrombosis	1 (<1%)	0	0	0	0	0	0	0
腕頭動脈狭窄 Brachiocephalic artery stenosis	1 (<1%)	0	0	0	0	0	0	0
毛細血管脆弱 Capillary fragility	0	1 (<1%)	0	0	0	1 (<1%)	0	0
拡張期低血圧 Diastolic hypotension	0	0	0	1 (<1%)	0	0	0	0
乾性壊疽 Dry gangrene	0	1 (<1%)	0	0	0	0	0	0
塞栓症 Embolism	0	0	0	1 (<1%)	0	0	0	0

事象名: MedDRA Version 18.0/J Version 18.0
評価期間：治療期間
Source: HZC113782 CSR Table 3.012, Table 3.022
Population: Safety
hzc113782_table_ae.sas 1.765.992.240

表HZC113782-1 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	Placebo (N=4131)	FF 100 (N=4157)	VI 25 (N=4140)	FF/VI 100/25 (N=4140)	Placebo (N=4131)	FF 100 (N=4157)	VI 25 (N=4140)	FF/VI 100/25 (N=4140)
四肢壊死 Extremity necrosis	0	1 (<1%)	0	0	0	0	0	0
高血圧性血管障害 Hypertensive angiopathy	0	1 (<1%)	0	0	0	0	0	0
内出血 Internal haemorrhage	0	0	0	1 (<1%)	0	0	0	0
腹腔内血腫 Intra-abdominal haematoma	0	0	1 (<1%)	0	0	0	0	0
虚血 Ischaemia	1 (<1%)	0	0	0	0	0	0	0
リンパ嚢腫 Lymphocele	1 (<1%)	0	0	0	0	0	0	0
微小血管症 Microangiopathy	0	0	1 (<1%)	0	0	0	0	0
穿通性アテローム動脈硬化性潰瘍 Penetrating atherosclerotic ulcer	1 (<1%)	0	0	0	0	0	0	0
末梢循環不全 Peripheral circulatory failure	0	0	0	1 (<1%)	0	0	0	0
末梢血管塞栓症 Peripheral embolism	1 (<1%)	0	0	0	0	0	0	0
血栓後症候群 Post thrombotic syndrome	0	1 (<1%)	0	0	0	0	0	0
腎血管性高血圧 Renovascular hypertension	0	0	1 (<1%)	0	0	0	0	0
二次性高血圧 Secondary hypertension	0	1 (<1%)	0	0	0	0	0	0

事象名: MedDRA Version 18.0/J Version 18.0
評価期間：治療期間
Source: HZC113782 CSR Table 3.012, Table 3.022
Population: Safety
hzc113782_table_ae.sas 1.765.992.240

表HZC113782-1 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	Placebo (N=4131)	FF 100 (N=4157)	VI 25 (N=4140)	FF/VI 100/25 (N=4140)	Placebo (N=4131)	FF 100 (N=4157)	VI 25 (N=4140)	FF/VI 100/25 (N=4140)
出血性ショック Shock haemorrhagic	0	0	1 (<1%)	0	0	0	0	0
鎖骨下動脈閉塞 Subclavian artery occlusion	1 (<1%)	0	0	0	0	0	0	0
側頭動脈炎 Temporal arteritis	0	1 (<1%)	0	0	0	0	0	0
血栓性閉塞性血管炎 Thromboangiitis obliterans	0	1 (<1%)	0	0	0	0	0	0
静脈瘤性静脈炎 Varicophlebitis	1 (<1%)	0	0	0	0	0	0	0
静脈瘤破裂 Varicose vein ruptured	0	1 (<1%)	0	0	0	0	0	0
血管閉塞 Vascular occlusion	1 (<1%)	0	0	0	0	0	0	0
血管狭窄 Vascular stenosis	0	0	1 (<1%)	0	0	0	0	0
血管穿孔 Vessel perforation	1 (<1%)	0	0	0	0	0	0	0
傷害、中毒および処置合併症 Injury, poisoning and procedural complications	223 (5%)	246 (6%)	243 (6%)	285 (7%)	0	3 (<1%)	1 (<1%)	3 (<1%)
挫傷 Contusion	26 (<1%)	28 (<1%)	29 (<1%)	35 (<1%)	0	0	1 (<1%)	1 (<1%)
転倒 Fall	18 (<1%)	30 (<1%)	23 (<1%)	28 (<1%)	0	0	0	1 (<1%)
裂傷 Laceration	15 (<1%)	28 (<1%)	12 (<1%)	25 (<1%)	0	0	0	0

事象名: MedDRA Version 18.0/J Version 18.0
評価期間：治療期間
Source: HZC113782 CSR Table 3.012, Table 3.022
Population: Safety
hzc113782_table_ae.sas 1.765.992.240

表HZC113782-1 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	Placebo (N=4131)	FF 100 (N=4157)	VI 25 (N=4140)	FF/VI 100/25 (N=4140)	Placebo (N=4131)	FF 100 (N=4157)	VI 25 (N=4140)	FF/VI 100/25 (N=4140)
肋骨骨折 Rib fracture	19 (<1%)	12 (<1%)	16 (<1%)	18 (<1%)	0	0	0	0
靭帯捻挫 Ligament sprain	15 (<1%)	13 (<1%)	14 (<1%)	13 (<1%)	0	0	0	0
肉離れ Muscle strain	10 (<1%)	12 (<1%)	13 (<1%)	18 (<1%)	0	0	0	0
処置による疼痛 Procedural pain	5 (<1%)	13 (<1%)	15 (<1%)	8 (<1%)	0	0	0	0
四肢損傷 Limb injury	10 (<1%)	9 (<1%)	8 (<1%)	10 (<1%)	0	0	0	0
創傷 Wound	8 (<1%)	8 (<1%)	10 (<1%)	9 (<1%)	0	0	0	0
動物咬傷 Animal bite	3 (<1%)	9 (<1%)	5 (<1%)	8 (<1%)	0	0	0	0
足骨折 Foot fracture	5 (<1%)	4 (<1%)	8 (<1%)	8 (<1%)	0	0	0	0
上腕骨骨折 Humerus fracture	4 (<1%)	9 (<1%)	6 (<1%)	6 (<1%)	0	0	0	0
皮膚擦過傷 Skin abrasion	5 (<1%)	5 (<1%)	8 (<1%)	7 (<1%)	0	0	0	0
節足動物咬傷 Arthropod bite	3 (<1%)	7 (<1%)	6 (<1%)	8 (<1%)	0	0	0	0
大腿骨骨折 Femur fracture	5 (<1%)	6 (<1%)	5 (<1%)	8 (<1%)	0	0	0	0
関節損傷 Joint injury	5 (<1%)	2 (<1%)	4 (<1%)	9 (<1%)	0	0	0	0

事象名: MedDRA Version 18.0/J Version 18.0
評価期間：治療期間
Source: HZC113782 CSR Table 3.012, Table 3.022
Population: Safety
hzc113782_table_ae.sas 1.765.992.240

表HZC113782-1 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	Placebo (N=4131)	FF 100 (N=4157)	VI 25 (N=4140)	FF/VI 100/25 (N=4140)	Placebo (N=4131)	FF 100 (N=4157)	VI 25 (N=4140)	FF/VI 100/25 (N=4140)
半月板損傷 Meniscus injury	4 (<1%)	3 (<1%)	7 (<1%)	4 (<1%)	0	0	0	0
交通事故 Road traffic accident	4 (<1%)	3 (<1%)	6 (<1%)	5 (<1%)	0	0	0	0
足関節部骨折 Ankle fracture	5 (<1%)	7 (<1%)	4 (<1%)	1 (<1%)	0	0	0	0
関節脱臼 Joint dislocation	2 (<1%)	4 (<1%)	5 (<1%)	6 (<1%)	0	0	0	0
脊椎圧迫骨折 Spinal compression fracture	2 (<1%)	5 (<1%)	5 (<1%)	4 (<1%)	0	0	0	0
手骨折 Hand fracture	1 (<1%)	5 (<1%)	2 (<1%)	6 (<1%)	0	0	0	0
手首関節骨折 Wrist fracture	2 (<1%)	6 (<1%)	3 (<1%)	3 (<1%)	0	0	0	0
節足動物刺傷 Arthropod sting	3 (<1%)	4 (<1%)	5 (<1%)	1 (<1%)	0	0	0	0
骨挫傷 Bone contusion	3 (<1%)	4 (<1%)	4 (<1%)	2 (<1%)	0	0	0	0
熱傷 Thermal burn	3 (<1%)	5 (<1%)	2 (<1%)	2 (<1%)	0	0	0	0
大腿骨頚部骨折 Femoral neck fracture	2 (<1%)	4 (<1%)	2 (<1%)	3 (<1%)	0	0	0	0
頭部損傷 Head injury	2 (<1%)	5 (<1%)	3 (<1%)	1 (<1%)	0	0	0	0
歯牙破折 Tooth fracture	5 (<1%)	4 (<1%)	0	2 (<1%)	0	0	0	0

事象名: MedDRA Version 18.0/J Version 18.0
評価期間：治療期間
Source: HZC113782 CSR Table 3.012, Table 3.022
Population: Safety
hzc113782_table_ae.sas 1.765.992.240

表HZC113782-1 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	Placebo (N=4131)	FF 100 (N=4157)	VI 25 (N=4140)	FF/VI 100/25 (N=4140)	Placebo (N=4131)	FF 100 (N=4157)	VI 25 (N=4140)	FF/VI 100/25 (N=4140)
上肢骨折 Upper limb fracture	5 (<1%)	1 (<1%)	2 (<1%)	3 (<1%)	0	0	0	0
橈骨骨折 Radius fracture	4 (<1%)	2 (<1%)	1 (<1%)	3 (<1%)	0	0	0	0
脛骨骨折 Tibia fracture	2 (<1%)	4 (<1%)	2 (<1%)	2 (<1%)	0	0	0	0
胸部損傷 Chest injury	3 (<1%)	4 (<1%)	1 (<1%)	1 (<1%)	0	0	0	0
脳振盪 Concussion	1 (<1%)	2 (<1%)	5 (<1%)	1 (<1%)	0	0	0	0
腓骨骨折 Fibula fracture	2 (<1%)	3 (<1%)	3 (<1%)	0	0	0	0	0
腱断裂 Tendon rupture	1 (<1%)	4 (<1%)	1 (<1%)	2 (<1%)	0	0	0	0
胸椎骨折 Thoracic vertebral fracture	4 (<1%)	1 (<1%)	2 (<1%)	1 (<1%)	0	0	0	0
第２度熱傷 Burns second degree	0	2 (<1%)	4 (<1%)	1 (<1%)	0	0	0	0
鎖骨骨折 Clavicle fracture	0	2 (<1%)	3 (<1%)	2 (<1%)	0	0	0	0
前腕骨折 Forearm fracture	2 (<1%)	1 (<1%)	2 (<1%)	2 (<1%)	0	0	0	0
股関節部骨折 Hip fracture	1 (<1%)	2 (<1%)	1 (<1%)	3 (<1%)	0	0	0	0
筋断裂 Muscle rupture	2 (<1%)	3 (<1%)	0	2 (<1%)	0	0	0	0

事象名: MedDRA Version 18.0/J Version 18.0
評価期間：治療期間
Source: HZC113782 CSR Table 3.012, Table 3.022
Population: Safety
hzc113782_table_ae.sas 1.765.992.240

表HZC113782-1 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	Placebo (N=4131)	FF 100 (N=4157)	VI 25 (N=4140)	FF/VI 100/25 (N=4140)	Placebo (N=4131)	FF 100 (N=4157)	VI 25 (N=4140)	FF/VI 100/25 (N=4140)
過量投与 Overdose	2 (<1%)	1 (<1%)	1 (<1%)	3 (<1%)	0	0	0	0
瘢痕ヘルニア Incisional hernia	2 (<1%)	1 (<1%)	2 (<1%)	1 (<1%)	0	0	0	0
脊椎骨折 Spinal fracture	2 (<1%)	0	4 (<1%)	0	0	0	0	0
硬膜下血腫 Subdural haematoma	0	1 (<1%)	2 (<1%)	3 (<1%)	0	0	0	0
顔面骨骨折 Facial bones fracture	0	1 (<1%)	2 (<1%)	2 (<1%)	0	0	0	0
損傷 Injury	1 (<1%)	3 (<1%)	0	1 (<1%)	0	0	0	0
靭帯断裂 Ligament rupture	0	1 (<1%)	2 (<1%)	2 (<1%)	0	0	0	0
下肢骨折 Lower limb fracture	1 (<1%)	1 (<1%)	1 (<1%)	2 (<1%)	0	0	0	0
腰椎骨折 Lumbar vertebral fracture	2 (<1%)	1 (<1%)	0	2 (<1%)	0	0	0	0
人工関節周囲骨折 Periprosthetic fracture	1 (<1%)	0	1 (<1%)	3 (<1%)	0	0	0	0
処置後合併症 Post procedural complication	0	2 (<1%)	2 (<1%)	1 (<1%)	0	0	0	1 (<1%)
骨格損傷 Skeletal injury	0	1 (<1%)	3 (<1%)	1 (<1%)	0	0	0	0
各種物質毒性 Toxicity to various agents	1 (<1%)	1 (<1%)	3 (<1%)	0	0	0	0	0

事象名: MedDRA Version 18.0/J Version 18.0
評価期間：治療期間
Source: HZC113782 CSR Table 3.012, Table 3.022
Population: Safety
hzc113782_table_ae.sas 1.765.992.240

表HZC113782-1 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	Placebo (N=4131)	FF 100 (N=4157)	VI 25 (N=4140)	FF/VI 100/25 (N=4140)	Placebo (N=4131)	FF 100 (N=4157)	VI 25 (N=4140)	FF/VI 100/25 (N=4140)
術後貧血 Anaemia postoperative	1 (<1%)	0	1 (<1%)	2 (<1%)	0	0	0	0
背部損傷 Back injury	0	2 (<1%)	1 (<1%)	1 (<1%)	0	0	0	0
上顆炎 Epicondylitis	0	0	3 (<1%)	1 (<1%)	0	0	0	0
四肢外傷性切断 Limb traumatic amputation	0	0	2 (<1%)	2 (<1%)	0	0	0	0
骨盤骨折 Pelvic fracture	0	1 (<1%)	3 (<1%)	0	0	0	0	0
尺骨骨折 Ulna fracture	1 (<1%)	1 (<1%)	0	2 (<1%)	0	0	0	0
第３度熱傷 Burns third degree	2 (<1%)	0	1 (<1%)	0	0	0	0	0
頚椎骨折 Cervical vertebral fracture	0	0	2 (<1%)	1 (<1%)	0	0	0	0
粉砕骨折 Comminuted fracture	0	0	1 (<1%)	2 (<1%)	0	0	0	0
角膜擦過傷 Corneal abrasion	0	0	2 (<1%)	1 (<1%)	0	0	0	0
頭蓋脳損傷 Craniocerebral injury	0	1 (<1%)	1 (<1%)	1 (<1%)	0	0	0	0
擦過傷 Excoriation	1 (<1%)	1 (<1%)	1 (<1%)	0	0	0	0	0
体内異物 Foreign body	0	2 (<1%)	1 (<1%)	0	0	0	0	0

事象名: MedDRA Version 18.0/J Version 18.0
評価期間：治療期間
Source: HZC113782 CSR Table 3.012, Table 3.022
Population: Safety
hzc113782_table_ae.sas 1.765.992.240

表HZC113782-1 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	Placebo (N=4131)	FF 100 (N=4157)	VI 25 (N=4140)	FF/VI 100/25 (N=4140)	Placebo (N=4131)	FF 100 (N=4157)	VI 25 (N=4140)	FF/VI 100/25 (N=4140)
骨折 Fracture	0	1 (<1%)	0	2 (<1%)	0	0	0	0
多発骨折 Multiple fractures	0	0	2 (<1%)	1 (<1%)	0	0	0	0
多発性外傷 Multiple injuries	0	1 (<1%)	1 (<1%)	1 (<1%)	0	0	0	0
頚部損傷 Neck injury	0	2 (<1%)	1 (<1%)	0	0	0	0	0
外傷性気胸 Pneumothorax traumatic	1 (<1%)	0	2 (<1%)	0	0	0	0	0
椎弓切除後症候群 Post laminectomy syndrome	1 (<1%)	0	1 (<1%)	1 (<1%)	0	0	0	0
処置後血腫 Post procedural haematoma	0	1 (<1%)	0	2 (<1%)	0	0	0	0
術後創合併症 Postoperative wound complication	1 (<1%)	1 (<1%)	0	1 (<1%)	0	0	0	0
瘢痕 Scar	1 (<1%)	0	2 (<1%)	0	0	0	0	0
漿液腫 Seroma	0	2 (<1%)	0	1 (<1%)	0	0	0	0
頭蓋骨骨折 Skull fracture	0	1 (<1%)	1 (<1%)	1 (<1%)	0	0	0	0
軟部組織損傷 Soft tissue injury	0	1 (<1%)	2 (<1%)	0	0	0	0	0
胸骨骨折 Sternal fracture	0	0	2 (<1%)	1 (<1%)	0	0	0	0

事象名: MedDRA Version 18.0/J Version 18.0
評価期間：治療期間
Source: HZC113782 CSR Table 3.012, Table 3.022
Population: Safety
hzc113782_table_ae.sas 1.765.992.240

表HZC113782-1 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	Placebo (N=4131)	FF 100 (N=4157)	VI 25 (N=4140)	FF/VI 100/25 (N=4140)	Placebo (N=4131)	FF 100 (N=4157)	VI 25 (N=4140)	FF/VI 100/25 (N=4140)
腱損傷 Tendon injury	2 (<1%)	1 (<1%)	0	0	0	0	0	0
外傷性血腫 Traumatic haematoma	1 (<1%)	1 (<1%)	0	1 (<1%)	0	0	0	0
ワクチン接種合併症 Vaccination complication	0	1 (<1%)	0	2 (<1%)	0	0	0	0
移植血管閉塞 Vascular graft occlusion	1 (<1%)	1 (<1%)	1 (<1%)	0	0	0	0	0
創離開 Wound dehiscence	0	1 (<1%)	2 (<1%)	0	0	0	0	0
事故 Accident	0	1 (<1%)	0	1 (<1%)	0	0	0	0
偶発的過量投与 Accidental overdose	1 (<1%)	0	0	1 (<1%)	0	0	0	0
寛骨臼骨折 Acetabulum fracture	0	1 (<1%)	1 (<1%)	0	0	0	0	0
脳挫傷 Brain contusion	0	1 (<1%)	0	1 (<1%)	0	0	0	0
第 1 度熱傷 Burns first degree	0	0	1 (<1%)	1 (<1%)	0	0	0	0
外傷性白内障 Cataract traumatic	1 (<1%)	0	1 (<1%)	0	0	0	0	0
化学的損傷 Chemical injury	1 (<1%)	0	0	1 (<1%)	0	0	0	0
毒性物質曝露 Exposure to toxic agent	2 (<1%)	0	0	0	0	0	0	0

事象名: MedDRA Version 18.0/J Version 18.0
評価期間：治療期間
Source: HZC113782 CSR Table 3.012, Table 3.022
Population: Safety
hzc113782_table_ae.sas 1.765.992.240

表HZC113782-1 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	Placebo (N=4131)	FF 100 (N=4157)	VI 25 (N=4140)	FF/VI 100/25 (N=4140)	Placebo (N=4131)	FF 100 (N=4157)	VI 25 (N=4140)	FF/VI 100/25 (N=4140)
眼挫傷 Eye contusion	0	1 (<1%)	1 (<1%)	0	0	0	0	0
尾骨骨折 Fractured coccyx	2 (<1%)	0	0	0	0	0	0	0
銃創 Gun shot wound	1 (<1%)	1 (<1%)	0	0	0	0	0	0
熱疲労 Heat exhaustion	1 (<1%)	0	0	1 (<1%)	0	0	0	0
熱中症 Heat illness	1 (<1%)	1 (<1%)	0	0	0	0	0	0
肝血腫 Hepatic haematoma	0	1 (<1%)	1 (<1%)	0	0	0	0	0
角膜損傷 Injury corneal	0	0	0	2 (<1%)	0	0	0	0
靭帯損傷 Ligament injury	0	0	0	2 (<1%)	0	0	0	0
四肢圧挫損傷 Limb crushing injury	1 (<1%)	1 (<1%)	0	0	0	0	0	0
筋挫傷 Muscle contusion	0	0	0	2 (<1%)	0	0	0	0
筋損傷 Muscle injury	1 (<1%)	0	0	1 (<1%)	0	0	0	0
膝蓋骨骨折 Patella fracture	1 (<1%)	1 (<1%)	0	0	0	0	0	0
処置後血尿 Post procedural haematuria	1 (<1%)	1 (<1%)	0	0	0	0	0	0

事象名: MedDRA Version 18.0/J Version 18.0
評価期間：治療期間
Source: HZC113782 CSR Table 3.012, Table 3.022
Population: Safety
hzc113782_table_ae.sas 1.765.992.240

表HZC113782-1 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	Placebo (N=4131)	FF 100 (N=4157)	VI 25 (N=4140)	FF/VI 100/25 (N=4140)	Placebo (N=4131)	FF 100 (N=4157)	VI 25 (N=4140)	FF/VI 100/25 (N=4140)
処置後出血 Post procedural haemorrhage	1 (<1%)	1 (<1%)	0	0	0	0	0	0
処置後炎症 Post procedural inflammation	0	2 (<1%)	0	0	0	0	0	0
ワクチン接種後症候群 Post vaccination syndrome	1 (<1%)	0	1 (<1%)	0	0	0	0	0
術後イレウス Postoperative ileus	1 (<1%)	1 (<1%)	0	0	0	0	0	0
術後呼吸不全 Postoperative respiratory failure	0	0	1 (<1%)	1 (<1%)	0	0	0	0
処置によるめまい Procedural dizziness	0	1 (<1%)	0	1 (<1%)	0	0	0	0
処置による低血圧 Procedural hypotension	1 (<1%)	0	1 (<1%)	0	0	0	0	0
肺挫傷 Pulmonary contusion	0	1 (<1%)	0	1 (<1%)	0	0	0	0
放射線性肺臓炎 Radiation pneumonitis	1 (<1%)	1 (<1%)	0	0	0	0	0	0
引っかき傷 Scratch	0	0	0	2 (<1%)	0	0	0	0
皮膚損傷 Skin injury	0	1 (<1%)	1 (<1%)	0	0	0	0	0
ストレス骨折 Stress fracture	0	1 (<1%)	1 (<1%)	0	0	1 (<1%)	0	0
舌損傷 Tongue injury	0	2 (<1%)	0	0	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: HZC113782 CSR Table 3.012, Table 3.022
Population: Safety
hzc113782_table_ae.sas 1.765.992.240

表HZC113782-1 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	Placebo (N=4131)	FF 100 (N=4157)	VI 25 (N=4140)	FF/VI 100/25 (N=4140)	Placebo (N=4131)	FF 100 (N=4157)	VI 25 (N=4140)	FF/VI 100/25 (N=4140)
歯牙損傷 Tooth injury	0	1 (<1%)	1 (<1%)	0	0	1 (<1%)	0	0
外傷性血胸 Traumatic haemothorax	0	1 (<1%)	0	1 (<1%)	0	0	0	0
尿道損傷 Urethral injury	1 (<1%)	1 (<1%)	0	0	0	0	0	0
腹部損傷 Abdominal injury	0	1 (<1%)	0	0	0	0	0	0
術後激越 Agitation postoperative	0	0	1 (<1%)	0	0	0	0	0
アルコール中毒 Alcohol poisoning	0	0	0	1 (<1%)	0	0	0	0
出血性吻合部潰瘍 Anastomotic ulcer haemorrhage	0	0	0	1 (<1%)	0	0	0	0
動物による引っかき傷 Animal scratch	0	1 (<1%)	0	0	0	0	0	0
術後心機能障害 Cardiac function disturbance postoperative	1 (<1%)	0	0	0	0	0	0	0
白内障手術合併症 Cataract operation complication	1 (<1%)	0	0	0	0	0	0	0
皮膚化学熱傷 Chemical burn of skin	0	0	0	1 (<1%)	0	0	0	0
冠動脈再狭窄 Coronary artery restenosis	0	0	0	1 (<1%)	0	0	0	0
冠血管グラフト閉塞 Coronary vascular graft occlusion	0	1 (<1%)	0	0	0	0	0	0

事象名: MedDRA Version 18.0/J Version 18.0
評価期間：治療期間
Source: HZC113782 CSR Table 3.012, Table 3.022
Population: Safety
hzc113782_table_ae.sas 1.765.992.240

表HZC113782-1 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	Placebo (N=4131)	FF 100 (N=4157)	VI 25 (N=4140)	FF/VI 100/25 (N=4140)	Placebo (N=4131)	FF 100 (N=4157)	VI 25 (N=4140)	FF/VI 100/25 (N=4140)
挫滅 Crush injury	0	1 (<1%)	0	0	0	0	0	0
びまん性軸索損傷 Diffuse axonal injury	0	0	1 (<1%)	0	0	0	0	0
椎骨脱臼 Dislocation of vertebra	0	0	0	1 (<1%)	0	0	0	0
ドナー部位合併症 Donor site complication	1 (<1%)	0	0	0	0	0	0	0
気管内挿管合併症 Endotracheal intubation complication	0	1 (<1%)	0	0	0	0	0	0
伝染病曝露 Exposure to communicable disease	0	1 (<1%)	0	0	0	0	0	0
吸入曝露 Exposure via inhalation	0	1 (<1%)	0	0	0	0	0	0
眼部手術合併症 Eye operation complication	1 (<1%)	0	0	0	0	0	0	0
顔面損傷 Face injury	0	0	0	1 (<1%)	0	0	0	0
吻合不全 Failure to anastomose	0	0	1 (<1%)	0	0	0	0	0
異物誤嚥 Foreign body aspiration	0	1 (<1%)	0	0	0	0	0	0
眼内異物 Foreign body in eye	0	1 (<1%)	0	0	0	0	0	0
消化管損傷 Gastrointestinal injury	0	0	1 (<1%)	0	0	0	0	0

事象名: MedDRA Version 18.0/J Version 18.0
評価期間：治療期間
Source: HZC113782 CSR Table 3.012, Table 3.022
Population: Safety
hzc113782_table_ae.sas 1.765.992.240

表HZC113782-1 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	Placebo (N=4131)	FF 100 (N=4157)	VI 25 (N=4140)	FF/VI 100/25 (N=4140)	Placebo (N=4131)	FF 100 (N=4157)	VI 25 (N=4140)	FF/VI 100/25 (N=4140)
歯肉損傷 Gingival injury	1 (<1%)	0	0	0	0	0	0	0
心臓損傷 Heart injury	0	0	0	1 (<1%)	0	0	0	0
熱射病 Heat stroke	0	0	0	1 (<1%)	0	0	0	0
腸脛靭帯症候群 Iliotibial band syndrome	1 (<1%)	0	0	0	0	0	0	0
切開部位痛 Incision site pain	0	0	1 (<1%)	0	0	0	0	0
椎間板損傷 Intervertebral disc injury	0	0	0	1 (<1%)	0	0	0	0
腸管吻合合併症 Intestinal anastomosis complication	0	0	1 (<1%)	0	0	0	0	0
関節包断裂 Joint capsule rupture	0	0	0	1 (<1%)	0	0	0	0
半月板嚢腫 Meniscus cyst	1 (<1%)	0	0	0	0	0	0	0
口腔内損傷 Mouth injury	0	0	0	1 (<1%)	0	0	0	0
爪損傷 Nail injury	0	1 (<1%)	0	0	0	0	0	0
神経損傷 Nerve injury	0	0	1 (<1%)	0	0	0	0	0
眼窩周囲挫傷 Periorbital contusion	0	0	1 (<1%)	0	0	0	0	0

事象名: MedDRA Version 18.0/J Version 18.0
評価期間：治療期間
Source: HZC113782 CSR Table 3.012, Table 3.022
Population: Safety
hzc113782_table_ae.sas 1.765.992.240

表HZC113782-1 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	Placebo (N=4131)	FF 100 (N=4157)	VI 25 (N=4140)	FF/VI 100/25 (N=4140)	Placebo (N=4131)	FF 100 (N=4157)	VI 25 (N=4140)	FF/VI 100/25 (N=4140)
眼窩周囲血腫 Periorbital haematoma	0	0	0	1 (<1%)	0	0	0	0
じん肺症 Pneumoconiosis	1 (<1%)	0	0	0	0	0	0	0
処置後便秘 Post procedural constipation	0	1 (<1%)	0	0	0	0	0	0
処置後不快感 Post procedural discomfort	0	0	1 (<1%)	0	0	0	0	0
処置後浮腫 Post procedural oedema	0	0	1 (<1%)	0	0	0	0	0
処置後腫脹 Post procedural swelling	0	1 (<1%)	0	0	0	0	0	0
外傷後疼痛 Post-traumatic pain	0	0	1 (<1%)	0	0	0	0	0
術後癒着 Postoperative adhesion	0	0	1 (<1%)	0	0	0	0	0
術後ヘルニア Postoperative hernia	0	0	0	1 (<1%)	0	0	0	0
処置合併症 Procedural complication	0	0	1 (<1%)	0	0	0	0	0
放射線性粘膜炎 Radiation mucositis	1 (<1%)	0	0	0	0	0	0	0
放射線皮膚損傷 Radiation skin injury	1 (<1%)	0	0	0	0	0	0	0
フューム吸引性呼吸障害 Respiratory fume inhalation disorder	0	0	1 (<1%)	0	0	0	0	0

事象名: MedDRA Version 18.0/J Version 18.0
評価期間：治療期間
Source: HZC113782 CSR Table 3.012, Table 3.022
Population: Safety
hzc113782_table_ae.sas 1.765.992.240

表HZC113782-1 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	Placebo (N=4131)	FF 100 (N=4157)	VI 25 (N=4140)	FF/VI 100/25 (N=4140)	Placebo (N=4131)	FF 100 (N=4157)	VI 25 (N=4140)	FF/VI 100/25 (N=4140)
シャント血栓症 Shunt thrombosis	0	0	0	1 (<1%)	0	0	0	0
珪肺症 Silicosis	0	1 (<1%)	0	0	0	0	0	0
頭蓋底骨折 Skull fractured base	0	0	0	1 (<1%)	0	0	0	0
腰椎部脊髄損傷 Spinal cord injury lumbar	0	1 (<1%)	0	0	0	0	0	0
脾破裂 Splenic rupture	0	0	1 (<1%)	0	0	0	0	0
刺創 Stab wound	0	0	0	1 (<1%)	0	0	0	0
眼の擦過傷 Superficial injury of eye	1 (<1%)	0	0	0	0	0	0	0
外傷性関節炎 Traumatic arthritis	0	0	0	1 (<1%)	0	0	0	0
外傷性頭蓋内出血 Traumatic intracranial haemorrhage	0	1 (<1%)	0	0	0	0	0	0
外傷性肝損傷 Traumatic liver injury	0	1 (<1%)	0	0	0	0	0	0
第６神経損傷 VIth nerve injury	0	0	1 (<1%)	0	0	0	0	0
血管グラフト血栓症 Vascular graft thrombosis	0	0	1 (<1%)	0	0	0	0	0
血管偽動脈瘤 Vascular pseudoaneurysm	0	1 (<1%)	0	0	0	0	0	0

事象名: MedDRA Version 18.0/J Version 18.0
評価期間：治療期間
Source: HZC113782 CSR Table 3.012, Table 3.022
Population: Safety
hzc113782_table_ae.sas 1.765.992.240

表HZC113782-1 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	Placebo (N=4131)	FF 100 (N=4157)	VI 25 (N=4140)	FF/VI 100/25 (N=4140)	Placebo (N=4131)	FF 100 (N=4157)	VI 25 (N=4140)	FF/VI 100/25 (N=4140)
創合併症 Wound complication	1 (<1%)	0	0	0	0	0	0	0
創部内臓脱出 Wound evisceration	0	0	0	1 (<1%)	0	0	0	0
創傷出血 Wound haemorrhage	0	1 (<1%)	0	0	0	0	0	0
創部分泌 Wound secretion	1 (<1%)	0	0	0	0	0	0	0
代謝および栄養障害 Metabolism and nutrition disorders	211 (5%)	214 (5%)	204 (5%)	216 (5%)	5 (<1%)	6 (<1%)	7 (<1%)	6 (<1%)
糖尿病 Diabetes mellitus	32 (<1%)	41 (<1%)	32 (<1%)	36 (<1%)	2 (<1%)	2 (<1%)	0	1 (<1%)
痛風 Gout	25 (<1%)	28 (<1%)	25 (<1%)	31 (<1%)	0	0	0	0
低カリウム血症 Hypokalaemia	23 (<1%)	22 (<1%)	27 (<1%)	30 (<1%)	1 (<1%)	0	2 (<1%)	1 (<1%)
高血糖 Hyperglycaemia	22 (<1%)	17 (<1%)	14 (<1%)	19 (<1%)	1 (<1%)	2 (<1%)	2 (<1%)	2 (<1%)
２型糖尿病 Type 2 diabetes mellitus	13 (<1%)	15 (<1%)	15 (<1%)	16 (<1%)	1 (<1%)	1 (<1%)	0	1 (<1%)
高尿酸血症 Hyperuricaemia	11 (<1%)	10 (<1%)	13 (<1%)	14 (<1%)	0	0	0	0
食欲減退 Decreased appetite	12 (<1%)	9 (<1%)	11 (<1%)	11 (<1%)	0	0	2 (<1%)	0
低血糖症 Hypoglycaemia	13 (<1%)	11 (<1%)	6 (<1%)	13 (<1%)	0	0	1 (<1%)	0

事象名: MedDRA Version 18.0/J Version 18.0
評価期間：治療期間
Source: HZC113782 CSR Table 3.012, Table 3.022
Population: Safety
hzc113782_table_ae.sas 1.765.992.240

表HZC113782-1 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	Placebo (N=4131)	FF 100 (N=4157)	VI 25 (N=4140)	FF/VI 100/25 (N=4140)	Placebo (N=4131)	FF 100 (N=4157)	VI 25 (N=4140)	FF/VI 100/25 (N=4140)
高コレステロール血症 Hypercholesterolaemia	12 (<1%)	10 (<1%)	7 (<1%)	10 (<1%)	0	0	0	0
コントロール不良の糖尿病 Diabetes mellitus inadequate control	8 (<1%)	10 (<1%)	10 (<1%)	10 (<1%)	0	0	0	1 (<1%)
脱水 Dehydration	9 (<1%)	9 (<1%)	12 (<1%)	6 (<1%)	0	0	0	0
ビタミンD欠乏 Vitamin D deficiency	4 (<1%)	10 (<1%)	15 (<1%)	6 (<1%)	0	0	0	0
低ナトリウム血症 Hyponatraemia	6 (<1%)	5 (<1%)	12 (<1%)	10 (<1%)	0	0	0	0
高カリウム血症 Hyperkalaemia	9 (<1%)	6 (<1%)	10 (<1%)	7 (<1%)	0	0	0	0
低マグネシウム血症 Hypomagnesaemia	3 (<1%)	7 (<1%)	7 (<1%)	5 (<1%)	0	0	0	0
高脂血症 Hyperlipidaemia	8 (<1%)	2 (<1%)	5 (<1%)	3 (<1%)	0	0	0	0
脂質異常症 Dyslipidaemia	4 (<1%)	5 (<1%)	2 (<1%)	6 (<1%)	0	0	0	0
耐糖能障害 Glucose tolerance impaired	2 (<1%)	3 (<1%)	3 (<1%)	6 (<1%)	0	0	0	0
高トリグリセリド血症 Hypertriglyceridaemia	5 (<1%)	3 (<1%)	5 (<1%)	1 (<1%)	0	0	0	0
ビタミンＢ１２欠乏 Vitamin B12 deficiency	3 (<1%)	5 (<1%)	2 (<1%)	3 (<1%)	0	0	0	0
低カルシウム血症 Hypocalcaemia	1 (<1%)	5 (<1%)	4 (<1%)	1 (<1%)	0	0	0	0

事象名: MedDRA Version 18.0/J Version 18.0
評価期間：治療期間
Source: HZC113782 CSR Table 3.012, Table 3.022
Population: Safety
hzc113782_table_ae.sas 1.765.992.240

表HZC113782-1 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	Placebo (N=4131)	FF 100 (N=4157)	VI 25 (N=4140)	FF/VI 100/25 (N=4140)	Placebo (N=4131)	FF 100 (N=4157)	VI 25 (N=4140)	FF/VI 100/25 (N=4140)
肥満 Obesity	4 (<1%)	2 (<1%)	2 (<1%)	1 (<1%)	0	0	0	0
電解質失調 Electrolyte imbalance	1 (<1%)	5 (<1%)	0	1 (<1%)	0	0	0	0
血液量減少症 Hypovolaemia	1 (<1%)	2 (<1%)	1 (<1%)	3 (<1%)	0	0	0	0
体液貯留 Fluid retention	3 (<1%)	1 (<1%)	2 (<1%)	0	0	0	0	0
鉄欠乏 Iron deficiency	1 (<1%)	2 (<1%)	2 (<1%)	1 (<1%)	0	0	0	0
栄養障害 Malnutrition	1 (<1%)	2 (<1%)	3 (<1%)	0	0	0	0	0
低アルブミン血症 Hypoalbuminaemia	0	2 (<1%)	3 (<1%)	0	0	0	0	0
水分過負荷 Fluid overload	1 (<1%)	2 (<1%)	0	1 (<1%)	0	0	0	0
高カルシウム血症 Hypercalcaemia	0	1 (<1%)	3 (<1%)	0	0	0	0	0
アシドーシス Acidosis	1 (<1%)	1 (<1%)	0	1 (<1%)	0	1 (<1%)	0	0
悪液質 Cachexia	2 (<1%)	1 (<1%)	0	0	0	0	0	0
空腹時血中ブドウ糖不良 Impaired fasting glucose	2 (<1%)	0	1 (<1%)	0	0	0	0	0
代謝性アシドーシス Metabolic acidosis	1 (<1%)	2 (<1%)	0	0	0	0	0	0

事象名: MedDRA Version 18.0/J Version 18.0
評価期間：治療期間
Source: HZC113782 CSR Table 3.012, Table 3.022
Population: Safety
hzc113782_table_ae.sas 1.765.992.240

表HZC113782-1 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	Placebo (N=4131)	FF 100 (N=4157)	VI 25 (N=4140)	FF/VI 100/25 (N=4140)	Placebo (N=4131)	FF 100 (N=4157)	VI 25 (N=4140)	FF/VI 100/25 (N=4140)
異常体重減少 Abnormal loss of weight	1 (<1%)	1 (<1%)	0	0	0	0	0	0
過小食 Hypophagia	1 (<1%)	1 (<1%)	0	0	0	0	0	0
糖尿病性ケトアシドーシス Diabetic ketoacidosis	0	1 (<1%)	0	0	0	0	0	0
葉酸欠乏 Folate deficiency	0	0	1 (<1%)	0	0	0	0	0
高マグネシウム血症 Hypermagnesaemia	1 (<1%)	0	0	0	0	0	0	0
高ナトリウム血症 Hypernatraemia	1 (<1%)	0	0	0	0	0	0	0
高リン酸塩血症 Hyperphosphataemia	0	0	1 (<1%)	0	0	0	0	0
低クロール血症 Hypochloraemia	0	0	0	1 (<1%)	0	0	0	0
低リン酸血症 Hypophosphataemia	0	0	1 (<1%)	0	0	0	0	0
ビタミン欠乏症 Hypovitaminosis	0	0	1 (<1%)	0	0	0	0	0
食欲亢進 Increased appetite	0	0	1 (<1%)	0	0	0	1 (<1%)	0
乳酸アシドーシス Lactic acidosis	0	1 (<1%)	0	0	0	0	0	0
ラクトース不耐性 Lactose intolerance	0	0	0	1 (<1%)	0	0	0	0

事象名: MedDRA Version 18.0/J Version 18.0
評価期間：治療期間
Source: HZC113782 CSR Table 3.012, Table 3.022
Population: Safety
hzc113782_table_ae.sas 1.765.992.240

表HZC113782-1 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	Placebo (N=4131)	FF 100 (N=4157)	VI 25 (N=4140)	FF/VI 100/25 (N=4140)	Placebo (N=4131)	FF 100 (N=4157)	VI 25 (N=4140)	FF/VI 100/25 (N=4140)
代謝症候群 Metabolic syndrome	0	0	1 (<1%)	0	0	0	0	0
ビタミンＢ群欠乏 Vitamin B complex deficiency	1 (<1%)	0	0	0	0	0	0	0
ビタミンＢ６欠乏 Vitamin B6 deficiency	0	0	0	1 (<1%)	0	0	0	0
皮膚および皮下組織障害 Skin and subcutaneous tissue disorders	164 (4%)	197 (5%)	178 (4%)	184 (4%)	16 (<1%)	11 (<1%)	8 (<1%)	10 (<1%)
発疹 Rash	26 (<1%)	29 (<1%)	38 (<1%)	29 (<1%)	3 (<1%)	2 (<1%)	4 (<1%)	2 (<1%)
そう痒症 Pruritus	29 (<1%)	23 (<1%)	21 (<1%)	18 (<1%)	4 (<1%)	3 (<1%)	1 (<1%)	6 (<1%)
湿疹 Eczema	11 (<1%)	16 (<1%)	13 (<1%)	16 (<1%)	0	0	0	0
皮膚炎 Dermatitis	8 (<1%)	17 (<1%)	9 (<1%)	15 (<1%)	1 (<1%)	0	0	0
蕁麻疹 Urticaria	14 (<1%)	18 (<1%)	6 (<1%)	8 (<1%)	3 (<1%)	0	1 (<1%)	0
アレルギー性皮膚炎 Dermatitis allergic	8 (<1%)	9 (<1%)	13 (<1%)	6 (<1%)	0	0	0	0
皮膚病変 Skin lesion	7 (<1%)	5 (<1%)	8 (<1%)	12 (<1%)	0	0	0	0
多汗症 Hyperhidrosis	5 (<1%)	9 (<1%)	8 (<1%)	7 (<1%)	0	2 (<1%)	0	0
接触性皮膚炎 Dermatitis contact	9 (<1%)	6 (<1%)	3 (<1%)	9 (<1%)	0	0	0	0

事象名: MedDRA Version 18.0/J Version 18.0
評価期間：治療期間
Source: HZC113782 CSR Table 3.012, Table 3.022
Population: Safety
hzc113782_table_ae.sas 1.765.992.240

表HZC113782-1 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	Placebo (N=4131)	FF 100 (N=4157)	VI 25 (N=4140)	FF/VI 100/25 (N=4140)	Placebo (N=4131)	FF 100 (N=4157)	VI 25 (N=4140)	FF/VI 100/25 (N=4140)
皮膚潰瘍 Skin ulcer	6 (<1%)	11 (<1%)	6 (<1%)	1 (<1%)	0	0	0	0
脂漏性皮膚炎 Seborrhoeic dermatitis	4 (<1%)	5 (<1%)	4 (<1%)	6 (<1%)	0	0	0	0
皮膚乾燥 Dry skin	2 (<1%)	4 (<1%)	5 (<1%)	6 (<1%)	0	0	0	1 (<1%)
日光角化症 Actinic keratosis	3 (<1%)	5 (<1%)	3 (<1%)	5 (<1%)	0	0	0	0
紅斑 Erythema	6 (<1%)	3 (<1%)	3 (<1%)	4 (<1%)	0	1 (<1%)	0	0
全身性そう痒症 Pruritus generalised	5 (<1%)	5 (<1%)	5 (<1%)	1 (<1%)	1 (<1%)	1 (<1%)	0	0
そう痒性皮疹 Rash pruritic	3 (<1%)	3 (<1%)	4 (<1%)	6 (<1%)	0	0	0	1 (<1%)
皮膚嚢腫 Dermal cyst	1 (<1%)	3 (<1%)	6 (<1%)	4 (<1%)	0	0	0	0
血管浮腫 Angioedema	3 (<1%)	2 (<1%)	2 (<1%)	6 (<1%)	1 (<1%)	0	1 (<1%)	0
脱毛症 Alopecia	4 (<1%)	2 (<1%)	1 (<1%)	2 (<1%)	0	0	0	0
水疱 Blister	0	2 (<1%)	3 (<1%)	4 (<1%)	0	0	0	1 (<1%)
酒さ Rosacea	1 (<1%)	1 (<1%)	4 (<1%)	3 (<1%)	0	0	0	0
アトピー性皮膚炎 Dermatitis atopic	0	4 (<1%)	0	4 (<1%)	0	0	0	0

事象名: MedDRA Version 18.0/J Version 18.0
評価期間：治療期間
Source: HZC113782 CSR Table 3.012, Table 3.022
Population: Safety
hzc113782_table_ae.sas 1.765.992.240

表HZC113782-1 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	Placebo (N=4131)	FF 100 (N=4157)	VI 25 (N=4140)	FF/VI 100/25 (N=4140)	Placebo (N=4131)	FF 100 (N=4157)	VI 25 (N=4140)	FF/VI 100/25 (N=4140)
過角化 Hyperkeratosis	1 (<1%)	3 (<1%)	1 (<1%)	3 (<1%)	0	0	0	0
嵌入爪 Ingrowing nail	2 (<1%)	0	4 (<1%)	2 (<1%)	0	0	0	0
乾癬 Psoriasis	2 (<1%)	0	0	5 (<1%)	0	0	0	0
顔面腫脹 Swelling face	2 (<1%)	0	3 (<1%)	2 (<1%)	0	0	0	0
糖尿病性足病変 Diabetic foot	2 (<1%)	3 (<1%)	1 (<1%)	0	0	0	0	0
皮脂欠乏性湿疹 Eczema asteatotic	1 (<1%)	1 (<1%)	2 (<1%)	2 (<1%)	0	0	0	0
寝汗 Night sweats	1 (<1%)	2 (<1%)	3 (<1%)	0	0	0	0	0
全身性皮疹 Rash generalised	2 (<1%)	0	2 (<1%)	2 (<1%)	0	0	1 (<1%)	0
薬疹 Drug eruption	0	0	2 (<1%)	2 (<1%)	0	0	0	0
間擦疹 Intertrigo	0	3 (<1%)	1 (<1%)	0	0	0	0	0
神経皮膚炎 Neurodermatitis	0	1 (<1%)	0	3 (<1%)	0	0	0	0
皮膚剥脱 Skin exfoliation	0	1 (<1%)	1 (<1%)	2 (<1%)	0	0	0	0
皮膚亀裂 Skin fissures	1 (<1%)	3 (<1%)	0	0	0	0	0	0

事象名: MedDRA Version 18.0/J Version 18.0
評価期間：治療期間
Source: HZC113782 CSR Table 3.012, Table 3.022
Population: Safety
hzc113782_table_ae.sas 1.765.992.240

表HZC113782-1 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	Placebo (N=4131)	FF 100 (N=4157)	VI 25 (N=4140)	FF/VI 100/25 (N=4140)	Placebo (N=4131)	FF 100 (N=4157)	VI 25 (N=4140)	FF/VI 100/25 (N=4140)
うっ滞性皮膚炎 Stasis dermatitis	0	1 (<1%)	1 (<1%)	2 (<1%)	0	0	0	0
ざ瘡 Acne	1 (<1%)	0	1 (<1%)	1 (<1%)	0	0	0	0
褥瘡性潰瘍 Decubitus ulcer	0	2 (<1%)	0	1 (<1%)	0	0	0	0
貨幣状湿疹 Eczema nummular	0	0	3 (<1%)	0	0	0	0	0
汗腺炎 Hidradenitis	1 (<1%)	1 (<1%)	1 (<1%)	0	0	0	0	0
睫毛眉毛脱落症 Madarosis	1 (<1%)	1 (<1%)	0	1 (<1%)	1 (<1%)	0	0	0
丘疹性皮疹 Rash papular	1 (<1%)	1 (<1%)	1 (<1%)	0	0	0	0	0
皮膚変色 Skin discolouration	0	0	0	3 (<1%)	0	0	0	0
皮膚刺激 Skin irritation	0	2 (<1%)	1 (<1%)	0	0	1 (<1%)	0	0
日光黒子 Solar lentigo	1 (<1%)	0	1 (<1%)	1 (<1%)	0	0	0	0
尋常性白斑 Vitiligo	0	2 (<1%)	0	1 (<1%)	0	0	0	0
多形紅斑 Erythema multiforme	0	0	1 (<1%)	1 (<1%)	0	0	0	0
扁平苔癬 Lichen planus	0	0	2 (<1%)	0	0	0	0	0

事象名: MedDRA Version 18.0/J Version 18.0
評価期間：治療期間
Source: HZC113782 CSR Table 3.012, Table 3.022
Population: Safety
hzc113782_table_ae.sas 1.765.992.240

表HZC113782-1 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	Placebo (N=4131)	FF 100 (N=4157)	VI 25 (N=4140)	FF/VI 100/25 (N=4140)	Placebo (N=4131)	FF 100 (N=4157)	VI 25 (N=4140)	FF/VI 100/25 (N=4140)
汗疹 Miliaria	0	0	1 (<1%)	1 (<1%)	0	0	0	0
爪肥厚 Nail hypertrophy	1 (<1%)	0	0	1 (<1%)	0	0	0	0
神経障害性潰瘍 Neuropathic ulcer	0	1 (<1%)	0	1 (<1%)	0	0	0	0
爪甲脱落症 Onychomadesis	0	0	1 (<1%)	1 (<1%)	0	0	0	0
ポードレンジ Peau d'orange	0	0	0	2 (<1%)	0	0	0	0
前癌性皮膚病変 Precancerous skin lesion	1 (<1%)	1 (<1%)	0	0	0	0	0	0
痒疹 Prurigo	0	1 (<1%)	0	1 (<1%)	0	0	0	0
アレルギー性そう痒症 Pruritus allergic	2 (<1%)	0	0	0	0	0	0	0
紫斑 Purpura	0	1 (<1%)	0	1 (<1%)	0	0	0	0
斑状皮疹 Rash macular	0	0	0	2 (<1%)	0	0	0	0
皮膚出血 Skin haemorrhage	0	2 (<1%)	0	0	0	0	0	0
日光皮膚炎 Solar dermatitis	0	2 (<1%)	0	0	0	0	0	0
皮下気腫 Subcutaneous emphysema	1 (<1%)	0	0	1 (<1%)	0	0	0	0

事象名: MedDRA Version 18.0/J Version 18.0
評価期間：治療期間
Source: HZC113782 CSR Table 3.012, Table 3.022
Population: Safety
hzc113782_table_ae.sas 1.765.992.240

表HZC113782-1 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	Placebo (N=4131)	FF 100 (N=4157)	VI 25 (N=4140)	FF/VI 100/25 (N=4140)	Placebo (N=4131)	FF 100 (N=4157)	VI 25 (N=4140)	FF/VI 100/25 (N=4140)
皮脂欠乏症 Asteatosis	0	0	1 (<1%)	0	0	0	0	0
血性水疱 Blood blister	0	0	0	1 (<1%)	0	0	0	0
慢性色素性紫斑 Chronic pigmented purpura	0	1 (<1%)	0	0	0	0	0	0
冷汗 Cold sweat	1 (<1%)	0	0	0	0	0	0	0
皮膚弛緩症 Cutis laxa	0	1 (<1%)	0	0	0	0	0	0
剥脱性皮膚炎 Dermatitis exfoliative	0	0	0	1 (<1%)	0	0	0	0
異汗性湿疹 Dyshidrotic eczema	0	0	1 (<1%)	0	0	0	0	0
斑状出血 Ecchymosis	0	0	0	1 (<1%)	0	0	0	0
結節性紅斑 Erythema nodosum	0	0	1 (<1%)	0	0	0	0	0
剥脱性発疹 Exfoliative rash	1 (<1%)	0	0	0	1 (<1%)	0	0	0
環状肉芽腫 Granuloma annulare	0	0	0	1 (<1%)	0	0	0	0
毛髪障害 Hair disorder	1 (<1%)	0	0	0	0	0	0	0
ヘノッホ・シェーンライン紫斑病 Henoch-Schonlein purpura	0	1 (<1%)	0	0	0	0	0	0

事象名: MedDRA Version 18.0/J Version 18.0
評価期間：治療期間
Source: HZC113782 CSR Table 3.012, Table 3.022
Population: Safety
hzc113782_table_ae.sas 1.765.992.240

表HZC113782-1 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	Placebo (N=4131)	FF 100 (N=4157)	VI 25 (N=4140)	FF/VI 100/25 (N=4140)	Placebo (N=4131)	FF 100 (N=4157)	VI 25 (N=4140)	FF/VI 100/25 (N=4140)
過敏性血管炎 Hypersensitivity vasculitis	0	0	0	1 (<1%)	0	0	0	0
特発性血管浮腫 Idiopathic angioedema	0	0	1 (<1%)	0	0	0	0	0
黒子 Lentigo	0	1 (<1%)	0	0	0	0	0	0
脂肪組織萎縮症 Lipoatrophy	0	1 (<1%)	0	0	0	0	0	0
爪の障害 Nail disorder	1 (<1%)	0	0	0	0	0	0	0
爪ジストロフィー Nail dystrophy	1 (<1%)	0	0	0	0	0	0	0
爪成長異常 Nail growth abnormal	0	1 (<1%)	0	0	0	0	0	0
爪乾癬 Nail psoriasis	1 (<1%)	0	0	0	0	0	0	0
爪破損 Onychoclasis	0	0	1 (<1%)	0	0	0	0	0
掌蹠角皮症 Palmoplantar keratoderma	0	0	0	1 (<1%)	0	0	0	0
類乾癬 Parapsoriasis	0	0	0	1 (<1%)	0	0	0	0
類天疱瘡 Pemphigoid	1 (<1%)	0	0	0	1 (<1%)	0	0	0
点状出血 Petechiae	0	0	1 (<1%)	0	0	0	0	0

事象名: MedDRA Version 18.0/J Version 18.0
評価期間：治療期間
Source: HZC113782 CSR Table 3.012, Table 3.022
Population: Safety
hzc113782_table_ae.sas 1.765.992.240

表HZC113782-1 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	Placebo (N=4131)	FF 100 (N=4157)	VI 25 (N=4140)	FF/VI 100/25 (N=4140)	Placebo (N=4131)	FF 100 (N=4157)	VI 25 (N=4140)	FF/VI 100/25 (N=4140)
光線過敏性反応 Photosensitivity reaction	0	1 (<1%)	0	0	0	0	0	0
色素沈着障害 Pigmentation disorder	0	1 (<1%)	0	0	0	1 (<1%)	0	0
粃糠疹 Pityriasis	0	0	0	1 (<1%)	0	0	0	0
多形皮膚萎縮症 Poikiloderma	0	1 (<1%)	0	0	0	0	0	0
膿疱性乾癬 Pustular psoriasis	0	0	1 (<1%)	0	0	0	0	0
紅斑性皮疹 Rash erythematous	0	1 (<1%)	0	0	0	0	0	0
小水疱性皮疹 Rash vesicular	0	1 (<1%)	0	0	0	0	0	0
皮膚灼熱感 Skin burning sensation	1 (<1%)	0	0	0	0	0	0	0
皮膚障害 Skin disorder	0	0	0	1 (<1%)	0	0	0	0
皮膚色素過剰 Skin hyperpigmentation	0	0	0	1 (<1%)	0	0	0	0
皮膚過形成 Skin hyperplasia	0	1 (<1%)	0	0	0	0	0	0
皮膚肥厚 Skin hypertrophy	0	1 (<1%)	0	0	0	0	0	0
皮膚軟化 Skin maceration	0	0	0	1 (<1%)	0	0	0	0

事象名: MedDRA Version 18.0/J Version 18.0
評価期間：治療期間
Source: HZC113782 CSR Table 3.012, Table 3.022
Population: Safety
hzc113782_table_ae.sas 1.765.992.240

表HZC113782-1 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	Placebo (N=4131)	FF 100 (N=4157)	VI 25 (N=4140)	FF/VI 100/25 (N=4140)	Placebo (N=4131)	FF 100 (N=4157)	VI 25 (N=4140)	FF/VI 100/25 (N=4140)
皮膚腫瘤 Skin mass	0	0	1 (<1%)	0	0	0	0	0
皮膚浮腫 Skin oedema	0	0	1 (<1%)	0	0	0	0	0
皮膚局面 Skin plaque	1 (<1%)	0	0	0	0	0	0	0
皮膚反応 Skin reaction	1 (<1%)	0	0	0	1 (<1%)	0	0	0
皮膚感作 Skin sensitisation	1 (<1%)	0	0	0	0	0	0	0
肌のきめ異常 Skin texture abnormal	0	0	0	1 (<1%)	0	0	0	0
皮膚しわ Skin wrinkling	0	1 (<1%)	0	0	0	0	0	0
毛細血管拡張症 Telangiectasia	0	0	1 (<1%)	0	0	0	0	0
臍出血 Umbilical haemorrhage	0	0	0	1 (<1%)	0	0	0	0
慢性蕁麻疹 Urticaria chronic	1 (<1%)	0	0	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） Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	156 (4%)	157 (4%)	176 (4%)	188 (5%)	0	0	0	2 (<1%)
肺の悪性新生物 Lung neoplasm malignant	9 (<1%)	14 (<1%)	17 (<1%)	10 (<1%)	0	0	0	0

事象名: MedDRA Version 18.0/J Version 18.0
評価期間：治療期間
Source: HZC113782 CSR Table 3.012, Table 3.022
Population: Safety
hzc113782_table_ae.sas 1.765.992.240

表HZC113782-1 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	Placebo (N=4131)	FF 100 (N=4157)	VI 25 (N=4140)	FF/VI 100/25 (N=4140)	Placebo (N=4131)	FF 100 (N=4157)	VI 25 (N=4140)	FF/VI 100/25 (N=4140)
基底細胞癌 Basal cell carcinoma	10 (<1%)	12 (<1%)	10 (<1%)	9 (<1%)	0	0	0	0
前立腺癌 Prostate cancer	9 (<1%)	8 (<1%)	10 (<1%)	13 (<1%)	0	0	0	0
肺扁平上皮癌 Squamous cell carcinoma of lung	6 (<1%)	6 (<1%)	5 (<1%)	12 (<1%)	0	0	0	0
肝転移 Metastases to liver	6 (<1%)	2 (<1%)	10 (<1%)	4 (<1%)	0	0	0	0
前立腺腺腫 Prostatic adenoma	1 (<1%)	5 (<1%)	5 (<1%)	11 (<1%)	0	0	0	0
扁平上皮癌 Squamous cell carcinoma	4 (<1%)	3 (<1%)	7 (<1%)	6 (<1%)	0	0	0	1 (<1%)
肺腺癌 Lung adenocarcinoma	5 (<1%)	4 (<1%)	4 (<1%)	4 (<1%)	0	0	0	0
肺新生物 Lung neoplasm	5 (<1%)	5 (<1%)	3 (<1%)	4 (<1%)	0	0	0	0
小細胞肺癌 Small cell lung cancer	4 (<1%)	3 (<1%)	3 (<1%)	6 (<1%)	0	0	0	0
非小細胞肺癌 Non-small cell lung cancer	3 (<1%)	8 (<1%)	0	4 (<1%)	0	0	0	0
膵癌 Pancreatic carcinoma	6 (<1%)	1 (<1%)	4 (<1%)	4 (<1%)	0	0	0	0
甲状腺新生物 Thyroid neoplasm	4 (<1%)	5 (<1%)	1 (<1%)	5 (<1%)	0	0	0	0
膀胱癌 Bladder cancer	0	6 (<1%)	2 (<1%)	6 (<1%)	0	0	0	0

事象名: MedDRA Version 18.0/J Version 18.0
評価期間：治療期間
Source: HZC113782 CSR Table 3.012, Table 3.022
Population: Safety
hzc113782_table_ae.sas 1.765.992.240

表HZC113782-1 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	Placebo (N=4131)	FF 100 (N=4157)	VI 25 (N=4140)	FF/VI 100/25 (N=4140)	Placebo (N=4131)	FF 100 (N=4157)	VI 25 (N=4140)	FF/VI 100/25 (N=4140)
結腸癌 Colon cancer	1 (<1%)	3 (<1%)	5 (<1%)	4 (<1%)	0	0	0	0
膀胱移行上皮癌 Bladder transitional cell carcinoma	3 (<1%)	3 (<1%)	6 (<1%)	0	0	0	0	0
乳癌 Breast cancer	3 (<1%)	1 (<1%)	4 (<1%)	4 (<1%)	0	0	0	0
遠隔転移を伴う肺癌 Lung cancer metastatic	2 (<1%)	5 (<1%)	3 (<1%)	2 (<1%)	0	0	0	0
脂漏性角化症 Seborrhoeic keratosis	2 (<1%)	2 (<1%)	3 (<1%)	4 (<1%)	0	0	0	0
結腸腺癌 Adenocarcinoma of colon	0	3 (<1%)	4 (<1%)	3 (<1%)	0	0	0	0
脂肪腫 Lipoma	1 (<1%)	0	3 (<1%)	5 (<1%)	0	0	0	0
中枢神経系転移 Metastases to central nervous system	1 (<1%)	2 (<1%)	2 (<1%)	4 (<1%)	0	0	0	0
皮膚癌 Skin cancer	2 (<1%)	3 (<1%)	2 (<1%)	2 (<1%)	0	0	0	0
副腎腺腫 Adrenal adenoma	3 (<1%)	1 (<1%)	2 (<1%)	2 (<1%)	0	0	0	0
気管支癌 Bronchial carcinoma	4 (<1%)	1 (<1%)	1 (<1%)	2 (<1%)	0	0	0	0
アクロコルドン Acrochordon	0	2 (<1%)	1 (<1%)	4 (<1%)	0	0	0	0
肝臓血管腫 Haemangioma of liver	2 (<1%)	3 (<1%)	2 (<1%)	0	0	0	0	0

事象名: MedDRA Version 18.0/J Version 18.0
評価期間：治療期間
Source: HZC113782 CSR Table 3.012, Table 3.022
Population: Safety
hzc113782_table_ae.sas 1.765.992.240

表HZC113782-1 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	Placebo (N=4131)	FF 100 (N=4157)	VI 25 (N=4140)	FF/VI 100/25 (N=4140)	Placebo (N=4131)	FF 100 (N=4157)	VI 25 (N=4140)	FF/VI 100/25 (N=4140)
メラノサイト性母斑 Melanocytic naevus	3 (<1%)	2 (<1%)	1 (<1%)	1 (<1%)	0	0	0	0
肺転移 Metastases to lung	1 (<1%)	3 (<1%)	2 (<1%)	1 (<1%)	0	0	0	0
胃腺癌 Adenocarcinoma gastric	5 (<1%)	0	1 (<1%)	0	0	0	0	0
脳新生物 Brain neoplasm	1 (<1%)	3 (<1%)	2 (<1%)	0	0	0	0	0
胃癌 Gastric cancer	1 (<1%)	3 (<1%)	1 (<1%)	1 (<1%)	0	0	0	0
喉頭癌 Laryngeal cancer	1 (<1%)	2 (<1%)	2 (<1%)	1 (<1%)	0	0	0	0
副腎新生物 Adrenal neoplasm	1 (<1%)	1 (<1%)	1 (<1%)	2 (<1%)	0	0	0	0
膀胱新生物 Bladder neoplasm	1 (<1%)	1 (<1%)	1 (<1%)	2 (<1%)	0	0	0	0
骨転移 Metastases to bone	1 (<1%)	2 (<1%)	1 (<1%)	1 (<1%)	0	0	0	0
食道癌 Oesophageal carcinoma	1 (<1%)	1 (<1%)	2 (<1%)	1 (<1%)	0	0	0	0
膀胱の良性新生物 Benign neoplasm of bladder	0	1 (<1%)	1 (<1%)	2 (<1%)	0	0	0	0
大腸腺腫 Colon adenoma	0	0	2 (<1%)	2 (<1%)	0	0	0	0
ケラトアカントーマ Keratoacanthoma	0	1 (<1%)	1 (<1%)	2 (<1%)	0	0	0	0

事象名: MedDRA Version 18.0/J Version 18.0
評価期間：治療期間
Source: HZC113782 CSR Table 3.012, Table 3.022
Population: Safety
hzc113782_table_ae.sas 1.765.992.240

表HZC113782-1 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	Placebo (N=4131)	FF 100 (N=4157)	VI 25 (N=4140)	FF/VI 100/25 (N=4140)	Placebo (N=4131)	FF 100 (N=4157)	VI 25 (N=4140)	FF/VI 100/25 (N=4140)
肺腺癌第 1 期 Lung adenocarcinoma stage I	0	2 (<1%)	2 (<1%)	0	0	0	0	0
悪性黒色腫 Malignant melanoma	1 (<1%)	1 (<1%)	2 (<1%)	0	0	0	0	0
髄膜腫 Meningioma	2 (<1%)	0	0	2 (<1%)	0	0	0	0
リンパ節転移 Metastases to lymph nodes	1 (<1%)	1 (<1%)	1 (<1%)	1 (<1%)	0	0	0	0
前立腺新生物 Neoplasm prostate	2 (<1%)	0	2 (<1%)	0	0	0	0	0
形質細胞性骨髄腫 Plasma cell myeloma	0	2 (<1%)	2 (<1%)	0	0	0	0	0
真性多血症 Polycythaemia vera	3 (<1%)	0	1 (<1%)	0	0	0	0	0
直腸腺癌 Rectal adenocarcinoma	3 (<1%)	0	0	1 (<1%)	0	0	0	0
腎癌 Renal cancer	1 (<1%)	0	0	3 (<1%)	0	0	0	0
腎細胞癌 Renal cell carcinoma	1 (<1%)	1 (<1%)	1 (<1%)	1 (<1%)	0	0	0	0
皮膚乳頭腫 Skin papilloma	1 (<1%)	0	1 (<1%)	2 (<1%)	0	0	0	0
遠隔転移を伴う小細胞肺癌 Small cell lung cancer metastatic	2 (<1%)	0	2 (<1%)	0	0	0	0	0
子宮癌 Uterine cancer	1 (<1%)	2 (<1%)	1 (<1%)	0	0	0	0	0

事象名: MedDRA Version 18.0/J Version 18.0
評価期間：治療期間
Source: HZC113782 CSR Table 3.012, Table 3.022
Population: Safety
hzc113782_table_ae.sas 1.765.992.240

表HZC113782-1 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	Placebo (N=4131)	FF 100 (N=4157)	VI 25 (N=4140)	FF/VI 100/25 (N=4140)	Placebo (N=4131)	FF 100 (N=4157)	VI 25 (N=4140)	FF/VI 100/25 (N=4140)
子宮平滑筋腫 Uterine leiomyoma	0	2 (<1%)	1 (<1%)	1 (<1%)	0	0	0	0
腺癌 Adenocarcinoma	1 (<1%)	1 (<1%)	1 (<1%)	0	0	0	0	0
Ｂ細胞性リンパ腫 B-cell lymphoma	1 (<1%)	0	0	2 (<1%)	0	0	0	0
乳癌第１期 Breast cancer stage I	0	0	2 (<1%)	1 (<1%)	0	0	0	0
肝細胞癌 Hepatocellular carcinoma	0	2 (<1%)	0	1 (<1%)	0	0	0	0
浸潤性乳管癌 Invasive ductal breast carcinoma	2 (<1%)	0	0	1 (<1%)	0	0	0	0
肺腺癌第４期 Lung adenocarcinoma stage IV	1 (<1%)	0	1 (<1%)	1 (<1%)	0	0	0	0
骨髄異形成症候群 Myelodysplastic syndrome	2 (<1%)	1 (<1%)	0	0	0	0	0	0
非ホジキンリンパ腫 Non-Hodgkin's lymphoma	0	1 (<1%)	2 (<1%)	0	0	0	0	0
食道腺癌 Oesophageal adenocarcinoma	2 (<1%)	0	0	1 (<1%)	0	0	0	0
リンパ腫性乳頭状嚢胞腺腫 Papillary cystadenoma lymphomatosum	0	1 (<1%)	0	2 (<1%)	0	0	0	0
腎新生物 Renal neoplasm	2 (<1%)	0	0	1 (<1%)	0	0	0	0
移行上皮癌 Transitional cell carcinoma	0	1 (<1%)	2 (<1%)	0	0	0	0	0

事象名: MedDRA Version 18.0/J Version 18.0
評価期間：治療期間
Source: HZC113782 CSR Table 3.012, Table 3.022
Population: Safety
hzc113782_table_ae.sas 1.765.992.240

表HZC113782-1 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	Placebo (N=4131)	FF 100 (N=4157)	VI 25 (N=4140)	FF/VI 100/25 (N=4140)	Placebo (N=4131)	FF 100 (N=4157)	VI 25 (N=4140)	FF/VI 100/25 (N=4140)
唾液腺腺癌 Adenocarcinoma of salivary gland	1 (<1%)	0	1 (<1%)	0	0	0	0	0
血管筋脂肪腫 Angiomyolipoma	2 (<1%)	0	0	0	0	0	0	0
肺の良性新生物 Benign lung neoplasm	1 (<1%)	0	0	1 (<1%)	0	0	0	0
骨癌 Bone cancer	0	2 (<1%)	0	0	0	0	0	0
脳の悪性新生物 Brain neoplasm malignant	1 (<1%)	0	0	1 (<1%)	0	0	0	0
子宮頚部癌 Cervix carcinoma	2 (<1%)	0	0	0	0	0	0	0
肝内胆管癌 Cholangiocarcinoma	1 (<1%)	0	1 (<1%)	0	0	0	0	0
腎明細胞癌 Clear cell renal cell carcinoma	0	0	2 (<1%)	0	0	0	0	0
結腸新生物 Colon neoplasm	1 (<1%)	0	1 (<1%)	0	0	0	0	0
胆嚢癌 Gallbladder cancer	1 (<1%)	1 (<1%)	0	0	0	0	0	0
消化管間質性腫瘍 Gastrointestinal stromal tumour	0	1 (<1%)	1 (<1%)	0	0	0	0	0
胃腸管腺腫 Gastrointestinal tract adenoma	1 (<1%)	0	1 (<1%)	0	0	0	0	0
血管腫 Haemangioma	0	0	1 (<1%)	1 (<1%)	0	0	0	0

事象名: MedDRA Version 18.0/J Version 18.0
評価期間：治療期間
Source: HZC113782 CSR Table 3.012, Table 3.022
Population: Safety
hzc113782_table_ae.sas 1.765.992.240

表HZC113782-1 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	Placebo (N=4131)	FF 100 (N=4157)	VI 25 (N=4140)	FF/VI 100/25 (N=4140)	Placebo (N=4131)	FF 100 (N=4157)	VI 25 (N=4140)	FF/VI 100/25 (N=4140)
肝癌 Hepatic cancer	1 (<1%)	1 (<1%)	0	0	0	0	0	0
遠隔転移を伴う肝癌 Hepatic cancer metastatic	0	1 (<1%)	0	1 (<1%)	0	0	0	0
乳管内増殖性病変 Intraductal proliferative breast lesion	1 (<1%)	1 (<1%)	0	0	0	0	0	0
喉頭扁平上皮癌 Laryngeal squamous cell carcinoma	0	0	2 (<1%)	0	0	0	0	0
遠隔転移を伴う肺腺癌 Lung adenocarcinoma metastatic	0	0	1 (<1%)	1 (<1%)	0	0	0	0
肺癌第４期、細胞タイプ不明 Lung carcinoma cell type unspecified stage IV	1 (<1%)	0	0	1 (<1%)	0	0	0	0
肺扁平上皮癌第２期 Lung squamous cell carcinoma stage II	0	0	0	2 (<1%)	0	0	0	0
肺扁平上皮癌第４期 Lung squamous cell carcinoma stage IV	0	0	2 (<1%)	0	0	0	0	0
リンパ増殖性障害 Lymphoproliferative disorder	0	0	1 (<1%)	1 (<1%)	0	0	0	0
良性髄膜腫 Meningioma benign	0	1 (<1%)	1 (<1%)	0	0	0	0	0
副腎転移 Metastases to adrenals	0	0	1 (<1%)	1 (<1%)	0	0	0	0
腹膜転移 Metastases to peritoneum	0	0	2 (<1%)	0	0	0	0	0
遠隔転移を伴う悪性黒色腫 Metastatic malignant melanoma	0	1 (<1%)	0	1 (<1%)	0	0	0	0

事象名: MedDRA Version 18.0/J Version 18.0
評価期間：治療期間
Source: HZC113782 CSR Table 3.012, Table 3.022
Population: Safety
hzc113782_table_ae.sas 1.765.992.240

表HZC113782-1 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	Placebo (N=4131)	FF 100 (N=4157)	VI 25 (N=4140)	FF/VI 100/25 (N=4140)	Placebo (N=4131)	FF 100 (N=4157)	VI 25 (N=4140)	FF/VI 100/25 (N=4140)
新生物 Neoplasm	1 (<1%)	0	0	1 (<1%)	0	0	0	0
悪性新生物 Neoplasm malignant	1 (<1%)	0	1 (<1%)	0	0	0	0	0
非小細胞肺癌第３Ａ期 Non-small cell lung cancer stage IIIA	0	0	1 (<1%)	1 (<1%)	0	0	0	0
食道扁平上皮癌 Oesophageal squamous cell carcinoma	1 (<1%)	0	0	1 (<1%)	0	0	0	0
遠隔転移を伴う膵癌 Pancreatic carcinoma metastatic	0	0	1 (<1%)	1 (<1%)	0	0	0	0
膵新生物 Pancreatic neoplasm	0	1 (<1%)	0	1 (<1%)	0	0	0	0
遠隔転移を伴う前立腺癌 Prostate cancer metastatic	0	0	2 (<1%)	0	0	0	0	0
直腸腺腫 Rectal adenoma	0	1 (<1%)	0	1 (<1%)	0	0	0	0
直腸癌 Rectal cancer	1 (<1%)	0	1 (<1%)	0	0	0	0	0
直腸新生物 Rectal neoplasm	0	2 (<1%)	0	0	0	0	0	0
後腹膜新生物 Retroperitoneal neoplasm	0	2 (<1%)	0	0	0	0	0	0
皮膚有棘細胞癌 Squamous cell carcinoma of skin	0	0	1 (<1%)	1 (<1%)	0	0	0	0
口腔内扁平上皮癌 Squamous cell carcinoma of the oral cavity	0	0	0	2 (<1%)	0	0	0	0

事象名: MedDRA Version 18.0/J Version 18.0
評価期間：治療期間
Source: HZC113782 CSR Table 3.012, Table 3.022
Population: Safety
hzc113782_table_ae.sas 1.765.992.240

表HZC113782-1 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	Placebo (N=4131)	FF 100 (N=4157)	VI 25 (N=4140)	FF/VI 100/25 (N=4140)	Placebo (N=4131)	FF 100 (N=4157)	VI 25 (N=4140)	FF/VI 100/25 (N=4140)
咽喉癌 Throat cancer	1 (<1%)	1 (<1%)	0	0	0	0	0	0
扁桃癌 Tonsil cancer	0	0	1 (<1%)	1 (<1%)	0	0	0	0
急性白血病 Acute leukaemia	0	0	1 (<1%)	0	0	0	0	0
急性リンパ性白血病 Acute lymphocytic leukaemia	0	0	1 (<1%)	0	0	0	0	0
急性骨髄性白血病 Acute myeloid leukaemia	0	0	1 (<1%)	0	0	0	0	0
膵腺癌 Adenocarcinoma pancreas	0	0	1 (<1%)	0	0	0	0	0
良性腺腫 Adenoma benign	0	1 (<1%)	0	0	0	0	0	0
星細胞腫 Astrocytoma	0	1 (<1%)	0	0	0	0	0	0
乳房の良性新生物 Benign breast neoplasm	0	0	1 (<1%)	0	0	0	0	0
副腎の良性新生物 Benign neoplasm of adrenal gland	0	0	1 (<1%)	0	0	0	0	0
前立腺の良性新生物 Benign neoplasm of prostate	0	0	0	1 (<1%)	0	0	0	0
甲状腺の良性新生物 Benign neoplasm of thyroid gland	1 (<1%)	0	0	0	0	0	0	0
胆管癌 Bile duct cancer	0	1 (<1%)	0	0	0	0	0	0

事象名: MedDRA Version 18.0/J Version 18.0
評価期間：治療期間
Source: HZC113782 CSR Table 3.012, Table 3.022
Population: Safety
hzc113782_table_ae.sas 1.765.992.240

表HZC113782-1 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	Placebo (N=4131)	FF 100 (N=4157)	VI 25 (N=4140)	FF/VI 100/25 (N=4140)	Placebo (N=4131)	FF 100 (N=4157)	VI 25 (N=4140)	FF/VI 100/25 (N=4140)
膀胱癌第１期、上皮内癌を除く Bladder cancer stage I, without cancer in situ	0	0	0	1 (<1%)	0	0	0	0
再発膀胱移行上皮癌 Bladder transitional cell carcinoma recurrent	0	0	1 (<1%)	0	0	0	0	0
膀胱移行上皮癌第０期 Bladder transitional cell carcinoma stage 0	0	0	1 (<1%)	0	0	0	0	0
膀胱移行上皮癌第１期 Bladder transitional cell carcinoma stage I	1 (<1%)	0	0	0	0	0	0	0
乳房の上皮内癌 Breast cancer in situ	0	1 (<1%)	0	0	0	0	0	0
遠隔転移を伴う乳癌 Breast cancer metastatic	0	0	0	1 (<1%)	0	0	0	0
ブレンナー腫瘍 Brenner tumour	0	1 (<1%)	0	0	0	0	0	0
細気管支肺胞上皮癌 Bronchioloalveolar carcinoma	0	0	1 (<1%)	0	0	0	0	0
カルチノイド腫瘍 Carcinoid tumour	0	0	0	1 (<1%)	0	0	0	0
軟骨腫 Chondroma	0	0	0	1 (<1%)	0	0	0	0
脈絡膜黒色腫 Choroid melanoma	0	1 (<1%)	0	0	0	0	0	0
慢性リンパ性白血病 Chronic lymphocytic leukaemia	1 (<1%)	0	0	0	0	0	0	0
慢性骨髄性白血病 Chronic myeloid leukaemia	0	1 (<1%)	0	0	0	0	0	0

事象名: MedDRA Version 18.0/J Version 18.0
評価期間：治療期間
Source: HZC113782 CSR Table 3.012, Table 3.022
Population: Safety
hzc113782_table_ae.sas 1.765.992.240

表HZC113782-1 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	Placebo (N=4131)	FF 100 (N=4157)	VI 25 (N=4140)	FF/VI 100/25 (N=4140)	Placebo (N=4131)	FF 100 (N=4157)	VI 25 (N=4140)	FF/VI 100/25 (N=4140)
再発結腸癌 Colon cancer recurrent	0	0	1 (<1%)	0	0	0	0	0
結腸癌第４期 Colon cancer stage IV	0	0	1 (<1%)	0	0	0	0	0
結腸直腸癌 Colorectal cancer	0	0	1 (<1%)	0	0	0	0	0
耳の悪性新生物 Ear neoplasm malignant	1 (<1%)	0	0	0	0	0	0	0
子宮内膜腺癌 Endometrial adenocarcinoma	1 (<1%)	0	0	0	0	0	0	0
眼の母斑 Eye naevus	0	0	1 (<1%)	0	0	0	0	0
眼瞼血管腫 Eyelid haemangioma	0	1 (<1%)	0	0	0	0	0	0
乳腺線維腺腫 Fibroadenoma of breast	0	1 (<1%)	0	0	0	0	0	0
線維腫 Fibroma	1 (<1%)	0	0	0	0	0	0	0
胃癌第１期 Gastric cancer stage I	1 (<1%)	0	0	0	0	0	0	0
胃癌第３期 Gastric cancer stage III	1 (<1%)	0	0	0	0	0	0	0
消化器癌 Gastrointestinal carcinoma	1 (<1%)	0	0	0	0	0	0	0
消化器新生物 Gastrointestinal neoplasm	0	1 (<1%)	0	0	0	0	0	0

事象名: MedDRA Version 18.0/J Version 18.0
評価期間：治療期間
Source: HZC113782 CSR Table 3.012, Table 3.022
Population: Safety
hzc113782_table_ae.sas 1.765.992.240

表HZC113782-1 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	Placebo (N=4131)	FF 100 (N=4157)	VI 25 (N=4140)	FF/VI 100/25 (N=4140)	Placebo (N=4131)	FF 100 (N=4157)	VI 25 (N=4140)	FF/VI 100/25 (N=4140)
神経膠芽細胞腫 Glioblastoma	1 (<1%)	0	0	0	0	0	0	0
グロームス腫瘍 Glomus tumour	1 (<1%)	0	0	0	0	0	0	0
骨血管腫 Haemangioma of bone	0	0	0	1 (<1%)	0	0	0	0
頭頸部癌 Head and neck cancer	0	1 (<1%)	0	0	0	0	0	0
肝新生物 Hepatic neoplasm	1 (<1%)	0	0	0	0	0	0	0
炎症性偽腫瘍 Inflammatory pseudotumour	0	0	1 (<1%)	0	0	0	0	0
腸管腺癌 Intestinal adenocarcinoma	0	0	0	1 (<1%)	0	0	0	0
大腸の良性新生物 Large intestine benign neoplasm	0	1 (<1%)	0	0	0	0	0	0
喉頭新生物 Laryngeal neoplasm	0	1 (<1%)	0	0	0	0	0	0
口唇および口腔内癌 Lip and/or oral cavity cancer	0	0	1 (<1%)	0	0	0	0	0
乳房脂肪腫 Lipoma of breast	0	0	0	1 (<1%)	0	0	0	0
再発肺癌、細胞タイプ不明 Lung carcinoma cell type unspecified recurrent	0	1 (<1%)	0	0	0	0	0	0
肺癌第 0 期、細胞タイプ不明 Lung carcinoma cell type unspecified stage 0	1 (<1%)	0	0	0	0	0	0	0

事象名: MedDRA Version 18.0/J Version 18.0
評価期間：治療期間
Source: HZC113782 CSR Table 3.012, Table 3.022
Population: Safety
hzc113782_table_ae.sas 1.765.992.240

表HZC113782-1 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	Placebo (N=4131)	FF 100 (N=4157)	VI 25 (N=4140)	FF/VI 100/25 (N=4140)	Placebo (N=4131)	FF 100 (N=4157)	VI 25 (N=4140)	FF/VI 100/25 (N=4140)
肺癌第３期、細胞タイプ不明 Lung carcinoma cell type unspecified stage III	0	0	0	1 (<1%)	0	0	0	0
遠隔転移を伴う肺扁平上皮癌 Lung squamous cell carcinoma metastatic	0	0	1 (<1%)	0	0	0	0	0
肺扁平上皮癌第３期 Lung squamous cell carcinoma stage III	1 (<1%)	0	0	0	0	0	0	0
癌性リンパ管症 Lymphangiosis carcinomatosa	0	0	1 (<1%)	0	0	0	0	0
リンパ球性リンパ腫 Lymphocytic lymphoma	0	0	1 (<1%)	0	0	0	0	0
リンパ腫 Lymphoma	0	0	0	1 (<1%)	0	0	0	0
表皮内悪性黒色腫 Malignant melanoma in situ	0	1 (<1%)	0	0	0	0	0	0
ファーター膨大部の悪性新生物 Malignant neoplasm of ampulla of Vater	0	1 (<1%)	0	0	0	0	0	0
脈絡膜の悪性新生物 Malignant neoplasm of choroid	0	0	0	1 (<1%)	0	0	0	0
眼瞼の悪性新生物 Malignant neoplasm of eyelid	0	0	1 (<1%)	0	0	0	0	0
腸間膜新生物 Mesenteric neoplasm	0	1 (<1%)	0	0	0	0	0	0
中皮腫 Mesothelioma	0	0	1 (<1%)	0	0	0	0	0
骨髄転移 Metastases to bone marrow	1 (<1%)	0	0	0	0	0	0	0

事象名: MedDRA Version 18.0/J Version 18.0
評価期間：治療期間
Source: HZC113782 CSR Table 3.012, Table 3.022
Population: Safety
hzc113782_table_ae.sas 1.765.992.240

表HZC113782-1 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	Placebo (N=4131)	FF 100 (N=4157)	VI 25 (N=4140)	FF/VI 100/25 (N=4140)	Placebo (N=4131)	FF 100 (N=4157)	VI 25 (N=4140)	FF/VI 100/25 (N=4140)
頚部転移 Metastases to neck	0	0	1 (<1%)	0	0	0	0	0
皮膚転移 Metastases to skin	1 (<1%)	0	0	0	0	0	0	0
脊椎転移 Metastases to spine	0	0	1 (<1%)	0	0	0	0	0
脾臓転移 Metastases to spleen	1 (<1%)	0	0	0	0	0	0	0
胃転移 Metastases to stomach	0	0	1 (<1%)	0	0	0	0	0
遠隔転移を伴うリンパ腫 Metastatic lymphoma	1 (<1%)	0	0	0	0	0	0	0
遠隔転移を伴う新生物 Metastatic neoplasm	1 (<1%)	0	0	0	0	0	0	0
遠隔転移を伴う腎細胞癌 Metastatic renal cell carcinoma	0	0	1 (<1%)	0	0	0	0	0
菌状息肉症 Mycosis fungoides	0	0	1 (<1%)	0	0	0	0	0
骨髄増殖性疾患 Myeloproliferative disorder	1 (<1%)	0	0	0	0	0	0	0
皮膚の新生物 Neoplasm skin	0	0	0	1 (<1%)	0	0	0	0
神経内分泌腫瘍 Neuroendocrine tumour	0	1 (<1%)	0	0	0	0	0	0
神経線維腫 Neurofibroma	0	0	0	1 (<1%)	0	0	0	0

事象名: MedDRA Version 18.0/J Version 18.0
評価期間：治療期間
Source: HZC113782 CSR Table 3.012, Table 3.022
Population: Safety
hzc113782_table_ae.sas 1.765.992.240

表HZC113782-1 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	Placebo (N=4131)	FF 100 (N=4157)	VI 25 (N=4140)	FF/VI 100/25 (N=4140)	Placebo (N=4131)	FF 100 (N=4157)	VI 25 (N=4140)	FF/VI 100/25 (N=4140)
神経腫 Neuroma	0	0	0	1 (<1%)	0	0	0	0
非小細胞肺癌第１期 Non-small cell lung cancer stage I	1 (<1%)	0	0	0	0	0	0	0
非小細胞肺癌第２期 Non-small cell lung cancer stage II	0	0	0	1 (<1%)	0	0	0	0
非小細胞肺癌第３Ｂ期 Non-small cell lung cancer stage IIIB	0	1 (<1%)	0	0	0	0	0	0
食道乳頭腫 Oesophageal papilloma	0	1 (<1%)	0	0	0	0	0	0
遠隔転移を伴う食道扁平上皮癌 Oesophageal squamous cell carcinoma metastatic	0	0	1 (<1%)	0	0	0	0	0
食道扁平上皮癌第２期 Oesophageal squamous cell carcinoma stage II	0	0	1 (<1%)	0	0	0	0	0
口腔線維腫 Oral fibroma	0	0	1 (<1%)	0	0	0	0	0
口腔新生物 Oral neoplasm	0	1 (<1%)	0	0	0	0	0	0
中咽頭扁平上皮癌 Oropharyngeal squamous cell carcinoma	0	0	1 (<1%)	0	0	0	0	0
骨腫 Osteoma	1 (<1%)	0	0	0	0	0	0	0
遠隔転移を伴う卵巣癌 Ovarian cancer metastatic	1 (<1%)	0	0	0	0	0	0	0
卵巣胚細胞良性奇形腫 Ovarian germ cell teratoma benign	0	0	0	1 (<1%)	0	0	0	0

事象名: MedDRA Version 18.0/J Version 18.0
評価期間：治療期間
Source: HZC113782 CSR Table 3.012, Table 3.022
Population: Safety
hzc113782_table_ae.sas 1.765.992.240

表HZC113782-1 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	Placebo (N=4131)	FF 100 (N=4157)	VI 25 (N=4140)	FF/VI 100/25 (N=4140)	Placebo (N=4131)	FF 100 (N=4157)	VI 25 (N=4140)	FF/VI 100/25 (N=4140)
卵巣顆粒膜細胞腫 Ovarian granulosa cell tumour	1 (<1%)	0	0	0	0	0	0	0
乳頭様甲状腺癌 Papillary thyroid cancer	0	0	0	1 (<1%)	0	0	0	0
葉状腫瘍 Phyllodes tumour	0	0	1 (<1%)	0	0	0	0	0
下垂体の良性腫瘍 Pituitary tumour benign	1 (<1%)	0	0	0	0	0	0	0
再発前立腺癌 Prostate cancer recurrent	0	1 (<1%)	0	0	0	0	0	0
腎膨大細胞腫 Renal oncocytoma	0	0	1 (<1%)	0	0	0	0	0
円形細胞型脂肪肉腫 Round cell liposarcoma	1 (<1%)	0	0	0	0	0	0	0
唾液腺新生物 Salivary gland neoplasm	0	0	1 (<1%)	0	0	0	0	0
シュワン細胞腫 Schwannoma	0	0	0	1 (<1%)	0	0	0	0
陰嚢癌 Scrotal cancer	1 (<1%)	0	0	0	0	0	0	0
小腸癌 Small intestine carcinoma	0	0	1 (<1%)	0	0	0	0	0
軟部組織新生物 Soft tissue neoplasm	0	1 (<1%)	0	0	0	0	0	0
脊髄新生物 Spinal cord neoplasm	0	0	0	1 (<1%)	0	0	0	0

事象名: MedDRA Version 18.0/J Version 18.0
評価期間：治療期間
Source: HZC113782 CSR Table 3.012, Table 3.022
Population: Safety
hzc113782_table_ae.sas 1.765.992.240

表HZC113782-1 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	Placebo (N=4131)	FF 100 (N=4157)	VI 25 (N=4140)	FF/VI 100/25 (N=4140)	Placebo (N=4131)	FF 100 (N=4157)	VI 25 (N=4140)	FF/VI 100/25 (N=4140)
子宮頚部扁平上皮癌 Squamous cell carcinoma of the cervix	1 (<1%)	0	0	0	0	0	0	0
舌扁平上皮癌 Squamous cell carcinoma of the tongue	0	0	1 (<1%)	0	0	0	0	0
汗腺腫瘍 Sweat gland tumour	1 (<1%)	0	0	0	0	0	0	0
Ｔ細胞性リンパ腫 T-cell lymphoma	0	0	0	1 (<1%)	0	0	0	0
精巣新生物 Testicular neoplasm	0	0	0	1 (<1%)	0	0	0	0
胸腺腫 Thymoma	0	0	0	1 (<1%)	0	0	0	0
悪性胸腺腫 Thymoma malignant	0	0	0	1 (<1%)	0	0	0	0
甲状腺腺腫 Thyroid adenoma	0	1 (<1%)	0	0	0	0	0	0
舌の悪性新生物、病期不明 Tongue neoplasm malignant stage unspecified	0	1 (<1%)	0	0	0	0	0	0
尿管癌 Ureteric cancer	0	0	1 (<1%)	0	0	0	0	0
尿路新生物 Urinary tract neoplasm	0	0	0	1 (<1%)	0	0	0	0
子宮平滑筋肉腫 Uterine leiomyosarcoma	0	0	0	1 (<1%)	0	0	0	0
声帯新生物 Vocal cord neoplasm	0	0	0	1 (<1%)	0	0	0	1 (<1%)

事象名: MedDRA Version 18.0/J Version 18.0
評価期間：治療期間
Source: HZC113782 CSR Table 3.012, Table 3.022
Population: Safety
hzc113782_table_ae.sas 1.765.992.240

表HZC113782-1 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	Placebo (N=4131)	FF 100 (N=4157)	VI 25 (N=4140)	FF/VI 100/25 (N=4140)	Placebo (N=4131)	FF 100 (N=4157)	VI 25 (N=4140)	FF/VI 100/25 (N=4140)
外陰部腺癌 Vulvar adenocarcinoma	0	0	1 (<1%)	0	0	0	0	0
臨床検査 Investigations	118 (3%)	135 (3%)	129 (3%)	134 (3%)	7 (<1%)	7 (<1%)	8 (<1%)	5 (<1%)
血圧上昇 Blood pressure increased	39 (<1%)	41 (<1%)	44 (1%)	43 (1%)	2 (<1%)	2 (<1%)	2 (<1%)	1 (<1%)
体重減少 Weight decreased	14 (<1%)	18 (<1%)	12 (<1%)	10 (<1%)	0	0	0	1 (<1%)
血中ブドウ糖増加 Blood glucose increased	7 (<1%)	4 (<1%)	11 (<1%)	8 (<1%)	1 (<1%)	1 (<1%)	0	0
体重増加 Weight increased	9 (<1%)	8 (<1%)	7 (<1%)	5 (<1%)	3 (<1%)	1 (<1%)	1 (<1%)	0
肝酵素上昇 Hepatic enzyme increased	4 (<1%)	5 (<1%)	5 (<1%)	4 (<1%)	0	0	2 (<1%)	0
体温上昇 Body temperature increased	5 (<1%)	6 (<1%)	4 (<1%)	1 (<1%)	0	0	0	0
前立腺特異性抗原増加 Prostatic specific antigen increased	2 (<1%)	2 (<1%)	6 (<1%)	6 (<1%)	0	0	0	0
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加 Alanine aminotransferase increased	1 (<1%)	2 (<1%)	3 (<1%)	5 (<1%)	0	1 (<1%)	0	0
血中クレアチニン増加 Blood creatinine increased	3 (<1%)	2 (<1%)	2 (<1%)	3 (<1%)	0	0	0	0
心拍数増加 Heart rate increased	2 (<1%)	2 (<1%)	1 (<1%)	4 (<1%)	0	0	0	1 (<1%)
血中尿酸増加 Blood uric acid increased	1 (<1%)	4 (<1%)	3 (<1%)	0	0	0	0	0

事象名: MedDRA Version 18.0/J Version 18.0
評価期間：治療期間
Source: HZC113782 CSR Table 3.012, Table 3.022
Population: Safety
hzc113782_table_ae.sas 1.765.992.240

表HZC113782-1 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	Placebo (N=4131)	FF 100 (N=4157)	VI 25 (N=4140)	FF/VI 100/25 (N=4140)	Placebo (N=4131)	FF 100 (N=4157)	VI 25 (N=4140)	FF/VI 100/25 (N=4140)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加 Aspartate aminotransferase increased	0	1 (<1%)	1 (<1%)	5 (<1%)	0	1 (<1%)	0	0
血圧低下 Blood pressure decreased	0	3 (<1%)	2 (<1%)	2 (<1%)	0	0	0	0
胸部X線異常 Chest X-ray abnormal	1 (<1%)	1 (<1%)	3 (<1%)	2 (<1%)	0	0	0	1 (<1%)
血中コレステロール増加 Blood cholesterol increased	1 (<1%)	1 (<1%)	0	4 (<1%)	0	0	0	0
国際標準比増加 International normalised ratio increased	1 (<1%)	1 (<1%)	2 (<1%)	2 (<1%)	0	0	0	0
肝機能検査異常 Liver function test abnormal	0	2 (<1%)	4 (<1%)	0	0	0	0	0
血中アルカリホスファターゼ増加 Blood alkaline phosphatase increased	0	3 (<1%)	1 (<1%)	1 (<1%)	0	1 (<1%)	0	0
血中甲状腺刺激ホルモン増加 Blood thyroid stimulating hormone increased	1 (<1%)	2 (<1%)	0	2 (<1%)	0	0	0	0
尿中血陽性 Blood urine present	0	2 (<1%)	1 (<1%)	2 (<1%)	0	0	0	0
眼圧上昇 Intraocular pressure increased	1 (<1%)	2 (<1%)	1 (<1%)	1 (<1%)	0	0	1 (<1%)	1 (<1%)
トランスアミナーゼ上昇 Transaminases increased	0	0	1 (<1%)	4 (<1%)	0	0	0	0
ビタミンD減少 Vitamin D decreased	0	2 (<1%)	2 (<1%)	1 (<1%)	0	0	0	0
血中マグネシウム減少 Blood magnesium decreased	1 (<1%)	2 (<1%)	1 (<1%)	0	0	0	0	0

事象名: MedDRA Version 18.0/J Version 18.0
評価期間：治療期間
Source: HZC113782 CSR Table 3.012, Table 3.022
Population: Safety
hzc113782_table_ae.sas 1.765.992.240

表HZC113782-1 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	Placebo (N=4131)	FF 100 (N=4157)	VI 25 (N=4140)	FF/VI 100/25 (N=4140)	Placebo (N=4131)	FF 100 (N=4157)	VI 25 (N=4140)	FF/VI 100/25 (N=4140)
心雑音 Cardiac murmur	0	1 (<1%)	2 (<1%)	1 (<1%)	0	0	0	0
便潜血陽性 Occult blood positive	1 (<1%)	1 (<1%)	0	2 (<1%)	0	0	0	0
血中鉄減少 Blood iron decreased	0	1 (<1%)	1 (<1%)	1 (<1%)	0	0	0	0
血中カリウム減少 Blood potassium decreased	0	1 (<1%)	1 (<1%)	1 (<1%)	0	0	0	0
血中カリウム増加 Blood potassium increased	1 (<1%)	0	1 (<1%)	1 (<1%)	0	0	0	0
収縮期血圧上昇 Blood pressure systolic increased	2 (<1%)	0	0	1 (<1%)	0	0	0	0
Ｃ－反応性蛋白増加 C-reactive protein increased	1 (<1%)	1 (<1%)	0	1 (<1%)	0	0	0	0
フィブリンＤダイマー増加 Fibrin D dimer increased	1 (<1%)	1 (<1%)	1 (<1%)	0	0	0	0	0
グリコヘモグロビン増加 Glycosylated haemoglobin increased	0	0	1 (<1%)	2 (<1%)	0	0	0	0
ヘリコバクター検査陽性 Helicobacter test positive	0	1 (<1%)	0	2 (<1%)	0	0	0	0
酸素飽和度低下 Oxygen saturation decreased	1 (<1%)	1 (<1%)	1 (<1%)	0	0	0	0	0
腎生検 Biopsy kidney	0	1 (<1%)	0	1 (<1%)	0	0	0	0
血中カルシウム減少 Blood calcium decreased	0	1 (<1%)	0	1 (<1%)	0	0	0	0

事象名: MedDRA Version 18.0/J Version 18.0
評価期間：治療期間
Source: HZC113782 CSR Table 3.012, Table 3.022
Population: Safety
hzc113782_table_ae.sas 1.765.992.240

表HZC113782-1 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	Placebo (N=4131)	FF 100 (N=4157)	VI 25 (N=4140)	FF/VI 100/25 (N=4140)	Placebo (N=4131)	FF 100 (N=4157)	VI 25 (N=4140)	FF/VI 100/25 (N=4140)
血圧 Blood pressure	0	1 (<1%)	0	1 (<1%)	0	0	0	0
血中テストステロン減少 Blood testosterone decreased	1 (<1%)	0	1 (<1%)	0	0	0	0	0
血中甲状腺刺激ホルモン減少 Blood thyroid stimulating hormone decreased	1 (<1%)	0	0	1 (<1%)	0	0	0	0
血中尿素増加 Blood urea increased	0	1 (<1%)	0	1 (<1%)	0	0	0	0
頚動脈雑音 Carotid bruit	0	1 (<1%)	0	1 (<1%)	0	0	0	0
心カテーテル検査 Catheterisation cardiac	1 (<1%)	1 (<1%)	0	0	0	0	0	0
駆出率減少 Ejection fraction decreased	1 (<1%)	0	0	1 (<1%)	0	0	0	0
心電図異常Ｔ波 Electrocardiogram T wave abnormal	1 (<1%)	0	0	1 (<1%)	0	0	0	0
努力呼気量減少 Forced expiratory volume decreased	1 (<1%)	0	1 (<1%)	0	1 (<1%)	0	1 (<1%)	0
胃内ｐＨ低下 Gastric pH decreased	0	1 (<1%)	0	1 (<1%)	0	0	0	0
心拍数減少 Heart rate decreased	1 (<1%)	1 (<1%)	0	0	0	0	0	0
心拍数不整 Heart rate irregular	0	1 (<1%)	0	1 (<1%)	0	0	0	0
脂質異常 Lipids abnormal	1 (<1%)	0	0	1 (<1%)	0	0	0	0

事象名: MedDRA Version 18.0/J Version 18.0
評価期間：治療期間
Source: HZC113782 CSR Table 3.012, Table 3.022
Population: Safety
hzc113782_table_ae.sas 1.765.992.240

表HZC113782-1 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	Placebo (N=4131)	FF 100 (N=4157)	VI 25 (N=4140)	FF/VI 100/25 (N=4140)	Placebo (N=4131)	FF 100 (N=4157)	VI 25 (N=4140)	FF/VI 100/25 (N=4140)
便潜血 Occult blood	0	1 (<1%)	1 (<1%)	0	0	0	0	0
肺機能検査値低下 Pulmonary function test decreased	0	1 (<1%)	1 (<1%)	0	0	0	0	0
血沈亢進 Red blood cell sedimentation rate increased	0	2 (<1%)	0	0	0	0	0	0
血清フェリチン減少 Serum ferritin decreased	0	1 (<1%)	0	1 (<1%)	0	0	0	0
喀痰異常 Sputum abnormal	1 (<1%)	0	1 (<1%)	0	0	0	0	0
ブドウ球菌検査陽性 Staphylococcus test positive	1 (<1%)	0	0	1 (<1%)	0	0	0	0
トロポニン増加 Troponin increased	0	0	0	2 (<1%)	0	0	0	0
アニオンギャップ Anion gap	0	0	1 (<1%)	0	0	0	0	0
動脈雑音 Arterial bruit	1 (<1%)	0	0	0	0	0	0	0
冠血管造影 Arteriogram coronary	0	0	1 (<1%)	0	0	0	0	0
関節鏡検査 Arthroscopy	0	0	0	1 (<1%)	0	0	0	0
胸腔吸引 Aspiration pleural cavity	0	1 (<1%)	0	0	0	0	0	0
細菌検査陽性 Bacterial test positive	1 (<1%)	0	0	0	0	0	0	0

事象名: MedDRA Version 18.0/J Version 18.0
評価期間：治療期間
Source: HZC113782 CSR Table 3.012, Table 3.022
Population: Safety
hzc113782_table_ae.sas 1.765.992.240

表HZC113782-1 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	Placebo (N=4131)	FF 100 (N=4157)	VI 25 (N=4140)	FF/VI 100/25 (N=4140)	Placebo (N=4131)	FF 100 (N=4157)	VI 25 (N=4140)	FF/VI 100/25 (N=4140)
前立腺生検 Biopsy prostate	0	0	1 (<1%)	0	0	0	0	0
皮膚生検 Biopsy skin	0	0	0	1 (<1%)	0	0	0	0
声帯生検 Biopsy vocal cord	0	0	0	1 (<1%)	0	0	0	0
血中アルブミン増加 Blood albumin increased	0	0	0	1 (<1%)	0	0	0	0
血中重炭酸塩増加 Blood bicarbonate increased	1 (<1%)	0	0	0	0	0	0	0
血中クレアチニン減少 Blood creatinine decreased	0	0	1 (<1%)	0	0	0	0	0
血液ガス異常 Blood gases abnormal	0	1 (<1%)	0	0	0	0	0	0
血中ブドウ糖異常 Blood glucose abnormal	1 (<1%)	0	0	0	0	0	0	0
血中ブドウ糖変動 Blood glucose fluctuation	1 (<1%)	0	0	0	0	0	0	0
血中免疫グロブリンE増加 Blood immunoglobulin E increased	1 (<1%)	0	0	0	0	0	0	0
血中乳酸増加 Blood lactic acid increased	0	1 (<1%)	0	0	0	0	0	0
拡張期血圧上昇 Blood pressure diastolic increased	0	0	0	1 (<1%)	0	0	0	0
血中甲状腺刺激ホルモン異常 Blood thyroid stimulating hormone abnormal	1 (<1%)	0	0	0	0	0	0	0

事象名: MedDRA Version 18.0/J Version 18.0
評価期間：治療期間
Source: HZC113782 CSR Table 3.012, Table 3.022
Population: Safety
hzc113782_table_ae.sas 1.765.992.240

表HZC113782-1 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	Placebo (N=4131)	FF 100 (N=4157)	VI 25 (N=4140)	FF/VI 100/25 (N=4140)	Placebo (N=4131)	FF 100 (N=4157)	VI 25 (N=4140)	FF/VI 100/25 (N=4140)
血中トリグリセリド増加 Blood triglycerides increased	0	1 (<1%)	0	0	0	0	0	0
血液粘度増加 Blood viscosity increased	1 (<1%)	0	0	0	0	0	0	0
骨密度減少 Bone density decreased	0	0	1 (<1%)	0	0	0	0	0
脳性ナトリウム利尿ペプチド増加 Brain natriuretic peptide increased	1 (<1%)	0	0	0	0	0	0	0
呼吸音異常 Breath sounds abnormal	1 (<1%)	0	0	0	0	0	0	0
Ｃ－反応性蛋白 C-reactive protein	0	0	0	1 (<1%)	0	0	0	0
炭水化物耐性低下 Carbohydrate tolerance decreased	0	0	1 (<1%)	0	0	0	0	0
二酸化炭素減少 Carbon dioxide decreased	0	0	1 (<1%)	0	0	0	1 (<1%)	0
癌胎児性抗原増加 Carcinoembryonic antigen increased	1 (<1%)	0	0	0	0	0	0	0
心臓ペースメーカー機能評価 Cardiac pacemaker evaluation	0	0	1 (<1%)	0	0	0	0	0
結腸内視鏡検査 Colonoscopy	0	0	0	1 (<1%)	0	0	0	0
腎コンピュータ断層撮影 Computerised tomogram kidney	1 (<1%)	0	0	0	0	0	0	0
胸部コンピュータ断層撮影異常 Computerised tomogram thorax abnormal	0	0	1 (<1%)	0	0	0	0	0

事象名: MedDRA Version 18.0/J Version 18.0
評価期間：治療期間
Source: HZC113782 CSR Table 3.012, Table 3.022
Population: Safety
hzc113782_table_ae.sas 1.765.992.240

表HZC113782-1 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	Placebo (N=4131)	FF 100 (N=4157)	VI 25 (N=4140)	FF/VI 100/25 (N=4140)	Placebo (N=4131)	FF 100 (N=4157)	VI 25 (N=4140)	FF/VI 100/25 (N=4140)
薬物スクリーニング陽性 Drug screen positive	0	0	1 (<1%)	0	0	0	0	0
心電図異常Ｐ波 Electrocardiogram P wave abnormal	0	0	1 (<1%)	0	0	0	0	0
心電図ＱＴ延長 Electrocardiogram QT prolonged	0	1 (<1%)	0	0	0	1 (<1%)	0	0
心電図再分極異常 Electrocardiogram repolarisation abnormality	0	0	1 (<1%)	0	0	0	0	0
全血球数増加 Full blood count increased	0	0	0	1 (<1%)	0	0	0	0
γ－グルタミルトランスフェラーゼ Gamma-glutamyltransferase	0	0	0	1 (<1%)	0	0	0	0
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加 Gamma-glutamyltransferase increased	0	1 (<1%)	0	0	0	0	0	0
ＨＩＶ検査陽性 HIV test positive	1 (<1%)	0	0	0	0	0	0	0
ヘマトクリット減少 Haematocrit decreased	0	0	0	1 (<1%)	0	0	0	0
ヘマトクリット増加 Haematocrit increased	1 (<1%)	0	0	0	0	0	0	0
ヘモグロビン減少 Haemoglobin decreased	0	1 (<1%)	0	0	0	0	0	0
肝酵素異常 Hepatic enzyme abnormal	0	1 (<1%)	0	0	0	1 (<1%)	0	0
Ａ型インフルエンザウイルス検査陽性 Influenza A virus test positive	0	0	1 (<1%)	0	0	0	0	0

事象名: MedDRA Version 18.0/J Version 18.0
評価期間：治療期間
Source: HZC113782 CSR Table 3.012, Table 3.022
Population: Safety
hzc113782_table_ae.sas 1.765.992.240

表HZC113782-1 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	Placebo (N=4131)	FF 100 (N=4157)	VI 25 (N=4140)	FF/VI 100/25 (N=4140)	Placebo (N=4131)	FF 100 (N=4157)	VI 25 (N=4140)	FF/VI 100/25 (N=4140)
国際標準比減少 International normalised ratio decreased	0	0	1 (<1%)	0	0	0	0	0
国際標準比変動 International normalised ratio fluctuation	0	1 (<1%)	0	0	0	0	0	0
クレブシエラ検査陽性 Klebsiella test positive	0	1 (<1%)	0	0	0	0	0	0
臨床検査異常 Laboratory test abnormal	0	0	0	1 (<1%)	0	0	0	0
低比重リポ蛋白増加 Low density lipoprotein increased	1 (<1%)	0	0	0	0	0	0	0
心筋壊死マーカー上昇 Myocardial necrosis marker increased	1 (<1%)	0	0	0	0	0	0	0
末梢脈拍数減少 Peripheral pulse decreased	0	0	1 (<1%)	0	0	0	0	0
血小板数減少 Platelet count decreased	0	1 (<1%)	0	0	0	0	0	0
陽電子放出断層撮影異常 Positron emission tomogram abnormal	0	0	0	1 (<1%)	0	0	0	0
プロトロンビン時間延長 Prothrombin time prolonged	0	0	0	1 (<1%)	0	0	0	0
肺機能検査異常 Pulmonary function test abnormal	1 (<1%)	0	0	0	0	0	0	0
ＱＲＳ軸異常 QRS axis abnormal	1 (<1%)	0	0	0	0	0	0	0
赤血球検査異常 Red blood cell analysis abnormal	0	0	1 (<1%)	0	0	0	0	0

事象名: MedDRA Version 18.0/J Version 18.0
評価期間：治療期間
Source: HZC113782 CSR Table 3.012, Table 3.022
Population: Safety
hzc113782_table_ae.sas 1.765.992.240

表HZC113782-1 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	Placebo (N=4131)	FF 100 (N=4157)	VI 25 (N=4140)	FF/VI 100/25 (N=4140)	Placebo (N=4131)	FF 100 (N=4157)	VI 25 (N=4140)	FF/VI 100/25 (N=4140)
赤血球数減少 Red blood cell count decreased	0	0	1 (<1%)	0	0	0	0	0
皮膚ツルゴール低下 Skin turgor decreased	0	0	0	1 (<1%)	0	0	0	0
肺活量測定異常 Spirometry abnormal	0	1 (<1%)	0	0	0	0	0	0
甲状腺機能検査正常 Thyroid function test normal	1 (<1%)	0	0	0	0	0	0	0
サイロキシン増加 Thyroxine increased	1 (<1%)	0	0	0	0	0	0	0
トランスアミナーゼ異常 Transaminases abnormal	0	1 (<1%)	0	0	0	0	0	0
トロポニンＩ増加 Troponin I increased	0	0	1 (<1%)	0	0	0	0	0
尿中アルブミン／クレアチニン比増加 Urine albumin/creatinine ratio increased	1 (<1%)	0	0	0	0	0	0	0
尿中バニリルマンデル酸増加 Vanillyl mandelic acid urine increased	1 (<1%)	0	0	0	0	0	0	0
白血球数減少 White blood cell count decreased	0	1 (<1%)	0	0	0	0	0	0
白血球数増加 White blood cell count increased	0	1 (<1%)	0	0	0	0	0	0
上部消化管Ｘ線造影 X-ray with contrast upper gastrointestinal tract	0	1 (<1%)	0	0	0	0	0	0
腎および尿路障害 Renal and urinary disorders	107 (3%)	129 (3%)	118 (3%)	133 (3%)	2 (<1%)	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: HZC113782 CSR Table 3.012, Table 3.022
Population: Safety
hzc113782_table_ae.sas 1.765.992.240

表HZC113782-1 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	Placebo (N=4131)	FF 100 (N=4157)	VI 25 (N=4140)	FF/VI 100/25 (N=4140)	Placebo (N=4131)	FF 100 (N=4157)	VI 25 (N=4140)	FF/VI 100/25 (N=4140)
急性腎不全 Acute kidney injury	13 (<1%)	12 (<1%)	17 (<1%)	19 (<1%)	0	0	0	0
慢性腎臓病 Chronic kidney disease	19 (<1%)	14 (<1%)	13 (<1%)	13 (<1%)	0	0	0	0
腎嚢胞 Renal cyst	13 (<1%)	14 (<1%)	15 (<1%)	15 (<1%)	1 (<1%)	0	0	0
腎結石症 Nephrolithiasis	10 (<1%)	11 (<1%)	16 (<1%)	16 (<1%)	0	0	0	0
血尿 Haematuria	9 (<1%)	8 (<1%)	13 (<1%)	11 (<1%)	0	0	0	0
腎不全 Renal failure	5 (<1%)	13 (<1%)	8 (<1%)	6 (<1%)	0	0	0	0
尿閉 Urinary retention	7 (<1%)	11 (<1%)	6 (<1%)	8 (<1%)	0	1 (<1%)	0	0
排尿困難 Dysuria	4 (<1%)	14 (<1%)	8 (<1%)	5 (<1%)	0	0	0	0
頻尿 Pollakiuria	6 (<1%)	3 (<1%)	8 (<1%)	3 (<1%)	0	0	0	0
尿失禁 Urinary incontinence	3 (<1%)	3 (<1%)	5 (<1%)	8 (<1%)	0	0	0	0
腎仙痛 Renal colic	0	6 (<1%)	5 (<1%)	3 (<1%)	0	0	0	0
夜間頻尿 Nocturia	3 (<1%)	5 (<1%)	1 (<1%)	4 (<1%)	1 (<1%)	0	0	0
尿路結石 Calculus urinary	4 (<1%)	3 (<1%)	0	3 (<1%)	0	0	0	0

事象名: MedDRA Version 18.0/J Version 18.0
評価期間：治療期間
Source: HZC113782 CSR Table 3.012, Table 3.022
Population: Safety
hzc113782_table_ae.sas 1.765.992.240

表HZC113782-1 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	Placebo (N=4131)	FF 100 (N=4157)	VI 25 (N=4140)	FF/VI 100/25 (N=4140)	Placebo (N=4131)	FF 100 (N=4157)	VI 25 (N=4140)	FF/VI 100/25 (N=4140)
腎機能障害 Renal impairment	0	3 (<1%)	1 (<1%)	6 (<1%)	0	0	0	0
緊張性膀胱 Hypertonic bladder	3 (<1%)	1 (<1%)	3 (<1%)	1 (<1%)	0	0	0	0
糖尿病性腎症 Diabetic nephropathy	3 (<1%)	2 (<1%)	0	2 (<1%)	0	0	0	0
多尿 Polyuria	1 (<1%)	1 (<1%)	0	4 (<1%)	0	0	0	0
尿道狭窄 Urethral stenosis	3 (<1%)	0	3 (<1%)	0	0	0	0	0
膀胱結石 Calculus bladder	1 (<1%)	2 (<1%)	1 (<1%)	1 (<1%)	0	0	0	0
水腎症 Hydronephrosis	1 (<1%)	1 (<1%)	3 (<1%)	0	0	0	0	0
腹圧性尿失禁 Stress urinary incontinence	0	1 (<1%)	1 (<1%)	3 (<1%)	0	0	0	0
尿管結石 Calculus ureteric	1 (<1%)	1 (<1%)	0	2 (<1%)	0	0	0	0
腎腫瘤 Renal mass	1 (<1%)	0	1 (<1%)	2 (<1%)	0	0	0	0
高窒素血症 Azotaemia	0	1 (<1%)	1 (<1%)	1 (<1%)	0	0	0	0
非感染性膀胱炎 Cystitis noninfective	0	0	1 (<1%)	2 (<1%)	0	0	0	0
排尿異常 Micturition disorder	0	0	2 (<1%)	1 (<1%)	0	0	0	0

事象名: MedDRA Version 18.0/J Version 18.0
評価期間：治療期間
Source: HZC113782 CSR Table 3.012, Table 3.022
Population: Safety
hzc113782_table_ae.sas 1.765.992.240

表HZC113782-1 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	Placebo (N=4131)	FF 100 (N=4157)	VI 25 (N=4140)	FF/VI 100/25 (N=4140)	Placebo (N=4131)	FF 100 (N=4157)	VI 25 (N=4140)	FF/VI 100/25 (N=4140)
尿意切迫 Micturition urgency	1 (<1%)	1 (<1%)	1 (<1%)	0	0	0	0	0
腎症 Nephropathy	2 (<1%)	0	0	1 (<1%)	0	0	0	0
閉塞性尿路疾患 Obstructive uropathy	0	1 (<1%)	1 (<1%)	1 (<1%)	0	0	0	0
腎臓痛 Renal pain	1 (<1%)	1 (<1%)	1 (<1%)	0	0	0	0	0
尿路の炎症 Urinary tract inflammation	0	1 (<1%)	1 (<1%)	1 (<1%)	0	0	0	0
急性腎前性腎不全 Acute prerenal failure	0	1 (<1%)	0	1 (<1%)	0	0	0	0
アルブミン尿 Albuminuria	1 (<1%)	0	1 (<1%)	0	0	0	0	0
無尿 Anuria	0	0	2 (<1%)	0	0	0	0	0
膀胱出口部閉塞 Bladder outlet obstruction	0	2 (<1%)	0	0	0	0	0	0
膀胱痙縮 Bladder spasm	0	0	1 (<1%)	1 (<1%)	0	0	0	0
出血性膀胱炎 Cystitis haemorrhagic	1 (<1%)	0	0	1 (<1%)	0	0	0	0
腎前性腎不全 Prerenal failure	1 (<1%)	0	0	1 (<1%)	0	0	0	0
蛋白尿 Proteinuria	0	0	1 (<1%)	1 (<1%)	0	0	0	0

事象名: MedDRA Version 18.0/J Version 18.0
評価期間：治療期間
Source: HZC113782 CSR Table 3.012, Table 3.022
Population: Safety
hzc113782_table_ae.sas 1.765.992.240

表HZC113782-1 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	Placebo (N=4131)	FF 100 (N=4157)	VI 25 (N=4140)	FF/VI 100/25 (N=4140)	Placebo (N=4131)	FF 100 (N=4157)	VI 25 (N=4140)	FF/VI 100/25 (N=4140)
腎障害 Renal disorder	0	1 (<1%)	1 (<1%)	0	0	0	0	0
尿細管間質性腎炎 Tubulointerstitial nephritis	0	1 (<1%)	1 (<1%)	0	0	0	0	0
切迫性尿失禁 Urge incontinence	1 (<1%)	0	0	1 (<1%)	0	0	0	0
膀胱ポリープ Urinary bladder polyp	0	0	0	2 (<1%)	0	0	0	0
尿流量減少 Urine flow decreased	1 (<1%)	1 (<1%)	0	0	0	0	0	0
膀胱拡大 Bladder dilatation	1 (<1%)	0	0	0	0	0	0	0
膀胱頚部閉塞 Bladder neck obstruction	0	0	0	1 (<1%)	0	0	0	0
膀胱頚部硬化症 Bladder neck sclerosis	1 (<1%)	0	0	0	0	0	0	0
膀胱狭窄 Bladder stenosis	1 (<1%)	0	0	0	0	0	0	0
着色尿 Chromaturia	0	0	0	1 (<1%)	0	0	0	1 (<1%)
巣状分節性糸球体硬化症 Focal segmental glomerulosclerosis	0	1 (<1%)	0	0	0	0	0	0
糖尿 Glycosuria	0	0	1 (<1%)	0	0	0	0	0
尿路出血 Haemorrhage urinary tract	0	0	0	1 (<1%)	0	0	0	0

事象名: MedDRA Version 18.0/J Version 18.0
評価期間：治療期間
Source: HZC113782 CSR Table 3.012, Table 3.022
Population: Safety
hzc113782_table_ae.sas 1.765.992.240

表HZC113782-1 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	Placebo (N=4131)	FF 100 (N=4157)	VI 25 (N=4140)	FF/VI 100/25 (N=4140)	Placebo (N=4131)	FF 100 (N=4157)	VI 25 (N=4140)	FF/VI 100/25 (N=4140)
高シュウ酸塩尿 Hyperoxaluria	1 (<1%)	0	0	0	0	0	0	0
下部尿路症状 Lower urinary tract symptoms	0	0	0	1 (<1%)	0	0	0	0
腎下垂症 Nephroptosis	0	0	0	1 (<1%)	0	0	0	0
腎硬化症 Nephrosclerosis	0	0	1 (<1%)	0	0	0	0	0
ネフローゼ症候群 Nephrotic syndrome	0	1 (<1%)	0	0	0	0	0	0
神経因性膀胱 Neurogenic bladder	0	0	0	1 (<1%)	0	0	0	0
乏尿 Oliguria	0	1 (<1%)	0	0	0	0	0	0
気尿症 Pneumaturia	0	0	0	1 (<1%)	0	0	0	0
腎盂腎杯拡張症 Pyelocaliectasis	0	1 (<1%)	0	0	0	0	0	0
腎動脈の動脈硬化症 Renal artery arteriosclerosis	0	1 (<1%)	0	0	0	0	0	0
腎動脈狭窄症 Renal artery stenosis	0	1 (<1%)	0	0	0	0	0	0
腎動脈血栓症 Renal artery thrombosis	0	0	0	1 (<1%)	0	0	0	0
腎損傷 Renal injury	0	0	1 (<1%)	0	0	0	0	0

事象名: MedDRA Version 18.0/J Version 18.0
評価期間：治療期間
Source: HZC113782 CSR Table 3.012, Table 3.022
Population: Safety
hzc113782_table_ae.sas 1.765.992.240

表HZC113782-1 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	Placebo (N=4131)	FF 100 (N=4157)	VI 25 (N=4140)	FF/VI 100/25 (N=4140)	Placebo (N=4131)	FF 100 (N=4157)	VI 25 (N=4140)	FF/VI 100/25 (N=4140)
腎血管障害 Renal vessel disorder	0	0	1 (<1%)	0	0	0	0	0
尿酸腎症 Urate nephropathy	0	0	1 (<1%)	0	0	0	0	0
尿道障害 Urethral disorder	0	1 (<1%)	0	0	0	0	0	0
膀胱出血 Urinary bladder haemorrhage	0	0	1 (<1%)	0	0	0	0	0
排尿躊躇 Urinary hesitation	0	1 (<1%)	0	0	0	0	0	0
尿路閉塞 Urinary tract obstruction	0	0	0	1 (<1%)	0	0	0	0
膀胱瘻 Vesical fistula	0	0	1 (<1%)	0	0	0	0	0
精神障害 Psychiatric disorders	108 (3%)	126 (3%)	112 (3%)	118 (3%)	6 (<1%)	5 (<1%)	3 (<1%)	5 (<1%)
不眠症 Insomnia	42 (1%)	44 (1%)	46 (1%)	41 (<1%)	2 (<1%)	1 (<1%)	2 (<1%)	1 (<1%)
うつ病 Depression	30 (<1%)	28 (<1%)	25 (<1%)	26 (<1%)	0	1 (<1%)	0	1 (<1%)
不安 Anxiety	23 (<1%)	24 (<1%)	17 (<1%)	30 (<1%)	1 (<1%)	0	1 (<1%)	0
睡眠障害 Sleep disorder	3 (<1%)	4 (<1%)	5 (<1%)	3 (<1%)	0	0	0	0
錯乱状態 Confusional state	1 (<1%)	3 (<1%)	2 (<1%)	3 (<1%)	0	0	0	0

事象名: MedDRA Version 18.0/J Version 18.0
評価期間：治療期間
Source: HZC113782 CSR Table 3.012, Table 3.022
Population: Safety
hzc113782_table_ae.sas 1.765.992.240

表HZC113782-1 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	Placebo (N=4131)	FF 100 (N=4157)	VI 25 (N=4140)	FF/VI 100/25 (N=4140)	Placebo (N=4131)	FF 100 (N=4157)	VI 25 (N=4140)	FF/VI 100/25 (N=4140)
精神状態変化 Mental status changes	3 (<1%)	4 (<1%)	1 (<1%)	1 (<1%)	0	0	0	0
ストレス Stress	1 (<1%)	2 (<1%)	4 (<1%)	2 (<1%)	0	0	0	0
神経過敏 Nervousness	3 (<1%)	2 (<1%)	1 (<1%)	2 (<1%)	2 (<1%)	1 (<1%)	0	1 (<1%)
アルコール離脱症候群 Alcohol withdrawal syndrome	1 (<1%)	1 (<1%)	2 (<1%)	2 (<1%)	0	0	0	0
不安障害 Anxiety disorder	1 (<1%)	2 (<1%)	1 (<1%)	2 (<1%)	0	0	0	0
落ち着きのなさ Restlessness	1 (<1%)	1 (<1%)	2 (<1%)	2 (<1%)	1 (<1%)	0	0	2 (<1%)
譫妄 Delirium	1 (<1%)	2 (<1%)	1 (<1%)	1 (<1%)	0	0	0	0
アルコール乱用 Alcohol abuse	1 (<1%)	1 (<1%)	0	2 (<1%)	0	0	0	0
抑うつ気分 Depressed mood	1 (<1%)	1 (<1%)	0	2 (<1%)	0	0	0	0
大うつ病 Major depression	0	1 (<1%)	3 (<1%)	0	0	0	0	0
アルコール症 Alcoholism	2 (<1%)	1 (<1%)	0	0	0	0	0	0
自殺既遂 Completed suicide	1 (<1%)	1 (<1%)	1 (<1%)	0	0	0	0	0
幻覚 Hallucination	0	2 (<1%)	1 (<1%)	0	0	0	0	0

事象名: MedDRA Version 18.0/J Version 18.0
評価期間：治療期間
Source: HZC113782 CSR Table 3.012, Table 3.022
Population: Safety
hzc113782_table_ae.sas 1.765.992.240

表HZC113782-1 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	Placebo (N=4131)	FF 100 (N=4157)	VI 25 (N=4140)	FF/VI 100/25 (N=4140)	Placebo (N=4131)	FF 100 (N=4157)	VI 25 (N=4140)	FF/VI 100/25 (N=4140)
身体疾患による精神障害 Mental disorder due to a general medical condition	0	1 (<1%)	1 (<1%)	1 (<1%)	0	0	0	0
パニック発作 Panic attack	1 (<1%)	1 (<1%)	1 (<1%)	0	0	0	0	0
心的外傷後ストレス障害 Post-traumatic stress disorder	0	1 (<1%)	1 (<1%)	1 (<1%)	0	0	0	0
激越 Agitation	0	2 (<1%)	0	0	0	2 (<1%)	0	0
双極性障害 Bipolar disorder	0	0	1 (<1%)	1 (<1%)	0	0	0	0
妄想 Delusion	1 (<1%)	0	1 (<1%)	0	0	0	0	0
不快気分 Dysphoria	0	1 (<1%)	1 (<1%)	0	0	0	0	0
気分変調性障害 Dysthymic disorder	1 (<1%)	1 (<1%)	0	0	0	0	0	0
恐怖 Fear	0	0	2 (<1%)	0	0	0	0	0
幻視 Hallucination, visual	1 (<1%)	0	1 (<1%)	0	0	0	0	0
初期不眠症 Initial insomnia	0	1 (<1%)	0	1 (<1%)	0	0	0	0
気分変化 Mood altered	0	0	1 (<1%)	1 (<1%)	0	0	0	1 (<1%)
神経症 Neurosis	1 (<1%)	0	0	1 (<1%)	0	0	0	0

事象名: MedDRA Version 18.0/J Version 18.0
評価期間：治療期間
Source: HZC113782 CSR Table 3.012, Table 3.022
Population: Safety
hzc113782_table_ae.sas 1.765.992.240

表HZC113782-1 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	Placebo (N=4131)	FF 100 (N=4157)	VI 25 (N=4140)	FF/VI 100/25 (N=4140)	Placebo (N=4131)	FF 100 (N=4157)	VI 25 (N=4140)	FF/VI 100/25 (N=4140)
統合失調感情障害 Schizoaffective disorder	0	0	0	2 (<1%)	0	0	0	0
異常行動 Abnormal behaviour	1 (<1%)	0	0	0	0	0	0	0
異常な夢 Abnormal dreams	0	0	0	1 (<1%)	0	0	0	0
適応障害 Adjustment disorder	0	0	0	1 (<1%)	0	0	0	0
感情障害 Affective disorder	0	1 (<1%)	0	0	0	0	0	0
攻撃性 Aggression	0	1 (<1%)	0	0	0	0	0	0
アルコールに関連する問題 Alcohol problem	0	0	0	1 (<1%)	0	0	0	0
注意欠陥多動性障害 Attention deficit/hyperactivity disorder	0	0	1 (<1%)	0	0	0	0	0
呼吸関連睡眠障害 Breathing-related sleep disorder	0	1 (<1%)	0	0	0	0	0	0
興味の減少 Decreased interest	0	1 (<1%)	0	0	0	1 (<1%)	0	0
抑うつ症状 Depressive symptom	1 (<1%)	0	0	0	0	0	0	0
失見当識 Disorientation	0	0	0	1 (<1%)	0	0	0	0
薬物乱用 Drug abuse	0	0	0	1 (<1%)	0	0	0	0

事象名: MedDRA Version 18.0/J Version 18.0
評価期間：治療期間
Source: HZC113782 CSR Table 3.012, Table 3.022
Population: Safety
hzc113782_table_ae.sas 1.765.992.240

表HZC113782-1 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	Placebo (N=4131)	FF 100 (N=4157)	VI 25 (N=4140)	FF/VI 100/25 (N=4140)	Placebo (N=4131)	FF 100 (N=4157)	VI 25 (N=4140)	FF/VI 100/25 (N=4140)
ディスフェミア Dysphemia	0	0	1 (<1%)	0	0	0	0	0
情動障害 Emotional disorder	1 (<1%)	0	0	0	0	0	0	0
感情的苦悩 Emotional distress	0	0	1 (<1%)	0	0	0	0	0
悲嘆反応 Grief reaction	0	1 (<1%)	0	0	0	0	0	0
短時間睡眠 Hyposomnia	0	0	0	1 (<1%)	0	0	0	0
易刺激性 Irritability	0	1 (<1%)	0	0	0	0	0	0
気分動揺 Mood swings	0	0	1 (<1%)	0	0	0	0	0
悪夢 Nightmare	0	0	0	1 (<1%)	0	0	0	0
恐怖症 Phobia	1 (<1%)	0	0	0	0	0	0	0
心因性発作 Psychogenic seizure	0	1 (<1%)	0	0	0	0	0	0
精神運動制止遅滞 Psychomotor retardation	0	0	1 (<1%)	0	0	0	0	0
精神病性障害 Psychotic disorder	0	0	0	1 (<1%)	0	0	0	0
統合失調症、妄想型 Schizophrenia, paranoid type	0	0	1 (<1%)	0	0	0	0	0

事象名: MedDRA Version 18.0/J Version 18.0
評価期間：治療期間
Source: HZC113782 CSR Table 3.012, Table 3.022
Population: Safety
hzc113782_table_ae.sas 1.765.992.240

表HZC113782-1 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	Placebo (N=4131)	FF 100 (N=4157)	VI 25 (N=4140)	FF/VI 100/25 (N=4140)	Placebo (N=4131)	FF 100 (N=4157)	VI 25 (N=4140)	FF/VI 100/25 (N=4140)
睡眠時驚愕 Sleep terror	0	1 (<1%)	0	0	0	0	0	0
身体表現性障害 Somatoform disorder	0	0	1 (<1%)	0	0	0	0	0
物質乱用 Substance abuse	0	1 (<1%)	0	0	0	0	0	0
物質誘発性気分障害 Substance-induced mood disorder	0	0	0	1 (<1%)	0	0	0	0
自殺行為 Suicidal behaviour	0	1 (<1%)	0	0	0	1 (<1%)	0	0
自殺念慮 Suicidal ideation	0	0	0	1 (<1%)	0	0	0	0
チック Tic	0	1 (<1%)	0	0	0	0	0	0
眼障害 Eye disorders	87 (2%)	123 (3%)	94 (2%)	100 (2%)	2 (<1%)	4 (<1%)	3 (<1%)	0
白内障 Cataract	32 (<1%)	41 (<1%)	31 (<1%)	40 (<1%)	0	2 (<1%)	1 (<1%)	0
霧視 Vision blurred	5 (<1%)	13 (<1%)	4 (<1%)	5 (<1%)	0	0	0	0
緑内障 Glaucoma	3 (<1%)	4 (<1%)	10 (<1%)	7 (<1%)	0	0	1 (<1%)	0
眼乾燥 Dry eye	0	5 (<1%)	4 (<1%)	6 (<1%)	0	1 (<1%)	0	0
眼瞼炎 Blepharitis	1 (<1%)	3 (<1%)	4 (<1%)	4 (<1%)	0	0	0	0

事象名: MedDRA Version 18.0/J Version 18.0
評価期間：治療期間
Source: HZC113782 CSR Table 3.012, Table 3.022
Population: Safety
hzc113782_table_ae.sas 1.765.992.240

表HZC113782-1 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	Placebo (N=4131)	FF 100 (N=4157)	VI 25 (N=4140)	FF/VI 100/25 (N=4140)	Placebo (N=4131)	FF 100 (N=4157)	VI 25 (N=4140)	FF/VI 100/25 (N=4140)
糖尿病網膜症 Diabetic retinopathy	3 (<1%)	2 (<1%)	2 (<1%)	3 (<1%)	0	0	0	0
眼痛 Eye pain	1 (<1%)	3 (<1%)	4 (<1%)	2 (<1%)	1 (<1%)	0	0	0
視力障害 Visual impairment	0	5 (<1%)	5 (<1%)	0	0	1 (<1%)	0	0
アレルギー性結膜炎 Conjunctivitis allergic	0	3 (<1%)	3 (<1%)	3 (<1%)	0	0	0	0
眼刺激 Eye irritation	2 (<1%)	3 (<1%)	2 (<1%)	2 (<1%)	0	0	0	0
眼瞼下垂 Eyelid ptosis	3 (<1%)	2 (<1%)	2 (<1%)	1 (<1%)	0	0	0	0
結膜出血 Conjunctival haemorrhage	2 (<1%)	2 (<1%)	1 (<1%)	2 (<1%)	0	0	0	0
複視 Diplopia	2 (<1%)	4 (<1%)	0	1 (<1%)	0	0	0	0
流涙増加 Lacrimation increased	0	3 (<1%)	3 (<1%)	1 (<1%)	0	0	0	0
網膜裂孔 Retinal tear	2 (<1%)	2 (<1%)	1 (<1%)	2 (<1%)	0	0	0	0
眼そう痒症 Eye pruritus	1 (<1%)	2 (<1%)	3 (<1%)	0	0	0	0	0
角膜炎 Keratitis	0	2 (<1%)	2 (<1%)	2 (<1%)	0	0	0	0
網膜剥離 Retinal detachment	1 (<1%)	2 (<1%)	2 (<1%)	1 (<1%)	0	0	0	0

事象名: MedDRA Version 18.0/J Version 18.0
評価期間：治療期間
Source: HZC113782 CSR Table 3.012, Table 3.022
Population: Safety
hzc113782_table_ae.sas 1.765.992.240

表HZC113782-1 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	Placebo (N=4131)	FF 100 (N=4157)	VI 25 (N=4140)	FF/VI 100/25 (N=4140)	Placebo (N=4131)	FF 100 (N=4157)	VI 25 (N=4140)	FF/VI 100/25 (N=4140)
黄斑変性 Macular degeneration	3 (<1%)	1 (<1%)	1 (<1%)	0	0	0	0	0
視力低下 Visual acuity reduced	2 (<1%)	0	1 (<1%)	2 (<1%)	0	0	0	0
硝子体浮遊物 Vitreous floaters	0	2 (<1%)	3 (<1%)	0	0	0	0	0
加齢黄斑変性 Age-related macular degeneration	0	1 (<1%)	1 (<1%)	2 (<1%)	0	0	0	0
失明 Blindness	1 (<1%)	0	0	3 (<1%)	0	0	0	0
眼瞼外反 Ectropion	1 (<1%)	1 (<1%)	1 (<1%)	1 (<1%)	0	0	0	0
眼出血 Eye haemorrhage	2 (<1%)	2 (<1%)	0	0	0	0	0	0
眼瞼浮腫 Eyelid oedema	0	0	1 (<1%)	3 (<1%)	0	0	0	0
水晶体脱臼 Lens dislocation	1 (<1%)	0	2 (<1%)	1 (<1%)	0	0	0	0
翼状片 Pterygium	1 (<1%)	1 (<1%)	2 (<1%)	0	0	0	0	0
霰粒腫 Chalazion	2 (<1%)	0	1 (<1%)	0	0	0	0	0
角膜瘢痕 Corneal scar	2 (<1%)	0	0	1 (<1%)	0	0	0	0
眼瞼内反 Entropion	2 (<1%)	0	0	1 (<1%)	0	0	0	0

事象名: MedDRA Version 18.0/J Version 18.0
評価期間：治療期間
Source: HZC113782 CSR Table 3.012, Table 3.022
Population: Safety
hzc113782_table_ae.sas 1.765.992.240

表HZC113782-1 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	Placebo (N=4131)	FF 100 (N=4157)	VI 25 (N=4140)	FF/VI 100/25 (N=4140)	Placebo (N=4131)	FF 100 (N=4157)	VI 25 (N=4140)	FF/VI 100/25 (N=4140)
眼のアレルギー Eye allergy	2 (<1%)	0	0	1 (<1%)	0	0	0	0
遠視 Hypermetropia	0	2 (<1%)	0	1 (<1%)	0	0	0	0
眼充血 Ocular hyperaemia	0	1 (<1%)	1 (<1%)	1 (<1%)	0	0	1 (<1%)	0
光視症 Photopsia	0	1 (<1%)	0	2 (<1%)	0	0	0	0
網膜出血 Retinal haemorrhage	1 (<1%)	0	0	2 (<1%)	0	0	0	0
網膜静脈閉塞 Retinal vein occlusion	0	0	1 (<1%)	2 (<1%)	0	0	0	0
硝子体出血 Vitreous haemorrhage	0	2 (<1%)	0	1 (<1%)	0	0	0	0
境界域緑内障 Borderline glaucoma	1 (<1%)	0	1 (<1%)	0	0	0	0	0
皮質白内障 Cataract cortical	0	2 (<1%)	0	0	0	0	0	0
結膜弛緩症 Conjunctivochalasis	0	1 (<1%)	0	1 (<1%)	0	0	0	0
角膜変性 Corneal degeneration	1 (<1%)	0	0	1 (<1%)	0	0	0	0
後天性涙道狭窄 Dacryostenosis acquired	1 (<1%)	0	0	1 (<1%)	0	0	0	0
眼部腫脹 Eye swelling	0	1 (<1%)	1 (<1%)	0	0	0	0	0

事象名: MedDRA Version 18.0/J Version 18.0
評価期間：治療期間
Source: HZC113782 CSR Table 3.012, Table 3.022
Population: Safety
hzc113782_table_ae.sas 1.765.992.240

表HZC113782-1 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	Placebo (N=4131)	FF 100 (N=4157)	VI 25 (N=4140)	FF/VI 100/25 (N=4140)	Placebo (N=4131)	FF 100 (N=4157)	VI 25 (N=4140)	FF/VI 100/25 (N=4140)
黄斑浮腫 Macular oedema	0	0	1 (<1%)	1 (<1%)	0	0	0	0
近視 Myopia	0	1 (<1%)	0	1 (<1%)	0	0	0	0
眼部不快感 Ocular discomfort	0	0	2 (<1%)	0	0	0	0	0
高眼圧症 Ocular hypertension	1 (<1%)	0	1 (<1%)	0	0	0	0	0
開放隅角緑内障 Open angle glaucoma	0	0	0	2 (<1%)	0	0	0	0
老視 Presbyopia	2 (<1%)	0	0	0	0	0	0	0
網膜血管障害 Retinal vascular disorder	0	2 (<1%)	0	0	0	0	0	0
硝子体脱出 Vitreous prolapse	0	2 (<1%)	0	0	0	0	0	0
黒内障 Amaurosis	0	0	0	1 (<1%)	0	0	0	0
一過性黒内障 Amaurosis fugax	0	1 (<1%)	0	0	0	0	0	0
閉塞隅角緑内障 Angle closure glaucoma	0	0	1 (<1%)	0	0	0	0	0
無水晶体眼 Aphakia	0	0	1 (<1%)	0	0	0	0	0
動脈硬化性網膜症 Arteriosclerotic retinopathy	0	1 (<1%)	0	0	0	0	0	0

事象名: MedDRA Version 18.0/J Version 18.0
評価期間：治療期間
Source: HZC113782 CSR Table 3.012, Table 3.022
Population: Safety
hzc113782_table_ae.sas 1.765.992.240

表HZC113782-1 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	Placebo (N=4131)	FF 100 (N=4157)	VI 25 (N=4140)	FF/VI 100/25 (N=4140)	Placebo (N=4131)	FF 100 (N=4157)	VI 25 (N=4140)	FF/VI 100/25 (N=4140)
眼瞼痙攣 Blepharospasm	1 (<1%)	0	0	0	0	0	0	0
一過性失明 Blindness transient	0	1 (<1%)	0	0	0	0	0	0
片側失明 Blindness unilateral	0	0	1 (<1%)	0	0	0	0	0
核性白内障 Cataract nuclear	1 (<1%)	0	0	0	0	0	0	0
網脈絡膜萎縮 Chorioretinal atrophy	0	1 (<1%)	0	0	0	0	0	0
脈絡膜出血 Choroidal haemorrhage	0	0	1 (<1%)	0	0	0	0	0
結膜障害 Conjunctival disorder	1 (<1%)	0	0	0	0	0	0	0
結膜刺激 Conjunctival irritation	1 (<1%)	0	0	0	0	0	0	0
角膜代償不全 Corneal decompensation	1 (<1%)	0	0	0	0	0	0	0
嚢胞様黄斑浮腫 Cystoid macular oedema	0	0	0	1 (<1%)	0	0	0	0
後天性涙腺炎 Dacryoadenitis acquired	1 (<1%)	0	0	0	0	0	0	0
糖尿病性眼病変 Diabetic eye disease	0	0	0	1 (<1%)	0	0	0	0
滲出性網膜症 Exudative retinopathy	1 (<1%)	0	0	0	0	0	0	0

事象名: MedDRA Version 18.0/J Version 18.0
評価期間：治療期間
Source: HZC113782 CSR Table 3.012, Table 3.022
Population: Safety
hzc113782_table_ae.sas 1.765.992.240

表HZC113782-1 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	Placebo (N=4131)	FF 100 (N=4157)	VI 25 (N=4140)	FF/VI 100/25 (N=4140)	Placebo (N=4131)	FF 100 (N=4157)	VI 25 (N=4140)	FF/VI 100/25 (N=4140)
眼脂 Eye discharge	0	0	0	1 (<1%)	0	0	0	0
眼の障害 Eye disorder	0	1 (<1%)	0	0	0	0	0	0
眼運動障害 Eye movement disorder	1 (<1%)	0	0	0	0	0	0	0
眼の異物感 Foreign body sensation in eyes	0	1 (<1%)	0	0	0	0	0	0
星状硝子体症 Hyalosis asteroid	0	0	1 (<1%)	0	0	0	0	0
虹彩毛様体炎 Iridocyclitis	0	0	1 (<1%)	0	0	0	0	0
虹彩振盪 Iridodonesis	0	0	1 (<1%)	0	0	0	0	0
水晶体障害 Lens disorder	0	0	1 (<1%)	0	0	0	0	0
黄斑線維症 Macular fibrosis	0	1 (<1%)	0	0	0	0	0	0
黄斑円孔 Macular hole	0	1 (<1%)	0	0	0	0	0	0
黄斑症 Maculopathy	0	1 (<1%)	0	0	0	0	0	0
変視症 Metamorphopsia	0	1 (<1%)	0	0	0	0	0	0
新生血管加齢黄斑変性 Neovascular age-related macular degeneration	0	1 (<1%)	0	0	0	0	0	0

事象名: MedDRA Version 18.0/J Version 18.0
評価期間：治療期間
Source: HZC113782 CSR Table 3.012, Table 3.022
Population: Safety
hzc113782_table_ae.sas 1.765.992.240

表HZC113782-1 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	Placebo (N=4131)	FF 100 (N=4157)	VI 25 (N=4140)	FF/VI 100/25 (N=4140)	Placebo (N=4131)	FF 100 (N=4157)	VI 25 (N=4140)	FF/VI 100/25 (N=4140)
夜盲 Night blindness	0	0	0	1 (<1%)	0	0	0	0
黄疸眼 Ocular icterus	0	0	0	1 (<1%)	0	0	0	0
眼虚血症候群 Ocular ischaemic syndrome	0	0	1 (<1%)	0	0	0	0	0
視神経鞘出血 Optic nerve sheath haemorrhage	0	1 (<1%)	0	0	0	0	0	0
視神経症 Optic neuropathy	0	1 (<1%)	0	0	0	0	0	0
眼窩周囲浮腫 Periorbital oedema	1 (<1%)	0	0	0	1 (<1%)	0	0	0
羞明 Photophobia	0	1 (<1%)	0	0	0	0	0	0
偽翼状片 Pseudopterygium	0	0	1 (<1%)	0	0	0	0	0
点状角膜炎 Punctate keratitis	0	0	0	1 (<1%)	0	0	0	0
固定瞳孔 Pupil fixed	1 (<1%)	0	0	0	0	0	0	0
瞳孔不同 Pupils unequal	1 (<1%)	0	0	0	0	0	0	0
網膜血管瘤 Retinal aneurysm	0	1 (<1%)	0	0	0	0	0	0
網膜動脈塞栓症 Retinal artery embolism	0	0	0	1 (<1%)	0	0	0	0

事象名: MedDRA Version 18.0/J Version 18.0
評価期間：治療期間
Source: HZC113782 CSR Table 3.012, Table 3.022
Population: Safety
hzc113782_table_ae.sas 1.765.992.240

表HZC113782-1 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	Placebo (N=4131)	FF 100 (N=4157)	VI 25 (N=4140)	FF/VI 100/25 (N=4140)	Placebo (N=4131)	FF 100 (N=4157)	VI 25 (N=4140)	FF/VI 100/25 (N=4140)
網膜動脈閉塞 Retinal artery occlusion	1 (<1%)	0	0	0	0	0	0	0
網膜変性 Retinal degeneration	0	0	1 (<1%)	0	0	0	0	0
網膜障害 Retinal disorder	1 (<1%)	0	0	0	0	0	0	0
網膜症 Retinopathy	1 (<1%)	0	0	0	0	0	0	0
強膜炎 Scleritis	0	0	0	1 (<1%)	0	0	0	0
斜視 Strabismus	0	1 (<1%)	0	0	0	0	0	0
睫毛乱生 Trichiasis	1 (<1%)	0	0	0	0	0	0	0
潰瘍性角膜炎 Ulcerative keratitis	0	1 (<1%)	0	0	0	0	0	0
ぶどう膜炎 Uveitis	1 (<1%)	0	0	0	0	0	0	0
硝子体剥離 Vitreous detachment	0	0	0	1 (<1%)	0	0	0	0
耳および迷路障害 Ear and labyrinth disorders	64 (2%)	84 (2%)	82 (2%)	66 (2%)	0	7 (<1%)	2 (<1%)	3 (<1%)
回転性めまい Vertigo	29 (<1%)	41 (<1%)	51 (1%)	39 (<1%)	0	3 (<1%)	2 (<1%)	3 (<1%)
耳痛 Ear pain	7 (<1%)	12 (<1%)	8 (<1%)	10 (<1%)	0	0	0	0

事象名: MedDRA Version 18.0/J Version 18.0
評価期間：治療期間
Source: HZC113782 CSR Table 3.012, Table 3.022
Population: Safety
hzc113782_table_ae.sas 1.765.992.240

表HZC113782-1 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	Placebo (N=4131)	FF 100 (N=4157)	VI 25 (N=4140)	FF/VI 100/25 (N=4140)	Placebo (N=4131)	FF 100 (N=4157)	VI 25 (N=4140)	FF/VI 100/25 (N=4140)
耳鳴 Tinnitus	7 (<1%)	13 (<1%)	6 (<1%)	6 (<1%)	0	3 (<1%)	0	0
耳垢栓塞 Cerumen impaction	6 (<1%)	7 (<1%)	2 (<1%)	4 (<1%)	0	0	0	0
頭位性回転性めまい Vertigo positional	5 (<1%)	7 (<1%)	3 (<1%)	2 (<1%)	0	0	0	0
耳不快感 Ear discomfort	2 (<1%)	2 (<1%)	2 (<1%)	3 (<1%)	0	1 (<1%)	0	0
難聴 Deafness	1 (<1%)	5 (<1%)	0	1 (<1%)	0	0	0	0
聴力低下 Hypoacusis	0	3 (<1%)	3 (<1%)	1 (<1%)	0	0	0	0
前庭障害 Vestibular disorder	4 (<1%)	1 (<1%)	2 (<1%)	0	0	0	0	0
鼓膜穿孔 Tympanic membrane perforation	1 (<1%)	0	3 (<1%)	0	0	0	0	0
感音性難聴 Deafness neurosensory	0	1 (<1%)	1 (<1%)	0	0	0	0	0
片耳難聴 Deafness unilateral	1 (<1%)	1 (<1%)	0	0	0	0	0	0
耳管障害 Eustachian tube disorder	1 (<1%)	1 (<1%)	0	0	0	0	0	0
耳管機能障害 Eustachian tube dysfunction	0	1 (<1%)	0	1 (<1%)	0	0	0	0
聴覚障害 Hearing impaired	0	1 (<1%)	1 (<1%)	0	0	0	0	0

事象名: MedDRA Version 18.0/J Version 18.0
評価期間：治療期間
Source: HZC113782 CSR Table 3.012, Table 3.022
Population: Safety
hzc113782_table_ae.sas 1.765.992.240

表HZC113782-1 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	Placebo (N=4131)	FF 100 (N=4157)	VI 25 (N=4140)	FF/VI 100/25 (N=4140)	Placebo (N=4131)	FF 100 (N=4157)	VI 25 (N=4140)	FF/VI 100/25 (N=4140)
メニエール病 Meniere's disease	0	1 (<1%)	0	1 (<1%)	0	0	0	0
耳漏 Otorrhoea	1 (<1%)	0	1 (<1%)	0	0	0	0	0
前庭性運動失調 Vestibular ataxia	1 (<1%)	1 (<1%)	0	0	0	0	0	0
外耳道紅斑 Ear canal erythema	1 (<1%)	0	0	0	0	0	0	0
耳閉 Ear congestion	0	0	0	1 (<1%)	0	0	0	0
耳の障害 Ear disorder	0	0	1 (<1%)	0	0	0	0	0
外耳障害 External ear disorder	1 (<1%)	0	0	0	0	0	0	0
外耳の炎症 External ear inflammation	0	0	1 (<1%)	0	0	0	0	0
聴覚過敏 Hyperacusis	0	1 (<1%)	0	0	0	0	0	0
内耳障害 Inner ear disorder	0	0	1 (<1%)	0	0	0	0	0
中耳滲出液 Middle ear effusion	0	1 (<1%)	0	0	0	0	0	0
乗物酔い Motion sickness	0	0	1 (<1%)	0	0	0	0	0
聴器毒性 Ototoxicity	0	0	1 (<1%)	0	0	0	0	0

事象名: MedDRA Version 18.0/J Version 18.0
評価期間：治療期間
Source: HZC113782 CSR Table 3.012, Table 3.022
Population: Safety
hzc113782_table_ae.sas 1.765.992.240

表HZC113782-1 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	Placebo (N=4131)	FF 100 (N=4157)	VI 25 (N=4140)	FF/VI 100/25 (N=4140)	Placebo (N=4131)	FF 100 (N=4157)	VI 25 (N=4140)	FF/VI 100/25 (N=4140)
生殖系および乳房障害 Reproductive system and breast disorders	59 (1%)	75 (2%)	66 (2%)	66 (2%)	2 (<1%)	2 (<1%)	0	1 (<1%)
良性前立腺肥大症 Benign prostatic hyperplasia	29 (<1%)	35 (<1%)	33 (<1%)	34 (<1%)	1 (<1%)	0	0	0
前立腺炎 Prostatitis	8 (<1%)	11 (<1%)	11 (<1%)	9 (<1%)	0	0	0	0
勃起不全 Erectile dysfunction	1 (<1%)	7 (<1%)	5 (<1%)	2 (<1%)	0	1 (<1%)	0	0
女性化乳房 Gynaecomastia	2 (<1%)	4 (<1%)	3 (<1%)	2 (<1%)	1 (<1%)	1 (<1%)	0	1 (<1%)
前立腺腫大 Prostatomegaly	2 (<1%)	4 (<1%)	2 (<1%)	2 (<1%)	0	0	0	0
亀頭包皮炎 Balanoposthitis	2 (<1%)	1 (<1%)	0	4 (<1%)	0	0	0	0
乳房痛 Breast pain	0	2 (<1%)	3 (<1%)	1 (<1%)	0	0	0	0
萎縮性外陰腟炎 Atrophic vulvovaginitis	0	1 (<1%)	0	3 (<1%)	0	0	0	0
乳房腫瘤 Breast mass	3 (<1%)	0	0	1 (<1%)	0	0	0	0
不正子宮出血 Metrorrhagia	3 (<1%)	0	0	0	0	0	0	0
子宮ポリープ Uterine polyp	0	2 (<1%)	1 (<1%)	0	0	0	0	0
外陰腟そう痒症 Vulvovaginal pruritus	2 (<1%)	0	1 (<1%)	0	0	0	0	0

事象名: MedDRA Version 18.0/J Version 18.0
評価期間：治療期間
Source: HZC113782 CSR Table 3.012, Table 3.022
Population: Safety
hzc113782_table_ae.sas 1.765.992.240

表HZC113782-1 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	Placebo (N=4131)	FF 100 (N=4157)	VI 25 (N=4140)	FF/VI 100/25 (N=4140)	Placebo (N=4131)	FF 100 (N=4157)	VI 25 (N=4140)	FF/VI 100/25 (N=4140)
乳房腫脹 Breast swelling	0	2 (<1%)	0	0	0	0	0	0
子宮頚部障害 Cervix disorder	0	0	1 (<1%)	1 (<1%)	0	0	0	0
性器発疹 Genital rash	0	0	1 (<1%)	1 (<1%)	0	0	0	0
乳頭痛 Nipple pain	0	0	1 (<1%)	1 (<1%)	0	0	0	0
骨盤痛 Pelvic pain	0	1 (<1%)	0	1 (<1%)	0	0	0	0
精巣痛 Testicular pain	0	1 (<1%)	0	1 (<1%)	0	0	0	0
精巣腫脹 Testicular swelling	0	0	2 (<1%)	0	0	0	0	0
腟分泌物 Vaginal discharge	0	1 (<1%)	1 (<1%)	0	0	0	0	0
後天性包茎 Acquired phimosis	0	0	0	1 (<1%)	0	0	0	0
子宮付属器痛 Adnexa uteri pain	1 (<1%)	0	0	0	0	0	0	0
乳房嚢胞 Breast cyst	0	1 (<1%)	0	0	0	0	0	0
乳房不快感 Breast discomfort	0	1 (<1%)	0	0	0	0	0	0
乳房障害 Breast disorder	1 (<1%)	0	0	0	0	0	0	0

事象名: MedDRA Version 18.0/J Version 18.0
評価期間：治療期間
Source: HZC113782 CSR Table 3.012, Table 3.022
Population: Safety
hzc113782_table_ae.sas 1.765.992.240

表HZC113782-1 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	Placebo (N=4131)	FF 100 (N=4157)	VI 25 (N=4140)	FF/VI 100/25 (N=4140)	Placebo (N=4131)	FF 100 (N=4157)	VI 25 (N=4140)	FF/VI 100/25 (N=4140)
乳房腫大 Breast enlargement	1 (<1%)	0	0	0	0	0	0	0
乳房過形成 Breast hyperplasia	1 (<1%)	0	0	0	0	0	0	0
前立腺結石 Calculus prostatic	0	0	1 (<1%)	0	0	0	0	0
子宮頚管ポリープ Cervical polyp	0	1 (<1%)	0	0	0	0	0	0
膀胱瘤 Cystocele	0	0	0	1 (<1%)	0	0	0	0
性交困難 Dyspareunia	0	0	0	1 (<1%)	0	0	0	0
射精障害 Ejaculation disorder	0	0	1 (<1%)	0	0	0	0	0
子宮内膜障害 Endometrial disorder	0	0	0	1 (<1%)	0	0	0	0
子宮内膜増殖症 Endometrial hyperplasia	0	0	1 (<1%)	0	0	0	0	0
子宮内膜症 Endometriosis	0	0	1 (<1%)	0	0	0	0	0
卵管嚢胞 Fallopian tube cyst	1 (<1%)	0	0	0	0	0	0	0
生殖器痛 Genital pain	0	0	1 (<1%)	0	0	0	0	0
過長過多不規則月経 Menometrorrhagia	0	1 (<1%)	0	0	0	0	0	0

事象名: MedDRA Version 18.0/J Version 18.0
評価期間：治療期間
Source: HZC113782 CSR Table 3.012, Table 3.022
Population: Safety
hzc113782_table_ae.sas 1.765.992.240

表HZC113782-1 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	Placebo (N=4131)	FF 100 (N=4157)	VI 25 (N=4140)	FF/VI 100/25 (N=4140)	Placebo (N=4131)	FF 100 (N=4157)	VI 25 (N=4140)	FF/VI 100/25 (N=4140)
閉経期症状 Menopausal symptoms	0	1 (<1%)	0	0	0	0	0	0
乳頭の炎症 Nipple inflammation	0	0	0	1 (<1%)	0	0	0	0
卵巣嚢胞 Ovarian cyst	0	0	1 (<1%)	0	0	0	0	0
ペイロニー病 Peyronie's disease	1 (<1%)	0	0	0	0	0	0	0
閉経後出血 Postmenopausal haemorrhage	0	0	0	1 (<1%)	0	0	0	0
前立腺嚢胞 Prostatic cyst	0	0	0	1 (<1%)	0	0	0	0
前立腺線維症 Prostatic fibrosis	0	0	0	1 (<1%)	0	0	0	0
直腸瘤 Rectocele	0	0	1 (<1%)	0	0	0	0	0
陰嚢腫脹 Scrotal swelling	0	0	0	1 (<1%)	0	0	0	0
精巣嚢胞 Testicular cyst	0	1 (<1%)	0	0	0	0	0	0
精巣梗塞 Testicular infarction	1 (<1%)	0	0	0	0	0	0	0
子宮肥大 Uterine enlargement	1 (<1%)	0	0	0	0	0	0	0
子宮出血 Uterine haemorrhage	1 (<1%)	0	0	0	0	0	0	0

事象名: MedDRA Version 18.0/J Version 18.0
評価期間：治療期間
Source: HZC113782 CSR Table 3.012, Table 3.022
Population: Safety
hzc113782_table_ae.sas 1.765.992.240

表HZC113782-1 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	Placebo (N=4131)	FF 100 (N=4157)	VI 25 (N=4140)	FF/VI 100/25 (N=4140)	Placebo (N=4131)	FF 100 (N=4157)	VI 25 (N=4140)	FF/VI 100/25 (N=4140)
子宮脱 Uterine prolapse	0	1 (<1%)	0	0	0	0	0	0
腟嚢胞 Vaginal cyst	1 (<1%)	0	0	0	0	0	0	0
腟出血 Vaginal haemorrhage	0	0	0	1 (<1%)	0	0	0	0
外陰腟乾燥 Vulvovaginal dryness	0	0	1 (<1%)	0	0	0	0	0
血液およびリンパ系障害 Blood and lymphatic system disorders	61 (1%)	75 (2%)	63 (2%)	57 (1%)	0	1 (<1%)	1 (<1%)	2 (<1%)
貧血 Anaemia	33 (<1%)	35 (<1%)	27 (<1%)	35 (<1%)	0	0	1 (<1%)	1 (<1%)
鉄欠乏性貧血 Iron deficiency anaemia	4 (<1%)	5 (<1%)	7 (<1%)	4 (<1%)	0	0	0	0
白血球増加症 Leukocytosis	3 (<1%)	6 (<1%)	8 (<1%)	3 (<1%)	0	0	0	0
血小板減少症 Thrombocytopenia	6 (<1%)	5 (<1%)	4 (<1%)	1 (<1%)	0	1 (<1%)	0	0
リンパ節症 Lymphadenopathy	2 (<1%)	4 (<1%)	5 (<1%)	3 (<1%)	0	0	0	0
好中球減少症 Neutropenia	3 (<1%)	1 (<1%)	3 (<1%)	0	0	0	0	0
出血性貧血 Haemorrhagic anaemia	0	4 (<1%)	1 (<1%)	1 (<1%)	0	0	0	0
小球性貧血 Microcytic anaemia	2 (<1%)	1 (<1%)	2 (<1%)	1 (<1%)	0	0	0	0

事象名: MedDRA Version 18.0/J Version 18.0
評価期間：治療期間
Source: HZC113782 CSR Table 3.012, Table 3.022
Population: Safety
hzc113782_table_ae.sas 1.765.992.240

表HZC113782-1 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	Placebo (N=4131)	FF 100 (N=4157)	VI 25 (N=4140)	FF/VI 100/25 (N=4140)	Placebo (N=4131)	FF 100 (N=4157)	VI 25 (N=4140)	FF/VI 100/25 (N=4140)
正色素性正球性貧血 Normochromic normocytic anaemia	1 (<1%)	3 (<1%)	1 (<1%)	1 (<1%)	0	0	0	0
凝血異常 Coagulopathy	0	2 (<1%)	1 (<1%)	2 (<1%)	0	0	0	0
脾腫 Splenomegaly	3 (<1%)	2 (<1%)	0	0	0	0	0	0
血小板増加症 Thrombocytosis	2 (<1%)	1 (<1%)	1 (<1%)	0	0	0	0	0
肺門リンパ節腫脹 Hilar lymphadenopathy	2 (<1%)	1 (<1%)	0	0	0	0	0	0
白血球減少症 Leukopenia	1 (<1%)	1 (<1%)	1 (<1%)	0	0	0	0	0
リンパ節炎 Lymphadenitis	1 (<1%)	1 (<1%)	1 (<1%)	0	0	0	0	0
縦隔リンパ節腫脹 Lymphadenopathy mediastinal	1 (<1%)	0	1 (<1%)	1 (<1%)	0	0	0	0
大赤血球症 Macrocytosis	0	0	2 (<1%)	1 (<1%)	0	0	0	0
汎血球減少症 Pancytopenia	0	3 (<1%)	0	0	0	0	0	0
赤血球増加症 Polycythaemia	1 (<1%)	1 (<1%)	1 (<1%)	0	0	0	0	0
大球性貧血 Anaemia macrocytic	0	1 (<1%)	0	1 (<1%)	0	0	0	0
好酸球増加症 Eosinophilia	0	2 (<1%)	0	0	0	0	0	0

事象名: MedDRA Version 18.0/J Version 18.0
評価期間：治療期間
Source: HZC113782 CSR Table 3.012, Table 3.022
Population: Safety
hzc113782_table_ae.sas 1.765.992.240

表HZC113782-1 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	Placebo (N=4131)	FF 100 (N=4157)	VI 25 (N=4140)	FF/VI 100/25 (N=4140)	Placebo (N=4131)	FF 100 (N=4157)	VI 25 (N=4140)	FF/VI 100/25 (N=4140)
発熱性好中球減少症 Febrile neutropenia	0	0	1 (<1%)	1 (<1%)	0	0	0	0
脾機能亢進 Hypersplenism	0	1 (<1%)	1 (<1%)	0	0	0	0	0
腹部リンパ節腫脹 Abdominal lymphadenopathy	0	0	1 (<1%)	0	0	0	0	0
無顆粒球症 Agranulocytosis	0	1 (<1%)	0	0	0	0	0	0
巨赤芽球性貧血 Anaemia megaloblastic	0	1 (<1%)	0	0	0	0	0	0
慢性疾患の貧血 Anaemia of chronic disease	0	0	1 (<1%)	0	0	0	0	0
ビタミンＢ１２欠乏性貧血 Anaemia vitamin B12 deficiency	0	0	0	1 (<1%)	0	0	0	0
骨髄浮腫 Bone marrow oedema	1 (<1%)	0	0	0	0	0	0	0
溶血 Haemolysis	1 (<1%)	0	0	0	0	0	0	0
凝固亢進 Hypercoagulation	1 (<1%)	0	0	0	0	0	0	0
低色素性貧血 Hypochromic anaemia	0	1 (<1%)	0	0	0	0	0	0
免疫性血小板減少性紫斑病 Immune thrombocytopenic purpura	0	0	0	1 (<1%)	0	0	0	0
内出血発生の増加傾向 Increased tendency to bruise	0	0	0	1 (<1%)	0	0	0	1 (<1%)

事象名: MedDRA Version 18.0/J Version 18.0
評価期間：治療期間
Source: HZC113782 CSR Table 3.012, Table 3.022
Population: Safety
hzc113782_table_ae.sas 1.765.992.240

表HZC113782-1 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	Placebo (N=4131)	FF 100 (N=4157)	VI 25 (N=4140)	FF/VI 100/25 (N=4140)	Placebo (N=4131)	FF 100 (N=4157)	VI 25 (N=4140)	FF/VI 100/25 (N=4140)
類白血病反応 Leukaemoid reaction	1 (<1%)	0	0	0	0	0	0	0
リンパ節痛 Lymph node pain	0	0	0	1 (<1%)	0	0	0	0
リンパ球増加症 Lymphocytosis	0	0	0	1 (<1%)	0	0	0	0
腎性貧血 Nephrogenic anaemia	1 (<1%)	0	0	0	0	0	0	0
脾臓石灰化 Splenic calcification	0	0	0	1 (<1%)	0	0	0	0
脾嚢胞 Splenic cyst	0	0	0	1 (<1%)	0	0	0	0
脾臓病変 Splenic lesion	0	0	0	1 (<1%)	0	0	0	0
脾静脈血栓症 Splenic vein thrombosis	0	0	1 (<1%)	0	0	0	0	0
特発性血腫 Spontaneous haematoma	1 (<1%)	0	0	0	0	0	0	0
白血球障害 White blood cell disorder	0	0	1 (<1%)	0	0	0	0	0
肝胆道系障害 Hepatobiliary disorders	74 (2%)	52 (1%)	45 (1%)	58 (1%)	0	0	0	0
胆石症 Cholelithiasis	28 (<1%)	12 (<1%)	11 (<1%)	24 (<1%)	0	0	0	0
脂肪肝 Hepatic steatosis	14 (<1%)	10 (<1%)	9 (<1%)	8 (<1%)	0	0	0	0

事象名: MedDRA Version 18.0/J Version 18.0
評価期間：治療期間
Source: HZC113782 CSR Table 3.012, Table 3.022
Population: Safety
hzc113782_table_ae.sas 1.765.992.240

表HZC113782-1 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	Placebo (N=4131)	FF 100 (N=4157)	VI 25 (N=4140)	FF/VI 100/25 (N=4140)	Placebo (N=4131)	FF 100 (N=4157)	VI 25 (N=4140)	FF/VI 100/25 (N=4140)
胆嚢炎 Cholecystitis	10 (<1%)	7 (<1%)	4 (<1%)	3 (<1%)	0	0	0	0
急性胆嚢炎 Cholecystitis acute	1 (<1%)	2 (<1%)	5 (<1%)	3 (<1%)	0	0	0	0
肝腫大 Hepatomegaly	3 (<1%)	2 (<1%)	3 (<1%)	2 (<1%)	0	0	0	0
胆道仙痛 Biliary colic	3 (<1%)	4 (<1%)	2 (<1%)	0	0	0	0	0
慢性胆嚢炎 Cholecystitis chronic	2 (<1%)	1 (<1%)	4 (<1%)	2 (<1%)	0	0	0	0
肝嚢胞 Hepatic cyst	4 (<1%)	0	1 (<1%)	4 (<1%)	0	0	0	0
胆管結石 Bile duct stone	1 (<1%)	1 (<1%)	1 (<1%)	4 (<1%)	0	0	0	0
肝機能異常 Hepatic function abnormal	2 (<1%)	2 (<1%)	1 (<1%)	2 (<1%)	0	0	0	0
肝障害 Liver disorder	1 (<1%)	3 (<1%)	1 (<1%)	1 (<1%)	0	0	0	0
胆管狭窄 Bile duct stenosis	0	1 (<1%)	1 (<1%)	2 (<1%)	0	0	0	0
肝硬変 Hepatic cirrhosis	1 (<1%)	1 (<1%)	2 (<1%)	0	0	0	0	0
黄疸 Jaundice	2 (<1%)	2 (<1%)	0	0	0	0	0	0
アルコール性肝疾患 Alcoholic liver disease	0	1 (<1%)	0	2 (<1%)	0	0	0	0

事象名: MedDRA Version 18.0/J Version 18.0
評価期間：治療期間
Source: HZC113782 CSR Table 3.012, Table 3.022
Population: Safety
hzc113782_table_ae.sas 1.765.992.240

表HZC113782-1 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	Placebo (N=4131)	FF 100 (N=4157)	VI 25 (N=4140)	FF/VI 100/25 (N=4140)	Placebo (N=4131)	FF 100 (N=4157)	VI 25 (N=4140)	FF/VI 100/25 (N=4140)
胆道ジスキネジア Biliary dyskinesia	1 (<1%)	0	2 (<1%)	0	0	0	0	0
胆管炎 Cholangitis	1 (<1%)	0	1 (<1%)	1 (<1%)	0	0	0	0
慢性肝炎 Chronic hepatitis	1 (<1%)	0	1 (<1%)	1 (<1%)	0	0	0	0
肝臓痛 Hepatic pain	0	3 (<1%)	0	0	0	0	0	0
肝炎 Hepatitis	0	1 (<1%)	2 (<1%)	0	0	0	0	0
胆汁うっ滞性黄疸 Jaundice cholestatic	0	1 (<1%)	1 (<1%)	1 (<1%)	0	0	0	0
肝損傷 Liver injury	2 (<1%)	0	0	1 (<1%)	0	0	0	0
胆嚢障害 Gallbladder disorder	0	0	2 (<1%)	0	0	0	0	0
胆嚢ポリープ Gallbladder polyp	1 (<1%)	1 (<1%)	0	0	0	0	0	0
肝不全 Hepatic failure	0	0	1 (<1%)	1 (<1%)	0	0	0	0
肝腫瘤 Hepatic mass	0	1 (<1%)	1 (<1%)	0	0	0	0	0
高ビリルビン血症 Hyperbilirubinaemia	1 (<1%)	1 (<1%)	0	0	0	0	0	0
門脈圧亢進症 Portal hypertension	1 (<1%)	0	0	1 (<1%)	0	0	0	0

事象名: MedDRA Version 18.0/J Version 18.0
評価期間：治療期間
Source: HZC113782 CSR Table 3.012, Table 3.022
Population: Safety
hzc113782_table_ae.sas 1.765.992.240

表HZC113782-1 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	Placebo (N=4131)	FF 100 (N=4157)	VI 25 (N=4140)	FF/VI 100/25 (N=4140)	Placebo (N=4131)	FF 100 (N=4157)	VI 25 (N=4140)	FF/VI 100/25 (N=4140)
胆汁うっ滞 Cholestasis	0	1 (<1%)	0	0	0	0	0	0
薬物性肝障害 Drug-induced liver injury	0	0	0	1 (<1%)	0	0	0	0
アルコール性脂肪肝 Fatty liver alcoholic	0	1 (<1%)	0	0	0	0	0	0
胆嚢痛 Gallbladder pain	1 (<1%)	0	0	0	0	0	0	0
肝臓うっ血 Hepatic congestion	0	0	1 (<1%)	0	0	0	0	0
急性肝炎 Hepatitis acute	1 (<1%)	0	0	0	0	0	0	0
肝腎不全 Hepatorenal failure	0	0	0	1 (<1%)	0	0	0	0
肝腎症候群 Hepatorenal syndrome	0	0	1 (<1%)	0	0	0	0	0
肝脾腫大 Hepatosplenomegaly	1 (<1%)	0	0	0	0	0	0	0
非アルコール性脂肪性肝炎 Non-alcoholic steatohepatitis	0	0	1 (<1%)	0	0	0	0	0
肝周囲不快感 Perihepatic discomfort	0	1 (<1%)	0	0	0	0	0	0
胆嚢摘出術後症候群 Post cholecystectomy syndrome	1 (<1%)	0	0	0	0	0	0	0
脂肪性肝炎 Steatohepatitis	0	0	0	1 (<1%)	0	0	0	0

事象名: MedDRA Version 18.0/J Version 18.0
評価期間：治療期間
Source: HZC113782 CSR Table 3.012, Table 3.022
Population: Safety
hzc113782_table_ae.sas 1.765.992.240

表HZC113782-1 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	Placebo (N=4131)	FF 100 (N=4157)	VI 25 (N=4140)	FF/VI 100/25 (N=4140)	Placebo (N=4131)	FF 100 (N=4157)	VI 25 (N=4140)	FF/VI 100/25 (N=4140)
外科および内科処置 Surgical and medical procedures	33 (<1%)	44 (1%)	41 (<1%)	40 (<1%)	1 (<1%)	0	0	0
白内障手術 Cataract operation	7 (<1%)	13 (<1%)	13 (<1%)	10 (<1%)	0	0	0	0
抜歯 Tooth extraction	6 (<1%)	12 (<1%)	7 (<1%)	9 (<1%)	0	0	0	0
ポリープ切除 Polypectomy	2 (<1%)	1 (<1%)	1 (<1%)	1 (<1%)	0	0	0	0
鼠径部ヘルニア修復 Inguinal hernia repair	1 (<1%)	0	3 (<1%)	0	0	0	0	0
眼内レンズ挿入 Intraocular lens implant	1 (<1%)	1 (<1%)	1 (<1%)	1 (<1%)	0	0	0	0
肩回旋筋腱板修復 Rotator cuff repair	1 (<1%)	1 (<1%)	1 (<1%)	1 (<1%)	0	0	0	0
皮膚新生物切除 Skin neoplasm excision	1 (<1%)	0	0	3 (<1%)	0	0	0	0
胆嚢切除 Cholecystectomy	0	1 (<1%)	0	2 (<1%)	0	0	0	0
歯科インプラント埋込み Dental implantation	0	1 (<1%)	1 (<1%)	1 (<1%)	0	0	0	0
股関節形成 Hip arthroplasty	1 (<1%)	0	0	2 (<1%)	0	0	0	0
副鼻腔手術 Sinus operation	1 (<1%)	2 (<1%)	0	0	0	0	0	0
ステント装着 Stent placement	2 (<1%)	0	1 (<1%)	0	0	0	0	0

事象名: MedDRA Version 18.0/J Version 18.0
評価期間：治療期間
Source: HZC113782 CSR Table 3.012, Table 3.022
Population: Safety
hzc113782_table_ae.sas 1.765.992.240

表HZC113782-1 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	Placebo (N=4131)	FF 100 (N=4157)	VI 25 (N=4140)	FF/VI 100/25 (N=4140)	Placebo (N=4131)	FF 100 (N=4157)	VI 25 (N=4140)	FF/VI 100/25 (N=4140)
手根管除圧 Carpal tunnel decompression	1 (<1%)	0	1 (<1%)	0	0	0	0	0
指切断 Finger amputation	0	2 (<1%)	0	0	0	0	0	0
足部手術 Foot operation	1 (<1%)	0	1 (<1%)	0	1 (<1%)	0	0	0
椎間板手術 Intervertebral disc operation	0	1 (<1%)	1 (<1%)	0	0	0	0	0
膝関節形成 Knee arthroplasty	0	1 (<1%)	1 (<1%)	0	0	0	0	0
外科手術 Surgery	0	1 (<1%)	1 (<1%)	0	0	0	0	0
臍ヘルニア修復 Umbilical hernia repair	0	1 (<1%)	0	1 (<1%)	0	0	0	0
腹部ヘルニア修復 Abdominal hernia repair	0	0	0	1 (<1%)	0	0	0	0
血管形成 Angioplasty	0	0	0	1 (<1%)	0	0	0	0
ウイルス感染予防 Antiviral prophylaxis	0	0	1 (<1%)	0	0	0	0	0
虫垂切除 Appendicectomy	0	0	0	1 (<1%)	0	0	0	0
動脈ステント挿入 Arterial stent insertion	0	0	0	1 (<1%)	0	0	0	0
乳房手術 Breast operation	0	1 (<1%)	0	0	0	0	0	0

事象名: MedDRA Version 18.0/J Version 18.0
評価期間：治療期間
Source: HZC113782 CSR Table 3.012, Table 3.022
Population: Safety
hzc113782_table_ae.sas 1.765.992.240

表HZC113782-1 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	Placebo (N=4131)	FF 100 (N=4157)	VI 25 (N=4140)	FF/VI 100/25 (N=4140)	Placebo (N=4131)	FF 100 (N=4157)	VI 25 (N=4140)	FF/VI 100/25 (N=4140)
バニオン手術 Bunion operation	1 (<1%)	0	0	0	0	0	0	0
癌手術 Cancer surgery	0	0	1 (<1%)	0	0	0	0	0
心臓ペースメーカーバッテリー交換 Cardiac pacemaker battery replacement	0	0	1 (<1%)	0	0	0	0	0
心臓ペースメーカー挿入 Cardiac pacemaker insertion	0	1 (<1%)	0	0	0	0	0	0
環状切除 Circumcision	0	0	0	1 (<1%)	0	0	0	0
冠動脈形成 Coronary angioplasty	0	0	1 (<1%)	0	0	0	0	0
嚢胞切除 Cyst removal	0	1 (<1%)	0	0	0	0	0	0
デンタルケア Dental care	1 (<1%)	0	0	0	0	0	0	0
歯科手術 Dental operation	0	0	0	1 (<1%)	0	0	0	0
歯内療法 Endodontic procedure	0	1 (<1%)	0	0	0	0	0	0
眼瞼手術 Eyelid operation	0	1 (<1%)	0	0	0	0	0	0
歯肉手術 Gingival operation	0	0	1 (<1%)	0	0	0	0	0
止血 Haemostasis	0	1 (<1%)	0	0	0	0	0	0

事象名: MedDRA Version 18.0/J Version 18.0
評価期間：治療期間
Source: HZC113782 CSR Table 3.012, Table 3.022
Population: Safety
hzc113782_table_ae.sas 1.765.992.240

表HZC113782-1 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	Placebo (N=4131)	FF 100 (N=4157)	VI 25 (N=4140)	FF/VI 100/25 (N=4140)	Placebo (N=4131)	FF 100 (N=4157)	VI 25 (N=4140)	FF/VI 100/25 (N=4140)
股関節手術 Hip surgery	0	0	0	1 (<1%)	0	0	0	0
インフルエンザ免疫 Influenza immunisation	0	1 (<1%)	0	0	0	0	0	0
関節注入 Joint injection	0	0	0	1 (<1%)	0	0	0	0
大腸ポリープ切除 Large intestinal polypectomy	0	0	0	1 (<1%)	0	0	0	0
病変部切除 Lesion excision	1 (<1%)	0	0	0	0	0	0	0
砕石 Lithotripsy	0	0	1 (<1%)	0	0	0	0	0
鼓膜切開 Myringotomy	1 (<1%)	0	0	0	0	0	0	0
鼻ポリープ切除 Nasal polypectomy	0	1 (<1%)	0	0	0	0	0	0
鼻中隔手術 Nasal septal operation	0	0	1 (<1%)	0	0	0	0	0
口腔手術 Oral surgery	0	0	0	1 (<1%)	0	0	0	0
骨切除 Ostectomy	1 (<1%)	0	0	0	0	0	0	0
乳頭腫切除 Papilloma excision	0	0	1 (<1%)	0	0	0	0	0
末梢血行再建 Peripheral revascularisation	1 (<1%)	0	0	0	0	0	0	0

事象名: MedDRA Version 18.0/J Version 18.0
評価期間：治療期間
Source: HZC113782 CSR Table 3.012, Table 3.022
Population: Safety
hzc113782_table_ae.sas 1.765.992.240

表HZC113782-1 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	Placebo (N=4131)	FF 100 (N=4157)	VI 25 (N=4140)	FF/VI 100/25 (N=4140)	Placebo (N=4131)	FF 100 (N=4157)	VI 25 (N=4140)	FF/VI 100/25 (N=4140)
予防 Prophylaxis	0	0	0	1 (<1%)	0	0	0	0
前立腺手術 Prostatic operation	0	0	0	1 (<1%)	0	0	0	0
皮膚病変切除 Skin lesion excision	1 (<1%)	0	0	0	0	0	0	0
腱手術 Tendon operation	0	1 (<1%)	0	0	0	0	0	0
胸部造瘻術 Thoracostomy	0	0	1 (<1%)	0	0	0	0	0
血栓症予防 Thrombosis prophylaxis	0	0	1 (<1%)	0	0	0	0	0
歯修復 Tooth repair	0	1 (<1%)	0	0	0	0	0	0
子宮頚管拡張および子宮内掻爬 Uterine dilation and curettage	1 (<1%)	0	0	0	0	0	0	0
硝子体切除 Vitrectomy	1 (<1%)	0	0	0	0	0	0	0
免疫系障害 Immune system disorders	36 (<1%)	30 (<1%)	37 (<1%)	41 (<1%)	2 (<1%)	3 (<1%)	6 (<1%)	0
過敏症 Hypersensitivity	14 (<1%)	8 (<1%)	14 (<1%)	8 (<1%)	0	0	4 (<1%)	0
季節性アレルギー Seasonal allergy	11 (<1%)	9 (<1%)	11 (<1%)	12 (<1%)	0	1 (<1%)	1 (<1%)	0
薬物過敏症 Drug hypersensitivity	3 (<1%)	5 (<1%)	8 (<1%)	9 (<1%)	1 (<1%)	1 (<1%)	1 (<1%)	0

事象名: MedDRA Version 18.0/J Version 18.0
評価期間：治療期間
Source: HZC113782 CSR Table 3.012, Table 3.022
Population: Safety
hzc113782_table_ae.sas 1.765.992.240

表HZC113782-1 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	Placebo (N=4131)	FF 100 (N=4157)	VI 25 (N=4140)	FF/VI 100/25 (N=4140)	Placebo (N=4131)	FF 100 (N=4157)	VI 25 (N=4140)	FF/VI 100/25 (N=4140)
複合アレルギー Multiple allergies	2 (<1%)	3 (<1%)	1 (<1%)	4 (<1%)	0	1 (<1%)	0	0
節足動物刺傷アレルギー Allergy to arthropod sting	1 (<1%)	0	0	4 (<1%)	0	0	0	0
食物アレルギー Food allergy	2 (<1%)	1 (<1%)	1 (<1%)	1 (<1%)	0	0	0	0
化学物質アレルギー Allergy to chemicals	1 (<1%)	2 (<1%)	1 (<1%)	0	0	0	0	0
アナフィラキシーショック Anaphylactic shock	0	2 (<1%)	0	1 (<1%)	0	0	0	0
家塵アレルギー House dust allergy	2 (<1%)	0	0	1 (<1%)	0	0	0	0
アレルギー性浮腫 Allergic oedema	1 (<1%)	1 (<1%)	0	0	1 (<1%)	0	0	0
節足動物咬傷アレルギー Allergy to arthropod bite	0	0	1 (<1%)	0	0	0	0	0
アナフィラキシー反応 Anaphylactic reaction	0	0	1 (<1%)	0	0	0	0	0
免疫抑制 Immunosuppression	0	1 (<1%)	0	0	0	0	0	0
食品添加物に対する反応 Reaction to food additive	0	0	0	1 (<1%)	0	0	0	0
サルコイドーシス Sarcoidosis	0	0	0	1 (<1%)	0	0	0	0
内分泌障害 Endocrine disorders	28 (<1%)	26 (<1%)	30 (<1%)	34 (<1%)	0	0	0	1 (<1%)

事象名: MedDRA Version 18.0/J Version 18.0
評価期間：治療期間
Source: HZC113782 CSR Table 3.012, Table 3.022
Population: Safety
hzc113782_table_ae.sas 1.765.992.240

表HZC113782-1 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	Placebo (N=4131)	FF 100 (N=4157)	VI 25 (N=4140)	FF/VI 100/25 (N=4140)	Placebo (N=4131)	FF 100 (N=4157)	VI 25 (N=4140)	FF/VI 100/25 (N=4140)
甲状腺機能低下症 Hypothyroidism	11 (<1%)	11 (<1%)	14 (<1%)	13 (<1%)	0	0	0	1 (<1%)
甲状腺腫 Goitre	8 (<1%)	4 (<1%)	7 (<1%)	4 (<1%)	0	0	0	0
甲状腺機能亢進症 Hyperthyroidism	2 (<1%)	4 (<1%)	5 (<1%)	10 (<1%)	0	0	0	0
自己免疫性甲状腺炎 Autoimmune thyroiditis	1 (<1%)	2 (<1%)	1 (<1%)	1 (<1%)	0	0	0	0
副腎障害 Adrenal disorder	1 (<1%)	2 (<1%)	0	0	0	0	0	0
甲状腺障害 Thyroid disorder	0	1 (<1%)	0	2 (<1%)	0	0	0	0
副腎機能亢進症 Hyperadrenalism	1 (<1%)	1 (<1%)	0	0	0	0	0	0
続発性副甲状腺機能亢進症 Hyperparathyroidism secondary	0	1 (<1%)	0	1 (<1%)	0	0	0	0
性腺機能低下 Hypogonadism	0	1 (<1%)	1 (<1%)	0	0	0	0	0
アジソン病 Addison's disease	0	0	0	1 (<1%)	0	0	0	0
副腎機能不全 Adrenal insufficiency	0	1 (<1%)	0	0	0	0	0	0
副腎腫瘤 Adrenal mass	1 (<1%)	0	0	0	0	0	0	0
アンドロゲン欠乏症 Androgen deficiency	1 (<1%)	0	0	0	0	0	0	0

事象名: MedDRA Version 18.0/J Version 18.0
評価期間：治療期間
Source: HZC113782 CSR Table 3.012, Table 3.022
Population: Safety
hzc113782_table_ae.sas 1.765.992.240

表HZC113782-1 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	Placebo (N=4131)	FF 100 (N=4157)	VI 25 (N=4140)	FF/VI 100/25 (N=4140)	Placebo (N=4131)	FF 100 (N=4157)	VI 25 (N=4140)	FF/VI 100/25 (N=4140)
バセドウ病 Basedow's disease	0	0	0	1 (<1%)	0	0	0	0
クッシング様症状 Cushingoid	0	1 (<1%)	0	0	0	0	0	0
尿崩症 Diabetes insipidus	1 (<1%)	0	0	0	0	0	0	0
副甲状腺機能亢進症 Hyperparathyroidism	0	1 (<1%)	0	0	0	0	0	0
原発性副甲状腺機能亢進症 Hyperparathyroidism primary	1 (<1%)	0	0	0	0	0	0	0
男性性腺機能低下 Hypogonadism male	0	0	1 (<1%)	0	0	0	0	0
エストロゲン欠乏症 Oestrogen deficiency	0	0	1 (<1%)	0	0	0	0	0
原発性アルドステロン症 Primary hyperaldosteronism	0	0	1 (<1%)	0	0	0	0	0
中毒性結節性甲状腺腫 Toxic nodular goitre	0	0	0	1 (<1%)	0	0	0	0
先天性、家族性および遺伝性障害 Congenital, familial and genetic disorders	8 (<1%)	3 (<1%)	8 (<1%)	10 (<1%)	0	0	0	0
陰嚢水瘤 Hydrocele	1 (<1%)	1 (<1%)	2 (<1%)	3 (<1%)	0	0	0	0
心房中隔欠損症 Atrial septal defect	1 (<1%)	0	1 (<1%)	0	0	0	0	0
副脾 Accessory spleen	0	1 (<1%)	0	0	0	0	0	0

事象名: MedDRA Version 18.0/J Version 18.0
評価期間：治療期間
Source: HZC113782 CSR Table 3.012, Table 3.022
Population: Safety
hzc113782_table_ae.sas 1.765.992.240

表HZC113782-1 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	Placebo (N=4131)	FF 100 (N=4157)	VI 25 (N=4140)	FF/VI 100/25 (N=4140)	Placebo (N=4131)	FF 100 (N=4157)	VI 25 (N=4140)	FF/VI 100/25 (N=4140)
副腎性器症候群 Adrenogenital syndrome	0	0	0	1 (<1%)	0	0	0	0
色覚異常 Colour blindness	0	0	0	1 (<1%)	0	0	0	0
先天性横隔膜ヘルニア Congenital diaphragmatic hernia	1 (<1%)	0	0	0	0	0	0	0
角膜ジストロフィー Corneal dystrophy	0	0	1 (<1%)	0	0	0	0	0
過長結腸 Dolichocolon	1 (<1%)	0	0	0	0	0	0	0
臍帯ヘルニア Exomphalos	0	0	1 (<1%)	0	0	0	0	0
先天性胆嚢異常 Gallbladder anomaly congenital	0	0	0	1 (<1%)	0	0	0	0
過誤腫 Hamartoma	0	0	0	1 (<1%)	0	0	0	0
先天性心臓疾患 Heart disease congenital	0	0	0	1 (<1%)	0	0	0	0
肥大型心筋症 Hypertrophic cardiomyopathy	0	0	1 (<1%)	0	0	0	0	0
頭蓋内脂肪腫 Intracranial lipoma	1 (<1%)	0	0	0	0	0	0	0
喉頭嚢胞 Laryngocele	0	0	0	1 (<1%)	0	0	0	0
左室流出路閉塞 Left ventricle outflow tract obstruction	0	0	1 (<1%)	0	0	0	0	0

事象名: MedDRA Version 18.0/J Version 18.0
評価期間：治療期間
Source: HZC113782 CSR Table 3.012, Table 3.022
Population: Safety
hzc113782_table_ae.sas 1.765.992.240

表HZC113782-1 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	Placebo (N=4131)	FF 100 (N=4157)	VI 25 (N=4140)	FF/VI 100/25 (N=4140)	Placebo (N=4131)	FF 100 (N=4157)	VI 25 (N=4140)	FF/VI 100/25 (N=4140)
歯原性嚢胞 Odontogenic cyst	1 (<1%)	0	0	0	0	0	0	0
包茎 Phimosis	0	0	1 (<1%)	0	0	0	0	0
多嚢胞性肝疾患 Polycystic liver disease	0	0	1 (<1%)	0	0	0	0	0
汗孔角化症 Porokeratosis	1 (<1%)	0	0	0	0	0	0	0
幽門狭窄 Pyloric stenosis	0	0	0	1 (<1%)	0	0	0	0
スタージ・ウェーバー症候群 Sturge-Weber syndrome	1 (<1%)	0	0	0	0	0	0	0
卵黄腸管遺残 Vitello-intestinal duct remnant	0	1 (<1%)	0	0	0	0	0	0
社会環境 Social circumstances	0	1 (<1%)	0	3 (<1%)	0	0	0	0
元タバコ使用者 Ex-tobacco user	0	0	0	2 (<1%)	0	0	0	0
運動不能 Immobile	0	0	0	1 (<1%)	0	0	0	0
身体的暴行 Physical assault	0	1 (<1%)	0	0	0	0	0	0

事象名: MedDRA Version 18.0/J Version 18.0
評価期間：治療期間
Source: HZC113782 CSR Table 3.012, Table 3.022
Population: Safety
hzc113782_table_ae.sas 1.765.992.240