B2C108562試験

B2C108562 試験

治験の標題：

中等度の慢性閉塞性肺疾患（COPD）患者を対象に、ディスカス™を用いて、GW642444H 100 μg および GW642444H 400 μg を 1 日 1 回朝に投与した時の安全性、忍容性、薬力学および薬物動態を、サルメテロール（SALM）50 μg の 1 日 2 回投与およびプラセボ投与と比較する多施設共同、無作為化、プラセボ対照、二重盲検、4 群並行群間比較の 2 週間試験

治験責任医師：

多施設共同試験

実施医療機関：

6 ヵ国 14 施設（欧州 10 施設、オーストラリア 2 施設およびニュージーランド 2 施設）が参加した。

公表文献：

本報告書の作成時点でなし

治験期間：

2006 年 11 月 3 日～2007 年 5 月 10 日

開発のフェーズ：

第Ⅱ相

目的：

本治験の主要目的は中等度の COPD 患者に GW642444H（ビランテロール α-フェニルケイ皮酸塩）の 2 用量（100 μg および 400 μg）を 1 日 1 回 2 週間投与した時の安全性および忍容性を SALM およびプラセボと比較検討することであった。

副次目的は中等度の COPD 患者に GW642444H 100 μg および GW642444H 400 μg または SALM 50 μg を投与した時の GW642444H の薬力学（PD）プロファイル（肺以外の作用を含む）、GW642444H、α-フェニルケイ皮酸（CCI2189－GW642444H の対イオン）、代謝物（GW630200 および GSK932009）および SALM の薬物動態（PK）プロファイルならびに曝露量－反応関係を検討することであった。

治験方法：

本治験は、GW642444H の 2 用量（100 μg および 400 μg）の 1 日 1 回投与を、実薬対照である SALM 50 μg の 1 日 2 回投与およびプラセボ投与と比較検討する多施設共同、無作為化、プラセボ対照、二重盲検、4 群並行群間比較試験であった。初回の治験薬投与 3～7 日前にスクリーニングを実施し（Visit 1）、被験者の組入れ基準を確認した。前観察期間終了時に

無作為割付けを行い、15 日間の二重盲検の治療期間を開始した。治療期間終了時に最終治験薬投与後 48 時間以内に後観察を実施した。後観察期間後に通常の治療に戻した。各被験者の全治験期間（スクリーニング～後観察期間）は 24 日間を超えない予定であった。

薬物動態方法：

血漿中の GW642444、その代謝物、対イオン CCI2189 および SALM 濃度を経時的に測定するために投与前、投与後 5 分、1 時間、2 時間および 4 時間に採血した。HPLC/MS/MS 法で検体中の GW642444、その代謝物、CCI2189 および SALM を測定した。ノンコンパートメント法で GW642444、その代謝物、CCI2189 および SALM の薬物動態を検討した。

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（Visit 1）に 40 歳以上の男性または妊娠する可能性のない（閉経後または避妊手術）女性患者
- 臨床的に COPD の既往がある患者
- スクリーニング時（Visit 1）に 10 pack-years を超える喫煙歴があるまたは現在喫煙している患者
- 気管支拡張剤投与後のスパイロメトリーで Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease（GOLD）の重症度分類ステージⅡに該当する患者。スクリーニング（Visit 1）前の 3 ヵ月以内またはスクリーニング時（Visit 1）に、サルブタモール投与後に測定した 1 秒量（FEV_1）/努力性肺活量（FVC）比が 0.70 以下かつ FEV_1 が予測値の 50%以上、80%未満の患者

＜除外基準＞

- 主要な診断名が喘息の患者（喘息の既往歴がある患者でもスクリーニング時の主要な診断名が COPD であれば組み入れ可）
- スクリーニング時（Visit 1）の Bazett 式で補正した平均 QT 間隔［QTc（B）］が 430 msec（男性）／450 msec（女性）を超えている患者、スクリーニング時の 3 回の QTc（B）のうち平均から 10%以上外れている測定値がある患者、平均 PR 間隔が 120～210 msec の範囲から外れている患者、または 12 誘導心電図から QT 測定が困難な患者
- スクリーニング時（Visit 1）の安静時 12 誘導心電図に異常を有する患者

治療および投与：

被験者を以下の投与方法のいずれかに無作為に割り付け 15 日間投与した。

投与方法	内容	バッチ番号
1	GW642444H 100 µg を 1 日 1 回朝 プラセボを 1 日 1 回夜 いずれもディスカスで投与	GW642444H：061121734 （使用期限：2007 年 5 月 31 日） プラセボ：R230656 （使用期限：2007 年 5 月 31 日）
2	GW642444H 400 µg を 1 日 1 回朝 プラセボを 1 日 1 回夜 いずれもディスカスで投与	GW642444H：061121734 （使用期限：2007 年 5 月 31 日） プラセボ：R230656 （使用期限：2007 年 5 月 31 日）
3	SALM 50 µg を 1 日 2 回ディスカスで投与	R231253（使用期限：2007 年 5 月 31 日）
4	プラセボを 1 日 2 回ディスカスで投与	R230656（使用期限：2007 年 5 月 31 日）

投与 15 日目は治験薬を朝のみ投与

評価基準：

＜主要評価項目＞

- 治療期間前、15 日間の治療期間中および後観察期間に発現した有害事象の発現頻度（被験者の記録した患者日記および治験責任医師による臨床評価時の記録から確認）

＜副次評価項目＞

- 来院時に測定した安静時心拍数、収縮期血圧および拡張期血圧について以下の項目を評価した。
  - 投与 7 および 14 日目（治験薬投与前）の加重平均値のベースラインからの変化量
  - 投与 1、2、7、8、14 および 15 日目の投与 0～4 時間の加重平均値およびベースラインからの変化量
  - 投与 1、7 および 14 日目の投与 0～24 時間の加重平均値およびベースラインからの変化量
  - 投与 1、2、7、8、14 および 15 日目の投与 0～4 時間の収縮期血圧および心拍数の最大値およびベースラインからの変化量
  - 投与 1、2、7、8、14 および 15 日目の投与 0～4 時間の拡張期血圧の最小値およびベースラインからの変化量
  - 投与 1、7 および 14 日目の投与 0～24 時間の 1 時間ごとの最大心拍数
  - 投与 1、7 および 14 日目の投与 0～24 時間の 1 時間ごとの平均心拍数
- 12 誘導心電図の Fridericia 式で補正した QT 間隔［QTc（F）］および QTc（B）について以下の項目を評価した。
  - 投与 7 および 14 日目の治験薬投与前値のベースラインからの変化量
  - 投与 1、2、7、8、14 および 15 日目の投与 0～4 時間の加重平均値およびベースラインからの変化量
  - 投与 1、2、7、8、14 および 15 日目の投与 0～4 時間の最大値およびベースラインからの変化量
- ホルター心電図について以下を評価した。
  - スクリーニング時、投与 1、7 および 14 日目の投与 0～24 時間の 1 時間ごとの QTc（B）の最大値の平均値

- スクリーニング時、投与 1、7 および 14 日目の投与 0～24 時間の 1 時間ごとの QTc（F）の最大値の平均値
- スクリーニング時、投与 1、7 および 14 日目の投与 0～24 時間の心室性期外収縮の頻度
- スクリーニング時、投与 1、7 および 14 日目の投与 0～24 時間の上室性期外収縮の頻度
- スクリーニング時、投与 1、7 および 14 日目の投与 0～24 時間の期外収縮の頻度

- 血液学的および生化学的検査のパラメータについて、以下の項目を評価した。
  - 投与 7 および 14 日目のベースラインからの変化量
- FEV_1 について、以下の項目を評価した。
  - 投与 7 および 14 日目の投与前値のベースラインからの変化量
  - 投与 1、2、7、8、14 および 15 日目の投与 0～4 時間の加重平均値およびベースラインからの変化量
  - 投与 1、2、7、8、14 および 15 日目の投与 0～4 時間の最大値およびベースラインからの変化量
  - 投与 1、7 および 14 日目の投与 22～24 時間（FEV_1 トラフ値）の加重平均値
- 患者日記のデータについて以下の項目を評価した。
  - 前観察期間、投与 1、2 週目および後観察期間の朝の PEF の平均値
  - 前観察期間、投与 1、2 週目および後観察期間の夜の PEF の平均値
  - 前観察期間、投与 1、2 週目および後観察期間の 1 日あたりの救済薬（臭化イプラトロピウム）平均使用回数
  - 前観察期間、投与 1、2 週目および後観察期間の救済薬（臭化イプラトロピウム）未使用期間の割合（%）

＜その他の評価項目＞

薬物動態および薬力学の評価項目：

- グルコース（空腹時）およびカリウムについて、以下の薬力学的評価項目を検討した。
  - 投与 7 および 14 日目の投与前値のベースライン（Visit 2 の投与前）からの変化量
  - 投与 0～4 時間の加重平均値およびベースラインからの変化量
  - 投与 0～4 時間のグルコースの最大値およびベースラインからの変化量
  - 投与 0～4 時間のカリウムの最小値およびベースラインからの変化量
- GW642444H、α-フェニルケイ皮酸、代謝物（GW630200 および GSK932009）および SALM について以下の薬物動態を評価した。
  - 投与 1、7 および 14 日目の投与後 0 時間から 4 時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積（AUC_{0-4}）
  - 投与 1、7 および 14 日目の最初の最高血漿中濃度（C_{max}）
  - 投与 1、7 および 14 日目の C_{max} 到達時間（t_{max}）
  - C_{max} および AUC_{0-4} の蓄積率
- GW642444H について以下の薬物動態も評価した。

- 投与 1、7 および 14 日目の最終定量可能時点までの時間（t_{last}）
- 投与 1、7 および 14 日目の投与後 0 時間から 2 時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積（AUC_{0-2}）（GW642444H 100 μg のみ）および投与後 0 時間から t_{last} 時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積（$AUC_{0-tlast}$）
- AUC_{0-2} の蓄積率

統計手法：

＜被験者数と設定根拠＞

被験者を 4 つの投与群に均等に無作為に割り付けることとした。次相の臨床開発に必要な情報が得られる被験者数として、各投与群の被験者数を 20 例（計 80 例）とした。本治験の被験者数の根拠になる正式な検出力は算出しなかった。

本治験では、規定した用量の GW642444H を 20 例に投与し、特定の有害事象が発現しなければ、臨床現場における当該用量での当該有害事象の発現頻度は 95%の確率で 15%を超えないと考えた。同様に、本治験で GW642444H を 40 例に投与し、特定の有害事象が発現しなければ、臨床現場で GW642444H 100～400 μg の範囲で当該有害事象の発現頻度は 95%の確率で 7.5%を超えないと考えた。

＜解析対象集団＞

全被験者集団：治験に組み入れられ、何らかの治験の手順を実施し、被験者番号が付与されたすべての被験者で構成された集団

Safety Population（SP）：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 回受けたすべての被験者で構成された集団

PK Concentration Population：SP のうち、PK 検体が採取され、解析された被験者で構成された集団

PK Parameter Population：PK Concentration Population のうち、いずれかの PK パラメータが求められた集団

＜安全性、薬力学および薬物動態＞

本治験では正式な統計解析は計画していなかった。記録されたデータの要約に基づき GW642444H、SALM およびプラセボの安全性、忍容性および薬力学を推定することとしていた。しかしながら、COPD 患者を対象とした今後の GW642444 試験のために、追加の探索的統計解析として、投与 0～4 時間の心拍数およびグルコースの加重平均値および最大値、投与 0～4 時間のカリウムの加重平均値および最小値、ならびに FEV_1 の投与 22～24 時間の加重平均値の解析を実施した。共分散分析（ANCOVA）で各実薬投与とプラセボの差の推定値およびその 95%信頼区間（CI）を示した。p 値は示さなかった。これらの解析はデータベースの固定／盲検解除の前に規定した。

SP を対象に、すべての統計解析を実施した。主要な比較は各用量の GW642444H とプラセボの比較であった。副次的な比較は薬剤反応の基準を確立するための SALM とプラセボの比較および各用量の GW642444H と SALM の比較であった。

実薬を投与した被験者の 75%以上から各対象分析物が検出された場合には、投与 1、7 および 14 日目のデータを対数変換し、混合効果モデルで C_{max}、AUC_{0-2} および AUC_{0-4} を解析して蓄積率を求めた。

結果：

被験者の内訳：

68 例の被験者を無作為に割り付け、すべての被験者を SP とした。58 例の被験者が治験を完了した。被験者の内訳（SP）を表 1 に示す。中止例の割合は GW642444H 400 µg OD 群および SALM 50 µg BD 群で高かった。

表 1　被験者の内訳（SP）

被験者数	プラセボ群	GW642444H 100 OD 群	GW642444H 400 OD 群	SALM 50 BD 群	合計
治験を完了した被験者	16 (94)	15 (94)	13 (76)	14 (78)	58 (85)
治験を中止した被験者	1 (6)	1 (6)	4 (24)	4 (22)	10 (15)
中止理由					
有害事象	0	1 (6)	1 (6)	1 (6)	3 (4)
同意撤回	0	0	2 (12)	1 (6)	3 (4)
増悪	0	0	0	1 (6)	1 (1)
その他	1 (6)	0	1 (6)	1 (6)	3 (4)

n (%)
OD: 1 日 1 回、BD: 1 日 2 回
Source: B2C108562 CSR Table 1.06

解析対象集団：

本治験における各解析対象集団の内訳は、全被験者集団を 145 例、SP を 68 例、PK Concentration Population を 50 例および PK Parameter Population を 49 例とした。

人口統計学的特性：

人口統計学的特性を表 2 に示す。組み入れられた被験者の大半は男性（65%）、白人（97%）であり、すべての投与群における平均年齢は 63.4 歳であった。

表 2　人口統計学的特性（SP）

人口統計学的特性	プラセボ群 (N=17)	GW642444H 100 OD 群 (N=16)	GW642444H 400 OD 群 (N=17)	SALM 50 BD 群 (N=18)
性別、n (%)				
女性	4 (24)	6 (38)	5 (29)	9 (50)
男性	13 (76)	10 (63)	12 (71)	9 (50)
年齢 (歳)				
平均 (SD)	61.4 (8.8)	65.8 (9.1)	66.6 (9.2)	60.2 (7.4)
最小値	48	48	51	44
最大値	75	82	82	72
民族、n (%)				
ヒスパニック／ラテン系	0	0	0	0
非ヒスパニック／ラテン系	17 (100)	16 (100)	17 (100)	18 (100)
人種、n (%)				
アフリカ系アメリカ人／アフリカ系統	0	0	0	0
アメリカ先住民またはアラスカ先住民	0	0	0	0
アジア人	0	0	0	0
ハワイ先住民または他の太平洋諸島の先住民	1 (6)	1 (6)	0	0
白人	16 (94)	15 (94)	17 (100)	18 (100)

Source: B2C108562 CSR Table 1.09, Table 1.10

安全性の結果：

曝露期間

計画した治療期間は 15 日間であったが、来院日の変更により、各被験者の曝露期間は必ずしも 15 日間とはならなかった。39 例の被験者（57%）が、15 日間を超えて投与を受け、そのうち最大の曝露期間は、プラセボ群の 1 例における 18 日間であった。曝露期間はすべての投与群で同程度であった。

有害事象

治療期間および後観察期間の有害事象を表 3 に示す。

治療期間および後観察期間の有害事象の発現頻度は、GW642444H 400 µg OD 群でもっとも高く（41%）、GW642444H 100 µg OD 群および SALM 50 µg BD 群で同程度であり（31%および 33%）、プラセボ群ではもっとも低かった（24%）。

もっとも発現頻度の高かった有害事象は頭痛（軽度または中等度）であり、大半（12 事象／15 事象）は軽度であった。そのうち、プラセボ群の 1 例を除き、治験終了時までには回復した。

いずれかの投与群で 2 例以上報告された有害事象は、咽喉頭疼痛、浮動性めまい、胸部不快感および味覚異常であった。

治療期間および後観察期間に発現した治験薬と関連がある有害事象は、GW642444H 400 µg OD 群でもっとも発現頻度が高く（24%）、プラセボ群および GW642444H 100 µg OD 群で同程度であり（18%および 19%）、SALM 50 µg BD 群でもっとも低かった（11%）。いずれかの投与群で 2 例以上報告された治験薬と関連がある有害事象は味覚異常および咽喉頭

疼痛のみであり、味覚異常は GW642444H 400 μg OD 群で、咽喉頭疼痛は GW642444H 100 μg OD 群で報告された。

表 3　治療期間および後観察期間の有害事象（SP）

器官別大分類 基本語	プラセボ群 (N=17)	GW642444H 100 OD 群 (N=16)	GW642444H 400 OD 群 (N=17)	SALM 50 BD 群 (N=18)
有害事象発現例数 (%)	4 (24)	5 (31)	7 (41)	6 (33)
神経系障害	2 (12)	3 (19)	4 (24)	3 (17)
頭痛	2 (12)	2 (13)	4 (24)	3 (17)
浮動性めまい	0	1 (6)	1 (6)	2 (11)
味覚異常	0	0	2 (12)	0
緊張性頭痛	0	1 (6)	1 (6)	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	2 (12)	3 (19)	3 (18)	2 (11)
咳嗽	1 (6)	0	1 (6)	1 (6)
咽喉頭疼痛	0	2 (13)	0	1 (6)
咽喉乾燥	0	1 (6)	0	0
発声障害	0	0	1 (6)	0
喀血	1 (6)	0	0	0
鼻漏	0	0	1 (6)	0
くしゃみ	0	0	1 (6)	0
咽喉刺激感	0	0	1 (6)	0
喘鳴	0	1 (6)	0	0
胃腸障害	0	1 (6)	3 (18)	1 (6)
悪心	0	0	1 (6)	1 (6)
クローン病	0	0	1 (6)	0
口内乾燥	0	0	1 (6)	0
舌苔	0	1 (6)	0	0
全身障害および投与局所様態	2 (12)	0	1 (6)	1 (6)
胸部不快感	2 (12)	0	0	0
胸痛	1 (6)	0	0	1 (6)
適用部位発疹	1 (6)	0	0	0
適用部位反応	0	0	1 (6)	0
感染症および寄生虫症	1 (6)	2 (13)	1 (6)	0
鼻咽頭炎	0	1 (6)	1 (6)	0
インフルエンザ	0	1 (6)	0	0
口腔ヘルペス	1 (6)	0	0	0
心臓障害	0	1 (6)	1 (6)	1 (6)
期外収縮	0	1 (6)	0	0
洞停止	0	1 (6)	0	0
上室性期外収縮	0	0	1 (6)	0
心室性期外収縮	0	0	0	1 (6)
臨床検査	1 (6)	1 (6)	1 (6)	0
血中ブドウ糖減少	0	0	1 (6)	0
血圧低下	0	1 (6)	0	0
白血球数減少	1 (6)	0	0	0
傷害、中毒および処置合併症	0	0	2 (12)	0
挫傷	0	0	1 (6)	0
大腿骨頚部骨折	0	0	1 (6)	0
橈骨骨折	0	0	1 (6)	0

表 3　治療期間および後観察期間の有害事象（SP）（続き）

器官別大分類 基本語	プラセボ群 (N=17)	GW642444H 100 OD 群 (N=16)	GW642444H 400 OD 群 (N=17)	SALM 50 BD 群 (N=18)
皮膚および皮下組織障害	1 (6)	1 (6)	0	0
発疹	0	1 (6)	0	0
皮膚反応	1 (6)	0	0	0
眼障害	0	1 (6)	0	0
眼刺激	0	1 (6)	0	0
筋骨格系および結合組織障害	0	0	1 (6)	0
筋痙縮	0	0	1 (6)	0
精神障害	1 (6)	0	0	0
不眠症	1 (6)	0	0	0

MedDRA/J Ver. 10.0
Source: B2C108562 CSR Table 2.04

死亡

本治験では死亡例は報告されなかった。

重篤な有害事象

治療期間および後観察期間に発現した重篤な有害事象は GW642444H 400 µg OD 群で 1 例 2 件（大腿骨頚部骨折および橈骨骨折）、SALM 50 µg BD 群で 1 例 1 件（心室性期外収縮）であった。このうち心室性期外収縮は、治験責任医師により治験薬と関連があると判断された。いずれも重篤な有害事象のために治験を中止した。

治験中止または治験薬投与中止に至った有害事象

治療期間中および後観察期間中に治験中止または治験薬投与中止に至った有害事象は、実薬群で各 1 例にみられ、GW642444H 400 µg OD 群で 1 例 2 件（大腿骨頚部骨折および橈骨骨折）、SALM 50 µg BD 群で 1 例 1 件（心室性期外収縮）、GW642444H 100 µg OD 群で 1 例 2 件（期外収縮および洞停止）であった。心室性期外収縮、期外収縮および洞停止は、治験責任医師により治験薬と関連があると判断された。プラセボ群では治験中止または治験薬投与中止に至った有害事象はみられなかった。

その他の安全性評価

いずれの投与群でも血圧、12 誘導心電図、スパイロメトリーおよび臨床検査パラメータに臨床的に問題となる変動は認められなかった。

GW642444H 100 µg OD 群および GW642444H 400 µg OD 群において、投与 1、7 および 14 日目の投与 22～24 時間（FEV_1 トラフ値）の調整済加重平均値に、100 mL を超えるプラセボ群との差が認められた。

SALM 50 µg BD 群の 1 例に、投与 8 日目から肝機能パラメータに異常が認められた。免疫学的検査やウイルス検査など追加のモニタリング結果は陰性であったが、治験責任医師は介入性ウイルス疾患と診断した。本事象は処置なく回復し、被験者は治験を継続した。

ホルター心電図において、GW642444H 100 µg OD 群および GW642444H 400 µg OD 群で、プラセボ群および SALM 50 µg BD 群に比べて異所性上室期外収縮の発現頻度が増加した。この増加はスクリーニングを含めた全時点でみられたが、経時的な増加ではなかった。

投与 8 および 14 日目の GW642444H 400 µg OD 群では、プラセボ群に比べて、投与 0～4 時間の仰臥位心拍数の調整済加重平均値が 6 bpm を超えて増加した。また、投与 8 および 15 日目の GW642444H 400 µg OD 群の最大仰臥位心拍数も同様に増加した。

薬物動態：

GW642444H、CCI2189、GSK932009 および SALM の血漿中薬物動態パラメータの要約をそれぞれ表 4、表 5、表 6 および表 7 に示す。また、GW642444H、CCI2189 および GSK932009 の血漿中薬物動態パラメータの統計要約を表 8 に示す。

GW642444H は投与後に速やかに血漿中に吸収された。GW642444H 400 µg 1 日 1 回投与後の C_{max} は蓄積がみられたが、GW642444H 100 µg 1 日 1 回投与後の C_{max} はほとんど蓄積がみられなかった。GW642444H 400 µg 1 日 1 回投与後には対イオンである CCI2189 がわずかに蓄積する傾向がみられたが、GW642444H 100 µg 1 日 1 回投与後にはほとんど蓄積はみられなかった。GW642444H の薬理活性を示さない代謝物である GSK932009 は緩やかに血漿中に検出され、GW642444H 400 µg 1 日 1 回投与後の C_{max} はわずかに蓄積がみられた。

表 4　血漿中 GW642444H の薬物動態パラメータの要約

	GW642444H 100 OD 群 (N=16)[4]						GW642444H 400 OD 群 (N=16)[4]					
	投与 1 日目		投与 7 日目		投与 14 日目		投与 1 日目		投与 7 日目		投与 14 日目	
		n[4]		n[4]		n[4]		n[4]		n[4]		n[4]
AUC_{0-2} (pg·hr/mL)	151 (39.9)	6	164 (57.3)	8	166 (41.0)	10	NA	NA	NA	NA	NA	NA
AUC_{0-4} (pg·hr/mL)	278 (14.9)	4	412 (32.0)	4	301 (40.1)	9	700 (60.5)	14	946 (58.4)	11	773 (35.6)	11
$AUC_{0-tlast}$ (pg.hr/mL)	193 (51.4)	8	213 (86.5)	8	276 (49.0)	10	703 (60.2)	14	841 (63.5)	13	737 (40.1)	12
C_{max} (pg/mL)	78.9 (45.9)	16	82.6 (64.1)	14	92.1 (50.2)	14	226 (109)	16	427 (49.4)	13	309 (24.3)	12
C_{max} (pg/mL)[2]	78.9 (45.9)	16	82.6 (64.1)	14	85.5 (58.3)	15	226 (109)	16	427 (49.4)	13	258 (77.5)	13
C_{max} (pg/mL)[3]	78.9 (45.9)	16	82.6 (64.1)	14	50.1 (1781)	15	226 (109)	16	427 (49.4)	13	139 (6254)	13
t_{max} (hr)[1]	1.00 (0.08 －4.00)	16	1.00 (0.08 －4.00)	14	0.56 (0.08 －2.00)	14	1.00 (0.08 －1.08)	16	0.13 (0.08 －1.02)	13	0.53 (0.07 －2.02)	12
t_{last} (hr)[1]	2.00 (0.98 －4.00)	16	2.00 (1.00 －4.00)	13	4.00 (0.08 －4.12)	14	4.00 (0.08 －4.23)	16	4.00 (1.97 －4.17)	13	4.00 (2.00 －4.88)	12

NA: データなし

AUC および C_{max} の幾何平均 (CV%)

1. 中央値 (最小値－最大値)
2. 定量限界（LLQ）: 30 pg/mL
3. LLQ: 0.01 pg/mL
4. N は薬物動態パラメータ評価集団を示し、n は各来院時にデータを推定することができた被験者

Source: B2C108562 CSR Table 3.06, Table 3.11

表 5　CCI2189 の血漿中薬物動態パラメータの要約

	GW642444H 100 OD 群 (N=16)[4]						GW642444H 400 OD 群 (N=16)[4]					
	投与 1 日目		投与 7 日目		投与 14 日目		投与 1 日目		投与 7 日目		投与 14 日目	
		n[4]		n[4]		n[4]		n[4]		n[4]		n[4]
AUC_{0-4} (ng·hr/mL)	11.8 (34.1)	16	12.2 (33.8)	12	13.7 (34.4)	13	45.7 (25.4)	14	52.9 (41.1)	12	48.3 (36.7)	11
C_{max} (ng/mL)	4.69 (34.1)	16	4.58 (27.2)	14	5.12 (34.7)	14	15.7 (55.2)	15	21.3 (37.7)	13	18.3 (28.7)	12
C_{max} (ng/mL)[2]	4.69 (34.1)	16	4.58 (27.2)	14	4.59 (57.2)	15	13.2 (103)	16	21.3 (37.7)	13	14.6 (103)	13
C_{max} (ng/mL)[3]	4.69 (34.1)	16	4.58 (27.2)	14	3.38 (372)	15	9.88 (606)	16	21.3 (37.7)	13	10.3 (903)	13
t_{max} (hr)[1]	1.29 (0.93 －4.00)	16	1.01 (0.95 －4.00)	14	1.00 (0.08 －4.00)	14	1.00 (0.08 －4.00)	15	1.00 (0.10 －2.00)	13	1.00 (0.07 －4.00)	12

AUC および C_{max} の幾何平均 (CV%)

1. 中央値 (最小値－最大値)
2. LLQ: 1 ng/mL
3. LLQ: 0.01 ng/mL
4. N は薬物動態パラメータ評価集団を示し、n は各来院時にデータを推定することができた被験者

Source: B2C108562 CSR Table 3.07, Table 3.12

表 6　GSK932009 の血漿中薬物動態パラメータの要約

	GW642444H 100 OD 群 (N=16)[5]						GW642444H 400 OD 群 (N=16)[5]					
	投与 1 日目		投与 7 日目		投与 14 日目		投与 1 日目		投与 7 日目		投与 14 日目	
		n[5]		n[5]		n[5]		n[5]		n[5]		n[5]
AUC_{0-4} (pg·hr/mL)[1]	NA	NA	898 (－)	1	797 (－)	1	1223 (19.2)	5	1867 (58.0)	7	1528 (20.2)	5
C_{max} (pg/mL)[1]	NA	0	235 (17.8)	2	228 (19.3)	2	312 (37.0)	13	460 (69.2)	12	392 (37.5)	12
C_{max} (pg/mL)[1、3]	180 (0.00)	16	187 (11.0)	14	186 (9.83)	15	281 (40.4)	16	428 (72.9)	13	369 (42.6)	13
C_{max} (pg/mL)[1、4]	0.010 (0.00)	16	0.042 (79861)	14	0.038 (51125)	15	44.8 (631361)	16	202 (10081)	13	174 (7840)	13
t_{max} (hr)[2]	NA	0	2.50 (1.00 －4.00)	2	1.50 (1.00 －2.00)	2	2.05 (1.00 －4.23)	13	2.00 (1.00 －4.00)	12	2.00 (1.00 －4.00)	12

NA: データなし

1. AUC および C_{max} の幾何平均 (CV%)
2. 中央値 (最小値－最大値)
3. LLQ: 180 pg/mL
4. LLQ: 0.01 pg/mL
5. N は薬物動態パラメータ評価集団を示し、n は各来院時にデータを推定することができた被験者

Source: B2C108562 CSR Table 3.09, Table 3.14

表 7　SALM の血漿中薬物動態パラメータの要約

	N=17[4]					
	投与 1 日目		投与 7 日目		投与 14 日目	
		n[4]		n[4]		n[4]
AUC_{0-4} (pg·hr/mL)	225 (14.8)	4	227 (34.4)	8	179 (33.5)	6
C_{max} (pg/mL)	50.2 (45.7)	15	59.9 (49.7)	12	52.0 (29.1)	11
C_{max} (pg/mL)[2]	46.3 (49.6)	17	56.0 (54.7)	13	52.0 (29.1)	11
C_{max} (pg/mL)[3]	18.4 (5959)	17	30.7 (2029)	13	52.0 (29.1)	11
t_{max} (hr)[1]	1.00 (0.08－2.00)	15	1.00 (0.08－2.00)	12	1.00 (0.08－4.05)	11

1. 中央値（最小値－最大値）
2. LLQ: 25 pg/mL
3. LLQ: 0.01 pg/mL
4. N は薬物動態パラメータ評価集団を示し、n は各来院時にデータを推定することができた被験者

Source: B2C108562 CSR Table 3.10, Table 3.15

表 8　GW642444H、CCI2189 および GSK932009 の血漿中薬物動態パラメータの統計要約

薬物動態パラメータ		投与薬剤	最小二乗幾何平均値の比率 (90% CI)	
			投与 7 日目：1 日目	投与 14 日目：1 日目
GW642444H	C_{max}	GW642444H 100 µg	1.01 (0.78, 1.31)	1.14 (0.88, 1.47)
		GW642444H 400 µg	1.93 (1.48, 2.51)	1.47 (1.12, 1.94)
CCI2189	AUC_{0-4}	GW642444H 100 µg	1.06 (0.93, 1.20)	1.10 (0.98, 1.25)
		GW642444H 400 µg	1.19 (1.04, 1.37)	NA
	C_{max}	GW642444H 100 µg	1.01 (0.86, 1.18)	1.06 (0.90, 1.25)
		GW642444H 400 µg	1.32 (1.11, 1.57)	1.18 (0.99, 1.40)
GSK932009	C_{max}	GW642444H 400 µg	1.50 (1.26, 1.78)	1.34 (1.13, 1.60)

NA：被験者の 75%以上から GW642444H が検出されなかったので評価せず。
Source: B2C108562 CSR Table 3.16, Table 3.17, Table 3.19

薬力学：

SALM 50 µg BD 群、GW642444H 100 µg OD 群および GW642444H 400 µg OD 群におけるグルコース（空腹時）に臨床的に問題となる変動はなく、プラセボ群と同程度であった。

プラセボ群に比べ、SALM 50 µg BD 群においてカリウムの変動に差は認められなかった。GW642444H 100 µg OD 群および GW642444H 400 µg OD 群ではカリウムが減少したが、その減少に一貫性は認められなかった。

結論：

中等度 COPD 患者において、GW642444H 100 µg および GW642444H 400 µg の忍容性は良好であった。GW642444H 群では有害事象の発現頻度が用量相関的に増加した。死亡は報告されなかったが、死亡以外の重篤な有害事象は 3 件発現した。12 誘導心電図、バイタルサイン（血圧）、臨床検査、スパイロメトリーおよび PEF に臨床的な問題は認められなかった。GW642444H 100 µg OD 群および GW642444H 400 µg OD 群において、初回投与（投与 1 日目）後および反復投与（投与 7 および 14 日目）後の投与 22～24 時間（FEV_1 トラフ値）

の調整済加重平均値に、100 mL を超えるプラセボ群との差が認められた。投与 8 および 14 日目の GW642444H 400 µg OD 群で、プラセボ群に比べて加重平均心拍数に臨床的に問題になる増加（6 bpm 超）が認められた。GW642444H 100 µg OD 群および GW642444H 400 µg OD 群では SALM 50 µg BD 群およびプラセボ群に比べてホルター心電図で異所性上室期外収縮の発現頻度が高かった。しかしながら、スクリーニング時にも SALM 50 µg BD 群およびプラセボ群に比べて頻度が高く、明らかな経時的増加はみられなかった。

SALM 50 µg BD 群、GW642444H 100 µg OD 群および GW642444H 400 µg OD 群におけるグルコース（空腹時）に臨床的に問題となる変動はなく、プラセボ群と同程度であった。GW642444H 100 µg OD 群および GW642444H 400 µg OD 群ではプラセボ群に比べカリウムが減少したが、その減少に一貫性は認められなかった。数値にばらつきがみられたため、GW642444H がカリウムに及ぼす影響について、本治験からは結論できなかった。SALM 50 µg BD 群およびプラセボ群間に変動の差は認められなかった。

GW642444H は投与後に速やかに血漿中に吸収された。GW642444H 400 µg 1 日 1 回投与後の C_{max} は蓄積がみられたが、GW642444H 100 µg 1 日 1 回投与後の C_{max} はほとんど蓄積がみられなかった。GW642444H 400 µg 1 日 1 回投与後には対イオンである CCI2189 がわずかに蓄積する傾向がみられたが、GW642444H 100 µg 1 日 1 回投与後にはほとんど蓄積はみられなかった。GW642444H の薬理活性を示さない代謝物である GSK932009 は緩やかに血漿中に検出され、GW642444H 400 µg 1 日 1 回投与後の C_{max} はわずかに蓄積がみられた。

報告書の日付：

[redacted]年[redacted]月

HZA106827試験

HZA106827 試験

治験の標題：

青少年および成人の持続型喘息患者を対象として、フルチカゾンフランカルボン酸エステル（FF）／GW642444 吸入用散剤および FF 吸入用散剤単独を検討する、無作為化、二重盲検、プラセボ対照（救済薬あり）、並行群間比較、多施設共同試験

治験責任医師：

多施設共同試験

実施医療機関：

6 ヵ国 64 施設（ドイツの 9 施設、日本の 12 施設、ポーランドの 3 施設、ルーマニアの 8 施設、ウクライナの 12 施設および米国の 20 施設）で被験者を組み入れた。

公表文献：

本報告書の作成時点においてなし

治験期間：

2010 年 8 月 20 日から 2011 年 10 月 19 日

開発のフェーズ：

第Ⅲ相

目的：

本治験の主要目的は、12 歳以上の青少年および成人持続型気管支喘息患者を対象として、12 週間の治療期間に FF/GW642444（ビランテロール、以下 VI）吸入用散剤 100/25 μg および FF 吸入用散剤 100 μg をそれぞれ 1 日 1 回夜投与した時の有効性および安全性を比較することであった。

治験方法：

本治験は多施設共同、層別化、無作為化、二重盲検、プラセボ対照（救済薬あり）、並行群間試験であった。

本治験の来院スケジュールを図 1 に示す。

本治験は、スクリーニング、前観察期間（4 週間）、治療期間（12 週間）および後観察期間（2 週間）から構成され、治験期間は最長 18 週間であった。

スクリーニング時（Visit 1）にすべての選択基準を満たし、いずれの除外基準にも合致しない被験者を前観察期間（4 週間）に組み入れた。前観察期間の最終日（Visit 3）に適格であった被験者を、スクリーニング（Visit 1）での治療薬［吸入ステロイド薬（ICS）または ICS と長時間作用性 β_2 刺激薬（LABA）の併用］により層別化し、新規ドライパウダー吸入

器（NDPI）による以下の 3 つの投与群のいずれかに無作為に割り付けた。治験薬の吸入は 1 日 1 回夜に 84 日間（12 週間）にわたって実施した。

- FF/VI 吸入用散剤 100/25 μg（FF/VI 100/25 μg 群）
- FF 吸入用散剤 100 μg（FF 100 μg 群）
- プラセボ（プラセボ群）

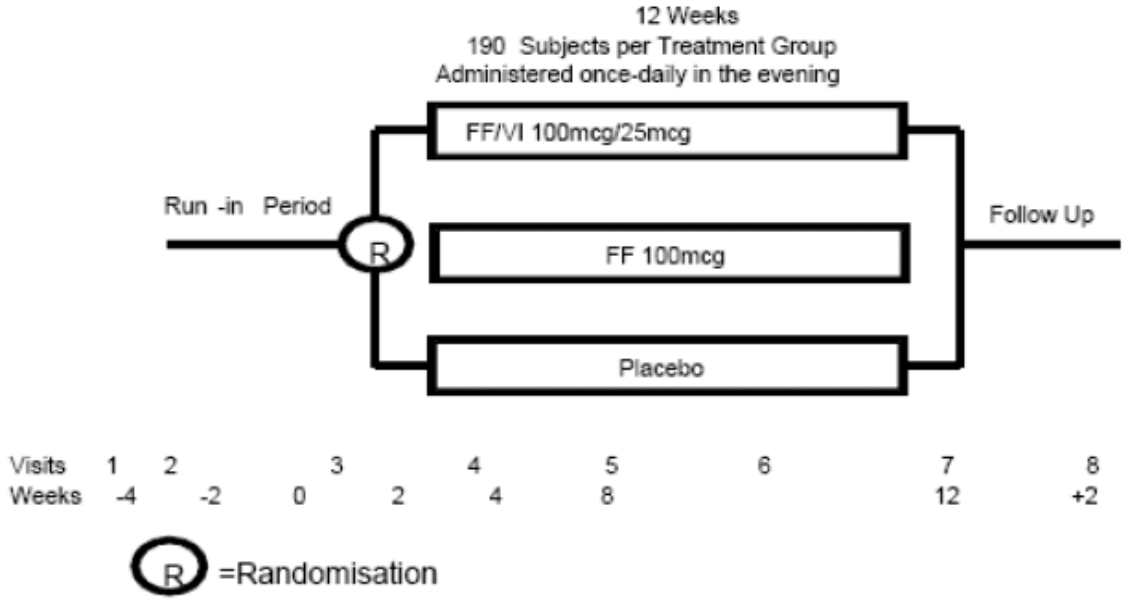


図 1　来院スケジュール

診断およびおもな選択／除外基準：

＜選択基準＞

- 12 歳以上（現地の規制がある国では 18 歳以上）の男女外来患者（女性は妊娠の可能性がないこと、または妊娠可能な場合は適切な避妊法を常に正しく使用すること）
- 米国衛生研究所（NIH）の診断基準に従って喘息と診断されてから 12 週間以上経過している患者
- 気管支拡張剤投与前の最高 1 秒量（FEV_1）が予測値の 40～90%の患者（予測値は米国健康栄養試験調査（NHANES）Ⅲに基づいて算出）
- スクリーニング時にサルブタモール吸入エアゾール剤を 2～4 回吸入後（またはサルブタモール溶液による同等のネブライザー投与後）、10～40 分以内の FEV_1 に 12%以上かつ 200 mL 以上の可逆性が認められる患者
- ICS または ICS/LABA をスクリーニングの 12 週間以上前から使用している患者で、かつスクリーニングの 4 週間以上前から低～中用量の ICS［フルチカゾンプロピオン酸エステル（FP）100～250 μg 1 日 2 回投与または同等の用量］を一定の用量で継続投与している患者、あるいはスクリーニングの 4 週間以上前から低用量の ICS/LABA 配合剤（FP/サルメテロール 100/50 μg 1 日 2 回投与、または同等の用量の他の ICS/LABA 配合

剤もしくは単剤の ICS および LABA を吸入併用）を一定の用量で継続投与している患者

＜除外基準＞

- 過去 10 年以内に生命を脅かす喘息の既往がある患者
- スクリーニング前の 4 週間以内の回復していない呼吸器感染により、喘息治療の管理を変更した患者、あるいはその呼吸器感染が喘息の状態または治験参加に影響があると治験責任医師が判断した患者
- 経口ステロイド薬を必要とする喘息増悪がスクリーニング前の 12 週間以内にみられた患者
- 喘息の追加治療を必要とする夜間入院または救急治療室搬送に至った喘息増悪がスクリーニング前の 6 ヵ月以内にみられた患者
- 呼吸器疾患を併発している患者、または臨床的に重要でコントロールされていない疾患を併発している患者
- スクリーニング時にカンジダ症が視認された患者

＜無作為割付け時の選択基準＞

- Visit 3 の夜の治験薬投与前の FEV_1 が予測値の 40～90%である患者
- 前観察期間の最後の連続した 7 日間のうち 4 日間以上で、喘息症状（日中または夜間喘息症状スコアが 1 以上）および／またはサルブタモール吸入エアゾール剤使用を eDiary に記録した患者
- 前観察期間の最後の連続した 7 日間のうち 4 日間以上で、前観察期間用の喘息管理薬の使用を記録した患者
- 前観察期間の最後の連続した 7 日間のうち 4 日間以上で、eDiary 報告を遵守した患者

＜無作為割付け時の除外基準＞

- スクリーニング時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、現疾患によるものではないと考えられた患者
- 喘息治療薬を変更した患者（スクリーニング時に提供されたサルブタモール吸入エアゾール剤を除く）
- 前観察期間中に、上気道、下気道、副鼻腔または中耳の細菌もしくはウイルス感染が培養により診断された、あるいは疑われたことにより、喘息治療の管理が変更された患者、もしくは喘息の状態または治験参加に影響があると治験責任医師が判断した患者
- Visit 2 および／または Visit 3 の 12 誘導心電図（ECG）で臨床的に問題のある異常がみられた患者
- 重度の喘息増悪が認められた患者［重度の喘息増悪とは、3 日間以上の全身性ステロイド薬（錠剤、懸濁剤または注射剤）の使用を必要とした喘息の増悪、あるいは入院または救急治療室搬送を必要とし、全身性ステロイド薬の使用を伴った喘息の増悪と定義］
- Visit 3 に口腔カンジダ症が視認された患者

- 吸入用散剤を正しく使用できない患者

治療および投与：

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	R460588, R464207
FF 吸入用散剤 100 µg	R468261
プラセボ	R436376, R435809

評価基準：

＜有効性＞

複合主要評価項目

- 84 日間の治療期間終了時の来院時における FEV_1 トラフ値（気管支拡張剤および治験薬の投与前の値）のベースラインからの平均変化量
- 84 日間の治療期間終了時に連続 FEV_1 測定を実施した一部の被験者集団より算出された、治験薬投与後 0～24 時間の連続 FEV_1 加重平均値（24 時間連続 FEV_1 測定は、治験薬投与前 5 分以内、治験薬投与後 5、15 および 30 分ならびに 1、2、3、4、5、12、16、20、23、24 時間に実施した）

検出力のある副次評価項目

- 12 週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のベースラインからの平均変化量

副次評価項目

- 12 週間の治療期間中における 24 時間無症状期間の割合のベースラインからの変化量
- 12 週間の治療期間終了時における Asthma Quality of Life Questionnaire +12（AQLQ +12）総スコアのベースラインからの変化量
- 12 週間の治療期間中に効果不十分により治験中止となった被験者数

その他の有効性評価項目

- 連続 FEV_1 測定を実施した一部の被験者集団を対象とした、84 日間の治療期間終了時の来院時における治験薬投与 12 時間後の FEV_1 値
- 投与 0 日目に連続 FEV_1 測定を実施した一部の被験者集団を対象とした、投与後 0～24 時間の連続 FEV_1 加重平均値
- 投与 0 日目および 84 日目に連続 FEV_1 測定を実施した一部の被験者集団より算出された、投与後 0～4 時間の連続 FEV_1 加重平均値
- 気管支拡張剤の効果発現までの時間［ベースライン（Visit 3 に実施した連続 FEV_1 測定の値）から FEV_1 が最初に 12.0%かつ 200 mL 以上増加するまでに要した時間］

- 12 週間の治療期間中における毎朝の PEF 平均値のベースラインからの平均変化量
- 12 週間の治療期間中における毎夜の PEF 平均値のベースラインからの平均変化量
- 12 週間の治療期間終了時における喘息コントロールテスト（ACT）のベースラインからの変化量
- 4 週間、8 週間および 12 週間の治療終了時における Global Assessment of Change
- 重度の喘息増悪およびその他の喘息関連の治療のための予定外の医療機関の利用
- 無作為割付け時、2 週間および 4 週間の治療終了時における吸入剤使用に関する評価
- 4 週間の治療終了時における吸入剤の使いやすさに関する質問

＜安全性＞

- 12 週間の治療期間中における有害事象の発現頻度
- 12 週間の治療期間中における重度の喘息増悪の発現頻度
- 早期中止時を含むすべての来院時において、口腔咽頭検査により検出された中咽頭カンジダ症の発現頻度
- スクリーニングおよび 12 週間の治療期間終了時の生化学検査
- 連続 FEV_1 測定を実施した一部の被験者集団（無作為化された被験者の 60%）を対象とした、投与 0 日目の投与前および初回投与と最終投与の 5～20 分後［VI の最高血漿中濃度到達時間（t_{max}）］の血清カリウムおよび血清中グルコース。被験者は採血前の少なくとも 4 時間は空腹状態でいることとし、以下の項目を評価した。
  - 投与 0 日目および 84 日目の血清カリウムのベースラインからの変化
  - 投与 0 日目および 84 日目の血清中グルコースのベースラインからの変化
- スクリーニングおよび 12 週／早期中止来院時の肝機能に関する安全性評価
- 前観察期間の最終日および 12 週間の治療期間終了時の 24 時間尿中コルチゾール排泄量評価
- すべての被験者において、来院時に投与前のバイタルサイン（脈拍数および血圧を含む）を評価し、以下の項目を評価した。
  - 投与 84 日目における収縮期血圧（SBP）のベースラインからの変化量
  - 投与 84 日目における拡張期血圧（DBP）のベースラインからの変化量
  - 投与 84 日目における脈拍数のベースラインからの変化量
- すべての被験者における投与 0 日目および 84 日目の投与前の 12 誘導 ECG
- 連続 FEV_1 測定を実施しなかった被験者（約 40%）については、投与 0 日目および 84 日目の治験薬投与後の t_{max}（VI 投与後 5～20 分後）に 12 誘導 ECG を実施し、Fridericia 式で補正した QT 間隔［QTc（F）］および Bazett 式で補正した QT 間隔［QTc（B）］の平均を評価した。
  - 投与 0 日目および投与 84 日目の t_{max} における QTc（B）および QTc（F）のベースライン（投与 0 日目の投与前値）からの変化量

＜薬物動態（PK）＞

- 投与 8 週目および 12 週目の採血検体の血漿中濃度－時間データの母集団薬物動態解析結果から、以下の PK パラメータを求めた。
  - 投与後 0 時間から 24 時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積（AUC_{0-24}）
  - みかけの全身クリアランス（CL/F）
  - みかけの分布容積（V/F）
  - 吸収速度定数（Ka）

＜薬力学（PD）＞

- FF および FF/VI の薬力学を比較・評価するために、複数の時点において絶食後の血液検体を採取し、血清カリウムおよび血清中グルコースを測定した。

統計手法：

＜被験者数と設定根拠＞

約 570 例の被験者を 1：1：1 の比（各群 190 例）で本治験に無作為に割り付けることとした。本治験の最初の 2 週間における中止率を 5%、全治療期間における中止率を 15%と仮定すると、FEV_1 トラフ値および 24 時間救済薬未使用期間の割合の解析に各群 180 例が、投与 12 週目の 24 時間連続 FEV_1 加重平均値の解析に各群 96 例が得られた。

複合主要評価項目および検出力のある副次評価項目において事前に規定された投与群の比較を実施するための本治験の全般的な検出力は 83%であった。

＜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、試験データベースに入力されたすべての被験者を全被験者集団とした。

Intent-to-Treat 集団（ITT）：投与群に無作為化割付けされ、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（尿中コルチゾール解析を除く）の主解析対象集団であった。

治験実施計画書に適合した集団（PP）：ITT のうち治験実施計画書からの重要な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。

FF PK：ITT のうち、PK 検体が採取され、FF について解析された被験者を FF PK とした。

VI PK：ITT のうち、PK 検体が採取され、VI について解析された被験者を VI PK とした。

異なる手順で治験を実施した No.171806 の治験責任医師が組み入れた被験者 25 例を除外した集団を対象に、複合主要評価項目および検出力のある副次評価項目の感度分析を実施した。また、No.171806 の治験責任医師が組み入れた被験者 25 例および治験依頼者が実施した監査により GCP に関する問題が判明した No.040688 の治験責任医師が組み入れた被験者 36

例を除外した集団を対象に、複合主要評価項目および検出力のある副次評価項目の感度分析を実施した。

感度分析の実施前に、ITT が主要評価集団であることを決定した。

＜有効性＞

主要な投与群比較は、複合主要評価項目（FEV_1 トラフ値のベースラインからの平均変化量および投与 12 週目の 24 時間連続 FEV_1 加重平均値）について、FF/VI 100/25 µg 群と FF 100 µg 群、FF/VI 100/25 µg 群とプラセボ群および FF 100 µg 群とプラセボ群を比較することであった。主解析は共分散分析（ANCOVA）を用いて実施した。多重性を調整するために、ステップダウン閉検定手順を用いた。

複合主要評価項目の主解析は、ベースライン FEV_1 値、地域、性別、年齢および投与群を共変量とした ANCOVA を用いて実施した。投与群間の差の推定値を、差の 95%信頼区間（CI）および p 値と共に示した。FEV_1 トラフ値の解析では、Last Observation Carried Forward（LOCF）法により欠測値を補完した。また、混合効果モデル法を用いた解析も実施した。本モデルを用いた解析では、欠測値は補完しなかった。

＜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た。

有害事象、重度の喘息増悪、臨床検査値、バイタルサインおよび 12 誘導 ECG について要約統計量を示した。尿中コルチゾール排泄量については、投与終了時および投与終了時とベースラインの比の要約統計量を示した。対数変換した 24 時間尿中コルチゾール排泄量を、投与群、ベースライン値、年齢、性別および地域を共変量とした ANCOVA モデルを用いて、投与群間で比較した。

結果：

被験者の内訳：

610 例の被験者を無作為に割り付けた。ITT は 609 例で、そのうち 515 例（85%）が治験を完了し、94 例（15%）が治験を中止した（表 2）。もっとも多い中止理由は効果不十分で、45 例（7%）でみられた（プラセボ群 16%、FF 100 µg 群 3%、FF/VI 100/25 µg 群 3%）。

表 2　被験者の内訳（ITT）

被験者の状態	プラセボ群 (N=203)	FF 100 群 (N=205)	FF/VI 100/25 群 (N=201)	計 (N=609)
治験を完了した被験者	151 (74)	185 (90)	179 (89)	515 (85)
治験中止	52 (26)	20 (10)	22 (11)	94 (15)
おもな中止理由				
有害事象	1 (<1)	0	2 (<1)	3 (<1)
効果不十分	32 (16)	6 (3)	7 (3)	45 (7)
理由なし	1 (<1)	0	0	1 (<1)
増悪	9 (4)	2 (<1)	1 (<1)	12 (2)
救済薬の過剰使用	5 (2)	0	0	5 (<1)
PEF 安定限界値を下回った	11 (5)	2 (<1)	5 (2)	18 (3)
FEV_1 安定限界値を下回った	8 (4)	2 (<1)	2 (<1)	12 (2)
喘息治療薬の追加を必要とする喘息増悪	10 (5)	0	1 (<1)	11 (2)
治験実施計画書からの逸脱	7 (3)	0	2 (<1)	9 (1)
理由なし	7 (3)	0	1 (<1)	8 (1)
妊娠	0	0	0	0
併用禁止薬の使用	0	0	1 (<1)	1 (<1)
追跡不能	0	1 (<1)	2 (<1)	3 (<1)
治験責任医師の判断	6 (3)	7 (3)	6 (3)	19 (3)
同意撤回	6 (3)	6 (3)	3 (1)	15 (2)

n (%)
Source: HZA106827 CSR Table 5.4

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

集団	プラセボ群 (N=203)	FF 100 群 (N=205)	FF/VI 100/25 群 (N=201)	計 (N=609)
全被験者	—	—	—	1110
無作為化された被験者	203	205	202	610
ITT	203 (100)	205 (100)	201 (>99)	609 (>99)
PP	181 (89)	184 (90)	181 (90)	546 (90)
UC	136 (67)	156 (76)	153 (76)	445 (73)
FF PK	—	187	185	372
VI PK	—	—	178	178

n (%)
被験者識別コード 7610 は無作為化されたが、治験薬の投与は受けなかった。
被験者識別コード 6073 は無作為化されなかったが、FF 100 μg の誤投与を受けた。
これらの被験者は ITT に含まれていない。
Source: HZA106827 CSR Table 5.1, Table 8.1, Table 8.4

人口統計学的および他の基準値の特性：

ITT における人口統計学的特性を表 4 に示す。

ITT では女性（58%）が男性（42%）よりやや多かった。平均年齢は 39.7 歳で、18 歳未満の被験者は合計 82 例（13%）であった。被験者の大多数は白人（84%）であり、非ヒスパニック／ラテン系（94%）であった。

ITT および PP の人口統計学的特性は同様であった。

表 4　人口統計学的特性（ITT）

人口統計学的特性	プラセボ群 (N=203)	FF 100 群 (N=205)	FF/VI 100/25 群 (N=201)	計 (N=609)
年齢 (歳)				
平均値 (SD)	38.1 (16.49)	40.4 (16.78)	40.7 (16.38)	39.7 (16.56)
最小値－最大値	12－72	12－84	12－82	12－84
年齢区分，n (%)				
18 歳未満	33 (16)	28 (14)	21 (10)	82 (13)
18～64 歳	160 (79)	161 (79)	169 (84)	490 (80)
65 歳以上	10 (5)	16 (8)	11 (5)	37 (6)
性別，n (%)				
女性	111 (55)	126 (61)	116 (58)	353 (58)
男性	92 (45)	79 (39)	85 (42)	256 (42)
民族，n (%)				
ヒスパニック／ラテン系	12 (6)	16 (8)	9 (4)	37 (6)
非ヒスパニック／ラテン系	191 (94)	189 (92)	192 (96)	572 (94)
人種，n (%)				
アフリカ系アメリカ人／アフリカ系統	14 (7)	16 (8)	13 (6)	43 (7)
アメリカ先住民またはアラスカ原住民	0	1 (<1)	0	1 (<1)
アジア人	19 (9)	16 (8)	16 (8)	51 (8)
中央／南アジア系統	0	0	0	0
日本人／東アジア系統／東南アジア系統	19 (9)	16 (8)	16 (8)	51 (8)
ハワイ先住民または他の太平洋諸島系	0	0	0	0
白人	169 (83)	171 (83)	172 (86)	512 (84)
アフリカ系アメリカ人／アフリカ系統およびアメリカ先住民またはアラスカ原住民	0	1 (<1)	0	1 (<1)
アフリカ系アメリカ人／アフリカ系統および白人	1 (<1)	0	0	1 (<1)
身長 (cm)				
平均値 (SD)	167.6 (8.97)	167.5 (9.45)	168.5 (9.07)	167.9 (9.16)
最小値－最大値	149－191	145－198	142－190	142－198
体重 (kg)				
平均値 (SD)	75.35 (18.575)	75.77 (17.888)	75.57 (17.400)	75.56 (17.933)
最小値－最大値	39.0－141.0	37.2－150.5	38.2－146.0	37.2－150.5

SD：標準偏差
Source: HZA106827 CSR Table 5.10, Table 5.13, Table 5.14

喘息の罹患期間はすべての投与群で同様であり（11.31～13.19 年）、92～95%の被験者で 1 年以上であった。

スクリーニングのサルブタモール投与前および投与後の平均 FEV_1 値およびベースラインのサルブタモール投与前の平均 FEV_1 値は、すべての投与群で同様であった。FEV_1 予測値に対する割合は、スクリーニングで 67.59%、ベースラインで 70.43%で、スクリーニングより

高かった。サルブタモールの可逆性はすべての投与群で同様であり、FEV_1 可逆性の平均は28.71%で、絶対量で 614.2 mL であった。

108 例（18%）の被験者で喘息以外の併発症がみられた。
もっとも多く報告された併発症は血管障害で、77 例（13%）の被験者で報告された。その他に多く報告された併発症は、代謝および栄養障害［53 例（9%）］、心臓障害［7 例（1%）］、眼障害［3 例（<1%）］であった。

ほとんどの被験者（>99%）で、治験薬投与開始前に喘息治療薬を使用していた。もっとも多く使用された喘息治療薬は、短時間作用性 β_2 刺激薬のサルブタモールであった（66～72%）。ICS 単独または ICS/LABA の併用も多く使用された。FP 単独またはサルメテロールキシナホ酸塩との併用はそれぞれ 47～53%および 24～27%の被験者で報告され、ブデソニド単独またはホルモテロールフマル酸塩との併用はそれぞれ 20～25%および 7～9%の被験者で報告された。

多くの被験者（59%）で治験前に ICS 単独療法が実施されていた。
前観察期間にもっとも多く使用された ICS は FP（55%）であり、平均 1 日用量は 334.3 μg であった。その他に多く使用された ICS は、ブデソニド（24%、平均 1 日用量 482.7 μg）およびベクロメタゾンプロピオン酸エステル（14%、平均 1 日用量 267.3 μg）であった。

有効性の結果：
＜複合主要評価項目＞
- 投与 12 週目の FEV_1 トラフ値

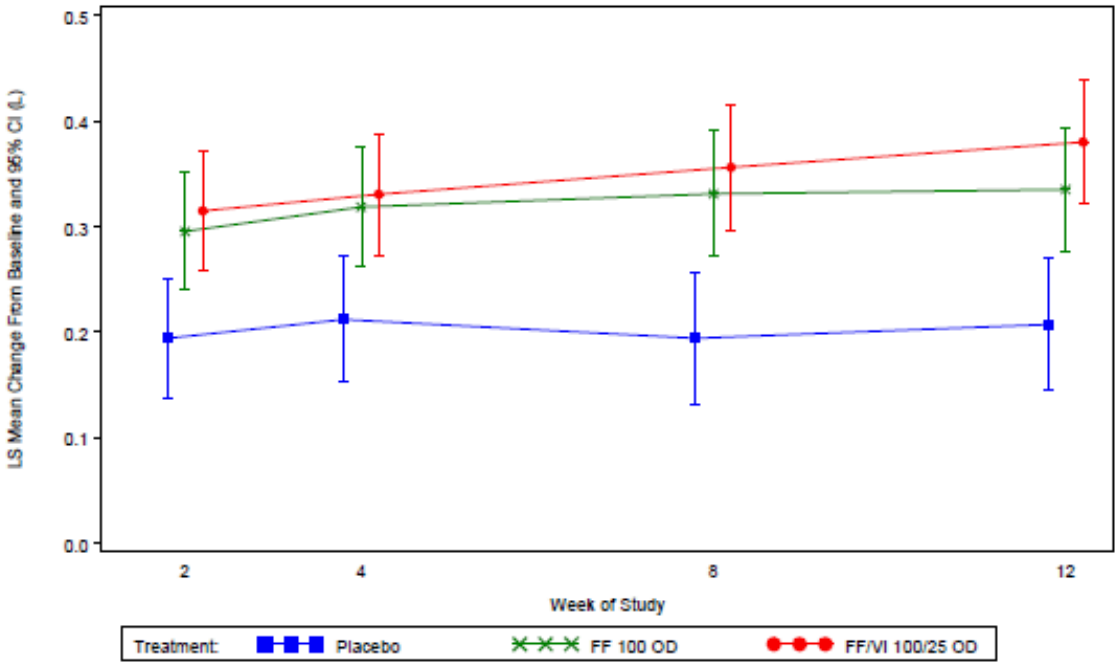
投与 12 週目の FEV_1 トラフ値の範囲は 2.576～2.698 L であった。投与 12 週目の FEV_1 トラフ値のベースラインからの変化量の最小二乗平均値は、FF/VI 100/25 μg 群ではプラセボ群より 172 mL 大きく、FF 100 μg 群ではプラセボ群より 136 mL 大きかった。これらの差は、いずれも統計学的に有意であった（FF/VI 100/25 μg 群 $p<0.001$、FF 100 μg 群 $p=0.002$）。FF/VI 100/25 μg 群と FF 100 μg 群の差は統計学的に有意でなかった（表 5）。

表 5　投与 12 週目における FEV1 トラフ値（L）の統計解析（LOCF データ、ITT）

	プラセボ群 (N=203)	FF 100 群 (N=205)	FF/VI 100/25 群 (N=201)
n	193	203	200
最小二乗平均値	2.525	2.661	2.697
変化量の最小二乗平均値 (SE)	0.196 (0.0310)	0.332 (0.0302)	0.368 (0.0304)
プラセボ群との比較			
プラセボ群との差	—	0.136	0.172
95% CI	—	(0.051, 0.222)	(0.087, 0.258)
p 値	—	0.002	<0.001
FF 100 群との比較			
FF 100 群との差	—	—	0.036
95% CI	—	—	(-0.048, 0.120)
p 値	—	—	0.405

SE：標準誤差
注：ベースライン値、地域、性別、年齢および投与群を共変量とした ANCOVA を用いて解析した。
Source: HZA106827 CSR Table 6.2

ベースライン値、地域、性別、年齢、投与群、来院、来院とベースラインの交互作用および来院と投与群の交互作用を調整した反復測定分散分析により FEV_1 トラフ値を解析した結果は主解析の結果と一致し、すべての時点で FF 100 µg 群とプラセボ群および FF/VI 100/25 µg 群とプラセボ群の比較において統計学的有意差が認められた（図 2）。しかし、FF/VI 100/25 µg 群と FF 100 µg 群の比較では 12 週間の治療期間中で統計学的有意差は認められなかった。



注：ベースライン値、地域、性別、年齢、投与群、来院、来院とベースラインの交互作用および来院と投与群の交互作用を調整した反復測定分散分析
Source: HZA106827 CSR Figure 6.3

図 2　FEV1 トラフ値（L）のベースラインからの変化量に関する反復測定分散分析（ITT）

No.171806 の治験責任医師が組み入れた被験者を除外した集団および No.171806 と 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いて、投与 12 週目の FEV_1 トラフ値を解析した結果は、いずれも ITT での解析結果と一致していた。

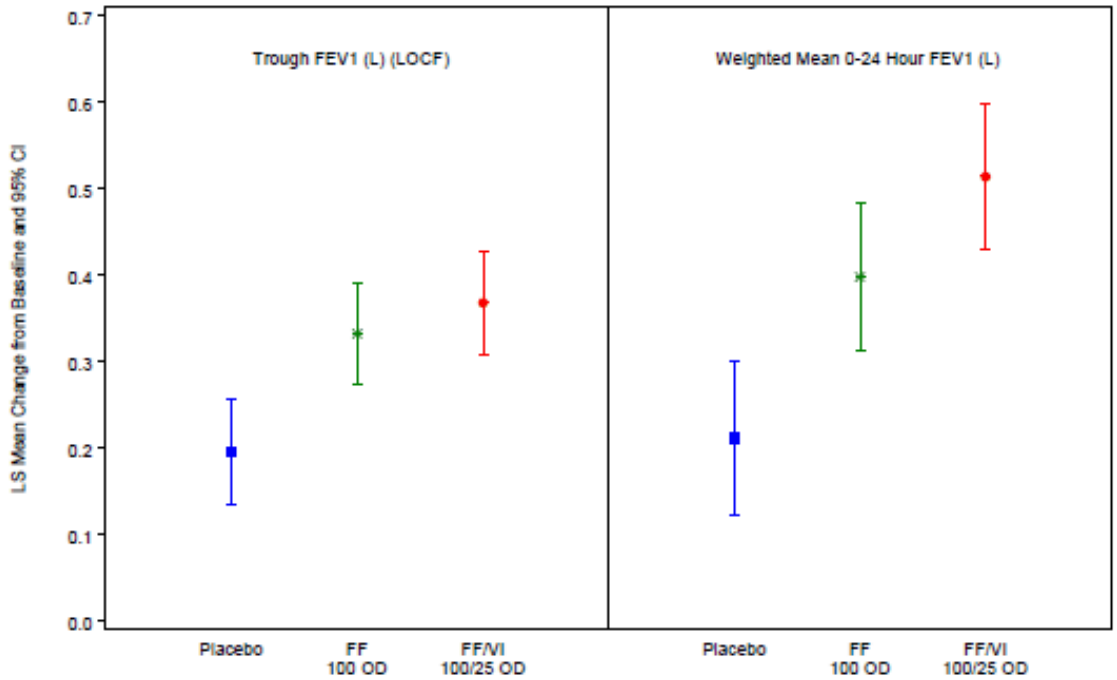
- 投与 12 週目の投与後 0～24 時間連続 FEV_1 加重平均値

投与 12 週目の投与後 0～24 時間連続 FEV_1 加重平均値の範囲は 2.599～2.861 L であった。投与 12 週目の投与後 0～24 時間連続 FEV_1 加重平均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 群ではプラセボ群より 302 mL 大きく、FF 100 µg 群ではプラセボ群より 186 mL 大きかった。これらの差はいずれも統計学的に有意であった（FF/VI 100/25 µg 群 p<0.001、FF 100 µg 群 p=0.003）。一方、FF/VI 100/25 µg 群と FF 100 µg 群の差は統計学的に有意でなかった（表 6、図 3）。

表 6　投与 12 週目の投与後 0～24 時間連続 FEV1 加重平均値（L）の統計解析（ITT）

	プラセボ群 (N=203)	FF 100 群 (N=205)	FF/VI 100/25 群 (N=201)
n	95	106	108
最小二乗平均値	2.542	2.728	2.843
変化量の最小二乗平均値 (SE)	0.212 (0.0456)	0.398 (0.0432)	0.513 (0.0430)
プラセボ群との比較			
プラセボ群との差	―	0.186	0.302
95% CI	―	(0.062, 0.310)	(0.178, 0.426)
p 値	―	0.003	<0.001
FF 100 群との比較			
FF 100 群との差	―	―	0.116
95% CI	―	―	(-0.005, 0.236)
p 値	―	―	0.060

注：ベースライン値、地域、性別、年齢および投与群を共変量とした ANCOVA を用いて解析した。
Source: HZA106827 CSR Table 6.9



注：ベースライン値、地域、性別、年齢および投与群を共変量とした ANCOVA を用いて解析した。
Source: HZA106827 CSR Figure 6.1

図 3　投与 12 週目の複合主要評価項目の調整済平均値（ITT）

No.171806 の治験責任医師が組み入れた被験者は、投与後 0～24 時間の連続 FEV_1 測定を実施する対象集団に含まれていなかったため、No.171806 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投与 12 週目の投与後 0～24 時間連続 FEV_1 加重平均値の解析結果は、ITT での解析結果と同一であった。

No.171806 と 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いて、投与後 0～24 時間連続 FEV_1 加重平均値を解析した結果は、FF/VI 100/25 µg 群とプラセボ群および FF 100 µg 群とプラセボ群の比較について、いずれも ITT での解析結果と一致していた。一方、両治験責任医師が組み入れた被験者を除外した集団において FF/VI 100/25 µg 群と FF 100 µg 群を比較した時の群間差は ITT の結果と同じ（116 mL）であったが、その差は統計学的に有意を示した（p=0.045）。

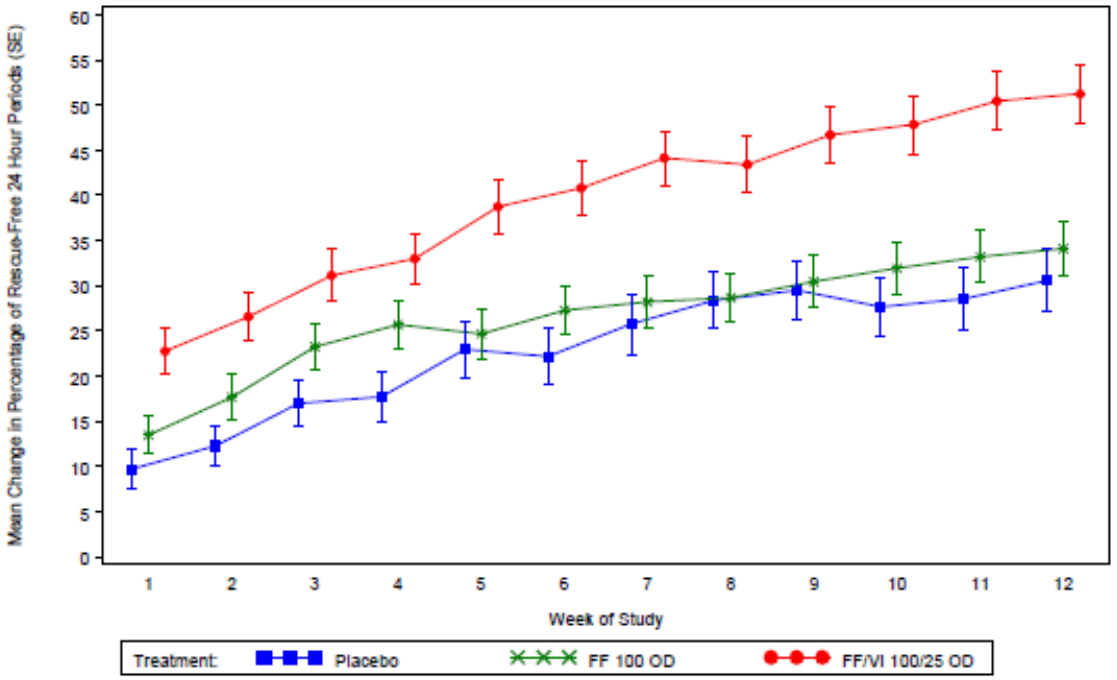
＜副次評価項目＞

- 24 時間救済薬未使用期間の割合

投与 1～12 週目の 24 時間救済薬未使用期間の割合のベースラインからの変化量を図 4 に示す。また、24 時間救済薬未使用期間の割合のベースラインからの変化量の解析結果を表 7 に示す。

24 時間救済薬未使用期間の割合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 群ではプラセボ群より 19.3%大きく（p<0.001）、FF 100 µg 群ではプラセボ群より 8.7%大きかった（p=0.007）。これらはそれぞれ週 1.3 日および週 0.6 日の差に相当した。ま

た、FF/VI 100/25 µg 群と FF 100 µg 群の差は 10.6%（95% CI：4.3, 16.8%、p<0.001）で、週 0.7 日の差に相当した。



Source: HZA106827 CSR Figure 6.7

図 4　投与 1～12 週目の 24 時間救済薬未使用期間の割合のベースラインからの変化量（ITT）

表 7　24 時間救済薬未使用期間の割合のベースラインからの変化量に関する統計解析（ITT）

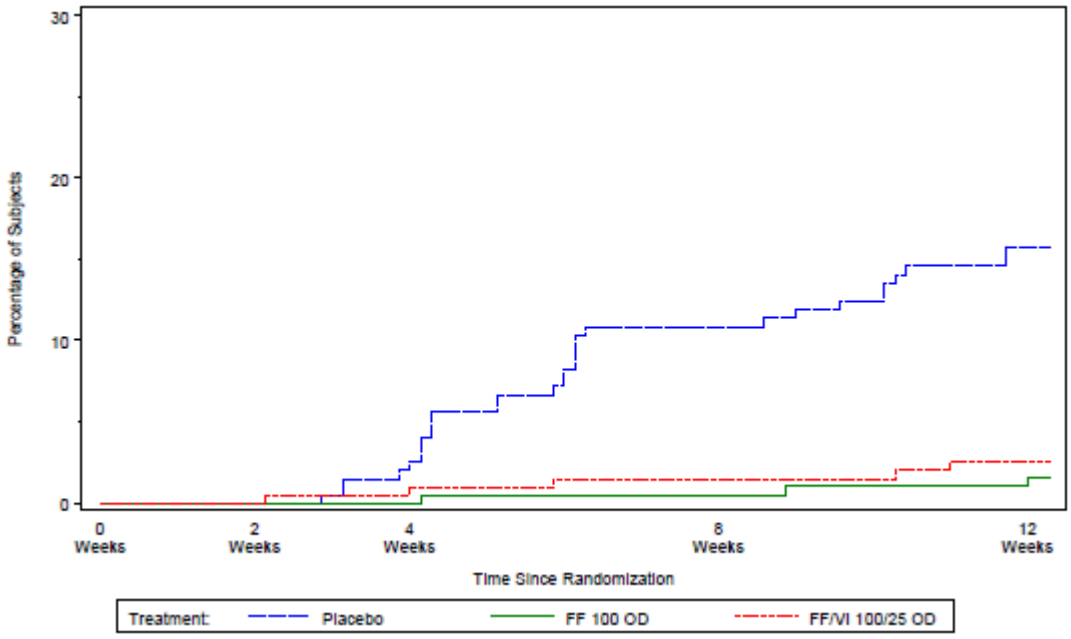
	プラセボ群 (N=203)	FF 100 群 (N=205)	FF/VI 100/25 群 (N=201)
投与 1～12 週目			
n	202	204	201
変化量の最小二乗平均値 (SE)	17.8 (2.26)	26.5 (2.25)	37.1 (2.26)
プラセボ群との比較			
プラセボ群との差	—	8.7	19.3
95% CI	—	(2.4, 15.0)	(13.0, 25.6)
p 値	—	0.007	<0.001
FF 100 群との比較			
FF 100 群との差	—	—	10.6
95% CI	—	—	(4.3, 16.8)
p 値	—	—	<0.001
1 週間あたりの救済薬未使用日数相当量			
ベースラインからの変化量の最小二乗平均値	1.2 / 7	1.9 / 7	2.6 / 7
プラセボ群との最小二乗平均値の差	—	0.6 / 7	1.3 / 7
FF 100 群との最小二乗平均値の差	—	—	0.7 / 7

注：ベースライン値、地域、性別、年齢および投与群を共変量とした ANCOVA を用いて解析した。
Source: HZA106827 CSR Table 6.15

No.171806 の治験責任医師が組み入れた被験者を除外した集団および No.171806 と 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いて、24 時間救済薬未使用期間の割合を解析した結果は、いずれも ITT での解析結果と一致していた。

- 治療期間中の効果不十分による中止

効果不十分による中止率は、プラセボ群（16%）に比べて、FF/VI 100/25 µg 群および FF 100 µg 群で低かった（いずれも 3%）（図 5）。



Source: HZA106827 CSR Figure 5.1

図 5　効果不十分による累積中止率（ITT）

- 24 時間無症状期間の割合

投与 1～12 週目の 24 時間無症状期間の割合のベースラインからの変化量の解析結果を表 8 に示す。

24 時間無症状期間の割合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 群ではプラセボ群より 18.0%大きく（p<0.001）、FF 100 µg 群ではプラセボ群より 5.8%大きかった（p=0.055）。これらはそれぞれ週 1.3 日および週 0.4 日の差に相当した。また、FF/VI 100/25 µg 群と FF 100 µg 群の差は 12.1%（95% CI：6.2, 18.1%、p<0.001）で、週 0.8 日の差に相当した。

表 8　24 時間無症状期間の割合のベースラインからの変化量に関する統計解析（ITT）

	プラセボ群 (N=203)	FF 100 群 (N=205)	FF/VI 100/25 群 (N=201)
投与 1～12 週目			
n	202	204	201
変化量の最小二乗平均値 (SE)	14.6 (2.15)	20.4 (2.13)	32.5 (2.14)
プラセボ群との比較			
プラセボ群との差	―	5.8	18.0
95% CI	―	(-0.1, 11.8)	(12.0, 23.9)
p 値	―	0.055	<0.001
FF 100 群との比較			
FF 100 群との差	―	―	12.1
95% CI	―	―	(6.2, 18.1)
p 値	―	―	<0.001
1 週間あたりの無症状日数相当量			
ベースラインからの変化量の最小二乗平均値	1.0 / 7	1.4 / 7	2.3 / 7
プラセボとの最小二乗平均値の差	―	0.4 / 7	1.3 / 7
FF 100 群との最小二乗平均値の差	―	―	0.8 / 7

注：ベースライン値、地域、性別、年齢および投与群を共変量とした ANCOVA を用いて解析した。
Source: HZA106827 CSR Table 6.20

- AQLQ +12 総スコアのベースラインからの変化量

ベースライン時の AQLQ +12 総スコアは全投与群で同様であった（範囲：4.69～4.78）。また、各カテゴリー（「行動制限」、「症状」、「情緒」および「環境刺激」）についても全投与群で同様であった。

AQLQ +12 総スコアのベースラインからの変化量の最小二乗平均値のプラセボ群に対する差は、FF/VI 100/25 μg 群で 0.30、FF 100 μg 群で 0.15 であった。また、FF/VI 100/25 μg 群と FF 100 μg 群の差は 0.15（95% CI：-0.01, 0.30）であった（表 9）。

表 9　AQLQ +12 総スコアのベースラインからの変化量に関する統計解析（ITT）

	プラセボ群 (N=203)	FF 100 群 (N=205)	FF/VI 100/25 群 (N=201)
投与 12 週目			
n	149	184	180
最小二乗平均値	5.37	5.51	5.66
変化量の最小二乗平均値 (SE)	0.61 (0.061)	0.76 (0.055)	0.91 (0.055)
プラセボ群との比較			
プラセボ群との差	―	0.15	0.30
95% CI	―	(-0.01, 0.31)	(0.13, 0.46)
p 値	―	0.073	<0.001
FF 100 群との比較			
FF 100 群との差	―	―	0.15
95% CI	―	―	(-0.01, 0.30)
p 値	―	―	0.059

Source: HZA106827 CSR Table 6.22

＜その他の評価項目＞

- 朝および夜の PEF のベースラインからの変化量

朝および夜の PEF のベースライン値はすべての群で同様であった。

FF/VI 100/25 µg 群の朝および夜の PEF のベースラインからの変化量の最小二乗平均値はプラセボ群よりそれぞれ 33.3 L/min および 28.2 L/min 大きかった。FF 100 µg 群の朝および夜の PEF のベースラインからの変化量の最小二乗平均値はプラセボ群よりそれぞれ 18.7 L/min および 15.9 L/min 大きかった。朝および夜の PEF の FF/VI 100/25 µg 群と FF 100 µg 群の群間差はそれぞれ 14.6 L/min（95% CI：7.9, 21.3、p<0.001）および 12.3 L/min（95% CI：5.8, 18.8、p<0.001）であった（表 10）。

表 10　朝および夜の PEF（L/min）のベースラインからの変化量に関する統計解析（ITT）

	プラセボ群 (N=203)	FF 100 群 (N=205)	FF/VI 100/25 群 (N=201)
朝の PEF（投与 1～12 週目）			
n	203	204	201
最小二乗平均値	360.7	379.4	394.0
変化量の最小二乗平均値 (SE)	-0.4 (2.42)	18.3 (2.41)	32.9 (2.42)
プラセボ群との比較			
プラセボ群との差	―	18.7	33.3
95% CI	―	(12.0, 25.4)	(26.5, 40.0)
p 値	―	<0.001	<0.001
FF 100 群との比較			
FF 100 群との差	―	―	14.6
95% CI	―	―	(7.9, 21.3)
p 値	―	―	<0.001
夜の PEF（投与 1～12 週目）			
n	202	204	201
最小二乗平均値	369.4	385.3	397.6
変化量の最小二乗平均値 (SE)	-1.8 (2.36)	14.1 (2.34)	26.4 (2.35)
プラセボ群との比較			
プラセボ群との差	―	15.9	28.2
95% CI	―	(9.4, 22.5)	(21.7, 34.8)
p 値	―	<0.001	<0.001
FF 100 群との比較			
FF 100 群との差	―	―	12.3
95% CI	―	―	(5.8, 18.8)
p 値	―	―	<0.001

注：ベースライン値、地域、性別、年齢および投与群を共変量とした ANCOVA を用いて解析した。
Source: HZA106827 CSR Table 6.32, Table 6.34

安全性の結果：

曝露状況

曝露期間の中央値は、すべての投与群で 84～85 日であった。曝露期間が 85 日以上の被験者の割合は、FF/VI 100/25 µg 群で 58%、FF 100 µg 群で 56%、プラセボ群で 44%であった。

有害事象

12 週間の治療期間中の有害事象の概略を表 11 に示す。

有害事象の発現頻度は 21～29%であった。治験薬の投与中止または治験中止に至った有害事象は少なかった（0～<1%）。重篤な有害事象は FF 100 µg 群の 1 例で 1 件報告された。治験薬と関連がある重篤な有害事象および死亡に至った有害事象の報告はなかった。

表 11　有害事象の概略（治療期間）（ITT）

	プラセボ群 (N=203)	FF 100 群 (N=205)	FF/VI 100/25 群 (N=201)
有害事象	43 (21)	52 (25)	59 (29)
治験薬と関連がある有害事象	3 (1)	9 (4)	14 (7)
治験薬の投与中止または治験中止に至った有害事象	1 (<1)	0	2 (<1)
重篤な有害事象	0	1 (<1)	0
治験薬と関連がある重篤な有害事象	0	0	0
死亡に至った有害事象	0	0	0
治験薬と関連がある死亡に至った有害事象	0	0	0

n (%)
Source: HZA106827 CSR Table 7.1

ITT において治療期間中にいずれかの投与群で 3%以上で発現した有害事象を表 12 に示す。また、すべての有害事象を表 HZA106827-1 に、治験薬と関連がある有害事象を表 HZA106827-2 に示す。

比較的よくみられた有害事象は鼻咽頭炎および頭痛で、その発現頻度はすべての投与群で同様であった。

表 12　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=203)	FF 100 群 (N=205)	FF/VI 100/25 群 (N=201)
有害事象発現例数 (%)	43 (21)	52 (25)	59 (29)
感染症および寄生虫症	22 (11)	31 (15)	34 (17)
鼻咽頭炎	15 (7)	14 (7)	20 (10)
神経系障害	9 (4)	11 (5)	11 (5)
頭痛	8 (4)	9 (4)	10 (5)

MedDRA/J Ver. 14.1
Source: HZA106827 CSR Table 7.2, Table 7.4

後観察期間の有害事象の発現頻度は低かった（<1～3%）。後観察期間に重篤な有害事象が 2 例で報告された（FF/VI 100/25 μg 群 1 例および FF 100 μg 群 1 例）。いずれも治験薬と関連はないと判断され、また死亡に至るものではなかった。

治験薬と関連がある有害事象の発現頻度はすべての投与群で全般的に低かった。FF/VI 100/25 μg 群（7%）および FF 100 μg 群（5%）ではプラセボ群（1%）と比べて高かった。

死亡

本治験では死亡例は報告されなかった。

重篤な有害事象

本治験中に重篤な有害事象が 4 例で報告された（治験薬投与前の重篤な有害事象 1 例、治療期間中の重篤な有害事象 1 例、後観察期間中の重篤な有害事象 2 例）。いずれも中止に至るものではなく、また治験薬と関連はないと判断された。

治験薬投与前の重篤な有害事象として膀胱炎が報告された（被験者識別コード 6879）。その後、本被験者は FF/VI 100/25 μg 群に割り付けられた。

治療期間中の重篤な有害事象として膵炎が報告された（被験者識別コード 6096、FF 100 μg 群）。本事象は重度で、投与開始 51 日後に発現した。

後観察期間中の重篤な有害事象として、虫垂炎（被験者識別コード 6454、FF 100 μg 群）および前立腺癌（被験者識別コード 6244、FF/VI 100/25 μg 群）が報告された。虫垂炎は重度で、投与開始 87 日後に発現した。前立腺癌は中等度で、投与開始 99 日後に発現した。

治験薬の投与中止または治験中止に至った有害事象

治験薬の投与中止または治験中止に至った有害事象は 3 例で報告された（FF/VI 100/25 μg 群 2 例、プラセボ群 1 例）。

被験者識別コード 7807（プラセボ群）は、浮動性めまい、呼吸困難、頭痛、非心臓性胸痛のために中止となった。いずれの事象も軽度で、治験薬と関連があると判断された。

被験者識別コード 7189（FF/VI 100/25 μg 群）は発疹のために中止となった。本事象は中等度で、治験薬と関連があると判断された。

被験者識別コード 6952（FF/VI 100/25 μg 群）は鼻咽頭炎のために中止となった。本事象は中等度で、治験薬と関連はないと判断された。

注目すべき有害事象

注目すべき有害事象の発現頻度はプラセボ群 5%、FF 100 μg 群 6%、FF/VI 100/25 μg 群 10%であった。もっともよくみら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（プラセボ群 1%、FF/VI 100/25 μg 群 6%、FF 100 μg 群 5%）。また、肺炎の報告はなく、胸部 X 線検査から肺炎に一致する所見が示された被験者はいなかった。

重度の喘息増悪

治療期間中の重度の喘息増悪は 14 例で認められた［プラセボ群 9 例（4%）、FF 100 μg 群 4 例（2%）、FF/VI 100/25 μg 群 1 例（<1%）］。重度の喘息増悪による中止例は 11 例（プラセボ群 8 例、FF/VI 100/25 μg 群 1 例、FF 100 μg 群 2 例）であった。喘息増悪により入院した被験者はいなかった。

口腔咽頭検査

治療期間中に口腔カンジダ症は 5 例で認められた［FF/VI 100/25 μg 群 3 例（1%）、FF 100 μg 群 2 例（<1%）］。

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。

24 時間尿中コルチゾール排泄量

UC において投与 12 週目の 24 時間尿中コルチゾール排泄量のプラセボ群に対する比率は、FF/VI 100/25 μg 群で 0.82（p＝0.032）、FF 100 μg 群で 0.86（p＝0.101）であったことから、

FF/VI 100/25 µg 群ではプラセボ群に比べてコルチゾール産生がわずかに減少していたことが示された。

バイタルサインおよび ECG

バイタルサインおよび ECG に臨床的に重要な変化は認められなかった。

妊娠

プラセボ群の 1 例（被験者識別コード 6553）において、治験薬投与終了後（時期不明）に妊娠が報告された。本被験者は治療期間を完了しており、治験中止としなかった。

薬物動態：

PK 結果については別途報告する。

結論：

- FF/VI 100/25 µg または FF 100 µg の 1 日 1 回投与により、プラセボとの比較において FEV_1 を指標とした肺機能の統計学的に有意な改善が示された。
- FF/VI 100/25 µg または FF 100 µg の投与により、24 時間無症状期間の割合、24 時間救済薬未使用期間の割合および PEF（朝および夜）がプラセボに比べて数値的に改善した。
- 複合主要評価項目の結果から、FF/VI 配合剤は FF 単剤と比べて、肺機能に対して統計学的に有意な VI の上乗せ効果があるとは結論付けることはできなかった。
- 一方、副次評価項目およびその他の評価項目の結果から、FF/VI 100/25 µg は FF 100 µg と比べて、24 時間救済薬未使用期間の割合、24 時間無症状期間の割合および PEF（朝および夜）に臨床的に重要な改善が認められ、これらの評価項目に対する VI の寄与が示唆された。
- 本治験において、FF/VI 100/25 µg または FF 100 µg を 1 日 1 回投与した時の忍容性は良好であった。FF/VI 100/25 µg ではプラセボと比べて尿中コルチゾール排泄量が統計学的に有意に減少したものの、この減少はわずかであり、臨床的に重要とはみなされなかった。

報告書の日付：

[redacted]年[redacted]月

表HZA106827-1 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=203)	FF 100群 (N=205)	FF/VI 100/25群 (N=201)
有害事象発現例数	43 (21%)	52 (25%)	59 (29%)
感染症および寄生虫症	22 (11%)	31 (15%)	34 (17%)
鼻咽頭炎	15 (7%)	14 (7%)	20 (10%)
上気道感染	0	4 (2%)	3 (1%)
口腔カンジダ症	0	2 (<1%)	4 (2%)
咽頭炎	2 (<1%)	1 (<1%)	2 (<1%)
気管支炎	3 (1%)	0	1 (<1%)
副鼻腔炎	2 (<1%)	1 (<1%)	1 (<1%)
中咽頭カンジダ症	0	2 (<1%)	1 (<1%)
ウイルス感染	0	2 (<1%)	1 (<1%)
胃腸炎	0	2 (<1%)	0
喉頭炎	1 (<1%)	1 (<1%)	0
歯髄炎	0	1 (<1%)	1 (<1%)
急性副鼻腔炎	1 (<1%)	0	0
耳感染	0	0	1 (<1%)
ウイルス性胃腸炎	1 (<1%)	0	0
咬傷感染	0	0	1 (<1%)
ウイルス性喉頭炎	0	1 (<1%)	0
レンサ球菌性咽頭炎	1 (<1%)	0	0
鼻炎	0	0	1 (<1%)
細菌性扁桃炎	0	1 (<1%)	0

n (%)
事象名: MedDRA/J Ver.14.1
評価期間：治療期間
Source: HZA106827 CSR Table 7.2
Population: Intent-to-Treat

[redacted]

表HZA106827-1 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=203)	FF 100群 (N=205)	FF/VI 100/25群 (N=201)
尿路感染	0	0	1 (<1%)
膣感染	0	1 (<1%)	0
ウイルス性咽頭炎	0	1 (<1%)	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	12 (6%)	10 (5%)	12 (6%)
口腔咽頭痛	3 (1%)	4 (2%)	4 (2%)
発声障害	0	3 (1%)	5 (2%)
呼吸困難	4 (2%)	0	0
咳嗽	2 (<1%)	1 (<1%)	0
鼻出血	0	0	3 (1%)
アレルギー性鼻炎	2 (<1%)	0	1 (<1%)
鼻閉	0	2 (<1%)	0
咽頭の炎症	1 (<1%)	1 (<1%)	0
気管支痙攣	1 (<1%)	0	0
湿性咳嗽	1 (<1%)	0	0
季節性鼻炎	0	1 (<1%)	0
鼻漏	1 (<1%)	0	0
神経系障害	9 (4%)	11 (5%)	11 (5%)
頭痛	8 (4%)	9 (4%)	10 (5%)
浮動性めまい	1 (<1%)	0	1 (<1%)
失神寸前の状態	0	1 (<1%)	0
鎮静	1 (<1%)	0	0

n (%)
事象名: MedDRA/J Ver.14.1
評価期間：治療期間
Source: HZA106827 CSR Table 7.2
Population: Intent-to-Treat

[redacted]

表HZA106827-1 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=203)	FF 100群 (N=205)	FF/VI 100/25群 (N=201)
副鼻腔炎に伴う頭痛	0	1 (<1%)	0
振戦	0	0	1 (<1%)
胃腸障害	6 (3%)	13 (6%)	5 (2%)
消化不良	2 (<1%)	3 (1%)	0
歯痛	0	3 (1%)	1 (<1%)
上腹部痛	1 (<1%)	2 (<1%)	0
悪心	0	2 (<1%)	1 (<1%)
齲歯	1 (<1%)	1 (<1%)	0
下痢	1 (<1%)	1 (<1%)	0
嘔吐	0	2 (<1%)	0
腹部不快感	1 (<1%)	0	0
便秘	0	1 (<1%)	0
胃炎	0	0	1 (<1%)
胃食道逆流性疾患	0	0	1 (<1%)
吸収不良	0	0	1 (<1%)
膵炎	0	1 (<1%)	0
歯周炎	0	0	1 (<1%)
口内炎	0	0	1 (<1%)
筋骨格系および結合組織障害	2 (<1%)	6 (3%)	6 (3%)
背部痛	0	5 (2%)	1 (<1%)
四肢痛	1 (<1%)	1 (<1%)	2 (<1%)

n (%)
事象名: MedDRA/J Ver.14.1
評価期間：治療期間
Source: HZA106827 CSR Table 7.2
Population: Intent-to-Treat

表HZA106827-1 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=203)	FF 100群 (N=205)	FF/VI 100/25群 (N=201)
筋骨格痛	1 (<1%)	0	1 (<1%)
関節痛	0	0	1 (<1%)
筋痙縮	1 (<1%)	0	0
腱炎	0	0	1 (<1%)
一般・全身障害および投与部位の状態	3 (1%)	3 (1%)	3 (1%)
疲労	1 (<1%)	2 (<1%)	0
非心臓性胸痛	1 (<1%)	0	1 (<1%)
無力症	0	1 (<1%)	0
胸部不快感	0	0	1 (<1%)
胸痛	0	0	1 (<1%)
末梢性浮腫	0	1 (<1%)	0
疼痛	1 (<1%)	0	0
発熱	1 (<1%)	0	0
傷害、中毒および処置合併症	2 (<1%)	2 (<1%)	3 (1%)
挫傷	1 (<1%)	0	1 (<1%)
化学物質中毒	1 (<1%)	0	0
裂傷	0	1 (<1%)	0
靱帯捻挫	0	1 (<1%)	0
肋骨骨折	0	0	1 (<1%)
歯牙破折	0	0	1 (<1%)
皮膚および皮下組織障害	2 (<1%)	1 (<1%)	4 (2%)

n (%)
事象名: MedDRA/J Ver.14.1
評価期間：治療期間
Source: HZA106827 CSR Table 7.2
Population: Intent-to-Treat

[redacted]

表HZA106827-1 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=203)	FF 100群 (N=205)	FF/VI 100/25群 (N=201)
発疹	1 (<1%)	0	1 (<1%)
皮膚炎	0	0	1 (<1%)
アレルギー性皮膚炎	0	1 (<1%)	0
接触性皮膚炎	0	0	1 (<1%)
湿疹	0	0	1 (<1%)
そう痒症	1 (<1%)	0	0
心臓障害	2 (<1%)	0	1 (<1%)
心房細動	1 (<1%)	0	0
期外収縮	0	0	1 (<1%)
洞性頻脈	1 (<1%)	0	0
臨床検査	1 (<1%)	1 (<1%)	1 (<1%)
血中ブドウ糖増加	0	1 (<1%)	0
心電図ＰＲ短縮	1 (<1%)	0	0
心拍数増加	0	0	1 (<1%)
眼障害	0	0	2 (<1%)
結膜炎	0	0	1 (<1%)
眼刺激	0	0	1 (<1%)
免疫系障害	1 (<1%)	0	1 (<1%)
過敏症	1 (<1%)	0	0
季節性アレルギー	0	0	1 (<1%)
精神障害	0	2 (<1%)	0

n (%)
事象名: MedDRA/J Ver.14.1
評価期間：治療期間
Source: HZA106827 CSR Table 7.2
Population: Intent-to-Treat

[redacted]

表HZA106827-1 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=203)	FF 100群 (N=205)	FF/VI 100/25群 (N=201)
不眠症	0	1 (<1%)	0
睡眠障害	0	1 (<1%)	0
腎および尿路障害	1 (<1%)	0	1 (<1%)
排尿困難	1 (<1%)	0	0
腎仙痛	0	0	1 (<1%)
生殖系および乳房障害	0	0	2 (<1%)
月経困難症	0	0	1 (<1%)
卵巣嚢胞破裂	0	0	1 (<1%)
耳および迷路障害	0	0	1 (<1%)
耳痛	0	0	1 (<1%)

n (%)
事象名: MedDRA/J Ver.14.1
評価期間：治療期間
Source: HZA106827 CSR Table 7.2
Population: Intent-to-Treat

表HZA106827-2 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=203)	FF 100群 (N=205)	FF/VI 100/25群 (N=201)
有害事象発現例数	3 (1%)	10 (5%)	14 (7%)
感染症および寄生虫症	0	6 (3%)	6 (3%)
口腔カンジダ症	0	2 (<1%)	4 (2%)
中咽頭カンジダ症	0	2 (<1%)	1 (<1%)
鼻咽頭炎	0	1 (<1%)	1 (<1%)
喉頭炎	0	1 (<1%)	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	2 (<1%)	1 (<1%)	4 (2%)
発声障害	0	0	2 (<1%)
鼻出血	0	0	2 (<1%)
口腔咽頭痛	1 (<1%)	1 (<1%)	0
呼吸困難	1 (<1%)	0	0
神経系障害	1 (<1%)	2 (<1%)	2 (<1%)
頭痛	1 (<1%)	1 (<1%)	1 (<1%)
浮動性めまい	1 (<1%)	0	0
副鼻腔炎に伴う頭痛	0	1 (<1%)	0
振戦	0	0	1 (<1%)
一般・全身障害および投与部位の状態	1 (<1%)	0	1 (<1%)
胸痛	0	0	1 (<1%)
非心臓性胸痛	1 (<1%)	0	0
心臓障害	1 (<1%)	0	0
心房細動	1 (<1%)	0	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: HZA106827 CSR Table 7.5
Population: Intent-to-Treat

[redacted]

表HZA106827-2 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=203)	FF 100群 (N=205)	FF/VI 100/25群 (N=201)
臨床検査	0	1 (<1%)	0
血中ブドウ糖増加	0	1 (<1%)	0
皮膚および皮下組織障害	0	0	1 (<1%)
発疹	0	0	1 (<1%)

n (%)
事象名: MedDRA/J Ver.14.1
評価期間：治療期間および後観察期間
Source: HZA106827 CSR Table 7.5
Population: Intent-to-Treat

HZA106839試験

HZA106839 試験

治験の標題：

青少年および成人喘息患者を対象として、フルチカゾンフランカルボン酸エステル（FF）/GW642444 吸入用散剤を 1 日 1 回 52 週間投与した時の安全性を評価する無作為化、二重盲検、ダブルダミー、実薬対照、並行群間、多施設共同試験

治験責任医師：

多施設共同試験

実施医療機関：

米国 17 施設、ドイツ 14 施設、ウクライナ 10 施設、タイ 4 施設の計 4 ヵ国 45 施設で被験者を無作為に割り付けた。

公表文献：

本報告書の作成時点においてなし

治験期間：

2009 年 10 月 19 日（最初の患者がスクリーニングされた日）から 2011 年 5 月 12 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：

第Ⅲ相

目的：

本治験の目的は 12 歳以上の喘息患者を対象に、FF/GW642444（ビランテロール、以下 VI）吸入用散剤の 2 用量を 1 日 1 回夜に 12 ヵ月間投与した時の安全性および忍容性を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、二重盲検、ダブルダミー、実薬対照、並行群間の安全性試験であった。スクリーニング時（Visit 1）にすべての組入れ基準を満たした被験者に対して、ベースラインとなる安全性の評価や喘息の状態を示す指標の測定を行い、2 週間の前観察期間に組み入れた。Visit 2 で無作為割付け基準を満たした被験者を 52 週間投与の FF/VI 100/25 µg、FF/VI 200/25 µg あるいはフルチカゾンプロピオン酸エステル（FP）500 µg のいずれかに無作為に割り付けた（2：2：1）。被験者に治療期間中 Visit 3（投与 2 週目）、4（投与 4 週目）、5（投与 8 週目）、6（投与 12 週目）、7（投与 20 週目）、8（投与 28 週目）、9（投与 36 週目）、10（投与 44 週目）および Visit 11（投与 52 週目）の計 9 回来院させ、治験薬の投与終了 1 週間後に後観察のために来院させた。治験参加期間は最大 55 週間であった（前観察期間、治療期間および後観察期間を含む）。

診断およびおもな選択／除外、中止基準：

＜選択基準＞

- 12 歳以上の男性および妊娠中でない女性患者（妊娠可能な場合は適切な避妊法を実施すること）
- Visit 1（スクリーニング時）の少なくとも 12 週間前に米国衛生研究所の診断基準に従って喘息と診断された患者
- Visit 1 の少なくとも 4 週間前から、既承認の中または高用量［1 日用量が FP 吸入用散剤 500～1000 μg またはそれと同等の吸入ステロイド薬（ICS）用量］の ICS を使用している患者（他の喘息長期管理薬との併用の有無は問わない）
- Visit 1 の 1 秒量（FEV_1）の最良値が予測値の 50%以上である患者
- サルブタモール吸入エアゾール剤を 2～4 回吸入後、約 10～40 分以内の FEV_1 に 12%以上かつ 200 mL 以上の可逆性が認められた患者（スクリーニング前 12 ヵ月以内に同様の FEV_1 の可逆性が認められた患者も含む）
- Visit 1 で使用中の短時間作用性 β_2 刺激薬から、本治験中に必要に応じて使用するサルブタモール吸入エアゾール剤に切り替えることが可能な患者

＜除外基準＞

- 生命を脅かす喘息の既往や現在、呼吸器感染の症候がみられる患者
- Visit 1 前の 3 ヵ月以内に全身性ステロイド薬を必要とする喘息増悪がみられた患者
- 口腔咽頭検査結果が陽性の患者（口腔カンジダ症が臨床的に視認された患者）
- スクリーニング前の 3 ヵ月以内にタバコ製品を使用したまたは 10 pack-years 以上の喫煙歴がある患者

＜無作為割付け時の選択基準＞

- FEV_1 が予測値の 50%以上である患者
- 両眼ともベースライン時の瞳孔散大が 6 mm 以上、水晶体混濁分類Ⅲ［Lens Opacities Classification System III（LOCSⅢ）］における後嚢下混濁（P）のグレードが 0.5 以下、皮質混濁（C）2.0 以下、核の色調（NC）3.0 以下および核混濁（NO）3.0 以下である患者
- 両眼とも眼圧（IOP）が 20 mmHg 以下である患者
- 両眼とも水平陥凹乳頭径比［cup-to-disc ratio（C/D 比）］が 66%以下である患者
- Early Treatment Diabetic Retinopathy Study（ETDRS）チャートを用いて片眼ずつ測定した最高矯正視力が両眼とも LogMAR スケールで 0.18 以下である患者

＜無作為割付け時の除外基準＞

- Visit 1 からの FEV_1 の絶対値の変化量（増加または減少）が 20%を超える患者
- 前観察期間中に喘息薬を変更した患者（Visit 1 に提供されたサルブタモール吸入エアゾール剤を除く）

- 前観察期間中に、上または下気道、副鼻腔または中耳の細菌またはウイルス感染が培養により診断されまたは疑われ、喘息管理の変更を要したまたは患者の喘息の状態または治験参加に影響を及ぼす可能性があると治験責任医師が判断した患者
- Visit 1 に実施した 12 誘導心電図（ECG）または 24 時間ホルター心電図で顕著な異常がみられた患者
- 前観察期間中に入院または緊急治療室（ER）への搬送を要した喘息増悪が認められた患者
- 口腔カンジダ症が臨床的に視認された患者

＜中止基準＞
- 治療期間中、治験実施計画書で定義した重度の喘息増悪が認められた患者
- 以下の喘息悪化の基準に合致した患者
  - 来院の直前 7 日間にサルブタモール吸入エアゾール剤を 1 日に 12 回以上吸入した日が連続して 3 日以上みられた患者
- ECG またはホルター心電図で治験実施計画書で定義された異常が認められた患者
- 治験実施計画書で定義された眼科検査異常が認められた患者

治療および投与：

Visit 2 に無作為割付け基準を満たした被験者を以下の 3 つの投与群に 2：2：1 の割合で無作為に割り付けた。
- FF/VI 100/25 µg を新規ドライパウダー吸入器（NDPI）により 1 日 1 回（夜）吸入およびプラセボをディスカス™により 1 日 2 回吸入
- FF/VI 200/25 µg を NDPI により 1 日 1 回（夜）吸入およびプラセボをディスカスにより 1 日 2 回吸入
- FP 500 µg をディスカスにより 1 日 2 回吸入およびプラセボを NDPI により 1 日 1 回（夜）吸入

評価基準：

安全性評価項目
- 52 週間の治療期間をとおしての有害事象の発現頻度
- 52 週間の治療期間をとおしての重度の喘息増悪の発現頻度
- 臨床検査
- 24 時間尿中コルチゾール排泄量
- 口腔咽頭検査
- バイタルサイン：以下の項目を評価した。
  - 各来院時の収縮期血圧、拡張期血圧および脈拍数のベースライン（スクリーニング時）からの変化量

- ECG 評価：すべての ECG 評価時点における ECG 測定値のベースラインからの変化量の要約。スクリーニング時およびすべての ECG 評価時点における臨床的に重要と考えられる所見の要約。以下の項目を評価した。
  - Visit 3、6、8 および 11（投与 2、12、28 週目および投与 52 週目）における Bazett および Fridericia の補正法による QT 間隔［QTc（B）および QTc（F）］のベースライン（スクリーニング時）からの変化量
- 一部被験者（50%以上）における 24 時間ホルター心電図。心拍数、心調律および伝導間隔のデータの評価。スクリーニング時およびすべての ECG 評価時点における臨床的に重要と考えられるホルター心電図所見の要約。
- 眼科検査：
  - LOCSⅢ後嚢下混濁（P）の件数。P の事象はいずれかの眼における P の LOCSⅢグレードのベースラインから 0.3 以上の上昇と定義した。
  - IOP の事象件数。IOP の事象はいずれかの眼における Goldmann 圧平眼圧検査による IOP のベースラインから 7 mmHg 以上の上昇と定義した。
  - Visit 8（投与 28 週目）および Visit 11（投与 52 週目）における ETDRS チャートによる LogMAR 視力のベースラインからの変化量
  - Visit 8（投与 28 週目）および Visit 11（投与 52 週目）における LOCSⅢパラメータ［核混濁（NO）、核の色調（NC）、皮質混濁（C）、後嚢下混濁（P）］のベースラインからの変化量
  - Visit 8（投与 28 週目）および Visit 11（投与 52 週目）における IOP のベースラインからの変化量
  - Visit 8（投与 28 週目）および Visit 11（投与 52 週目）における水平 C/D 比のベースラインからの変化量

薬物動態（PK）

Visit 3、6 および 11（投与 2、12 週目および投与 52 週目）に PK 解析用の血液検体を採取した。

統計手法：

＜被験者数と設定根拠＞

被験者数は ICH ガイドラインに基づき、統計学的観点よりむしろ実施可能性を考慮して決定した。無作為割付けする被験者数は各 FF/VI 群 200 例、FP 群 100 例とした。52 週間の治療期間中の脱落率を最大 30%と仮定すると、少なくとも各 FF/VI 群 140 例、FP 群 70 例から 52 週間全期間の曝露データが得られると推定された。

＜解析対象集団＞

- 全被験者集団：スクリーニングし、試験データベースに記録があるすべての被験者集団
- Intent-to-Treat（ITT）集団：投与群へ無作為割付けされ、治験薬の投与を少なくとも 1 回受けた被験者集団

- Urinary cortisol（UC）集団：ITT 集団で尿検体の測定評価がベースラインおよび少なくともベースライン後に 1 回以上あり、結果の解釈に影響を与える要因がない被験者集団。本集団は尿中コルチゾール分析用の主要集団であった。正式な統計学的検定は UC 集団についてのみ実施したが、要約は UC 集団と ITT 集団のいずれについても示した。
- FF Pharmacokinetic（FFPK）集団：ITT 集団で PK 用の検体が得られ、その FF の分析が行われた被験者集団
- VI Pharmacokinetic（VIPK）集団：ITT 集団で PK 用の検体が得られ、その VI の分析が行われた被験者集団

＜安全性＞

いずれの評価項目についても正式な統計学的な仮説検定は実施しなかった。
各 FF/VI 群の相対的な安全性は市販の標準薬である FP との差の信頼区間を評価することで評価可能である。安全性の要約および解析は記載のない限りいずれも ITT 集団を対象とした。

有害事象が報告された ITT 集団中の被験者の割合を各投与群について、国際医薬用語集（MedDRA）の器官別大分類および基本語を用いて要約した。

重度の喘息増悪がみられた被験者の割合を要約した。

臨床検査値およびベースラインからの変化量について投与群および来院時別の要約統計量を算出した。各臨床検査項目について、臨床検査値異常がみられた被験者およびベースラインからの変化が正常範囲を外れた被験者の例数および割合を来院時別に集計した。UC 集団における 24 時間尿中コルチゾール排泄量を対数変換し共分散分析（ANCOVA）モデルを用いて解析した。

口腔カンジダ症の臨床的な徴候が認められた被験者およびスワブ陽性の被験者の割合を算出した。

各来院時の各バイタルサイン（収縮期、拡張期血圧ならびに脈拍数）のベースラインからの変化量を、各被験者内の来院の反復効果を含み、関連する非構成的共分散構造を有する反復測定モデルを用いて投与群間で比較した。

ECG パラメータ［心拍数、QTc（F）および QTc（B）］を適切な記述統計量を用いて、またカテゴリー別に要約した。心拍数および QTc（F）のベースラインからの変化量はバイタルサインと同様に解析した。ホルター心電図の記録から異所性心室興奮（VE；単発、2 連発、ランを含む）を要約した。VE の件数を中央値、第 1 四分位、第 3 四分位、最低値および最高値を用いて要約した。各来院時およびいずれかのベースライン後の来院時に臨床的に重要であると考えられる ECG およびホルター心電図の所見がみられた被験者の例数および割合を要約した。

眼科検査では、各来院時の P および IOP の事象件数を要約した。LOCSⅢパラメータ（P、C、NC および NO）、IOP、C/D 比および LogMAR 視力のベースラインからの変化量および実測値の要約統計量を来院時および投与群別に求めた。

FF および VI での定量限界（LLQ）未満の検体の割合を PK 評価検体の採取時間、来院時および投与群別に要約した。

結果：

被験者の内訳：

被験者の内訳を表 1 に示す。投与群が無作為に割り付けられ、治験薬の投与を受けた計 503 例を ITT 集団とした。被験者の大半（78%）が 52 週間の治験を終了した。治験を中止した被験者の割合は両 FF/VI 群（各 20%）に比べ FP 500 µg BD 群（29%）で高かった。

おもな中止理由は、治験実施計画書で規定した中止基準に合致（7%）および同意撤回（5%）であった。FF/VI 群での治験実施計画書で規定した中止基準に合致、とくにホルター心電図の異常による中止例の割合が FP 500 µg BD 群に比べて高かった。FP 500 µg BD 群は同意撤回および有害事象による中止例の割合が FF/VI 群に比べて高かった。

表 1　被験者の内訳（ITT）

	FF/VI		FP	計
	100/25 OD 群 (N=201)	200/25 OD 群 (N=202)	500 BD 群 (N=100)	(N=503)
治験を完了した被験者	161 (80)	161 (80)	71 (71)	393 (78)
治験を中止した被験者	40 (20)	41 (20)	29 (29)	110 (22)
おもな中止理由 [1]				
治験中止基準に合致	14 (7)	16 (8)	4 (4)	34 (7)
ホルター心電図異常	9 (4)	12 (6)	1 (1)	22 (4)
ECG 異常	2 (<1)	3 (1)	2 (2)	7 (1)
眼科検査異常	3 (1)	2 (<1)	1 (1)	6 (1)
同意撤回	10 (5)	7 (3)	9 (9)	26 (5)
治験実施計画書からの逸脱	8 (4)	8 (4)	2 (2)	18 (4)
有害事象 [2]	5 (2)	3 (1)	6 (6)	14 (3)
追跡不能	1 (<1)	3 (1)	4 (4)	8 (2)
効果不十分	1 (<1)	4 (2)	1 (1)	6 (1)
治験責任医師の判断	1 (<1)	0	3 (3)	4 (<1)

n (%)

1. おもな中止理由を 1 つ選択した。

2. 3 例（FF/VI 100/25 µg 群 1 例および FP 500 µg BD 群 2 例）は重篤な有害事象である重度の喘息増悪により中止した。

Source: HZA106839 CSR Table 5.4

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

	FF/VI		FP	計
	100/25 OD 群 (N=201)	200/25 OD 群 (N=202)	500 BD 群 (N=100)	(N=503)
スクリーニングされた被験者	－	－	－	708
無作為化された被験者	201	202	100	503
ITT	201 (100)	202 (100)	100 (100)	503 (100)
UC	143 (71)	143 (71)	76 (76)	362 (72)
FFPK[1]	195 (97)	192 (95)	12 (12)	399 (79)
VIPK[1]	193 (96)	192 (95)	15 (15)	400 (80)

n (%)

1. PK 検体の分析は FF/VI 群の被験者のみを対象に行う予定であったが、誤って FP 500 µg BD 群の 25 例の検体も分析した。

Source: HZA106839 CSR Table 5.1

人口統計学的および他の基準値の特性：

人口統計学的特性を表 3 に示す。人口統計学的特性は各投与群でおおむね同様であった。被験者の大半は白人（67%）で、女性（63%）であった。平均年齢は 39 歳であった。青少年（12～18 歳未満）が ITT 集団の 16%であった。ヒスパニック／ラテン系民族の被験者は ITT 集団の 4%であった。

表 3　人口統計学的特性（ITT）

	FF/VI		FP	計
	100/25 OD 群 (N=201)	200/25 OD 群 (N=202)	500 BD 群 (N=100)	(N=503)
性別, n (%)				
女性	130 (65)	124 (61)	62 (62)	316 (63)
男性	71 (35)	78 (39)	38 (38)	187 (37)
年齢 (歳)				
平均値 (SD)	39.7 (15.85)	38.5 (15.64)	38.6 (15.97)	39.0 (15.77)
最小値－最大値	12－73	12－72	12－69	12－73
年齢区分, n (%)				
18 歳未満	29 (14)	33 (16)	17 (17)	79 (16)
18～65 歳未満	161 (80)	163 (81)	81 (81)	405 (81)
65 歳以上	11 (5)	6 (3)	2 (2)	19 (4)
人種, n (%)				
白人	135 (67)	134 (66)	68 (68)	337 (67)
アジア人	50 (25)	51 (25)	26 (26)	127 (25)
アフリカ系アメリカ人	15 (7)	17 (8)	6 (6)	38 (8)
その他[1]	1 (<1)	0	0	1 (<1)
民族, n (%)				
非ヒスパニック/ラテン系	194 (97)	192 (95)	96 (96)	482 (96)
ヒスパニック/ラテン系	7 (3)	10 (5)	4 (4)	21 (4)
身長 (cm)				
平均値 (SD)	165.5 (10.17)	164.9 (10.85)	165.6 (10.39)	165.3 (10.48)
体重 (kg)				
平均値 (SD)	73.40 (20.246)	73.29 (21.484)	72.34 (21.169)	73.14 (20.896)

1. その他＝アフリカ系アメリカ人／アフリカ系統および白人

SD：標準偏差

Source: HZA106839 CSR Table 5.10, Table 5.12

喘息の罹患期間は、本治験に参加した被験者の半数以上（60%）が 10 年以上で、1 年未満の被験者は 2%であった。平均罹患期間は 15.3 年（0.3～62 年）であった。70%の被験者は治験組入れ前 12 ヵ月以内に喘息増悪歴を有していなかった。治験組入れ前 12 ヵ月以内に喘息増悪歴を有していた被験者 150 例のうち、大部分の被験者［105 例（70%）］の喘息増悪歴は 1 回のみであった。もっとも多かった合併症は高血圧（13%）および高コレステロール血症（5%）であった。ベースライン時の肺機能検査の結果、投与前の平均 FEV_1 は 2.37 L（0.97～5.02 L）、FEV_1 の予測値に対する割合の平均は 76.3%（50～133%）であった。

安全性の結果：

曝露状況

各投与群のいずれの吸入器（NDPI およびディスカス）においても治験薬の曝露期間の中央値は 364 日間（52 週間）であった。いずれの投与群においても被験者の大半（FF/VI 100/25 µg OD 群：85%、FF/VI 200/25 µg OD 群：86%、FP 500 µg BD 群：74%）が 39 週間を超えて治験薬を投与された。

有害事象

有害事象の概略を表 4 示す。

治療期間中の有害事象の発現頻度は FF/VI 200/25 µg 群の 66%から FP 500 µg BD 群の 73%までの範囲であった。有害事象の発現頻度は各 FF/VI 群に比べて FP 500 µg BD 群の方が高かったが、治験薬と関連がある有害事象の発現頻度は各投与群で同程度であった（13～14%）。後観察期間中に、8 例（2%）に有害事象が発現した。14 例（3%）は有害事象により中止に至った。12 例（2%）に重篤な有害事象が発現し、治験期間中に死亡は認められなかった。

表 4　有害事象の概略（ITT）

	FF/VI		FP
	100/25 OD 群 (N=201)	200/25 OD 群 (N=202)	500 BD 群 (N=100)
有害事象発現例数 (%)			
治療期間	139 (69)	134 (66)	73 (73)
後観察期間	4 (2)	2 (<1)	2 (2)
治験薬と関連がある有害事象発現例数 [1, 2]	27 (13)	29 (14)	14 (14)
治験中止に至った有害事象発現例数 [2]	5 (2)	3 (1)	6 (6)
重篤な有害事象発現例数 (%)			
前観察期間	0	0	0
治療期間	3 (1)	1 (<1)	7 (7)
後観察期間	1 (<1)	0	0
治験薬と関連がある有害事象発現例数 [1, 2]	0	0	1 (1)
死亡に至った有害事象発現例数	0	0	0

1. 治験責任医師の判断
2. 治療期間および後観察期間に認められた有害事象を含めた。

Source: HZA106839 CSR Table 6.1

治療期間中にいずれかの投与群で 3%以上で発現した有害事象を表 5 に示す。また、すべての有害事象を表 HZA106839-1 に、治験薬と関連がある有害事象を表 HZA106839-2 に示す。

治療期間中に各投与群に共通して高い頻度で報告された有害事象は頭痛（17～23%）、上気道感染（15～18%）および鼻咽頭炎（9～12%）であった。上気道感染および鼻咽頭炎の発現頻度は各投与群で同程度であった。頭痛の発現頻度は各 FF/VI 群（19%および 17%）に比べて FP 500 µg BD 群（23%）でわずかに高かった。FP 500 µg BD 群における咳嗽、口腔咽頭痛および気道感染の発現頻度も FF/VI 群と比べて高かった。FF/VI 群では口腔カンジダ症、上腹部痛および期外収縮（FF/VI 200/25 µg OD 群のみ）の発現頻度が FP 500 µg BD 群と比べて高かった。

高い頻度で報告された治験薬と関連がある有害事象は、口腔カンジダ症（1～4%）、発声障害（0～3%）および期外収縮（0～2%）であり、いずれも FP 500 µg BD 群と比べて FF/VI 群の発現頻度が高かった。

表 5　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	FF/VI 100/25 OD 群 (N=201)	FF/VI 200/25 OD 群 (N=202)	FP 500 BD 群 (N=100)
有害事象発現例数 (%)	139 (69)	134 (66)	73 (73)
感染症および寄生虫症	87 (43)	72 (36)	46 (46)
上気道感染	34 (17)	30 (15)	18 (18)
鼻咽頭炎	25 (12)	19 (9)	10 (10)
口腔カンジダ症	12 (6)	11 (5)	2 (2)
気管支炎	7 (3)	9 (4)	5 (5)
気道感染	6 (3)	5 (2)	7 (7)
副鼻腔炎	9 (4)	4 (2)	5 (5)
鼻炎	4 (2)	6 (3)	1 (1)
神経系障害	47 (23)	40 (20)	29 (29)
頭痛	39 (19)	35 (17)	23 (23)
緊張性頭痛	1 (<1)	0	3 (3)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	37 (18)	37 (18)	25 (25)
咳嗽	9 (4)	11 (5)	13 (13)
口腔咽頭痛	7 (3)	12 (6)	11 (11)
発声障害	8 (4)	6 (3)	3 (3)
アレルギー性鼻炎	7 (3)	4 (2)	2 (2)
胃腸障害	30 (15)	35 (17)	10 (10)
上腹部痛	8 (4)	11 (5)	1 (1)
下痢	7 (3)	6 (3)	2 (2)
歯痛	6 (3)	5 (2)	2 (2)
心臓障害	17 (8)	30 (15)	7 (7)
期外収縮 [1]	4 (2)	15 (7)	3 (3)
筋骨格系および結合組織障害	22 (11)	18 (9)	10 (10)
背部痛	8 (4)	13 (6)	3 (3)
筋肉痛	5 (2)	2 (<1)	3 (3)
一般・全身障害および投与部位の状態	14 (7)	18 (9)	8 (8)
発熱	8 (4)	13 (6)	6 (6)
耳および迷路障害	3 (1)	4 (2)	4 (4)
耳痛	0	1 (<1)	3 (3)

MedDRA/J Ver. 14.0

1.　ホルター心電図では二段脈または三段脈と記録された。

Source: HZA106839 CSR Table 6.2, Table 6.4

死亡

本治験では死亡例は報告されなかった。

重篤な有害事象

治療期間中に認められた重篤な有害事象を表 6 に示す。

治療期間中、11 例 11 件（FF/VI 100/25 µg OD 群 3 例、FF/VI 200/25 µg OD 群 1 例および FP 500 µg BD 群 7 例）で重篤な有害事象が報告され、後観察期間中に、1 例 1 件（FF/VI 100/25 µg OD 群）で重篤な有害事象が報告された。1 例（FP 500 µg BD 群、被験者識別コード：4034）の重篤な有害事象（肝炎）は治験責任医師によって治験薬と関連があると判断された。

12 例中 10 例において重篤な有害事象は回復した。1 例の重篤な有害事象は回復したが後遺症がみられ（FP 500 µg BD 群、被験者識別コード：4034、肝炎）、他の 1 例の重篤な有害事象は報告時点で未回復であった（FP 500 µg BD 群、被験者識別コード：4014、乳癌）。5 例が重篤な有害事象により治験を中止した（FF/VI 100/25 µg OD 群で 1 例および FP 500 µg BD 群で 4 例）。

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 6　　重篤な有害事象（治療期間）（ITT）

器官別大分類 基本語	FF/VI		FP
	100/25 OD 群 (N=201)	200/25 OD 群 (N=202)	500 BD 群 (N=100)
有害事象発現例数 (%)	3 (1)	1 (<1)	7 (7)
感染症および寄生虫症	1 (<1)	1 (<1)	1 (1)
デング熱	1 (<1)	0	0
肺炎	0	0	1 (1)
急性腎盂腎炎	0	1 (<1)	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (<1)	0	2 (2)
喘息	1 (<1)	0	2 (2)
良性、悪性および詳細不明の新生物 （嚢胞およびポリープを含む）	0	0	2 (2)
乳癌	0	0	1 (1)
乳腺線維腺腫	0	0	1 (1)
肝胆道系障害	0	0	1 (1)
肝炎	0	0	1 (1)
筋骨格系および結合組織障害	1 (<1)	0	0
筋肉痛	1 (<1)	0	0
血管障害	0	0	1 (1)
深部静脈血栓症	0	0	1 (1)

MedDRA/J Ver. 14.0
Source: HZA106839 CSR Table 6.8

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 7 に示す。

FF/VI 100/25 µg OD 群で 5 例、FF/VI 200/25 µg OD 群で 3 例および FP 500 µg BD 群で 6 例の計 14 例が有害事象により治験薬投与または治験を中止した。14 例中 5 例は重篤な有害事象による中止であった。1 例（FP 500 µg BD 群、被験者識別コード：2027）は重篤ではない 3 件の有害事象によって中止した。中止に至った 14 例中 10 例の有害事象は治験責任医師により治験薬と関連があると判断された。中止に至った重篤ではない有害事象はすべて回復した。

表 7　治験中止または治験薬投与中止に至った有害事象
（治療期間および後観察期間）（ITT）

器官別大分類 基本語	FF/VI 100/25 OD 群 (N=201)	FF/VI 200/25 OD 群 (N=202)	FP 500 BD 群 (N=100)
有害事象発現例数 (%)	5 (2)	3 (1)	6 (6)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	4 (2)	0	2 (2)
喘息	1 (<1)	0	2 (2)
咳嗽	2 (<1)	0	0
発声障害	1 (<1)	0	0
感染症および寄生虫症	1 (<1)	1 (<1)	0
喉頭炎	1 (<1)	1 (<1)	0
臨床検査	0	1 (<1)	1 (1)
心拍数増加	0	0	1 (1)
肝酵素上昇	0	1 (<1)	0
肝胆道系障害	0	0	1 (1)
肝炎	0	0	1 (1)
良性、悪性および詳細不明の新生物 （嚢胞およびポリープを含む）	0	0	1 (1)
乳癌	0	0	1 (1)
神経系障害	0	0	1 (1)
片頭痛	0	0	1 (1)
精神障害	0	0	1 (1)
激越	0	0	1 (1)
睡眠障害	0	0	1 (1)
皮膚および皮下組織障害	0	1 (<1)	0
蕁麻疹	0	1 (<1)	0

MedDRA/J Ver. 14.0
Source: HZA106839 CSR Table 6.6

注目すべき有害事象

注目すべき有害事象のうち、心血管系作用が高い頻度で報告され、その発現頻度は FF/VI 100/25 µg OD 群（12%）および FP 500 µg BD 群（10%）に比べて FF/VI 200/25 µg OD 群（18%）で高かった。この差はおもに FF/VI 200/25 µg OD 群で期外収縮の発現頻度が高かったことによるものであった。上室性期外収縮、心室性期外収縮、上室性頻脈、洞性頻脈、狭心症および末梢性浮腫の発現頻度は低く（2%以下）、FF/VI 群にのみ認められた。FF/VI 200/25 µg OD 群の 1 例に心房細動が認められた。

局所ステロイド作用に関連する有害事象の発現頻度は各投与群で同程度であったが（12～15%）、口腔カンジダ症の発現頻度は FP 500 µg BD 群（2%）に比べて FF/VI 群（6%および 5%）で高く、また口腔咽頭痛の発現頻度は FF/VI 群（3%および 6%）に比べて FP 500 µg BD 群（11%）で高かった。

過敏症の事象（発疹、蕁麻疹、アレルギー性皮膚炎など）は FF/VI 群にのみ認められた（FF/VI 100/25 µg 群で 3%および FF/VI 200/25 µg 群で 5%）。他の過敏症の事象としては、血管浮腫、口唇浮腫、咽頭浮腫、そう痒症および顔面腫脹がそれぞれ 1 例で報告された。治験責任医師によって治験薬と関連があると判断された過敏症の事象は 1 件のみで（投与 26

日目の蕁麻疹）、この事象により当該被験者は治験の中止に至った（FF/VI 200/25 µg OD 群、被験者識別コード：3157）。

骨障害が FF/VI 100/25 µg OD 群の 5 例（2%）にみられたが、FF/VI 200/25 µg OD 群ではみられなかった。このうち 3 例は骨折（右下肢、鎖骨、足関節）であった。FP 500 µg BD 群においても 1 例で骨折（右下肢）が報告された。骨折した 4 例中 3 例は青少年であった。

グルコースへの影響は FF/VI 群にのみ認められた（1%以下）。グルコースの異常に関連する有害事象がみられた 5 例中 2 例（FF/VI 200/25 µg OD 群、被験者識別コード：4021、4057）は糖尿病を合併していた。

その他の注目すべき有害事象（下気道感染、肺炎および眼への作用）の発現頻度はいずれの投与群でも同様に低かった。FF/VI 200/25 µg OD 群の 1 例（被験者識別コード：1403、40 歳男性）に皮質白内障が発現した。

重度の喘息増悪

治療期間中、FF/VI 100/25 µg OD 群 3 例（1%）、FF/VI 200/25 µg OD 群 6 例（3%）および FP 500 µg BD 群 3 例（3%）の計 12 例に重度の喘息増悪が発現した。12 例すべての被験者が増悪に対して全身性あるいは経口ステロイド薬の投与を受けた。12 例中 9 例が増悪により治験を中止した。1 例（FF/VI 200/25 µg OD 群、被験者識別コード：1603）に重度の増悪が 2 件認められ、2 回目の増悪後中止した。3 例（FF/VI 100/25 µg OD 群 1 例および FP 500 µg BD 群 2 例）が重度の喘息増悪によって入院したが、挿管を要した被験者はいなかった。

臨床検査値

スクリーニング時および投与 12、28 および 52 週目の血液生化学検査項目の平均値は各投与群で同程度であった。FP 500 µg BD 群のクレアチニンを除き（極度の外れ値があったため投与 28 週目の平均変化量が+17.43 µmol/L であった）、血液生化学検査項目のベースライン（スクリーニング時または投与 1 日目以前に記録された最終の値）からの平均変化量はすべての投与群できわめて小さく、明らかな傾向は認められなかった。

大半の血液生化学検査項目では、正常範囲から外れる値を示した被験者はほとんどいなかった。

長時間作用性 β_2 刺激薬（LABA）の影響を受ける可能性があるため注目すべき検査項目であるカリウムについては、スクリーニング時およびベースライン後の来院時でのカリウム低値の発現頻度は各投与群で同程度であった（スクリーニング時：1～3%、ベースライン後の来院時：1%未満～4%）。

カリウムを含むほとんどの血液生化学検査項目について、ベースラインからベースライン後のいずれかの来院時までに正常範囲外に変化した被験者はわずかであった。クレアチンキナーゼおよびグルコースについては正常範囲より高値、重炭酸塩、クレアチニンおよびグルコースについては正常範囲より低値への変化がみられた（いずれかの投与群での発現頻度が 10%超）。ベースラインから正常範囲外への変化の発現頻度は FP 500 µg BD 群に比べて FF/VI 群に高い傾向がみられた。

各投与群の被験者の大半（FF/VI 100/25 µg OD 群で 73%、FF/VI 200/25 µg OD 群で 79%、FP 500 µg BD 群で 84%）において、グルコースはベースライン後のいずれの来院時においても正常または不変ではあったが、ベースラインからの正常範囲をまたがる上下の変動が認められた。グルコース値の上昇が FF/VI 群の 5 例にみられ有害事象として報告された。

肝機能検査においては、各投与群の大半の被験者において（93%以上）、肝機能検査値［アラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）、アルカリホスファターゼまたは総ビリルビン］はベースライン後のいずれの来院時においても正常または不変であった。

血液学的検査においては、スクリーニング時および投与 12、28 および 52 週目の血液学的検査項目の平均値は全投与群を通じておおむね類似していた。ベースラインからベースライン後のいずれかの来院時までに血液学的検査項目が正常範囲外に変化した被験者はほとんどいなかった。

尿中コルチゾール排泄量

UC 集団におけるベースライン時の 24 時間尿中コルチゾール排泄量の幾何平均値は、全投与群で 51～53 nmol/24 hr であった。投与 52 週目の 24 時間尿中コルチゾール排泄量の幾何平均はベースラインと同程度であり、FF/VI 100/25 µg OD 群で 52 nmol/24 hr、FF/VI 200/25 µg OD 群で 57 nmol/24 hr、FP 500 µg BD 群が 48 nmol/24 hr といずれもベースラインに対する比はほぼ 1 であった。

調整済幾何平均値を解析した結果、投与 12 および 28 週目の 24 時間尿中コルチゾール排泄量のベースラインに対する比は各 FF/VI 群と FP 500 µg BD 群間で統計学的に有意差がみられたが（p≤0.006）、投与 52 週目では統計学的な有意差はみられなかった。

24 時間尿中遊離コルチゾール排泄量はベースライン後のいずれかの来院時において、各投与群における ITT 集団の大半で正常であった（66～77%）。FP の 500 µg BD 群（22%）は FF/VI 群（10%および 6%）に比べて、ベースライン後のいずれかの来院時における 24 時間尿中遊離コルチゾール排泄量が低値である被験者の割合が高かった。同様に、ベースラインからベースライン後のいずれかの来院時に正常範囲から低値に変化した被験者の割合も FP 500 µg BD 群（20%）が FF/VI 群（8%および 6%）に比べて高かった。

口腔咽頭検査

ベースライン後のいずれかの来院時で、計 34 例に口腔および／あるいは中咽頭カンジダ症の徴候が認められた。徴候が認められた被験者の割合は、FP 500 µg BD 群（5 例、5%）に比べて FF/VI 群［FF/VI 100/25 µg OD 群 15 例（8%）、FF/VI 200/25 µg OD 群 14 例（7%）］で高かった。本事象は 34 例すべてについて有害事象として報告された。カンジダ症の徴候が認められた被験者のほとんどで培養スワブ陽性であった（FF/VI 100/25 µg OD 群で 15 例中 13 例、FF/VI 200/25 µg OD 群で 14 例中 11 例、FP 500 µg BD 群で 5 例中 3 例）。

バイタルサイン

各来院時の収縮期および拡張期血圧の平均値は各投与群で同程度であった。収縮期および拡張期血圧の平均変化量はいずれの来院時においてもすべての投与群で小さく、明らかな傾向は認められなかった（それぞれ-1.8～1.8 mmHg および-2.2～1.2 mmHg）。

脈拍数の平均値はすべての来院時にわたり FP 500 µg BD 群（71.7～74.6 bpm）に比べて FF/VI 群（73.7～75.7 bpm および 74.6～76.5 bpm）がわずかに高かった。脈拍数のベースラインからの平均変化量はいずれの投与群でも小さかったが（-3.0～1.6 bpm）、FP 500 µg BD 群では減少（-3.0～-0.7 bpm）が認められた。FF/VI 100/25 µg OD 群、FF/VI 200/25 µg OD 群および FP 500 µg BD 群におけるベースライン後の最大脈拍数の平均値はそれぞれ 84.6、85.2 および 82.1 bpm、脈拍数のベースラインからの最大変化量の平均値はそれぞれ 10.5、10.0 および 7.5 bpm であった。

12 誘導 ECG

心拍数

脈拍数と同様に、心拍数の平均値およびベースラインからの平均変化量は治験期間を通じて、FP 500 µg BD 群に比べて FF/VI 群がわずかに大きかった。これは FP 500 µg BD 群でみられた心拍数の減少（平均変化量-2.0～-0.8 bpm）も一つの要因であった。FF/VI 100/25 µg OD 群、FF/VI 200/25 µg OD 群、FP 500 µg BD 群のベースライン後の最大心拍数の平均値はそれぞれ 81.2、80.9 および 75.6 bpm、心拍数のベースラインからの最大変化量の平均値はそれぞれ 11.6、9.7 および 5.6 bpm であった。

心拍数のベースラインからの変化量の調整済平均値は FF/VI 100/25 µg OD 群が 3.3～4.5 bpm、FF/VI 200/25 µg OD 群が 2.9～5.1 bpm、FP 500 µg BD 群が-1.8～-0.8 bpm であった。各来院時の各 FF/VI 群と FP 500 µg BD 群との群間差は、約 4～6 bpm と統計学的な有意差が認められた（$p<0.001$）。

QTc（F）

QTc（F）の平均値およびベースラインからの平均変化量は、治験期間を通じて各投与群で同程度であった。FF/VI 100/25 µg OD 群、FF/VI 200/25 µg OD 群および FP 500 µg BD 群でのベースライン後の QTc（F）の最大平均値はそれぞれ 415.3、413.9 および 414.6 msec、QTc（F）のベースラインからの最大変化量の平均値はそれぞれ 12.8、11.6 および 11.4 msec であった。

QTc（F）の解析の結果、ベースラインからの変化量の調整済平均値はすべての来院時を通じて FF/VI 100/25 µg OD 群で 1.2～5.7 msec、FF/VI 200/25 µg OD 群で-0.8～3.8 msec、FP 500 µg BD 群で 0.6～4.5 msec であった。各 FF/VI 群と FP 500 µg BD 群の差は最小限（約-1～1 msec）であり、いずれも統計学的に有意差は認められなかった。

ベースライン後の最大 QTc（F）をカテゴリー別に検討すると各投与群のほぼすべての被験者（97～99%）の値が 450 msec 以下で、QTc（F）のベースラインからの変化量は被験者の大半（69～75%）が 0 msec 以上 30 msec 未満であった。ベースライン後の最大 QTc（F）が 480 msec 以上の被験者はいなかった。

12 誘導 ECG 異常

ベースライン後の各来院時で臨床的に重要と考えられる ECG 所見が FP 500 µg BD 群（5%）に比べて、少数ではあるが両 FF/VI 群（FF/VI 100/25 µg OD 群 7%および FF/VI 200/25 µg OD 群 8%）に多く認められた。スクリーニング時と同様に脱分極異常がもっとも多くみられた。またスクリーニング時以降に、FF/VI 200/25 µg OD 群の 3 例に新たな洞性頻脈の所見が認められた。

24 時間ホルター心電図；

心拍数

16 時間以上の記録データを有する被験者の平均および最大心拍数の平均値は治験期間中のすべての来院時でいずれの投与群でも同様の日内変動パターンを示した。スクリーニング時の平均および最大 0～24 時間心拍数の平均値は全投与群を通じて同程度であった。FF/VI 群ではベースライン後来院時の平均心拍数の平均値はスクリーニング時と同程度であったが、FP 500 µg BD 群ではスクリーニング時より約 5 bpm 低かった。ベースライン後の各来院時における最大心拍数の平均値はいずれの投与群もスクリーニング時に比べて低く、減少は FP 500 µg BD 群において最大であった（約 10 bpm）。

異所性心室興奮（VE）

ベースライン後の各来院時の結果より、全投与群で投与 28 週目において VE がみられなかった被験者の割合は減少した。FF/VI 群では投与 52 週目でも減少したままであったが、FP 500 µg BD 群では再度増加した。ベースライン後の各来院時における VE の出現した回数の中央値は低いままで、すべての投与群を通じてスクリーニング時と同様であった（範囲：0～1）。50 回を超える VE（いずれかの種類）が認められた被験者および単発性心室期外収縮が 1 回以上認められた被験者の割合は FF/VI 群が高いままで、スクリーニング時と同程度の割合であった。VE の最大回数も FP 500 µg BD 群に比べて FF/VI 群が多いままであった。1 回以上の二連発性心室性期外収縮の発現頻度もスクリーニング時と同程度であった。

ホルター心電図の異常

臨床的に重要と考えられるホルター心電図の異常を表 8 に示す。ベースライン後のいずれかの来院時に、FF/VI 群に臨床的に重要と考えられるホルター心電図の所見が少数（各投与群でいずれも 7 例、6%）ではあるが、FP 500 µg BD 群の 1 例（2%）と比べて多くの被験者に認められた。もっとも多くみられた所見は不整脈であった。心室性不整脈は各 FF/VI 群にみられたが、上室性不整脈は FF/VI 200/25 µg OD 群のみにみられた。接合部頻脈が FF/VI 100/25 µg OD 群の 1 例に報告された。洞休止が FF/VI 100/25 µg OD 群の 3 例および FP 500 µg BD 群の 1 例にみられたが、FF/VI 200/25 µg OD 群ではみられなかった。

表 8　臨床的に重要と考えられるホルター心電図の異常

ベースライン後のすべてのホルター心電図異常 [1,2]	FF/VI		FP 500 BD 群
	100/25 OD 群 (N=201)	200/25 OD 群 (N=202)	(N=100)
n	111	115	50
臨床的に重要と考えられるすべてのホルター心電図異常	7 (6)	7 (6)	1 (2)
心室性不整脈	2 (2)	3 (3)	0
非持続性心室性頻脈（>100 bpm、3～30 拍）	2 (2)	2 (2)	0
固有心室調律（≤100 bpm、幅の広い QRS 複合により定義される）	0	1 (<1)	0
上室性不整脈	0	4 (3)	0
持続的上室性頻脈（>100 bpm、>30 拍）	0	3 (3)	0
頻回心室応答を伴う心房細動	0	1 (<1)	0
洞休止（≥2 秒）	3 (3)	0	1 (2)
再分極の異常	1 (<1)	1 (<1)	0
ST 上昇	1 (<1)	0	0
ST 低下	1 (<1)	1 (<1)	0
接合部頻脈（>100 bpm）	1 (<1)	0	0

n (%)

1. ベースライン＝Visit 1（スクリーニング時）

2. 予定された Visit（投与 1 日目、投与 28 週目、投与 52 週目）、予定外、早期中止の Visit を含む。

Source: HZA106839 CSR Table 6.53

眼科検査

ベースライン後のいずれかの時点において FF/VI 100/25 µg 群 8 例（4%）、FF/VI 200/25 µg 群 2 例（1%未満）、FP 500 µg BD 群 1 例（1%）の計 11 例に P の事象が発現した。4 例（FF/VI 100/25 µg 群、被験者識別コード：1455、4048 および 4051、FP 500 µg BD 群、被験者識別コード：4050）では、本事象は投与 28 週目に発現し、投与 52 週目に回復した。1 例（FF/VI 100/25 µg 群、被験者識別コード：2044）は、スクリーニング時と比較して投与 52 週目の P の上昇が大きく、左眼が 0.1 から 1.2 に、右眼が 0.2 から 1.4 に上昇したが、P の正常範囲が最大 5.9 であることを考慮すると、これらの増加は臨床的に問題ないと考えられる。

ベースライン後のいずれかの時点で FF/VI 100/25 µg 群 2 例（1%未満）、FF/VI 200/25 µg 群 1 例（1%未満）の計 3 例に IOP の事象（IOP の上昇）が認められた。これらの IOP の上昇で有害事象として報告されたものはなかった。これらの被験者のうち FF/VI 100/25 µg 群の 2 例では左眼だけに 7 mmHg 以上の上昇が認められた。FF/VI 200/25 µg 群の被験者は両眼に上昇が認められたが、IOP は 2 ヵ月後の早期中止来院時にはスクリーニングレベルにまで回復しており、この上昇は一過性であった（本被験者は治験実施計画書に定義した中止基準を満たすホルター心電図異常により中止した）。

スクリーニング時の LogMAR 視力の平均値は、全投与群を通じて同様であった（-0.072～-0.050）。投与 28 および 52 週目の LogMAR 視力のベースラインからの平均変化量は、全投与群において同様にきわめて小さかった（FF/VI 100/25 µg 群 -0.011～-0.003、FF/VI 200/25 µg 群 -0.012～0.003、FP 500 µg BD 群 -0.012～-0.004）。

Visit 8（投与 28 週目）および Visit 11（投与 52 週目）における LOCSⅢパラメータ（NO、NC、C、P）のベースラインからの変化量は、以下のとおりであった。

投与 28 および 52 週目の NO のベースラインからの平均変化量はわずかで、全投与群を通じて同様であった（FF/VI 100/25 µg 群 0.00～0.02、FF/VI 200/25 µg 群 0.03～0.04、FP 500 µg BD 群 -0.03～0.02）。

投与 28 および 52 週目の NC のベースラインからの平均変化量は全投与群において同様に小さかった（FF/VI 100/25 µg 群 0.01～0.02、FF/VI 200/25 µg 群および FP 500 µg BD 群-0.02～0.01）。

C のベースラインからの変化量は各投与群のほぼすべての被験者［投与 28 週目（93～97%）および投与 52 週目（90～96%）］で 0.3 未満であった。

P のベースラインからの変化量は各投与群のほぼすべての被験者［投与 28 週目（97～100%）および投与 52 週目（98～100%）］で 0.3 未満であった。

投与 28 および 52 週目の IOP のベースラインからの平均変化量は全投与群において同様に小さかった（FF/VI 100/25 µg 群 -0.2～0.2、FF/VI 200/25 µg 群 -0.4～0.1、FP 500 µg BD 群 -0.3～-0.1）。

投与 28 および 52 週目の水平 C/D 比のベースラインからの平均変化量は全投与群において同様に小さかった（FF/VI 100/25 µg 群 0.1～0.5、FF/VI 200/25 µg 群 -0.2～0.2、FP 500 µg BD 群 0.0～0.5）。

IOP またはレンズ混濁に用量相関的増加は認められなかった。被験者の大半では IOP はほとんどあるいは全く変化しなかった。3 例の IOP がベースラインから 7 mmHg 以上増加した。有害事象として報告された IOP またはレンズ混濁の増加はなかった。

PK

FF/VI（100/25 µg および 200/25 µg）の投与を受けた被験者のうちのそれぞれ 97%および 95%が FFPK 集団であった。高用量の FF を投与した被験者の方が LLQ 未満の割合は低かった（投与後 5～90 分で FF/VI 100/25 µg は 20～27%、FF/VI 200/25 µg は 11～19%、投与後 24 時間で FF/VI 100/25 µg は 66～68%、FF/VI 200/25 µg は 38～41%）。

FF/VI（100/25 µg および 200/25 µg）の投与を受けた被験者のうちのそれぞれ 96%および 95%が VIPK 解析集団であった。両投与群で LLQ 未満の割合は（投与後 5～90 分で FF/VI 100/25 µg は 17～21%、FF/VI 200/25 µg は 15～30%、投与後 24 時間で FF/VI 100/25 µg は 88%、FF/VI 200/25 µg は 86～87%）であった。

グラフを目視で評価した結果、FF および VI のいずれも LLQ 未満の割合に影響を及ぼす人口統計学的特性はなかった。

結論：

12 歳以上の喘息患者を対象に、FF/VI の両用量（100/25 µg および 200/25 µg）を 1 日 1 回 52 週間投与した時の忍容性は良好であった。FF/VI の全般的な安全性プロファイルには、臨床的に重要と考えられる異常または予期されない所見はみられなかった。認められた安全性の所見は ICS および LABA 成分の予測される薬理活性を反映したものであった。本治験に

おいて、重度の喘息増悪の発現頻度は3%以下と低かったことから、FF/VIの両用量は喘息コントロールも1年間にわたり維持した。

報告書の日付：

[redacted]年[redacted]月

HZA106839 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 ID	HZA106839
治験実施医療機関または治験責任医師の番号	69747
被験者識別コード	4034
治療番号	1858
症例 ID	Z0003875A
投与群	FP 500 BD 群
重篤な事象	肝炎

被験者は 35 歳アジア人男性で、喘息治療のため本治験に組み入れられた。被験者は 2010 年 2 月 8 日から治験薬（FP 500 µg）を 1 日 2 回吸入した。

被験者には肝腫大および黄疸の既往があり、2006 年 2 月 1 日から ELISA 法により HBsAg および HBeAg 陽性であることがわかっていた。

2010 年 3 月 29 日（治験薬投与開始 49 日後）に被験者は重度の肝炎増悪を発現した。本事象は死亡のおそれがあり、臨床的に重要なもの（または介入を要するもの）であった。

2010 年 4 月 5 日、被験者に黄疸の徴候（黄色尿、黄色結膜および黄色皮膚）がみられた。肝機能検査の結果、急性肝炎であった。2010 年 4 月 5 日の臨床検査では、AST が 849 U/L（正常範囲 0～42）、ALT が 921 U/L（正常範囲 0～48）、直接ビリルビンが 34 µmol/L（正常範囲 0～6）、総ビリルビンが 112 µmol/L（正常範囲 0～22）、ビリルビンが 34 µmol/L（正常範囲 0～6）、GGT が 143 U/L（正常範囲 0～65）であった。

2010 年 4 月 12 日に、検査の結果から黄疸および右肋骨縁下約 3 cm の位置に軽度の圧痛を伴う触知可能な径 12 cm の軽度の肝腫大が認められた。被験者にはビタミン B1-6-12、複合ビタミン剤、ラミブジンおよびアセチルシステインが投与された。2010 年 4 月 12 日の初回肝臓評価時に採取された血液サンプルでは、トランスアミナーゼは減少していたが、ビリルビンは高値のままであった。ALT：576 U/L（0～48）、AST：524 U/L(0～42)、アルカリホスファターゼ：134 U/L(20～125)、総ビリルビン：117 µmol/L（0～22）、直接ビリルビン：48 µmol/L（0～6）、総 CPK：138 U/L（0～235）、乳酸脱水素酵素：251 U/L（0～250）であった。2010 年 4 月 12 日に治験薬の投与を中止し、被験者は治験から脱落した。

被験者の状態は徐々に改善した。2010 年 4 月 16 日には 2010 年 4 月 12 日に比べて、黄疸および触知可能な肝臓が軽快し、悪心／嘔吐、腹痛は認められず、疲労も軽快していた。現地での肝機能検査の結果を以下に示す。

- 2010 年 4 月 16 日：

総タンパク質：8.1（正常範囲上限 8.5）、アルブミン：2.6（正常範囲 3.2～5）、グロブリン：5.5、AST：574、ALT：550、総ビリルビン：7.15、直接ビリルビン：2.32

- 2010 年 4 月 19 日：

総タンパク質：8.6（正常範囲上限 8.5）、アルブミン：2.1（正常範囲 3.2～5）、グロブリン：5.9、AST：438、ALT：435、総ビリルビン：5.25、HBsAg+ve、抗 HB、HBC および抗 HCV−ve、肝臓超音波正常

被験者は 2010 年 4 月 26 日に肝臓専門医の診察を受け、黄疸および陳旧性 B 型肝炎が認められたが、出血障害や脳症は認められなかった。また、性感染症、刺青、輸血、自己免疫

特性または骨折の既往はなく、6 年以上前に禁酒していた。検査時に肝斑または振戦は認められなかった。肝臓専門医は HBV 再燃の可能性がもっとも高いと判断した。

再燃中、救助薬としてサルブタモールを併用した。被験者は FSC（2009 年 10 月 28 日から 50 µg/250 µg BID）を服用していたが Visit 2 前に中止した。2010 年 4 月 12 日からアセチルシステイン（200 mg TID）の投与を受けた。肝臓専門医は複合ビタミン剤およびビタミン B1-6-12 を処方したが、被験者は服用しなかった。

本事象は 2010 年 6 月 14 日に後遺症は残っていたものの回復した。治験責任医師は、肝炎増悪は治験薬による合理的可能性はあると判断した。

肝臓専門医による最終診察日の 2010 年 6 月 21 日に複合ビタミン剤を中止し、ラミブジンを開始した。本被験者の ALT および AST 値は最後の 3 回の追跡来院時（2010 年 6 月 5 日以降）の間、約 140～145 U/L で安定していた（ビリルビンは正常範囲内）。

治験責任医師の報告内容：

2010 年 4 月 5 日に黄疸の徴候がみられた。肝機能検査によって急性肝炎と診断された。2010 年 4 月 12 日に市販薬および民間療法を拒否した。黄疸および右肋骨縁下約 3 cm の位置に軽度の圧痛を伴う触知可能な径 12 cm の軽度の肝腫大が認められた。暫定的な診断は急性肝炎で、明確ではないが治験薬と関連している可能性があった。

治験依頼者の見解：

被験者は FP 投与群に割付けられ、被験薬である FF＋VI は投与されなかった。したがって、肝炎増悪と FF＋VI との関連性はないと考える。

表HZA106839-1 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	FF/VI 100/25OD群 (N=201)	FF/VI 200/25OD群 (N=202)	FP 500BD群 (N=100)
有害事象発現例数	139 (69%)	134 (66%)	73 (73%)
感染症および寄生虫症	87 (43%)	72 (36%)	46 (46%)
上気道感染	34 (17%)	30 (15%)	18 (18%)
鼻咽頭炎	25 (12%)	19 (9%)	10 (10%)
口腔カンジダ症	12 (6%)	11 (5%)	2 (2%)
気管支炎	7 (3%)	9 (4%)	5 (5%)
気道感染	6 (3%)	5 (2%)	7 (7%)
副鼻腔炎	9 (4%)	4 (2%)	5 (5%)
咽頭炎	5 (2%)	4 (2%)	2 (2%)
鼻炎	4 (2%)	6 (3%)	1 (1%)
ウイルス感染	3 (1%)	3 (1%)	1 (1%)
急性副鼻腔炎	4 (2%)	0	2 (2%)
インフルエンザ	1 (<1%)	3 (1%)	2 (2%)
喉頭炎	3 (1%)	2 (<1%)	1 (1%)
中咽頭カンジダ症	3 (1%)	2 (<1%)	1 (1%)
肺炎	1 (<1%)	4 (2%)	1 (1%)
レンサ球菌性咽頭炎	2 (<1%)	2 (<1%)	0
尿路感染	1 (<1%)	2 (<1%)	1 (1%)
ウイルス性胃腸炎	1 (<1%)	1 (<1%)	1 (1%)
中耳炎	1 (<1%)	0	2 (2%)
ウイルス性上気道感染	0	2 (<1%)	1 (1%)

n (%)
事象名: MedDRA/J Ver.14.0
評価期間：治療期間
Source: HZA106839 CSR Table 6.2
Population: Intent-to-Treat
[redacted]

表HZA106839-1 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	FF/VI 100/25OD群 (N=201)	FF/VI 200/25OD群 (N=202)	FP 500BD群 (N=100)
膀胱炎	0	0	2 (2%)
耳感染	1 (<1%)	0	1 (1%)
急性扁桃炎	1 (<1%)	0	0
細菌性気管支炎	0	1 (<1%)	0
ウイルス性気管支炎	0	1 (<1%)	0
カンジダ症	0	1 (<1%)	0
蜂巣炎	1 (<1%)	0	0
デング熱	1 (<1%)	0	0
歯瘭	1 (<1%)	0	0
エプスタイン・バーウイルス感染	0	1 (<1%)	0
せつ	0	1 (<1%)	0
胃腸炎	1 (<1%)	0	0
消化管感染	0	1 (<1%)	0
帯状疱疹	0	0	1 (1%)
麦粒腫	1 (<1%)	0	0
咬傷感染	0	1 (<1%)	0
伝染性単核症	0	0	1 (1%)
口腔ヘルペス	0	1 (<1%)	0
外耳炎	0	1 (<1%)	0
急性腎盂腎炎	0	1 (<1%)	0
ウイルス性気道感染	0	1 (<1%)	0

n (%)
事象名: MedDRA/J Ver.14.0
評価期間：治療期間
Source: HZA106839 CSR Table 6.2
Population: Intent-to-Treat

[redacted]

表HZA106839-1 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	FF/VI 100/25OD群 (N=201)	FF/VI 200/25OD群 (N=202)	FP 500BD群 (N=100)
ブドウ球菌性膿瘍	1 (<1%)	0	0
手白癬	0	1 (<1%)	0
扁桃炎	0	1 (<1%)	0
歯膿瘍	1 (<1%)	0	0
細菌性上気道感染	0	0	1 (1%)
細菌性腟炎	0	1 (<1%)	0
外陰腟真菌感染	0	0	1 (1%)
創部膿瘍	1 (<1%)	0	0
創傷感染	1 (<1%)	0	0
神経系障害	47 (23%)	40 (20%)	29 (29%)
頭痛	39 (19%)	35 (17%)	23 (23%)
片頭痛	3 (1%)	2 (<1%)	2 (2%)
浮動性めまい	4 (2%)	1 (<1%)	0
副鼻腔炎に伴う頭痛	1 (<1%)	3 (1%)	0
緊張性頭痛	1 (<1%)	0	3 (3%)
感覚鈍麻	1 (<1%)	0	1 (1%)
失神寸前の状態	0	0	1 (1%)
神経根炎	0	1 (<1%)	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	37 (18%)	37 (18%)	25 (25%)
咳嗽	9 (4%)	11 (5%)	13 (13%)
口腔咽頭痛	7 (3%)	12 (6%)	11 (11%)

n (%)
事象名: MedDRA/J Ver.14.0
評価期間：治療期間
Source: HZA106839 CSR Table 6.2
Population: Intent-to-Treat

[redacted]

表HZA106839-1 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	FF/VI 100/25OD群 (N=201)	FF/VI 200/25OD群 (N=202)	FP 500BD群 (N=100)
発声障害	8 (4%)	6 (3%)	3 (3%)
アレルギー性鼻炎	7 (3%)	4 (2%)	2 (2%)
鼻閉	1 (<1%)	3 (1%)	1 (1%)
鼻漏	3 (1%)	1 (<1%)	0
喘息	1 (<1%)	0	2 (2%)
鼻出血	2 (<1%)	0	1 (1%)
季節性鼻炎	1 (<1%)	1 (<1%)	1 (1%)
咽喉刺激感	0	1 (<1%)	2 (2%)
鼻閉塞	1 (<1%)	1 (<1%)	0
アレルギー性副鼻腔炎	0	1 (<1%)	0
上気道分泌増加	0	1 (<1%)	0
口腔咽頭不快感	0	1 (<1%)	0
咽頭浮腫	1 (<1%)	0	0
胸膜炎	0	0	1 (1%)
気道うっ血	0	0	1 (1%)
通年性鼻炎	1 (<1%)	0	0
副鼻腔うっ血	0	1 (<1%)	0
くしゃみ	1 (<1%)	0	0
上気道咳症候群	0	1 (<1%)	0
胃腸障害	30 (15%)	35 (17%)	10 (10%)
上腹部痛	8 (4%)	11 (5%)	1 (1%)

n (%)
事象名: MedDRA/J Ver.14.0
評価期間：治療期間
Source: HZA106839 CSR Table 6.2
Population: Intent-to-Treat

[redacted]

表HZA106839-1 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	FF/VI 100/25OD群 (N=201)	FF/VI 200/25OD群 (N=202)	FP 500BD群 (N=100)
下痢	7 (3%)	6 (3%)	2 (2%)
歯痛	6 (3%)	5 (2%)	2 (2%)
悪心	4 (2%)	4 (2%)	2 (2%)
腹痛	3 (1%)	1 (<1%)	0
消化不良	2 (<1%)	2 (<1%)	0
歯肉炎	2 (<1%)	2 (<1%)	0
嘔吐	2 (<1%)	2 (<1%)	0
腹部不快感	0	3 (1%)	0
アフタ性口内炎	1 (<1%)	1 (<1%)	1 (1%)
便秘	1 (<1%)	2 (<1%)	0
胃炎	1 (<1%)	2 (<1%)	0
消化性潰瘍	1 (<1%)	1 (<1%)	1 (1%)
食中毒	1 (<1%)	1 (<1%)	0
類粘膜のあれ	1 (<1%)	0	0
鼓腸	0	1 (<1%)	0
胃障害	0	0	1 (1%)
胃食道逆流性疾患	1 (<1%)	0	0
痔核	0	1 (<1%)	0
口の感覚鈍麻	0	1 (<1%)	0
腸管腫瘤	1 (<1%)	0	0
口唇浮腫	0	1 (<1%)	0

n (%)
事象名: MedDRA/J Ver.14.0
評価期間：治療期間
Source: HZA106839 CSR Table 6.2
Population: Intent-to-Treat

[redacted]

表HZA106839-1 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	FF/VI 100/25OD群 (N=201)	FF/VI 200/25OD群 (N=202)	FP 500BD群 (N=100)
心臓障害	17 (8%)	30 (15%)	7 (7%)
期外収縮	4 (2%)	15 (7%)	3 (3%)
上室性期外収縮	5 (2%)	2 (<1%)	0
心室性期外収縮	3 (1%)	4 (2%)	0
動悸	1 (<1%)	3 (1%)	1 (1%)
狭心症	0	4 (2%)	0
洞停止	2 (<1%)	0	1 (1%)
洞性頻脈	0	2 (<1%)	1 (1%)
上室性頻脈	0	3 (1%)	0
心室性頻脈	2 (<1%)	1 (<1%)	0
心房細動	0	1 (<1%)	0
房室ブロック	0	0	1 (1%)
結節性不整脈	1 (<1%)	0	0
結節性調律	1 (<1%)	0	0
固有心室調律	0	1 (<1%)	0
頻脈	0	1 (<1%)	0
筋骨格系および結合組織障害	22 (11%)	18 (9%)	10 (10%)
背部痛	8 (4%)	13 (6%)	3 (3%)
筋肉痛	5 (2%)	2 (<1%)	3 (3%)
関節痛	5 (2%)	1 (<1%)	2 (2%)
筋痙縮	2 (<1%)	2 (<1%)	1 (1%)

n (%)
事象名: MedDRA/J Ver.14.0
評価期間：治療期間
Source: HZA106839 CSR Table 6.2
Population: Intent-to-Treat

[redacted]

表HZA106839-1 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	FF/VI 100/25OD群 (N=201)	FF/VI 200/25OD群 (N=202)	FP 500BD群 (N=100)
四肢痛	2 (<1%)	2 (<1%)	1 (1%)
関節炎	2 (<1%)	1 (<1%)	0
頚部痛	1 (<1%)	2 (<1%)	0
筋骨格痛	1 (<1%)	1 (<1%)	0
関節障害	0	0	1 (1%)
足変形	0	0	1 (1%)
椎間板突出	1 (<1%)	0	0
脊柱後弯症	0	0	1 (1%)
変形性関節症	1 (<1%)	0	0
腱炎	1 (<1%)	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態	14 (7%)	18 (9%)	8 (8%)
発熱	8 (4%)	13 (6%)	6 (6%)
疼痛	1 (<1%)	2 (<1%)	0
宿酔	1 (<1%)	0	1 (1%)
末梢性浮腫	0	2 (<1%)	0
悪寒	1 (<1%)	0	0
疲労	0	1 (<1%)	0
線維症	1 (<1%)	0	0
炎症	0	0	1 (1%)
倦怠感	1 (<1%)	0	0
小結節	1 (<1%)	0	0

n (%)
事象名: MedDRA/J Ver.14.0
評価期間：治療期間
Source: HZA106839 CSR Table 6.2
Population: Intent-to-Treat

[redacted]

表HZA106839-1 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	FF/VI 100/25OD群 (N=201)	FF/VI 200/25OD群 (N=202)	FP 500BD群 (N=100)
分泌物分泌	1 (<1%)	0	0
傷害、中毒および処置合併症	14 (7%)	10 (5%)	3 (3%)
挫傷	1 (<1%)	2 (<1%)	2 (2%)
裂傷	2 (<1%)	1 (<1%)	0
肉離れ	0	3 (1%)	0
擦過傷	1 (<1%)	1 (<1%)	0
関節捻挫	2 (<1%)	0	0
下肢骨折	1 (<1%)	0	1 (1%)
処置による疼痛	2 (<1%)	0	0
骨格損傷	2 (<1%)	0	0
動物咬傷	0	1 (<1%)	0
足関節部骨折	1 (<1%)	0	0
節足動物咬傷	0	1 (<1%)	0
鎖骨骨折	1 (<1%)	0	0
転倒	0	1 (<1%)	0
急性高山病	1 (<1%)	0	0
腱損傷	0	1 (<1%)	0
歯牙破折	1 (<1%)	0	0
臨床検査	12 (6%)	8 (4%)	4 (4%)
心電図ＰＲ短縮	3 (1%)	4 (2%)	0
尿中遊離コルチゾール増加	2 (<1%)	1 (<1%)	1 (1%)

n (%)
事象名: MedDRA/J Ver.14.0
評価期間：治療期間
Source: HZA106839 CSR Table 6.2
Population: Intent-to-Treat

[redacted]

表HZA106839-1 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	FF/VI 100/25OD群 (N=201)	FF/VI 200/25OD群 (N=202)	FP 500BD群 (N=100)
心電図ＳＴ部分下降	2 (<1%)	0	1 (1%)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	1 (<1%)	0	1 (1%)
血中ブドウ糖増加	1 (<1%)	1 (<1%)	0
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	1 (<1%)	0	0
血中クレアチニン増加	1 (<1%)	0	0
血中尿素増加	1 (<1%)	0	0
心電図ＳＴ部分上昇	0	1 (<1%)	0
心電図ＳＴ－Ｔ部分異常	1 (<1%)	0	0
心拍数増加	0	0	1 (1%)
肝酵素上昇	0	1 (<1%)	0
血小板数減少	1 (<1%)	0	0
体重減少	1 (<1%)	0	0
皮膚および皮下組織障害	6 (3%)	16 (8%)	1 (1%)
発疹	2 (<1%)	3 (1%)	0
蕁麻疹	2 (<1%)	3 (1%)	0
接触性皮膚炎	1 (<1%)	2 (<1%)	0
皮膚炎	0	1 (<1%)	1 (1%)
アレルギー性皮膚炎	0	2 (<1%)	0
アトピー性皮膚炎	0	2 (<1%)	0
ざ瘡	1 (<1%)	0	0
血管浮腫	0	1 (<1%)	0

n (%)
事象名: MedDRA/J Ver.14.0
評価期間：治療期間
Source: HZA106839 CSR Table 6.2
Population: Intent-to-Treat

[redacted]

表HZA106839-1 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	FF/VI 100/25OD群 (N=201)	FF/VI 200/25OD群 (N=202)	FP 500BD群 (N=100)
皮膚嚢腫	0	1 (<1%)	0
湿疹	0	1 (<1%)	0
寝汗	0	1 (<1%)	0
そう痒症	0	1 (<1%)	0
顔面腫脹	0	1 (<1%)	0
眼障害	8 (4%)	8 (4%)	4 (4%)
結膜炎	2 (<1%)	2 (<1%)	1 (1%)
視力低下	2 (<1%)	1 (<1%)	1 (1%)
アレルギー性結膜炎	1 (<1%)	1 (<1%)	1 (1%)
眼痛	2 (<1%)	0	1 (1%)
弱視	1 (<1%)	0	0
皮質白内障	0	1 (<1%)	0
霰粒腫	0	0	1 (1%)
結膜充血	0	1 (<1%)	0
眼乾燥	0	1 (<1%)	0
角膜炎	0	1 (<1%)	0
生殖系および乳房障害	3 (1%)	6 (3%)	3 (3%)
月経困難症	1 (<1%)	3 (1%)	1 (1%)
乳房嚢胞	0	1 (<1%)	1 (1%)
乳房腫瘤	1 (<1%)	1 (<1%)	0
バルトリン嚢腫	0	1 (<1%)	0

n (%)
事象名: MedDRA/J Ver.14.0
評価期間：治療期間
Source: HZA106839 CSR Table 6.2
Population: Intent-to-Treat

[redacted]

表HZA106839-1 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	FF/VI 100/25OD群 (N=201)	FF/VI 200/25OD群 (N=202)	FP 500BD群 (N=100)
良性前立腺肥大症	1 (<1%)	0	0
子宮頚部痛	0	0	1 (1%)
血管障害	3 (1%)	6 (3%)	3 (3%)
高血圧	3 (1%)	5 (2%)	2 (2%)
深部静脈血栓症	0	0	1 (1%)
血腫	0	1 (<1%)	0
耳および迷路障害	3 (1%)	4 (2%)	4 (4%)
耳痛	0	1 (<1%)	3 (3%)
回転性めまい	2 (<1%)	1 (<1%)	1 (1%)
乗物酔い	1 (<1%)	1 (<1%)	0
中耳滲出液	0	1 (<1%)	0
精神障害	2 (<1%)	5 (2%)	1 (1%)
不眠症	1 (<1%)	3 (1%)	0
睡眠障害	0	1 (<1%)	1 (1%)
激越	0	0	1 (1%)
不安	0	1 (<1%)	0
うつ病	1 (<1%)	0	0
代謝および栄養障害	3 (1%)	3 (1%)	0
糖尿病	0	2 (<1%)	0
高コレステロール血症	0	1 (<1%)	0
高血糖	1 (<1%)	0	0

n (%)
事象名: MedDRA/J Ver.14.0
評価期間：治療期間
Source: HZA106839 CSR Table 6.2
Population: Intent-to-Treat

[redacted]

表HZA106839-1 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	FF/VI 100/25OD群 (N=201)	FF/VI 200/25OD群 (N=202)	FP 500BD群 (N=100)
鉄欠乏	1 (<1%)	0	0
ラクトース不耐性	1 (<1%)	0	0
免疫系障害	3 (1%)	2 (<1%)	0
過敏症	1 (<1%)	1 (<1%)	0
季節性アレルギー	1 (<1%)	1 (<1%)	0
食物アレルギー	1 (<1%)	0	0
血液およびリンパ系障害	2 (<1%)	1 (<1%)	0
貧血	1 (<1%)	0	0
リンパ節炎	0	1 (<1%)	0
リンパ節症	1 (<1%)	0	0
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	1 (<1%)	0	2 (2%)
乳癌	0	0	1 (1%)
乳腺線維腺腫	0	0	1 (1%)
良性髄膜腫	1 (<1%)	0	0
肝胆道系障害	1 (<1%)	0	1 (1%)
胆嚢炎	1 (<1%)	0	0
肝炎	0	0	1 (1%)
腎および尿路障害	1 (<1%)	0	1 (1%)
腎炎	1 (<1%)	0	0
腎仙痛	0	0	1 (1%)

n (%)
事象名: MedDRA/J Ver.14.0
評価期間：治療期間
Source: HZA106839 CSR Table 6.2
Population: Intent-to-Treat

[redacted]

表HZA106839-1 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	FF/VI 100/25OD群 (N=201)	FF/VI 200/25OD群 (N=202)	FP 500BD群 (N=100)
内分泌障害	1 (<1%)	0	0
甲状腺機能低下症	1 (<1%)	0	0

n (%)
事象名: MedDRA/J Ver.14.0
評価期間：治療期間
Source: HZA106839 CSR Table 6.2
Population: Intent-to-Treat

[redacted]

表HZA106839-2 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	FF/VI 100/25OD群 (N=201)	FF/VI 200/25OD群 (N=202)	FP 500BD群 (N=100)
有害事象発現例数	27 (13%)	29 (14%)	14 (14%)
感染症および寄生虫症	13 (6%)	11 (5%)	3 (3%)
口腔カンジダ症	9 (4%)	7 (3%)	1 (1%)
中咽頭カンジダ症	2 (<1%)	2 (<1%)	1 (1%)
喉頭炎	1 (<1%)	2 (<1%)	1 (1%)
上気道感染	2 (<1%)	0	0
カンジダ症	0	1 (<1%)	0
心臓障害	5 (2%)	10 (5%)	2 (2%)
期外収縮	1 (<1%)	5 (2%)	0
心室性期外収縮	2 (<1%)	1 (<1%)	0
動悸	0	1 (<1%)	1 (1%)
洞停止	1 (<1%)	0	1 (1%)
上室性頻脈	0	2 (<1%)	0
心室性頻脈	0	2 (<1%)	0
狭心症	0	1 (<1%)	0
心房細動	0	1 (<1%)	0
結節性調律	1 (<1%)	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	9 (4%)	3 (1%)	4 (4%)
発声障害	6 (3%)	2 (<1%)	0
咳嗽	3 (1%)	0	2 (2%)
口腔咽頭痛	0	1 (<1%)	1 (1%)

n (%)
事象名: MedDRA/J Ver.14.0
評価期間：治療期間および後観察期間
Source: HZA106839 CSR Table 6.5
Population: Intent-to-Treat

[redacted]

表HZA106839-2 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	FF/VI 100/25OD群 (N=201)	FF/VI 200/25OD群 (N=202)	FP 500BD群 (N=100)
咽喉刺激感	0	0	1 (1%)
眼障害	0	3 (1%)	0
結膜炎	0	1 (<1%)	0
眼乾燥	0	1 (<1%)	0
視力低下	0	1 (<1%)	0
胃腸障害	0	2 (<1%)	1 (1%)
悪心	0	1 (<1%)	1 (1%)
腹痛	0	1 (<1%)	0
臨床検査	0	1 (<1%)	2 (2%)
尿中遊離コルチゾール増加	0	0	1 (1%)
心拍数増加	0	0	1 (1%)
肝酵素上昇	0	1 (<1%)	0
神経系障害	2 (<1%)	0	1 (1%)
頭痛	2 (<1%)	0	0
片頭痛	0	0	1 (1%)
一般・全身障害および投与部位の状態	0	1 (<1%)	0
末梢性浮腫	0	1 (<1%)	0
肝胆道系障害	0	0	1 (1%)
肝炎	0	0	1 (1%)
筋骨格系および結合組織障害	1 (<1%)	0	0
筋痙縮	1 (<1%)	0	0

n (%)
事象名: MedDRA/J Ver.14.0
評価期間：治療期間および後観察期間
Source: HZA106839 CSR Table 6.5
Population: Intent-to-Treat

[redacted]

表HZA106839-2 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	FF/VI 100/25OD群 (N=201)	FF/VI 200/25OD群 (N=202)	FP 500BD群 (N=100)
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	0
良性髄膜腫	1 (<1%)	0	0
精神障害	0	0	1 (1%)
激越	0	0	1 (1%)
睡眠障害	0	0	1 (1%)
生殖系および乳房障害	0	1 (<1%)	0
月経困難症	0	1 (<1%)	0
皮膚および皮下組織障害	0	1 (<1%)	0
蕁麻疹	0	1 (<1%)	0
血管障害	0	0	1 (1%)
高血圧	0	0	1 (1%)

n (%)
事象名: MedDRA/J Ver.14.0
評価期間：治療期間および後観察期間
Source: HZA106839 CSR Table 6.5
Population: Intent-to-Treat

[redacted]

FFA112202試験

FFA112202 試験

治験の標題：

青少年および成人の喘息患者を対象として GW685698X 200 μg の 1 日 1 回夜吸入投与の GW685698X 100 μg の 1 日 2 回吸入投与に対する非劣性を検証する多施設共同、無作為化、二重盲検、クロスオーバー試験

治験責任医師：

16 名

実施医療機関：

多施設共同試験

公表文献：

本報告書の作成時点でなし

治験期間：

2008 年 10 月 9 日から 2009 年 3 月 17 日

開発のフェーズ：

後期第Ⅱ相

目的：

本治験では、12 歳以上の青少年および成人の喘息患者を対象として、GW685698X（フルチカゾンフランカルボン酸エステル：以下、FF）200 μg を 1 日 1 回（OD）夜吸入投与および FF 100 μg を 1 日 2 回（BD）吸入投与したときの有効性を比較することを目的とした。この試験の指標として、FEV_1 トラフ値を比較し、FF 200 μg の OD 夜吸入投与の FF 100 μg の BD 吸入投与に対する非劣性を検証することとした。

治験方法：

本治験は 12 歳以上の青少年および成人の喘息患者を対象として、FF 200 μg を OD 夜投与および 100 μg を BD 投与したときの有効性および短期間投与の安全性を評価する後期第Ⅱ相、多施設共同、無作為化、二重盲検、クロスオーバー試験である。本治験ではこれに加えて、フルチカゾンプロピオン酸エステル（FP）200 μg の OD 夜投与および FP 100 μg の BD 投与をプラセボと比較することにより、本試験の検出感度を評価した。OD の場合は 24 時間ごとに、BD の場合は 12 時間ごとに投与した。

治験中の来院スケジュールを図 1 に示す。本治験は被験者の患者日記記載の遵守状況を評価する 14 日間の前観察期間と、治療期間として 3 回の 28 日間の治験薬投与期間およびその各治験薬投与期間の間に 14 日間のウォッシュアウト期間を設けた。本治験の組み入れ基

準を満たした被験者を 12 種類の投与順序のいずれかに無作為に割り付け、治験薬を投与した。12 種類の投与順序を以下の表 1 に示す。

FF 200 µg の OD 投与、FF 100 µg の BD 投与およびプラセボ投与からなる 6 種類の投与順序のいずれかに無作為に割り付けられた被験者は、すべての治験薬を新規吸入用散剤（NDPI）により吸入投与した（NDPI 群）。FP 200 µg の OD、FP 100 µg の BD およびプラセボからなる 6 種類の投与順序のいずれかに無作為に割り付けられた被験者は、すべての治験薬を定量式吸入用散剤（ディスカス）で吸入投与した（ディスカス群）。使用する吸入器が異なるため、FF 投与または FP 投与のどちらかの投与であることが区別できたが、FF 投与または FP 投与のそれぞれ 6 種類の投与順序については二重盲検下で実施された。

各投与順序について必要な被験者数を確保するため、FP を投与する被験者 2 例につき FF を投与する被験者が 7 例になるように、FF と FP の割合が 7 : 2 となるような無作為化コードを用いた。治験薬投与完了の最終来院（または早期中止時来院）後、後観察期間の電話調査は 7 日後に実施した。治験の全期間（スクリーニング、治療期間および後観察期間の来院／電話連絡を含め）を完了した被験者を治験完了例とみなした。3 回目の治験薬投与期間の終了時または早期中止時に、治験責任（分担）医師の判断により適切な喘息治療薬を各被験者に処方した。

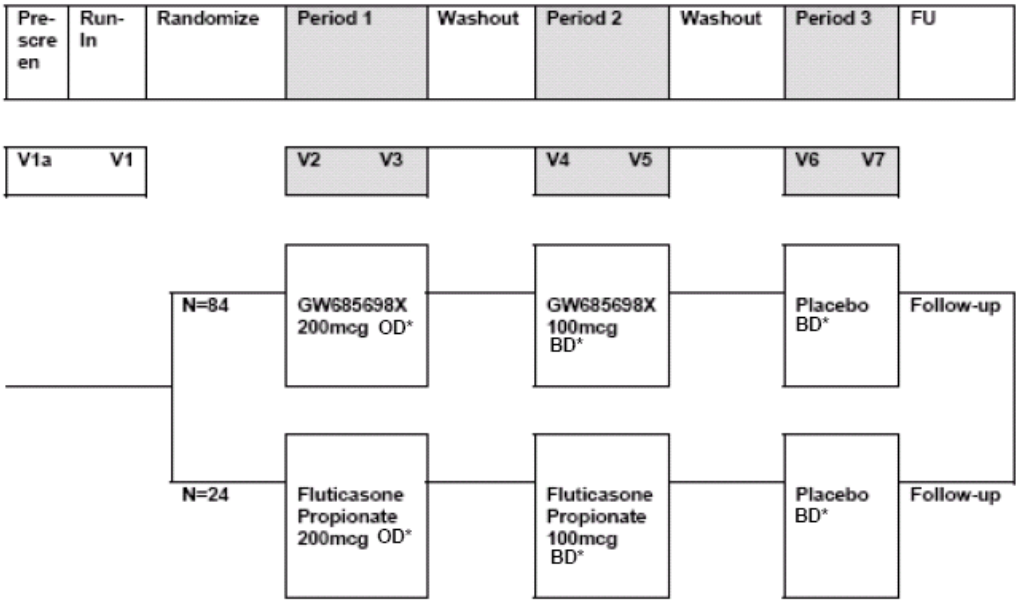


図 1　治験スケジュール

表 1　投与順序一覧

割付け比率	投与順序	治験薬 投与期間 1	治験薬 投与期間 2	治験薬 投与期間 3	治験薬
7	1	プラセボ	FF 200 µg OD	FF 100 µg BD	プラセボ／ FF 200 µg OD／ FF 100 µg BD
7	2	プラセボ	FF 100 µg BD	FF 200 µg OD	
7	3	FF 100 µg BD	プラセボ	FF 200 µg OD	
7	4	FF 100 µg BD	FF 200 µg OD	プラセボ	
7	5	FF 200 µg OD	プラセボ	FF 100 µg BD	
7	6	FF 200 µg OD	FF 100 µg BD	プラセボ	
2	7	プラセボ	FP 200 µg OD	FP 100 µg BD	プラセボ／ FP 200 µg OD／ FP 100 µg BD
2	8	プラセボ	FP 100 µg BD	FP 200 µg OD	
2	9	FP 100 µg BD	プラセボ	FP 200 µg OD	
2	10	FP 100 µg BD	FP 200 µg OD	プラセボ	
2	11	FP 200 µg OD	プラセボ	FP 100 µg BD	
2	12	FP 200 µg OD	FP 100 µg BD	プラセボ	

Source: FFA112202 CSR Table 1

診断およびおもな選択／除外、中止基準：

＜選択基準＞

- 男性および妊娠または授乳中ではない女性患者（妊娠可能な場合は適切な避妊法を実施すること）
- 12 歳以上の患者（現地の規制により成人のみ組入れ可能な場合は 18 歳以上）
- 米国衛生研究所の診断基準に従って持続型喘息と診断されており、FEV_1 が予測値の 40～85%である患者
- サルブタモール吸入エアゾール剤を 2～4 吸入後またはサルブタモール液をネブライザーで 1 噴霧後、約 30 分以内の FEV_1 に 12%以上かつ 200 mL 以上の可逆性が認められた患者
- Visit 1 の約 3 ヵ月以上前から、承認された非ステロイド性の喘息管理薬または短時間作用性 β_2 交感神経作用性気管支拡張剤を単独使用している（吸入ステロイド薬を 8 週間以上使用していない）患者

＜除外基準＞

- 生命を脅かす喘息の既往や現在呼吸器感染の症候がみられる患者
- Visit 1 前の 8 週以内に経口ステロイド薬を必要とする喘息増悪がみられた患者、あるいは Visit 1 前の 6 ヵ月以内に喘息で入院した患者
- 口腔カンジダ症が認められた患者

- 喫煙者、10 pack-years 以上の喫煙歴のある患者あるいは治験前 1 年以内にタバコ製品を使用した患者

＜無作為割付け時の選択基準＞

前観察期間終了時の Visit 2 で以下の基準 1 または基準 2 のいずれかを満たし、かつ基準 3 を満たした被験者のみが治療期間に進んだ。

基準 1

- 夜の薬剤投与前の FEV_1 の予測値に対する割合が 40%以上 80%未満の患者で、かつ、Visit 2 前の最後の連続した 7 日間のうち 4 日以上で、1 日（日中＋夜間）の喘息症状スコアが 1 以上またはサルブタモール吸入エアゾール剤の使用がみられた患者、あるいは前観察期間（Visit 2 の直前）の最後の連続した 7 日間のうち 4 日以上で PEF を測定し、20%以上の PEF の変動率（朝の気管支拡張剤投与前 PEF の最高値と最低値の比率）がみられた患者

なお、Visit 2 前の最後の連続した 7 日間のうち 4 日間以上で、患者日記の記入が完了していなければ基準 1 を満たすとはみなさなかった。

基準 2

- 夜の薬剤投与前の FEV_1 の予測値に対する割合が 80%以上 85%以下の患者で、かつ、Visit 2 前の最後の連続した 7 日間の全日で、1 日（日中＋夜間）の喘息症状スコアが 1 以上またはサルブタモール吸入エアゾール剤の使用がみられた患者、あるいは前観察期間（Visit 2 の直前）の最後の連続した 7 日間で PEF を測定し、20%以上の PEF の変動率（朝の気管支拡張剤投与前 PEF の最高値と最低値の比率）がみられた患者

なお、Visit 2 前の最後の連続した 7 日間のうち 4 日間以上で、患者日記の記入が完了していなければ基準 2 を満たすとはみなさなかった。

基準 3

- Visit 2 の無作為割付け前に 24 時間尿中コルチゾール測定用検体を採取した患者

＜中止基準＞

- 喘息の悪化を特定するために「安定限界値」を定義し、Visit 2～Visit 7 をとおして「安定限界値」に基づいて治験責任（分担）医師が検討することとした。

治療および投与：

適格基準を満たした被験者は、以下の 12 種類の投与順序のいずれかに無作為に割り付けられた。

- FF 200 µg OD 夜投与、FF 100 µg BD 投与およびプラセボ投与からなる 6 種類の投与順序
- FP 200 µg OD 夜投与、FP 100 µg BD 投与およびプラセボ投与からなる 6 種類の投与順序

治験薬は、12 時間間隔の朝と夜に投与し（BD の場合は 12 時間ごと、OD の場合は 24 時間ごとに投与）、それぞれ 28 日間吸入投与した。FF 200 µg OD および FP 200 µg OD の吸入投与は、夜に実薬を投与し、朝はプラセボを投与した。FF 100 µg BD および FP 100 µg BD の吸入投与は、朝および夜に吸入投与した。各治験薬投与期間の間に 14 日間のウォッシュアウト期間を設けた。

評価基準：

有効性評価項目

＜主要評価項目＞

- 28 日間の各治験薬投与期間の終了時での FEV_1 トラフ値（夜の治験薬および救済薬である気管支拡張剤の投与前）

安全性評価項目

- 28 日間の各治験薬投与期間をとおしての有害事象の発現頻度
- 28 日間の各治験薬投与期間終了時の 24 時間尿中コルチゾール排泄量
- 来院時に実施した口腔咽頭検査での口腔カンジダ症の徴候
- 全来院時のバイタルサイン（脈拍数および血圧）
- 治療期間中の喘息増悪による中止

薬理遺伝学

被験者の唾液中の細胞からデオキシリボ核酸（DNA）を抽出した。FF を用いる本臨床試験または一連の臨床試験で反応にばらつきが認められ、その原因が被験者の遺伝子多型に起因することが疑われる場合には、安全性および忍容性に関する遺伝子多型と FF との関係や、有効性に関する遺伝子多型と FF との関係を、後日明らかにすることがある。薬理遺伝学用検体の解析については別途解析計画書に記載し、解析を実施した場合は別途治験報告書で報告することとした。

統計手法：

＜被験者数と設定根拠＞

FF 200 µg OD 群、FF 100 µg BD 群およびプラセボ群で各 84 例の完了例を得るためにおよそ 375 例をスクリーニングすることとした。また、FP 200 µg OD 群、FP 100 µg BD 群およびプラセボ群で各 24 例の完了例を得ることとした。目標被験者数は有効性の主要評価項目である 28 日間の治験薬投与期間終了時における FEV_1 トラフ値をもとに算出した。被験者内の標準偏差を 210 mL、非劣性の限界値を-110 mL として、FF 200 µg OD 群の FF 100 µg BD 群に対する非劣性を片側 2.5%の有意水準、92%の検出力で検出するために必要な被験者数は 84 例であった。プラセボ群に対する優越性の比較については、両側 5%の有意水準、被験者内の標準偏差 210 mL をもとにして、FF 群およびプラセボ群の差 200 mL を 99%超で検出できる検出力があり、FP 群およびプラセボ群の差 200 mL を 91%で検出できる検出力があった。

＜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く、かつ軽微な逸脱がなかった治験薬の投与を 1 回以上受けた被験者集団。治験実施計画書からの逸脱には重要な逸脱と軽微な逸脱がある。軽微な逸脱のみがみられた被験者は PP 集団としたが、逸脱の影響を受けた治験薬投与期間より後のデータは除外した。
- 尿コルチゾール（UC）集団：ベースラインおよび治療期間終了時の 2 時点で尿検体を採取された被験者で、結果の解釈に影響を与える交絡因子がないと判断された被験者集団

＜有効性＞

主要な治療の比較は、FF 200 µg OD 群の FF 100 µg BD 群に対する非劣性の検証であった。28 日間の治療期間終了時での来院時測定 FEV_1 トラフ値をその指標とした。この比較は ITT 集団および PP 集団を対象として解析を行い、両者を同等に重要とみなした。

主要解析の帰無仮説と対立仮説は以下のとおりであった。

H_0: $\mu_{OD} - \mu_{BD} \leq \delta$

H_1: $\mu_{OD} - \mu_{BD} > \delta$

ただし、μ_{OD} および μ_{BD} はそれぞれ FF 200 µg OD 群および FF 100 µg BD 群の FEV_1 トラフ値の平均であり、δ は事前に定めた非劣性の限界値（-110 mL）である。FF 200 µg OD 群と FF 100 µg BD 群の FEV_1 トラフ値の平均の差の信頼区間（CI）（0.025、片側有意水準）下限値が、-110 mL という限界値を上回れば非劣性が立証される。

さらに、FF 100 µg BD 群、FF 200 µg OD 群、FP 100 µg BD 群および FP 200 µg OD 群のそれぞれとプラセボ群とで両側仮説検定を行い、実薬投与群とプラセボ群の間に差があるか統計学的に検討した。各実薬投与群とプラセボ群とで FEV_1 トラフ値に対する影響に差はないというのを帰無仮説、各実薬投与群とプラセボ群とで FEV_1 トラフ値に対する影響は異なるというのが対立仮説であった。

＜安全性＞

24 時間尿中コルチゾール排泄量の評価では、全実薬投与群とプラセボ群との対比較を実施した。この対比較は UC 集団を対象として行い、ITT 集団でも同様の解析を行って裏付けとした。

結果：

被験者の内訳：

被験者の内訳を表 2 に示す。327 例をスクリーニングし、190 例（58%）が無作為化された。15 例が無作為化後に治験を中止した。

表 2　被験者の内訳（ITT）

	NDPI 群 (N = 147)	ディスカス群 (N = 43)	計 (N = 190)
治験を完了した被験者	134 (91)	41 (95)	175 (92)
治験を中止した被験者	13 (9)	2 (5)	15 (8)
中止理由 [1]			
効果不十分	5 (3)	1 (2)	6 (3)
PEF 安定限界値を下回った	0	0	0
FEV_1 安定限界値を下回った	0	0	0
増悪 [2]	5 (3)	1 (2)	6 (3)
救済薬の過剰使用	1 (<1)	0	1 (<1)
有害事象	0	0	0
同意撤回	2 (1)	0	2 (1)
治験実施計画書からの逸脱	2 (1)	0	2 (1)
治験責任医師の判断	1 (<1)	0	1 (<1)
追跡不能	3 (2)	1 (2)	4 (2)

n (%)

1. 中止理由の重複あり
2. 喘息増悪は効果不十分のサブカテゴリーとした。効果不十分は喘息増悪で中止した被験者すべての主要な中止理由であった。

Source: FFA112202 CSR Table 6.3

解析対象集団：

解析対象集団の内訳を表 3 に示す。いずれかの治験薬投与期間において、薬剤ごと（FF 200 µg OD 群、FF 100 µg BD 群、FP 200 µg OD 群、FP 100 µg BD 群およびプラセボ群）に投与された被験者を合計し、各投与群とした。

表 3　解析対象集団の内訳（全被験者集団）

	プラセボ群	FF		FP		計
		200 OD 群	100 BD 群	200 OD 群	100 BD 群	
スクリーニングされた被験者	327					
無作為化された被験者	187	140	142	42	43	190
ITT	187 (100)	140 (100)	142 (100)	42 (100)	43 (100)	190 (100)
PP	167 (89)	127 (91)	132 (93)	38 (90)	38 (88)	177 (93)
UC	153 (82)	118 (84)	116 (82)	35 (83)	39 (91)	170 (89)

n (%)

Source: FFA112202 CSR Table 6.1

人口統計学的特性：

人口統計学的特性を表 4 に示す。全体をとおして女性被験者が多く（57%）、NDPI 群では女性の割合が高く 59%であった。これに対してディスカス群では男女の割合は同程度であった（男性 51%、女性 49%）。白人の割合は NDPI 群で 61%、ディスカス群で 51%であり、その他の人種の分布は両吸入器の群で同程度であった。平均年齢は NDPI 群で 31.4 歳であり、ディスカス群の 35.2 歳と比べてやや低かった。身長および体重は両吸入器の群で同様であった。全体の 11%がヒスパニック／ラテン系であった。

表 4　人口統計学的特性（ITT）

	NDPI 群 (N = 147)	ディスカス群 (N = 43)	計 (N = 190)
年齢 (歳)			
平均 (SD)	31.4 (15.30)	35.2 (16.03)	32.3 (15.51)
範囲	12－68	12－76	12－76
18 歳未満	36 (24)	7 (16)	43 (23)
18 歳以上 65 歳未満	109 (74)	35 (81)	144 (76)
65 歳以上	2 (1)	1 (2)	3 (2)
性別, n (%)			
女性	87 (59)	21 (49)	108 (57)
男性	60 (41)	22 (51)	82 (43)
民族, n (%)			
ヒスパニック／ラテン系	16 (11)	4 (9)	20 (11)
非ヒスパニック／ラテン系	131 (89)	39 (91)	170 (89)
身長 (cm)			
平均 (SD)	167.7 (9.56)	170.8 (10.09)	168.4 (9.74)
範囲	145－190	147－191	145－191
体重 (kg)			
平均 (SD)	82.90 (24.142)	89.39 (29.353)	84.37 (25.478)
範囲	33.2－178.2	37.9－175.0	33.2－178.2
人種, n (%)			
白人	90 (61)	22 (51)	112 (59)
アフリカ系アメリカ人／アフリカ系統	50 (34)	20 (47)	70 (37)
アジア人	2 (1)	1 (2)	3 (2)
日本人／東アジア人／東南アジア人	2 (1)	1 (2)	3 (2)
アフリカ系アメリカ人／アフリカ系統＋白人	2 (1)	0	2 (1)
アメリカ先住民またはアラスカ原住民	1 (<1)	0	1 (<1)
ハワイ先住民または他の太平洋諸島系	1 (<1)	0	1 (<1)
アフリカ系アメリカ人／アフリカ系統＋アメリカ先住民またはアラスカ原住民＋白人	1 (<1)	0	1 (<1)

SD：標準偏差
Source: FFA112202 CSR Table 6.10, Table 6.12

有効性の結果：

28 日間の各治験薬投与期間終了時の FEV_1 トラフ値の解析結果を表 5、投与 28 日目での FEV_1 トラフ値にみられる調整済投与群間差を図 2 に示す。

ITT 集団における主要評価項目の統計解析結果により、本治験における主要評価項目が達成された。すなわち、FF 200 µg OD 投与の FF 100 µg BD 投与に対する非劣性が立証された。ITT 集団では、FF の 200 µg OD 投与と 100 µg BD 投与とのベースラインからの FEV_1 平均変化量の差は 11 mL であった。

ITT 集団と同様に重要な PP 集団における有効性の主要評価項目の統計解析結果は、ITT 集団における結果と一致し、この集団でも FF 200 µg OD 投与の FF 100 µg BD 投与に対する非劣性が立証された。PP 集団では、FF の 200 µg OD 投与と 100 µg BD 投与とで、ベースラインからの FEV_1 平均変化量の差は 0 であった。

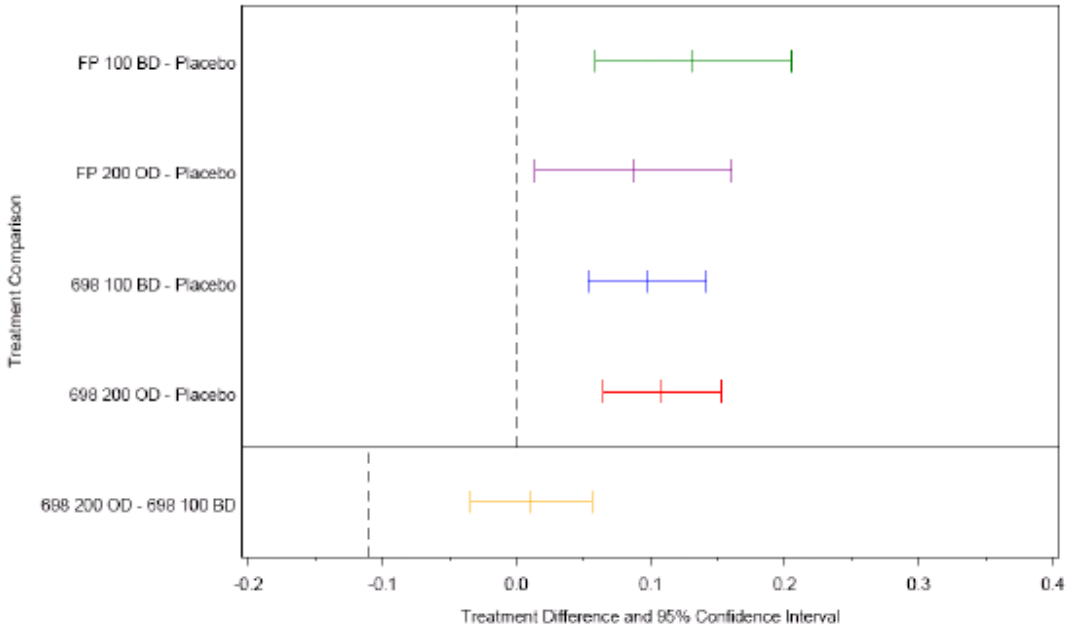
ITT 集団での統計解析結果から、実薬の 4 投与群すべてで投与 28 日目の FEV_1 トラフ値においてプラセボ群と比較し統計学的に有意に大きな改善が認められた。この解析で、プラセボ群との FEV_1 トラフ値の平均値の差は FF 200 µg OD 群および FF 100 µg BD 群がそれぞれ 108 mL および 98 mL、FP 200 µg OD 群および FP 100 µg BD 群がそれぞれ 87 mL および 132 mL であった。

FP の両比較投与群の結果により検出感度が示され、本治験には OD 投与と BD 投与の判別能があることが実証された。裏付けとなる PP 集団での比較結果は ITT 集団での結果と一致していた。

表 5　投与 28 日目（Visit 3、5 および 7）の FEV1 トラフ値の解析結果（ITT）

投与 28 日目 (Visit 3/5/7) FEV_1 (L)	プラセボ群 (N = 187)	FF		FP	
		200 OD 群 (N = 140)	100 BD 群 (N = 142)	200 OD 群 (N = 42)	100 BD 群 (N = 43)
N	187	140	142	42	43
最小二乗平均値	2.605	2.714	2.703	2.693	2.737
SE	0.0434	0.0444	0.0443	0.0535	0.0533
期間ベースラインからの最小二乗平均変化量	0.112	0.221	0.210	0.199	0.244
SE	0.0186	0.0209	0.0207	0.0365	0.0361
プラセボ群との比較					
最小二乗平均値の差	―	0.108	0.098	0.087	0.132
95% CI	―	0.064, 0.153	0.054, 0.142	0.014, 0.161	0.059, 0.205
p 値	―	<0.001	<0.001	0.020	<0.001
FF 100 BD 群との比較					
最小二乗平均値の差	―	0.011	―	―	―
95% CI	―	-0.035, 0.056	―	―	―
p 値	―	0.641	―	―	―

SE：標準誤差
CI：信頼区間
Source: FFA112202 CSR Table 7.2



混合効果モデルを用いた共分散分析。投与群、投与期間、性別および年齢を固定効果とした。
被験者をランダム効果にあてはめ、投与期間ベースライン評価は二変量応答データの一部として含めた。
Source: FFA112202 CSR Figure 7.5

図 2　　投与 28 日目での FEV1 トラフ値にみられる調整済投与群間差（ITT）

安全性の結果：

曝露期間

ITT 集団では、合計 185 例にプラセボが、140 例に FF 200 µg OD、140 例に FF 100 µg BD、42 例に FP 200 µg OD、43 例に FP 100 µg BD が投与された。治験薬の平均曝露期間は各実薬投与群で同程度であった（ディスカスを使用した FP 群の平均曝露期間は 28.3～29.2 日、NDPI を使用した FF 群の平均曝露期間は 28.6～28.9 日）。すべての投与群での曝露期間の中央値は 29 日であった。

有害事象

治験薬投与期間中にいずれかの群で 3%以上の被験者に発現した有害事象を表 6 に示す。また、すべての有害事象を表 FFA112202-1 に、治験薬と関連がある有害事象を表 FFA112202-2 に示す。

治験薬投与期間中の有害事象の発現頻度は各投与群で 5～18%で、FF 群（16～18%）およびプラセボ群（14%）では同程度であり、FP 群（5～7%）では低かった。治験期間中にもっとも高頻度で発現した有害事象は上気道感染であり、その発現頻度はプラセボ群で 1%に対し、FF 200 µg OD 群および FF 100 µg BD 群ではいずれも 5%であった。FP 投与群では報告されなかった。その他の有害事象は、いずれも各投与群で 2 例以下の発現であった。吸入ステロイド薬（ICS）でよくみられる局所的な事象の発現頻度は、本治験ではきわめて低かっ

た。発声障害は FP 200 µg OD 群の 1 例で報告されたが、プラセボ群および FF 群では報告されなかった。口腔カンジダ症はいずれの投与群でも報告されなかった。

治験責任（分担）医師により治験薬と関連があると判断された有害事象の発現頻度は低く、3 例の被験者でそれぞれ 1 件ずつ報告された。治験薬と関連がある有害事象のうち 2 件（頭痛および咽喉乾燥）は、いずれも FF 100 µg BD 群で発現し、残る 1 件（心拍数増加）は FP 200 µg OD 群で発現した。

表 6　いずれかの群で 3%以上の被験者に発現した有害事象（治験薬投与期間）

器官別大分類 基本語	プラセボ群 (N = 187)	FF 200 OD 群 (N = 140)	FF 100 BD 群 (N = 142)	FP 200 OD 群 (N = 42)	FP 100 BD 群 (N = 43)
有害事象発現例数 (%)	26 (14)	22 (16)	26 (18)	2 (5)	3 (7)
感染症および寄生虫症	13 (7)	12 (9)	13 (9)	0	1 (2)
上気道感染	2 (1)	7 (5)	7 (5)	0	0

MedDRA/J Ver. 11.1
Source: FFA112202 CSR Table 8.2, Table 8.4

死亡

本治験では死亡例は報告されなかった。

重篤な有害事象

本治験では重篤な有害事象は報告されなかった。

治験中止または治験薬投与中止に至った有害事象

本治験では治験薬投与中止または治験の中止に至った有害事象はみられなかった。

臨床検査値およびバイタルサインの評価

スクリーニング来院時の血液学的検査および生化学的検査で正常範囲を外れた割合は低く、両吸入器で同程度であった。またいずれの投与群でもバイタルサインに臨床的に重要な変化は認められなかった。

24 時間尿中コルチゾール排泄量

FF 群の 24 時間尿中コルチゾール排泄量の比（投与 28 日目／ベースライン）は FF 200 µg OD 群で 0.61、FF 100 µg BD 群で 0.68 であり、プラセボ群（0.82）および FP 群（FP 200 µg OD 群で 0.84、FP 100 µg BD 群で 0.73）と比べてやや低かった。実薬投与群とプラセボ群を比較したところ、いずれの FF 群においてもプラセボ群と統計学的に有意な差が認められたが、FP 群ではプラセボ群と統計学的に有意な差はみられなかった。

口腔咽頭検査

いずれの評価時点でも中咽頭カンジダ症の徴候は認められなかった。

喘息憎悪

治療期間中の喘息増悪発現はプラセボ群でより多くみられた。プラセボ群では効果不十分が原因と考えられる喘息増悪が 5 例にみられた。FF 200 µg OD 群では上気道感染が原因と考えられる喘息増悪が 1 例報告された。喘息増悪により救急診療部での治療または入院が必要となった被験者はみられなかった。

結論：

本治験で FF 200 µg OD 投与の FF 100 µg BD 投与に対する有効性の非劣性が示された。また、FF 群および FP 群の OD 投与と BD 投与の両投与群で、プラセボ群と比較し 28 日目の FEV_1 トラフ値に統計学的に有意に大きな改善が認められた。FP の両比較投与群の結果により検出感度が示され、本治験には OD 投与と BD 投与の判別能があることが実証された。

有害事象の発現頻度が低く、ICS でよくみられる局所的な事象の発現頻度が低かったこと また重篤な有害事象の発現がみられなかったことから、本治験において FF の忍容性が良好であったことが示された。尿中遊離コルチゾールの排泄量では、FF 両群では減少傾向が認められ、FP 100 µg BD 投与ではわずかに減少がみられたものの、FP 200 µg OD 投与では減少は認められなかった。本治験中には尿中の遊離コルチゾール異常に伴う有害事象の報告はみられなかった。

報告書の日付：

[redacted]年[redacted]月

表FFA112202-1 すべての有害事象（治験薬投与期間）（ITT）

	すべての有害事象				
System Organ Class Preferred Term	プラセボ群 (N=187)	FF 200OD群 (N=140)	FF 100BD群 (N=142)	FP 200OD群 (N=42)	FP 100BD群 (N=43)
有害事象発現例数	26 (14%)	22 (16%)	26 (18%)	2 (5%)	3 (7%)
感染症および寄生虫症	13 (7%)	12 (9%)	13 (9%)	0	1 (2%)
上気道感染	2 (1%)	7 (5%)	7 (5%)	0	0
鼻咽頭炎	1 (<1%)	1 (<1%)	1 (<1%)	0	1 (2%)
副鼻腔炎	1 (<1%)	1 (<1%)	2 (1%)	0	0
咽頭炎	2 (1%)	1 (<1%)	0	0	0
蜂巣炎	2 (1%)	0	0	0	0
歯感染	0	2 (1%)	0	0	0
ウイルス性上気道感染	1 (<1%)	0	1 (<1%)	0	0
ダニ皮膚炎	0	0	1 (<1%)	0	0
ウイルス性胃腸炎	1 (<1%)	0	0	0	0
帯状疱疹	0	0	1 (<1%)	0	0
インフルエンザ	0	1 (<1%)	0	0	0
限局性感染	1 (<1%)	0	0	0	0
レンサ球菌性咽頭炎	1 (<1%)	0	0	0	0
尿路感染	0	0	1 (<1%)	0	0
水痘	1 (<1%)	0	0	0	0
ウイルス性咽頭炎	1 (<1%)	0	0	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	4 (2%)	1 (<1%)	6 (4%)	1 (2%)	0
咳嗽	0	0	2 (1%)	0	0
鼻出血	1 (<1%)	0	1 (<1%)	0	0

n (%)
事象名: MedDRA/J Ver.11.1
評価期間：治験薬投与期間
Source: FFA112202 CSR Table 8.2
Population: Intent-to-Treat

表FFA112202-1 すべての有害事象（治験薬投与期間）（ITT）

	すべての有害事象				
System Organ Class Preferred Term	プラセボ群 (N=187)	FF 200OD群 (N=140)	FF 100BD群 (N=142)	FP 200OD群 (N=42)	FP 100BD群 (N=43)
鼻閉	1 (<1%)	0	1 (<1%)	0	0
副鼻腔うっ血	1 (<1%)	0	1 (<1%)	0	0
咽喉乾燥	0	0	1 (<1%)	0	0
発声障害	0	0	0	1 (2%)	0
口腔咽頭痛	1 (<1%)	0	0	0	0
後鼻漏	0	0	1 (<1%)	0	0
アレルギー性鼻炎	0	1 (<1%)	0	0	0
胃腸障害	6 (3%)	0	4 (3%)	0	1 (2%)
悪心	1 (<1%)	0	1 (<1%)	0	1 (2%)
腹痛	1 (<1%)	0	0	0	0
上腹部痛	0	0	1 (<1%)	0	0
齲歯	1 (<1%)	0	0	0	0
下痢	0	0	1 (<1%)	0	0
食中毒	1 (<1%)	0	0	0	0
胃炎	1 (<1%)	0	0	0	0
痔核	0	0	1 (<1%)	0	0
食道痙攣	0	0	1 (<1%)	0	0
胃不快感	1 (<1%)	0	0	0	0
嘔吐	0	0	1 (<1%)	0	0
神経系障害	2 (1%)	4 (3%)	0	0	1 (2%)
頭痛	2 (1%)	2 (1%)	0	0	0

n (%)
事象名: MedDRA/J Ver.11.1
評価期間：治験薬投与期間
Source: FFA112202 CSR Table 8.2
Population: Intent-to-Treat

[redacted]

表FFA112202-1 すべての有害事象（治験薬投与期間）（ITT）

	すべての有害事象				
System Organ Class Preferred Term	プラセボ群 (N=187)	FF 200OD群 (N=140)	FF 100BD群 (N=142)	FP 200OD群 (N=42)	FP 100BD群 (N=43)
緊張性頭痛	0	2 (1%)	0	0	0
全健忘	0	0	0	0	1 (2%)
傷害、中毒および処置合併症	1 (<1%)	3 (2%)	0	0	0
節足動物咬傷	1 (<1%)	0	0	0	0
関節捻挫	0	1 (<1%)	0	0	0
急性高山病	0	1 (<1%)	0	0	0
処置による疼痛	0	1 (<1%)	0	0	0
精神障害	1 (<1%)	2 (1%)	1 (<1%)	0	0
不安	1 (<1%)	1 (<1%)	1 (<1%)	0	0
不眠症	0	1 (<1%)	0	0	0
筋骨格系および結合組織障害	1 (<1%)	0	1 (<1%)	0	1 (2%)
背部痛	1 (<1%)	0	1 (<1%)	0	0
関節痛	0	0	0	0	1 (2%)
皮膚および皮下組織障害	2 (1%)	1 (<1%)	0	0	0
発疹	1 (<1%)	1 (<1%)	0	0	0
接触性皮膚炎	1 (<1%)	0	0	0	0
眼障害	0	0	2 (1%)	0	0
閉塞隅角緑内障	0	0	1 (<1%)	0	0
眼そう痒症	0	0	1 (<1%)	0	0
全身障害および投与局所様態	2 (1%)	0	0	0	0
胸部不快感	1 (<1%)	0	0	0	0

n (%)
事象名: MedDRA/J Ver.11.1
評価期間：治験薬投与期間
Source: FFA112202 CSR Table 8.2
Population: Intent-to-Treat

[redacted]

表FFA112202-1 すべての有害事象（治験薬投与期間）（ITT）

	すべての有害事象				
System Organ Class Preferred Term	プラセボ群 (N=187)	FF 200OD群 (N=140)	FF 100BD群 (N=142)	FP 200OD群 (N=42)	FP 100BD群 (N=43)
非心臓性胸痛	1 (<1%)	0	0	0	0
臨床検査	0	1 (<1%)	0	1 (2%)	0
心拍数増加	0	0	0	1 (2%)	0
尿中白血球陽性	0	1 (<1%)	0	0	0
耳および迷路障害	0	0	1 (<1%)	0	0
耳痛	0	0	1 (<1%)	0	0
外科および内科処置	0	1 (<1%)	0	0	0
抜歯	0	1 (<1%)	0	0	0
血管障害	0	0	1 (<1%)	0	0
高血圧	0	0	1 (<1%)	0	0

n (%)
事象名: MedDRA/J Ver.11.1
評価期間：治験薬投与期間
Source: FFA112202 CSR Table 8.2
Population: Intent-to-Treat

表FFA112202-2 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=187)	FF 200OD群 (N=140)	FF 100BD群 (N=142)	FP 200OD群 (N=42)	FP 100BD群 (N=43)
有害事象発現例数	0	0	2 (1%)	1 (2%)	0
臨床検査	0	0	0	1 (2%)	0
心拍数増加	0	0	0	1 (2%)	0
神経系障害	0	0	1 (<1%)	0	0
頭痛	0	0	1 (<1%)	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	0	1 (<1%)	0	0
咽喉乾燥	0	0	1 (<1%)	0	0

n (%)
事象名: MedDRA/J Ver.11.1
評価期間：治験薬投与期間、ウォッシュアウト期間および後観察期間
Source: FFA112202 CSR Table 8.5
Population: Intent-to-Treat

FFA109684試験

FFA109684 試験

治験の標題：

中用量吸入ステロイド薬（ICS）療法でコントロール不良な持続型喘息の青少年および成人患者を対象として、8 週間のフルチカゾンフランカルボン酸エステル（FF）吸入用散剤の 1 日 1 回投与およびフルチカゾンプロピオン酸エステル（FP）吸入用散剤 500 μg の 1 日 2 回投与の有効性と安全性をプラセボと比較して評価する無作為化、二重盲検、ダブルダミー、プラセボ対照、並行群間比較、多施設共同、用量設定試験

治験責任医師：

137 名（94 名が無作為化を行った）

実施医療機関：

多施設共同試験

公表文献：

本報告書の作成時点においてなし

治験期間：

2007 年 12 月 20 日から 2008 年 9 月 20 日まで

開発のフェーズ：

後期第Ⅱ相

目的：

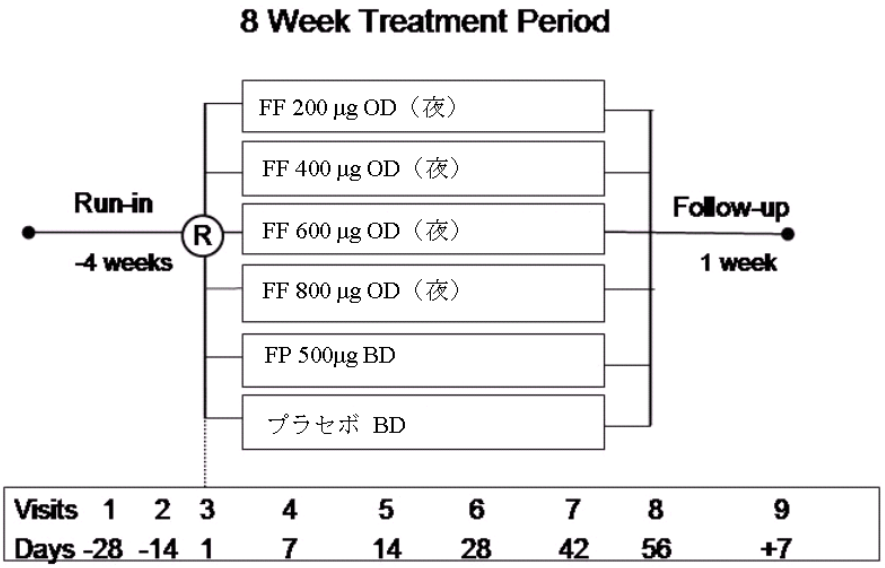
本治験の目的は、12 歳以上の青少年および成人のコントロール不良の持続型喘息患者を対象として、FF を 4 用量（200 μg、400 μg、600 μg および 800 μg）で 1 日 1 回夜吸入投与し、用量反応性、有効性および安全性を評価することであった。

治験方法：

本治験は多施設共同、無作為化、二重盲検、ダブルダミー、並行群間比較、プラセボ対照、用量設定試験であった。治験中の来院スケジュールを図 1 に示す。

組入れ基準を満たした被験者を対象に、治療開始前に 28 日間の前観察を実施した。この期間中、被験者は使用中の ICS を一定の用量で継続した。治験中に喘息症状の救済薬として必要に応じて利用できるよう、短時間作用性 β_2 刺激薬（サルブタモール吸入エアゾール剤）を提供した。前観察期間中に被験者を 1 回来院させ、患者日記の記録遵守状況を評価した。無作為割付け基準を満たした被験者を、6 投与群のいずれかに無作為に割り付け、二重盲検下で 56 日間（8 週間）治験薬を投与した。治験薬投与終了の 1 週間後に来院または電話連絡により後観察評価を実施した。安全性および有効性の評価に加え、喘息患者での FF

の母集団薬物動態を検討するため、薬物動態（PK）用に検体採取した。薬理遺伝学の研究への参加に同意した被験者については、全血検体を治験中に 1 回採取した。



R: 無作為化、OD：1 日 1 回、BD：1 日 2 回

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＞

- 男性および妊娠中または授乳中でない女性患者（適切な避妊方法を実施すること）
- 12 歳以上の患者（現地の規制により成人のみ組入れ可能な場合は 18 歳以上）
- 米国衛生研究所の診断基準に従って持続型喘息と診断されており、Visit 1 の来院時間が午後 5 時から午後 11 時の場合は 1 秒量（FEV_1）が予測値の 40～90%、来院時間が午前 5 時から正午の場合は予測値の 40～85%である患者
- サルブタモール吸入エアゾール剤を 4 回吸入後、約 30 分以内の FEV_1 に 12%以上かつ 200 mL 以上の可逆性が認められる患者
- Visit 1 の少なくとも 8 週間前から ICS を使用しており、4 週間前から一定用量（1 日用量が FP 吸入用散剤 200 µg 超～500 µg 以下またはそれと同等の ICS 用量）で投与継続している患者
- Visit 1 で使用中の短時間作用性 β_2 刺激薬から、本治験中に必要に応じて使用するサルブタモール吸入エアゾール剤に切り替えることが可能な患者

＜除外基準＞

- 生命を脅かす喘息や呼吸器感染の既往がみられる患者
- Visit 1 前の 3 ヵ月以内に経口副腎皮質ステロイド薬を必要とする喘息増悪がみられた患者、または Visit 1 前の 6 ヵ月以内に喘息で入院した患者

- 口腔カンジダ症を認める患者
- 喫煙者

＜無作為割付け時の選択基準＞
- 夜の薬剤投与前の FEV_1 が予測値の 40～90%の患者
- 前観察期間の最後の連続した 7 日間のうち 4 日間以上で、喘息症状スコア（日中＋夜間）が 1 以上、あるいはサルブタモール吸入エアゾール剤の使用がみられた患者

＜中止基準＞
- 来院時に測定した FEV_1 が Visit 3 で算出した FEV_1 安定限界値を下回った患者
- 来院の直前 7 日間に
  - 最大呼気流量（PEF）が Visit 3 で算出した PEF 安定限界値を下回る日が 4 日以上みられた患者
  - サルブタモール吸入エアゾール剤を 1 日に 12 回以上吸入した日が 3 日以上みられた患者
  - 治験薬または救済薬（サルブタモール）以外の治療が必要となる喘息増悪がみられた患者

治療および投与：

被験者を以下の 6 投与群のいずれかに無作為割付けした。
- FF 200 µg、400 µg、600 µg、または 800 µg を新規ドライパウダー吸入器（NDPI）により 1 日 1 回（夜）吸入、およびプラセボをディスカス™（以下、ディスカス）により 1 日 2 回（朝・夜）吸入
- FP 500 µg をディスカスにより 1 日 2 回（朝・夜）吸入、およびプラセボを NDPI により 1 日 1 回（夜）吸入
- プラセボを NDPI により 1 日 1 回（夜）吸入、およびプラセボをディスカスにより 1 日 2 回（朝・夜）吸入

評価基準：

有効性評価項目

＜主要評価項目＞
- 8 週間の治療期間終了時の FEV_1 トラフ値（夜の治験薬投与前および救済用の気管支拡張剤投与前）のベースラインからの平均変化量（LOCF）

＜副次評価項目＞
- 8 週間の治療期間をとおした夜の PEF トラフ値（夜の治験薬投与前および救済用の気管支拡張剤投与前）のベースラインからの平均変化量
- 8 週間の治療期間をとおした朝の PEF のベースラインからの平均変化量

- 8 週間の治療期間での 24 時間無症状期間および 24 時間救済薬未使用期間の割合のベースラインからの平均変化量
- 8 週間の治療期間での効果不十分による中止例数

＜その他の評価項目＞
- 投与 1 週目、2 週目、4 週目、6 週目、および投与 1～8 週での FEV_1 のベースラインからの変化量
- 投与 1～8 週での日中無症状および夜間無症状の日数の割合のベースラインからの平均変化量
- 投与 1～8 週での救済薬サルブタモール吸入エアゾール剤の日中未使用および夜間未使用の日数の割合のベースラインからの平均変化量
- 投与 1～8 週での 24 時間喘息症状スコアのベースラインからの平均変化量
- 治療開始から最初の 14 日間、および投与 1～8 週でのサルブタモール吸入エアゾール剤の 1 日（24 時間）使用回数のベースラインからの平均変化量
- 治療開始から最初の 14 日間、ならびに投与 1 週目、2 週目、3 週目、4 週目、5 週目、6 週目、7 週目、8 週目、投与 1～4 週、投与 5～8 週、および投与終了時での朝および夜の PEF のベースラインからの平均変化量
- 投与 1 週目、2 週目、3 週目、4 週目、5 週目、6 週目、7 週目、8 週目、投与 1～4 週、投与 5～8 週、および投与終了時での 24 時間無症状期間および 24 時間救済薬未使用期間の割合のベースラインからの平均変化量

安全性評価項目
- 8 週間の治療期間全体での有害事象の発現頻度
- Visit 1 および Visit 3～8 に実施した口腔咽頭検査での口腔カンジダ症の徴候
- 8 週間の治療期間前および終了時での血液学的検査、血液生化学的検査および尿検査のパラメータ
- 8 週間の治療期間前および終了時での 24 時間尿中コルチゾール排泄量
- Visit 1 および Visit 3～8 でのバイタルサイン（脈拍数および血圧）
- 理学的検査

PK

Visit 5 および Visit 8 で母集団薬物動態解析用の採血を行った［各被験者から血液 4 mL を 2 回採取した。そのうち 1 回は投与前（トラフ値測定用）に、もう 1 回は投与後 30 分～2 時間に行った］。

薬理遺伝学

薬理遺伝学の研究への参加に同意した被験者から治験期間中に 1 回、全血検体を採取した。

統計手法：

＜被験者数と設定根拠＞

594 例の評価可能被験者（無作為化後少なくとも 1 回 FEV_1 値を評価している）あるいは各群 99 例の被験者を得るためにおよそ 1200 例をスクリーニングすることとした。この目標被験者数は主要評価項目である 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ており、およそ 96%の検出力で 0.25 mL/μg の勾配（FF 800 μg につき FEV_1 を 200 mL 改善する用量反応効果）を検出しうる。標準偏差（SD）は 430 mL（本治験に先立って実施した試験に基づく）と推定し、有意水準は両側 5%とした。

同様に、0.33 mL/μg の勾配（FF 600 μg につき FEV_1 を 200 mL 改善）および 0.5 mL/μg の勾配（FF 400 μg につき FEV_1 を 200 mL 改善）に対し 99%超の検出力を有している。

＜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。軽微な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。
- Urine Cortisol（UC）集団：尿サンプルを採取し、結果の解釈に影響を与える要因がない被験者集団
- Pharmacokinetics（PK）集団：FF の投与を受けた被験者のうち PK 検体を採取し解析を行ったすべての被験者集団

有効性および安全性（尿中コルチゾール排泄の解析を除く）の主要解析は ITT を対象として行った。また有効性の主要評価項目については、結果の安定性の確認のため PP を対象とした解析も併せて行った。

＜有効性＞

主要な比較として、FF の 4 用量群とプラセボ群との間で、投与 8 週目の夜の FEV_1 トラフ値（治験薬および救済用の気管支拡張剤投与前）に線形性の用量反応がみられるかどうか検定を行い、FF の包括的な有効性を検証することとした。この検定で統計学的に有意な結果が得られた場合に限り、各用量の FF 群をプラセボ群と比較して、有効用量を特定することとした。

主要な線形性の検定では、約 96%の検出力で 0.25 mL/μg の勾配（FF 800 μg につき FEV_1 を 200 mL 改善する用量反応効果）を検出できる。さらに、FEV_1 トラフ値のベースラインからの変化量について、FF 各投与群とプラセボ群との対比較において、90%の検出力でプラセボ群との差 200 mL を検出できる。

主要な解析では、ベースラインの FEV_1 トラフ値、国、性別、年齢および用量／投与群を共変量とする共分散分析（ANCOVA）モデルを使用した。用量反応性の傾向を評価するために線形性の対比を設定した。なお、主要な線形性の検定において有意（$p \leq 0.05$）な結果が得られた場合に限り、すべての対比較（FP 投与群を含む）における投与群間差の 95%信頼区間（CI）を推定することとした。

結果：

被験者の内訳：

被験者の内訳を表 1 に示す。1175 例をスクリーニングし、627 例（53%）を無作為化した。107 例が無作為化後に治験を中止した。

表 1　被験者の内訳（ITT）

	プラセボ群 (N=103)	FF 200 OD 群 (N=99)	FF 400 OD 群 (N=101)	FF 600 OD 群 (N=107)	FF 800 OD 群 (N=102)	FP 500 BD 群 (N=110)
治験を完了した被験者	65 (63)	81 (82)	93 (92)	94 (88)	85 (83)	97 (88)
治験を中止した被験者	38 (37)	18 (18)	8 (8)	13 (12)	17 (17)	13 (12)
主要な中止理由						
効果不十分	34 (33)	11 (11)	6 (6)	11 (10)	12 (12)	8 (7)
PEF が安定限界値を下回った	17 (17)	5 (5)	2 (2)	8 (7)	6 (6)	3 (3)
FEV_1 が安定限界値を下回った	15 (15)	3 (3)	2 (2)	3 (3)	6 (6)	3 (3)
増悪 [1]	14 (14)	3 (3)	1 (<1)	3 (3)	1 (<1)	3 (3)
救済薬の過度の使用	4 (4)	0	2 (2)	1 (<1)	0	0
有害事象	2 (2)	3 (3)	0	1 (<1)	0	4 (4)
同意撤回	1 (<1)	0	0	1 (<1)	3 (3)	1 (<1)
治験実施計画書からの逸脱	0	3 (3)	1 (<1)	0	1 (<1)	0
治験責任医師の判断	1 (<1)	0	0	0	1 (<1)	0
来院せず	0	1 (1)	1 (<1)	0	0	0

n (%)

1. 喘息増悪は効果不十分のサブカテゴリーとした。効果不十分は喘息増悪で中止した被験者すべての主要な中止理由であった。

Source: FFA109684 CSR Table 6.3

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

	プラセボ群	FF 200 OD 群	FF 400 OD 群	FF 600 OD 群	FF 800 OD 群	FP 500 BD 群
無作為化された被験者	104	102	101	107	102	111
ITT 集団	103	99	101	107	102	110
PP 集団	89	84	90	92	89	96
UC 集団	52	71	74	71	66	80
PK 集団	—	86	96	101	91	—

n

Source: FFA109684 CSR Table 6.1, Table 9.8

人口統計学的特性：

人口統計学的特性を表 3 に示す。人口統計学的特性は 6 投与群で同様であった。女性の割合がやや多く（全投与群で 61～64%）、白人の割合が多かった（全投与群で 72～81%）。平均年齢は投与群全体で 45.7～47.2 歳であった。身長および体重は全投与群で同様であった。

各投与群の約 4 分の 1 の被験者はヒスパニック／ラテン系であった。人種の内訳は全投与群で同様であった。

表 3　人口統計学的特性（ITT）

	プラセボ群 (N=103)	FF				FP
		200 OD 群 (N=99)	400 OD 群 (N=101)	600 OD 群 (N=107)	800 OD 群 (N=102)	500 BD 群 (N=110)
性別, n (%)						
女性	64 (62)	63 (64)	62 (61)	67 (63)	63 (62)	68 (62)
男性	39 (38)	36 (36)	39 (39)	40 (37)	39 (38)	42 (38)
年齢（歳）						
平均値	47.2	45.7	47.2	45.7	46.6	46.1
SD	14.03	15.02	14.39	14.38	14.09	13.86
範囲	16-78	12-77	13-70	13-75	12-76	12-74
身長（cm）						
平均値	166.1	165.3	165.1	165.6	165.5	166.1
SD	10.32	9.67	10.62	11.12	10.29	9.76
範囲	135-191	140-188	143-191	135-191	142-188	141-190
体重（kg）						
平均値	78.15	77.85	77.20	78.61	80.47	76.09
SD	17.515	20.171	18.183	19.799	23.118	16.445
範囲	43.0-159.1	42.5-165.0	36.4-140.9	44.0-130.0	41.4-153.5	44.0-126.9
民族, n (%)						
ヒスパニック／ラテン系	24 (23)	27 (27)	27 (27)	29 (27)	27 (26)	29 (26)
非ヒスパニック／ラテン系	79 (77)	72 (73)	74 (73)	78 (73)	75 (74)	81 (74)
人種, n (%)						
白人	83 (81)	74 (75)	80 (79)	77 (72)	80 (78)	83 (76)
アジア人	6 (6)	9 (9)	7 (7)	11 (10)	7 (7)	7 (6)
中央／南アジア人	2 (2)	3 (3)	1 (<1)	4 (4)	1 (<1)	1 (<1)
日本人／東アジア人／東南アジア人	4 (4)	6 (6)	6 (6)	7 (7)	6 (6)	6 (6)
アメリカ先住民またはアラスカ先住民	6 (6)	7 (7)	5 (5)	8 (7)	5 (5)	7 (6)
アメリカ先住民またはアラスカ先住民＋白人	6 (6)	5 (5)	6 (6)	7 (7)	6 (6)	8 (7)
アフリカ系アメリカ人／アフリカ系統	2 (2)	3 (3)	3 (3)	4 (4)	4 (4)	4 (4)
アメリカ先住民またはアラスカ先住民＋アジア人+白人	0	1 (1)	0	0	0	0
ハワイ先住民または他の太平洋諸島系	0	0	0	0	0	0

Source: FFA109684 CSR Table 6.8, Table 6.10

有効性の結果：

＜主要評価項目＞

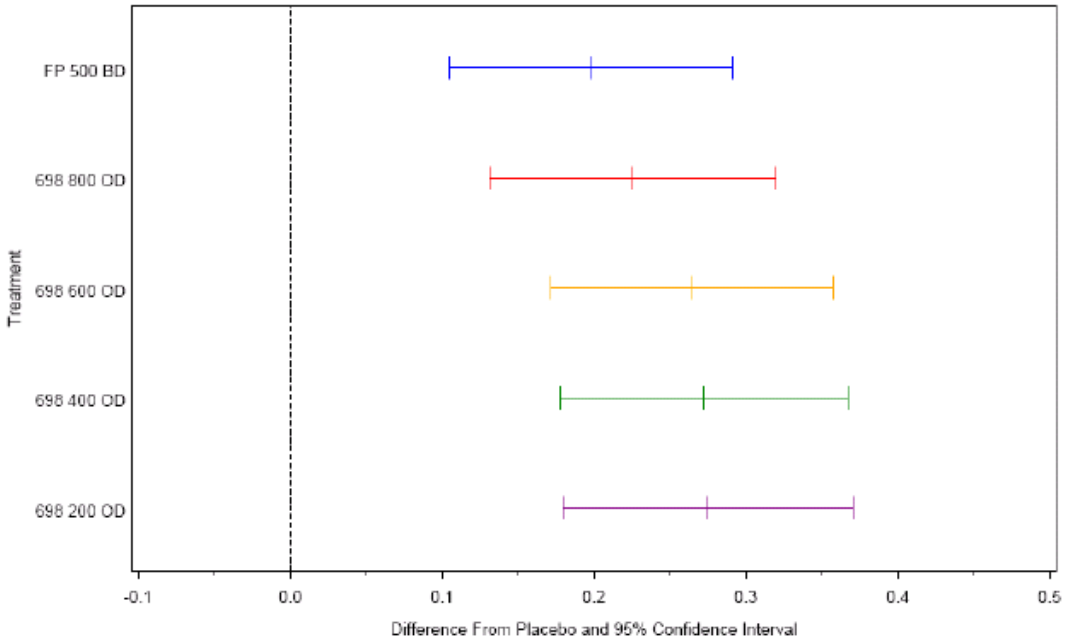
8 週間の治療期間終了時の FEV_1 トラフ値（夜の治験薬投与前および救済用の気管支拡張剤投与前）のベースラインからの平均変化量

投与 8 週目での FEV_1 トラフ値のベースラインからの平均変化量に関する解析結果を表 4 に、FEV_1 トラフ値（LOCF）のベースラインからの変化量の調整済平均値のプラセボ群との比較（投与 8 週目）の解析結果を図 2 に示す。主要な解析としてプラセボ群と比較して FF の包括的な有効性を検証するために線形性の検定を行ったところ、統計学的に有意な結果が認められ、さらに投与群間での対比較を行った。LOCF による FEV_1 トラフ値のベースラインからの変化量に関する両側仮説検定で、FF の全投与群および FP 500 µg BD 群のプラセボ群に対する優越性が示された。プラセボ群では、投与 8 週目に FEV_1 トラフ値にベースラインから平均で 0.043 L の減少がみられた。実薬群全体では、FEV_1 トラフ値にベースラインから平均で 0.155 L（FP 500 µg BD 群）～0.232 L（FF 200 µg OD 群）の増加がみられた。

表 4　FEV1 トラフ値（L）のベースラインからの平均変化量（投与 8 週目）（ITT、LOCF）

	プラセボ群 (N=103)	FF				FP
		200 OD 群 (N=99)	400 OD 群 (N=101)	600 OD 群 (N=107)	800 OD 群 (N=102)	500 BD 群 (N=110)
n	103	98	101	107	101	107
最小二乗平均値	2.093	2.368	2.365	2.357	2.318	2.291
変化量の最小二乗平均値（SE）	-0.043 (0.0338)	0.232 (0.0347)	0.229 (0.0342)	0.221 (0.0332)	0.182 (0.0342)	0.155 (0.0332)
プラセボ群との比較						
最小二乗平均値の差	―	0.275	0.272	0.264	0.225	0.198
95%CI	―	0.180, 0.370	0.178, 0.367	0.171, 0.357	0.131, 0.320	0.105, 0.291
p 値	―	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

SE: 標準誤差
Source: FFA109684 CSR Table 7.4



698: FF
ベースライン、国、性別、年齢および投与群を共変量とした ANCOVA
Source: FFA109684 CSR Figure 7.1

図 2　FEV1 トラフ値（L）のベースラインからの変化量の調整済平均値のプラセボ群との比較（投与 8 週目）（ITT、LOCF）

＜副次評価項目およびその他の評価項目＞

有効性の副次評価項目およびその他の評価項目により、有効性の主要評価項目の結果が裏付けられた。有効性の副次評価項目の結果を表 5 に示す。すべての実薬群で、プラセボ群と比較して、夜の PEF トラフ値および朝の PEF のベースラインからの平均変化量、24 時間無症状期間および 24 時間救済薬未使用期間の割合、無症状の日中および夜間の日数の割合、救済薬未使用の日中および夜間の日数の割合におけるベースラインからの平均変化量に、統計学的に有意な改善が認められた。効果不十分による治験中止の割合は、各実薬群（6～12%）と比較してプラセボ群（33%）で統計学的に有意に高かった。

また、投与 1～8 週の治療期間をとおしての 24 時間喘息症状スコアのベースラインからの平均変化量は、プラセボ群と比較して全実薬群で大きな減少が認められた。プラセボ群では 0.1 減少したのに対し、すべての FF 投与群では 0.5～0.7、FP 500 µg BD 群では 0.5 減少した。

救済薬のプラセボ群での 1 日の平均使用回数には変化がなかったが、すべての FF 投与群および FP 500 µg BD 群では、1 日につきおよそ 1 回の減少がみられた。

プラセボを除いた線形性の検定結果は有意ではなかった。したがって、FF 200 µg OD 群、FF 400 µg OD 群、FF 600 µg OD 群および FF 800 µg OD 群に用量反応性は認められなかった。概して、多くの有効性評価項目で、FF は FP よりも有効であることが示された。

表 5　副次評価項目の結果（ITT）

	プラセボ群 (N=103)	FF 200 OD 群 (N=99)	FF 400 OD 群 (N=101)	FF 600 OD 群 (N=107)	FF 800 OD 群 (N=102)	FP 500 BD 群 (N=110)
夜の PEF トラフ値 1～8 週（L/min）						
n	100	99	101	107	101	109
最小二乗平均値	333.5	350.6	353.1	350.4	354.9	349.8
変化量の最小二乗平均値（SE）	-5.1 (3.32)	11.9 (3.32)	14.5 (3.29)	11.7 (3.20)	16.3 (3.30)	11.1 (3.17)
プラセボ群との比較	―	17.1	19.6	16.8	21.4	16.3
95%CI	―	(7.8, 26.3)	(10.4, 28.8)	(7.8, 25.9)	(12.2, 30.6)	(7.2, 25.3)
p 値	―	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
朝の PEF 1～8 週（L/min）						
n	101	99	101	107	101	109
最小二乗平均値	320.1	347.1	348.4	344.1	348.1	343.9
変化量の最小二乗平均値（SE）	-7.3 (3.32)	19.6 (3.34)	20.9 (3.31)	16.7 (3.22)	20.7 (3.32)	16.5 (3.19)
プラセボ群との比較	―	26.9	28.2	24.0	28.0	23.8
95%CI	―	(17.7, 36.2)	(19.0, 37.4)	(14.9, 33.1)	(18.7, 37.2)	(14.7, 32.8)
p 値	―	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
24 時間無症状期間の割合（%）						
n	101	99	101	107	101	110
変化量の最小二乗平均　値（SE）	6.4 (2.71)	20.1 (2.74)	19.6 (2.71)	15.1 (2.63)	18.5 (2.71)	15.4 (2.61)
プラセボ群との比較	―	13.7	13.2	8.7	12.1	9.1
95%CI	―	(6.1, 21.3)	(5.7, 20.8)	(1.3, 16.1)	(4.6, 19.7)	(1.7, 16.5)
p 値	―	<0.001	<0.001	0.022	0.002	0.017
24 時間救済薬未使用期間の割合（%）						
n	101	99	101	107	101	110
変化量の最小二乗平均　値（SE）	3.6 (2.75)	17.9 (2.78)	21.2 (2.75)	17.4 (2.67)	22.3 (2.75)	16.7 (2.63)
プラセボ群との比較	―	14.4	17.6	13.8	18.7	13.2
95%CI	―	(6.7, 22.0)	(10.0, 25.3)	(6.3, 21.4)	(11.1, 26.3)	(5.7, 20.6)
p 値	―	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
効果不十分による中止例数						
n (%)	34 (33)	11 (11)	6 (6)	11 (10)	12 (12)	8 (7)
プラセボ群との比較 p 値	―	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

Source: FFA109684 CSR Table 24

安全性の結果：

曝露状況

治験薬への平均曝露期間は各実薬群で同程度であり、プラセボ群ではわずかに短かった（実薬群全体：平均曝露期間はディスカスで 50.0～53.7 日、NDPI で 49.9～53.7 日、両デバイスにおける曝露期間の中央値は 57.0 日であった。プラセボ群：平均曝露期間はディスカスで 43.0 日、NDPI で 42.9 日、曝露期間の中央値はともに 55.0 日であった）。平均曝露期間の範囲はプラセボ群での 42.9 日から FF 400 µg OD 群での 53.7 日までであった。

有害事象

治療期間中にいずれかの群で3%以上で発現した有害事象を表 6 に示す。また、すべての有害事象を表 FFA109684-1 に、治験薬と関連がある有害事象を表 FFA109684-2 に示す。治療期間中に各投与群で発現した有害事象の発現頻度は22～35%であり、プラセボ群での発現頻度がもっとも低く（22%）、FF 600 µg OD 群、FF 800 µg OD 群および FP 500 µg BD 群でもっとも高かった（35%）。治療期間中に、高い頻度で報告された有害事象は頭痛（投与群全体で3～11%）および鼻咽頭炎（投与群全体で2～7%）であった。口腔カンジダ症または中咽頭カンジダ症の発現頻度は、プラセボ群で1%未満、FF 200 µg OD 群および FF 400 µg OD 群で6%、FF 600 µg OD 群で2%、FF 800 µg OD 群で11%であった。それに対して、FP 500 µg BD 群での口腔カンジダ症または中咽頭カンジダ症の発現頻度は4%であった。発声障害の発現頻度は FF 全体で1%未満～5%であったのに対し、FP 500 µg BD 群では2%、プラセボ群では1%未満であった。治療期間中に FF の 4 用量全体で特に高い頻度で報告された有害事象の発現頻度が用量に相関した増加はみられなかったが、口腔および中咽頭カンジダ症の発現頻度は FF 800 µg OD 群でもっとも高かった。

表 6　いずれかの群で 3%以上で発現した有害事象（治療期間）（ITT）

器官別大分類 基本語	プラセボ群 (N=103)	FF 200 OD 群 (N=99)	FF 400 OD 群 (N=101)	FF 600 OD 群 (N=107)	FF 800 OD 群 (N=102)	FP 500 BD 群 (N=110)
有害事象発現例数 (%)	23 (22)	31 (31)	34 (34)	37 (35)	36 (35)	39 (35)
感染症および寄生虫症	9 (9)	19 (19)	15 (15)	16 (15)	20 (20)	20 (18)
鼻咽頭炎	4 (4)	3 (3)	5 (5)	2 (2)	7 (7)	4 (4)
中咽頭カンジダ症	1 (<1)	4 (4)	4 (4)	1 (<1)	4 (4)	4 (4)
口腔カンジダ症	0	2 (2)	2 (2)	1 (<1)	7 (7)	0
上気道感染	1 (<1)	2 (2)	0	3 (3)	1 (<1)	3 (3)
インフルエンザ	1 (<1)	1 (1)	2 (2)	3 (3)	0	0
神経系障害	11 (11)	3 (3)	12 (12)	18 (17)	13 (13)	10 (9)
頭痛	10 (10)	3 (3)	10 (10)	12 (11)	10 (10)	10 (9)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	8 (8)	8 (8)	8 (8)	5 (5)	5 (5)	8 (7)
発声障害	1 (<1)	4 (4)	5 (5)	1 (<1)	4 (4)	2 (2)
咽喉頭疼痛	1 (<1)	2 (2)	0	3 (3)	1 (<1)	4 (4)
筋骨格系および結合組織障害	1 (<1)	4 (4)	6 (6)	8 (7)	8 (8)	4 (4)
背部痛	1 (<1)	1 (1)	1 (<1)	4 (4)	2 (2)	0
四肢痛	0	0	0	3 (3)	1 (<1)	0
胃腸障害	4 (4)	3 (3)	10 (10)	2 (2)	7 (7)	4 (4)
悪心	0	0	3 (3)	0	2 (2)	0

MedDRA/J Ver. 11.0
Source: FFA109684 CSR Table 8.2, Table 8.4

治験薬と関連がある有害事象の発現頻度はプラセボ群では低く（2%）、実薬群全体では3～17%の範囲にあり、FF 800 µg OD 群で報告された発現頻度がもっとも高かった。

6 投与群のうちいずれかの群で複数の被験者に発現した治験薬と関連がある有害事象は、中咽頭カンジダ症（実薬群全体で1%未満～4%であったのに対し、プラセボ群では1%未満）、口腔カンジダ症（実薬群全体で1%未満～7%であったのに対し、プラセボ群では0%）、発声障害（実薬群全体で0～3%）および咳嗽（0～2%）であった。FF の 4 投与群に

おいて、特に高い頻度で報告された治験薬と関連がある有害事象の発現頻度に、FF の用量に相関した増加はみられなかった。口腔および中咽頭カンジダ症の発現頻度が高めであったことを除き、治験薬と関連がある有害事象の発現頻度は、すべての FF 投与群と FP 500 µg BD 群で同程度であった。

死亡

本治験では死亡例は報告されなかった。

重篤な有害事象

重篤な有害事象を表 7 に示す。重篤な有害事象の発現頻度は投与群全体で同程度（0～2%）であった。治療期間中および後観察期間に、6 例で 9 件の重篤な有害事象が発現したが、いずれの事象も治験薬と関連はないと判断された。

表 7　重篤な有害事象（治療期間および後観察期間）（ITT）

被験者番号	有害事象（基本語）	発現時期	持続期間	転帰	治験薬との関連性	中止の有無
プラセボ群						
6123	喘息	30 日目	9 日	回復	なし	あり
FF 200 OD 群						
7707	胃腸感染	17 日目	21 日	後遺症あり	なし	あり
7442	肺炎 [1]	44 日目	8 日	回復	なし	あり
FF 600 OD 群						
6451	自然流産	58 日目	8 日	回復	なし	なし
FP 500 BD 群						
8102	過量投与	42 日目	5 日	回復	なし	あり
	自殺企図	42 日目	5 日	後遺症あり	なし	あり
	心電図異常 T 波	44 日目	24 日	後遺症あり	なし	なし
	心電図異常 T 波	67 日目	7 日	後遺症あり	なし	なし
6071	喘息	28 日目	19 日	回復	なし	あり

1. FF 200 OD 群の 7442 は喘息増悪も発現し入院した。

Source: FFA109684 CSR Table 8.8, Table 8.9, Attachment 1 Listing 8.4, Attachment 1 Listing 8.5

治験中止または治験薬投与中止に至った有害事象

治験中止に至った有害事象を表 8 に示す。10 例で 14 件の治験中止に至った有害事象が報告された。その内訳はプラセボ群で 2 例（2 件）、FF 200 µg OD 群で 3 例（4 件）、FF 600 µg OD 群で 1 例（1 件）、FP 500 µg BD 群で 4 例（7 件）であった。この 10 例のうち 5 例が重篤な有害事象の定義を満たしていた。また治験中止に至った有害事象のうち 3 例が治験責任（分担）医師により治験薬と関連があると判断された。その内訳はプラセボ群で咳嗽が 1 例、FP 500 µg BD 群で血管浮腫が 1 例およびアレルギー性皮膚炎および口の感覚鈍麻が 1 例であった。

表 8　治験中止に至った有害事象（ITT）

被験者番号	有害事象（基本語）	発現時期	持続期間	転帰	治験薬との関連性	重篤性
プラセボ群						
6123	喘息	30 日目	9 日	回復	なし	重篤
7537	咳嗽	13 日目	13 日	後遺症あり	あり	非重篤
FF 200 OD 群						
7707	胃腸感染	15 日目	3 日	後遺症あり	なし	非重篤
	胃腸感染	17 日目	21 日	後遺症あり	なし	重篤
7442	肺炎	44 日目	8 日	回復	なし	重篤
6382	骨関節炎	4 日目	2 日	回復	なし	非重篤
FF 600 OD 群						
6126	上気道感染	39 日目	9 日	回復	なし	非重篤
FP 500 BD 群						
7720	血管浮腫	19 日目	14 日	回復	あり	非重篤
8102	過量投与	42 日目	5 日	回復	なし	重篤
	自殺企図	42 日目	5 日	後遺症あり	なし	重篤
6356	アレルギー性皮膚炎	1 日目	3 日	回復	あり	非重篤
	口の感覚鈍麻	1 日目	3 日	回復	あり	非重篤
	洞性頻脈	3 日目	1 日	回復	なし	非重篤
6071	喘息	28 日目	19 日	回復	なし	重篤

初回投与日を 1 日目とする
Source: FFA109684 CSR Table 8.6, Attachment 1 Listing 8.4

臨床検査値およびバイタルサインの評価

バイタルサイン測定または臨床検査の結果、安全性に関する問題はなく、治療と関連のある変化も認められなかった。

24 時間尿中コルチゾール排泄量

24 時間尿中コルチゾール排泄量の解析結果を表 9 に示す。24 時間尿中コルチゾール排泄量のベースラインに対する比（投与 8 週目／ベースライン）は FF 200 µg OD 群（1.11）および FP 500 µg BD 群（1.06）で、プラセボ群（0.91）と同程度であった。FF 400 µg OD 群、FF 600 µg OD 群、FF 800 µg OD 群では、用量の増加に伴い 24 時間尿中コルチゾール排泄量のベースラインに対する比（投与 8 週目／ベースライン）は減少した（それぞれ 0.83、0.78 および 0.46）が、FF 800 µg OD 群の比のみにプラセボ群との間に統計学的有意差が認められた。尿中の遊離コルチゾール排泄量が正常値を下回った被験者の割合は、プラセボ群、FF 200 µg OD 群、FP 500 µg BD 群で同程度であったが、ベースラインから正常値を下回る値に変化した被験者の割合は、FF の用量増加に伴い増加した。

表 9　24 時間尿中コルチゾール排泄量（nmol/24hr）の解析結果（UC）

	プラセボ群 (N=52)	FF				FP
		200 OD 群 (N=71)	400 OD 群 (N=74)	600 OD 群 (N=71)	800 OD 群 (N=66)	500 BD 群 (N=80)
n	52	71	74	71	66	80
最小二乗幾何平均値	52.96	64.41	47.94	45.05	26.36	61.14
ベースラインとの比	0.91	1.11	0.83	0.78	0.46	1.06
実薬／プラセボ						
比	―	1.22	0.91	0.85	0.50	1.15
95%CI	―	0.92, 1.61	0.68, 1.20	0.64, 1.13	0.37, 0.66	0.88, 1.52
p 値	―	0.174	0.485	0.265	<0.001	0.309

国、性別、年齢、投与群およびベースラインの対数変換値を共変量とした ANCOVA
Source: FFA109684 CSR Table 8.23

口腔咽頭検査

治療期間中の口腔咽頭検査にて中咽頭カンジダ症の臨床的徴候が認められた被験者はプラセボ群で 2 例（2%）と低かった。すべての FF 投与群で 4～13%の被験者に中咽頭カンジダ症の臨床的徴候が認められた。FF 800 µg OD 群で中咽頭カンジダ症の臨床的徴候が認められた被験者の割合は 13%と、他の FF 投与群と比較して高かった。他の FF 投与群での被験者の割合は FP 500 µg BD 群と同程度であり（5%）、FF 600 µg OD 群でもっとも低く（4%）、FF 400 µg OD 群で 9%と高かった。

喘息憎悪

喘息増悪を認めた被験者の割合はプラセボ群で高く（16%）、実薬群では低かった（1%未満～6%）。

PK

母集団薬物動態のモデリングおよびスパースサンプリングを行い、喘息患者での定常状態における FF の曝露量を算出した。FF の薬物動態は一次吸収過程を伴う 1-コンパートメントモデルで記述した。全体的に十分な適合度であり、被験者間変動は大部分がそれぞれの濃度の変動が原因であると考えられた。BMI はみかけのクリアランスに対する有意な共変量であると推定された。

PK/PD

本治験で得られた尿中コルチゾールと全身曝露量のデータに対して構築したモデルでは AUC_{0-24} が 1703 pg.hr/mL の際に尿中コルチゾール排泄量が 50%抑制されると推定された。FF 800 µg OD 群で統計学的に有意な尿中コルチゾール排泄量の抑制がみられたことと、同群での FF の AUC_{0-24} の値との間に矛盾はみられなかった。

結論：

本治験の結果では、プラセボに対する FF の全般的有効性が確認されたが、FF 200 µg、400 µg、600 µg および 800 µg の用量に用量反応性はみられなかった。本治験において、FF

の忍容性は良好であった。FF の 4 用量全体で高い頻度で報告された治療期間中の有害事象の頻度に、用量に伴う増加はみられなかったが、口腔および中咽頭カンジダ症の発現頻度は FF 800 µg OD 群でもっとも高かった。尿中コルチゾール排泄量の結果より、FF 800 µg OD 群のみにプラセボ群と比較して統計学的に有意かつ臨床的に意義のある差が認められた。以上より、FF の有効性および忍容性プロファイルから、中等度～重度の喘息患者集団に対するもっとも有効な用量は、FF 200～600 µg の用量と考えられる。

報告書の日付：

[redacted]年[redacted]月

表FFA109684-1 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=103)	FF 200OD群 (N=99)	FF 400OD群 (N=101)	FF 600OD群 (N=107)	FF 800OD群 (N=102)	FP 500BD群 (N=110)
有害事象発現例数	23 (22%)	31 (31%)	34 (34%)	37 (35%)	36 (35%)	39 (35%)
感染症および寄生虫症	9 (9%)	19 (19%)	15 (15%)	16 (15%)	20 (20%)	20 (18%)
鼻咽頭炎	4 (4%)	3 (3%)	5 (5%)	2 (2%)	7 (7%)	4 (4%)
中咽頭カンジダ症	1 (<1%)	4 (4%)	4 (4%)	1 (<1%)	4 (4%)	4 (4%)
口腔カンジダ症	0	2 (2%)	2 (2%)	1 (<1%)	7 (7%)	0
上気道感染	1 (<1%)	2 (2%)	0	3 (3%)	1 (<1%)	3 (3%)
インフルエンザ	1 (<1%)	1 (1%)	2 (2%)	3 (3%)	0	0
気管支炎	2 (2%)	0	0	0	2 (2%)	1 (<1%)
急性副鼻腔炎	0	1 (1%)	0	1 (<1%)	1 (<1%)	1 (<1%)
鼻炎	1 (<1%)	0	0	1 (<1%)	1 (<1%)	1 (<1%)
副鼻腔炎	0	1 (1%)	1 (<1%)	0	0	2 (2%)
肺炎	0	2 (2%)	0	0	1 (<1%)	0
急性扁桃炎	0	1 (1%)	1 (<1%)	0	0	0
膀胱炎	0	0	0	0	1 (<1%)	1 (<1%)
胃腸炎	0	0	0	1 (<1%)	0	1 (<1%)
膿痂疹	0	1 (1%)	0	1 (<1%)	0	0
気道感染	0	0	1 (<1%)	1 (<1%)	0	0
歯膿瘍	0	1 (1%)	0	1 (<1%)	0	0
気管気管支炎	0	0	1 (<1%)	0	1 (<1%)	0
ウイルス性上気道感染	0	0	0	0	1 (<1%)	1 (<1%)
カンジダ症	0	0	0	0	1 (<1%)	0

n (%)
事象名: MedDRA/J Ver.11.0
評価期間：治療期間
Source: FFA109684 CSR Table 8.2
Population: Intent-to-Treat
[redacted]

表FFA109684-1 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=103)	FF 200OD群 (N=99)	FF 400OD群 (N=101)	FF 600OD群 (N=107)	FF 800OD群 (N=102)	FP 500BD群 (N=110)
耳感染	0	0	0	0	1 (<1%)	0
胃感染	0	1 (1%)	0	0	0	0
胃腸感染	0	1 (1%)	0	0	0	0
麦粒腫	1 (<1%)	0	0	0	0	0
迷路炎	0	1 (1%)	0	0	0	0
限局性感染	0	1 (1%)	0	0	0	0
下気道感染	0	1 (1%)	0	0	0	0
真菌性口腔咽頭炎	0	0	0	0	0	1 (<1%)
咽頭炎	0	0	0	0	0	1 (<1%)
ウイルス性気道感染	0	0	0	0	0	1 (<1%)
扁桃炎	0	1 (1%)	0	0	0	0
気管炎	0	1 (1%)	0	0	0	0
ウイルス感染	0	0	1 (<1%)	0	0	0
神経系障害	11 (11%)	3 (3%)	12 (12%)	18 (17%)	13 (13%)	10 (9%)
頭痛	10 (10%)	3 (3%)	10 (10%)	12 (11%)	10 (10%)	10 (9%)
片頭痛	1 (<1%)	0	1 (<1%)	1 (<1%)	1 (<1%)	0
浮動性めまい	0	0	1 (<1%)	1 (<1%)	0	0
副鼻腔炎に伴う頭痛	0	0	1 (<1%)	1 (<1%)	0	0
健忘	0	0	1 (<1%)	0	0	0
頭部不快感	0	0	0	0	1 (<1%)	0
感覚鈍麻	0	0	0	1 (<1%)	0	0

n (%)
事象名: MedDRA/J Ver.11.0
評価期間：治療期間
Source: FFA109684 CSR Table 8.2
Population: Intent-to-Treat
[redacted]

表FFA109684-1 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=103)	FF 200OD群 (N=99)	FF 400OD群 (N=101)	FF 600OD群 (N=107)	FF 800OD群 (N=102)	FP 500BD群 (N=110)
腰仙部神経根炎	0	0	0	1 (<1%)	0	0
傾眠	0	0	0	0	1 (<1%)	0
会話障害	0	0	0	1 (<1%)	0	0
緊張性頭痛	0	0	0	1 (<1%)	0	0
振戦	0	0	0	1 (<1%)	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	8 (8%)	8 (8%)	8 (8%)	5 (5%)	5 (5%)	8 (7%)
発声障害	1 (<1%)	4 (4%)	5 (5%)	1 (<1%)	4 (4%)	2 (2%)
咽喉頭疼痛	1 (<1%)	2 (2%)	0	3 (3%)	1 (<1%)	4 (4%)
咳嗽	1 (<1%)	2 (2%)	2 (2%)	2 (2%)	1 (<1%)	2 (2%)
喘息	1 (<1%)	0	0	0	0	1 (<1%)
鼻閉	1 (<1%)	0	0	1 (<1%)	0	0
咽喉刺激感	0	1 (1%)	0	0	0	1 (<1%)
咽喉乾燥	0	0	1 (<1%)	0	0	0
鼻乾燥	1 (<1%)	0	0	0	0	0
咽喉頭不快感	0	0	1 (<1%)	0	0	0
アレルギー性鼻炎	1 (<1%)	0	0	0	0	0
睡眠時無呼吸症候群	1 (<1%)	0	0	0	0	0
くしゃみ	1 (<1%)	0	0	0	0	0
筋骨格系および結合組織障害	1 (<1%)	4 (4%)	6 (6%)	8 (7%)	8 (8%)	4 (4%)
背部痛	1 (<1%)	1 (1%)	1 (<1%)	4 (4%)	2 (2%)	0
筋痛	0	2 (2%)	2 (2%)	0	2 (2%)	1 (<1%)

n (%)
事象名: MedDRA/J Ver.11.0
評価期間：治療期間
Source: FFA109684 CSR Table 8.2
Population: Intent-to-Treat

[redacted]

表FFA109684-1 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=103)	FF 200OD群 (N=99)	FF 400OD群 (N=101)	FF 600OD群 (N=107)	FF 800OD群 (N=102)	FP 500BD群 (N=110)
関節痛	0	0	1 (<1%)	2 (2%)	1 (<1%)	1 (<1%)
筋痙縮	0	0	2 (2%)	0	2 (2%)	0
四肢痛	0	0	0	3 (3%)	1 (<1%)	0
筋骨格痛	0	0	0	0	1 (<1%)	2 (2%)
頚部痛	0	0	1 (<1%)	1 (<1%)	1 (<1%)	0
腱炎	0	1 (1%)	0	0	1 (<1%)	0
骨痛	0	0	1 (<1%)	0	0	0
関節腫脹	0	0	0	0	1 (<1%)	0
骨関節炎	0	1 (1%)	0	0	0	0
胃腸障害	4 (4%)	3 (3%)	10 (10%)	2 (2%)	7 (7%)	4 (4%)
腹痛	1 (<1%)	0	2 (2%)	1 (<1%)	0	1 (<1%)
悪心	0	0	3 (3%)	0	2 (2%)	0
下痢	1 (<1%)	0	2 (2%)	1 (<1%)	0	0
嘔吐	0	1 (1%)	2 (2%)	0	1 (<1%)	0
胃炎	0	1 (1%)	1 (<1%)	0	1 (<1%)	0
胃酸過多	1 (<1%)	0	1 (<1%)	0	1 (<1%)	0
歯痛	0	1 (1%)	1 (<1%)	0	0	1 (<1%)
上腹部痛	0	1 (1%)	1 (<1%)	0	0	0
嚥下痛	0	0	1 (<1%)	0	0	1 (<1%)
便秘	0	0	0	0	1 (<1%)	0
口内乾燥	0	0	1 (<1%)	0	0	0

n (%)
事象名: MedDRA/J Ver.11.0
評価期間：治療期間
Source: FFA109684 CSR Table 8.2
Population: Intent-to-Treat
[redacted]

表FFA109684-1 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=103)	FF 200OD群 (N=99)	FF 400OD群 (N=101)	FF 600OD群 (N=107)	FF 800OD群 (N=102)	FP 500BD群 (N=110)
腸炎	1 (<1%)	0	0	0	0	0
食中毒	0	0	1 (<1%)	0	0	0
口の感覚鈍麻	0	0	0	0	0	1 (<1%)
口腔内不快感	0	0	0	0	1 (<1%)	0
口の錯感覚	0	0	0	0	1 (<1%)	0
全身障害および投与局所様態	1 (<1%)	0	1 (<1%)	6 (6%)	3 (3%)	4 (4%)
疲労	0	0	0	2 (2%)	2 (2%)	0
非心臓性胸痛	0	0	0	1 (<1%)	0	2 (2%)
不快感	0	0	0	2 (2%)	0	0
疼痛	0	0	0	0	1 (<1%)	1 (<1%)
悪寒	0	0	0	0	1 (<1%)	0
冷感	0	0	0	0	1 (<1%)	0
注射部位紅斑	0	0	0	0	0	1 (<1%)
注射部位そう痒感	0	0	0	0	0	1 (<1%)
倦怠感	0	0	0	1 (<1%)	0	0
末梢性浮腫	1 (<1%)	0	0	0	0	0
発熱	0	0	1 (<1%)	0	0	0
傷害、中毒および処置合併症	0	0	1 (<1%)	3 (3%)	3 (3%)	4 (4%)
挫傷	0	0	0	2 (2%)	1 (<1%)	0
節足動物刺傷	0	0	1 (<1%)	0	0	0
擦過傷	0	0	0	0	0	1 (<1%)

n (%)
事象名: MedDRA/J Ver.11.0
評価期間：治療期間
Source: FFA109684 CSR Table 8.2
Population: Intent-to-Treat
[redacted]

表FFA109684-1 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=103)	FF 200OD群 (N=99)	FF 400OD群 (N=101)	FF 600OD群 (N=107)	FF 800OD群 (N=102)	FP 500BD群 (N=110)
転倒・転落	0	0	0	0	0	1 (<1%)
異物による損傷	0	0	0	0	0	1 (<1%)
関節捻挫	0	0	0	0	0	1 (<1%)
四肢損傷	0	0	0	0	1 (<1%)	0
筋損傷	0	0	0	0	1 (<1%)	0
筋挫傷	0	0	0	0	1 (<1%)	0
過量投与	0	0	0	0	0	1 (<1%)
皮膚裂傷	0	0	0	1 (<1%)	0	0
熱傷	0	0	0	0	1 (<1%)	0
精神障害	0	2 (2%)	1 (<1%)	1 (<1%)	2 (2%)	1 (<1%)
不眠症	0	2 (2%)	1 (<1%)	1 (<1%)	0	0
うつ病	0	0	0	0	1 (<1%)	0
情動障害	0	0	0	0	1 (<1%)	0
神経過敏	0	0	1 (<1%)	0	0	0
自殺企図	0	0	0	0	0	1 (<1%)
皮膚および皮下組織障害	0	1 (1%)	0	1 (<1%)	0	4 (4%)
血管浮腫	0	0	0	0	0	2 (2%)
アレルギー性皮膚炎	0	0	0	0	0	1 (<1%)
アトピー性皮膚炎	0	0	0	1 (<1%)	0	0
斑状出血	0	0	0	0	0	1 (<1%)
蕁麻疹	0	1 (1%)	0	0	0	0

n (%)
事象名: MedDRA/J Ver.11.0
評価期間：治療期間
Source: FFA109684 CSR Table 8.2
Population: Intent-to-Treat
[redacted]

表FFA109684-1 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=103)	FF 200OD群 (N=99)	FF 400OD群 (N=101)	FF 600OD群 (N=107)	FF 800OD群 (N=102)	FP 500BD群 (N=110)
眼障害	3 (3%)	0	0	1 (<1%)	1 (<1%)	0
結膜炎	2 (2%)	0	0	0	0	0
眼そう痒症	0	0	0	0	1 (<1%)	0
流涙増加	1 (<1%)	0	0	0	0	0
眼部不快感	0	0	0	1 (<1%)	0	0
臨床検査	0	1 (1%)	2 (2%)	0	1 (<1%)	1 (<1%)
血中カルシウム減少	0	0	1 (<1%)	0	0	0
血中ブドウ糖増加	0	1 (1%)	0	0	0	0
尿中血陽性	0	0	1 (<1%)	0	0	0
尿中遊離コルチゾール増加	0	0	0	0	1 (<1%)	0
努力呼気量減少	0	0	0	0	0	1 (<1%)
尿中蛋白陽性	0	0	1 (<1%)	0	0	0
代謝および栄養障害	0	0	2 (2%)	1 (<1%)	0	2 (2%)
食欲減退	0	0	1 (<1%)	1 (<1%)	0	0
食欲不振	0	0	0	0	0	1 (<1%)
低血糖症	0	0	1 (<1%)	0	0	0
ビタミンD欠乏	0	0	0	0	0	1 (<1%)
心臓障害	0	1 (1%)	0	1 (<1%)	1 (<1%)	1 (<1%)
狭心症	0	0	0	1 (<1%)	1 (<1%)	0
不整脈	0	1 (1%)	0	0	0	0
洞性頻脈	0	0	0	0	0	1 (<1%)

n (%)
事象名: MedDRA/J Ver.11.0
評価期間：治療期間
Source: FFA109684 CSR Table 8.2
Population: Intent-to-Treat
[redacted]

表FFA109684-1 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=103)	FF 200OD群 (N=99)	FF 400OD群 (N=101)	FF 600OD群 (N=107)	FF 800OD群 (N=102)	FP 500BD群 (N=110)
耳および迷路障害	0	0	1 (<1%)	1 (<1%)	0	1 (<1%)
回転性めまい	0	0	1 (<1%)	1 (<1%)	0	0
耳痛	0	0	0	0	0	1 (<1%)
免疫系障害	0	1 (1%)	0	0	1 (<1%)	0
アトピー	0	0	0	0	1 (<1%)	0
食物アレルギー	0	1 (1%)	0	0	0	0
血管障害	0	0	0	1 (<1%)	0	1 (<1%)
高血圧	0	0	0	1 (<1%)	0	1 (<1%)
妊娠、産褥および周産期の状態	0	0	0	1 (<1%)	0	0
自然流産	0	0	0	1 (<1%)	0	0
生殖系および乳房障害	0	1 (1%)	0	0	0	0
子宮内膜症	0	1 (1%)	0	0	0	0

n (%)
事象名: MedDRA/J Ver.11.0
評価期間：治療期間
Source: FFA109684 CSR Table 8.2
Population: Intent-to-Treat

表FFA109684-2 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=103)	FF 200OD群 (N=99)	FF 400OD群 (N=101)	FF 600OD群 (N=107)	FF 800OD群 (N=102)	FP 500BD群 (N=110)
有害事象発現例数	2 (2%)	11 (11%)	11 (11%)	3 (3%)	17 (17%)	10 (9%)
感染症および寄生虫症	1 (<1%)	6 (6%)	7 (7%)	2 (2%)	12 (12%)	3 (3%)
中咽頭カンジダ症	1 (<1%)	4 (4%)	4 (4%)	1 (<1%)	4 (4%)	3 (3%)
口腔カンジダ症	0	2 (2%)	3 (3%)	1 (<1%)	7 (7%)	0
カンジダ症	0	0	0	0	1 (<1%)	0
真菌性口腔咽頭炎	0	0	0	0	0	1 (<1%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (<1%)	5 (5%)	4 (4%)	0	4 (4%)	3 (3%)
発声障害	1 (<1%)	3 (3%)	3 (3%)	0	3 (3%)	2 (2%)
咳嗽	1 (<1%)	1 (1%)	0	0	1 (<1%)	2 (2%)
咽喉頭疼痛	0	1 (1%)	0	0	1 (<1%)	0
咽喉乾燥	0	0	1 (<1%)	0	0	0
咽喉刺激感	0	1 (1%)	0	0	0	0
神経系障害	0	0	0	1 (<1%)	1 (<1%)	1 (<1%)
頭部不快感	0	0	0	0	1 (<1%)	0
頭痛	0	0	0	0	0	1 (<1%)
振戦	0	0	0	1 (<1%)	0	0
胃腸障害	0	0	0	0	1 (<1%)	1 (<1%)
口の感覚鈍麻	0	0	0	0	0	1 (<1%)
口の錯感覚	0	0	0	0	1 (<1%)	0
臨床検査	0	1 (1%)	0	0	1 (<1%)	0
血中ブドウ糖増加	0	1 (1%)	0	0	0	0

n (%)
事象名: MedDRA/J Ver.11.0
評価期間：治療期間および後観察期間
Source: FFA109684 CSR Table 8.5
Population: Intent-to-Treat
[redacted]

表FFA109684-2 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=103)	FF 200OD群 (N=99)	FF 400OD群 (N=101)	FF 600OD群 (N=107)	FF 800OD群 (N=102)	FP 500BD群 (N=110)
尿中遊離コルチゾール増加	0	0	0	0	1 (<1%)	0
皮膚および皮下組織障害	0	0	0	0	0	2 (2%)
血管浮腫	0	0	0	0	0	1 (<1%)
アレルギー性皮膚炎	0	0	0	0	0	1 (<1%)
心臓障害	0	0	0	0	1 (<1%)	0
狭心症	0	0	0	0	1 (<1%)	0
耳および迷路障害	0	0	1 (<1%)	0	0	0
回転性めまい	0	0	1 (<1%)	0	0	0
全身障害および投与局所様態	0	0	0	1 (<1%)	0	0
疲労	0	0	0	1 (<1%)	0	0
代謝および栄養障害	0	0	0	0	0	1 (<1%)
高コレステロール血症	0	0	0	0	0	1 (<1%)

n (%)
事象名: MedDRA/J Ver.11.0
評価期間：治療期間および後観察期間
Source: FFA109684 CSR Table 8.5
Population: Intent-to-Treat

FFA109685試験

FFA109685 試験

治験の標題：

低用量吸入ステロイド薬（ICS）療法でコントロール不良な持続型喘息の青少年および成人患者を対象として、8 週間のフルチカゾンフランカルボン酸エステル（FF）吸入用散剤の 1 日 1 回吸入投与またはフルチカゾンプロピオン酸エステル（FP）吸入用散剤 250 μg 1 日 2 回吸入の有効性および安全性をプラセボと比較して評価する無作為化、二重盲検、ダブルダミー、プラセボ対照、並行群間比較、多施設共同、用量設定試験

治験責任医師：

144 名（98 名が無作為化を行った。）

実施医療機関：

多施設共同試験

公表文献：

本報告書の作成時点においてなし

治験期間：

2007 年 12 月 20 日から 2008 年 11 月 24 日まで

開発のフェーズ：

後期第Ⅱ相

目的：

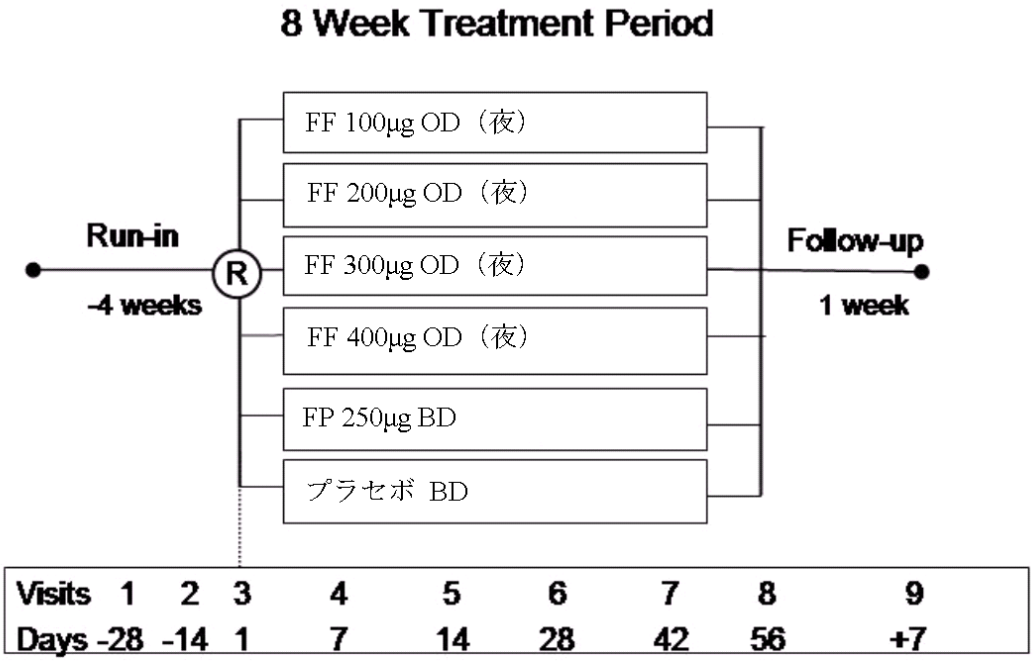
本治験の目的は、12 歳以上の青少年および成人のコントロール不良の持続型喘息患者を対象として、4 用量（100 μg、200 μg、300 μg、400 μg）の FF を 1 日 1 回夜吸入投与した時の、用量反応性、有効性および安全性を評価することであった。

治験方法：

本治験は多施設共同、無作為化、二重盲検、ダブルダミー、並行群間比較、プラセボ対照、用量設定試験であった。治験中の来院スケジュールを図 1 に示す。

組入れ基準を満たした被験者を対象に、治療開始前に 28 日間の前観察を行った。この期間中、被験者は使用中の ICS を一定の用量で継続した。治験期間中に喘息症状の救済薬として必要時に利用できるよう、短時間作用性 β_2 刺激薬（サルブタモール）を提供した。前観察期間中に被験者を 1 回来院させ、患者日記の記録遵守状況を評価した。無作為割付け時の基準を満たした被験者を、6 つの投与群のいずれかに無作為に割り付け、二重盲検下で 56 日間（8 週間）治験薬を投与した。治験薬投与終了の 1 週間後に来院または電話連絡により後観察評価を実施した。有効性および安全性の評価に加えて、薬物動態（PK）用の検体を

採取して気管支喘息患者での FF の母集団薬物動態を検討した。薬理遺伝学の研究への参加に同意した被験者については、全血検体を治験期間中に 1 回採取した。



R: 無作為化、OD: 1 日 1 回、BD: 1 日 2 回

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＞

- 男性および妊娠中または授乳中でない女性患者（適切な避妊方法を実施すること）
- 12 歳以上の患者（現地の規制により成人のみ組入れ可能な場合は 18 歳以上）
- 米国衛生研究所の診断基準に従って持続型喘息と診断されており、Visit 1 の来院時間が午後 5 時から午後 11 時の場合は 1 秒量（FEV_1）が予測値の 40～90%、来院時間が午前 5 時から正午の場合は予測値の 40～85%である患者
- サルブタモール吸入エアゾール剤を 4 回吸入後、約 30 分以内の FEV_1 に 12%以上かつ 200 mL 以上の可逆性が認められる患者
- Visit 1 前の少なくとも 8 週間前から ICS を使用しており、4 週間前から一定用量（1 日の用量が FP 吸入用散剤 200 μg 以下またはそれと同等の ICS 用量）で投与継続している患者

＜除外基準＞

- 生命を脅かす喘息や呼吸器感染の既往がみられる患者
- Visit 1 前 3 ヵ月以内に経口副腎皮質ステロイド薬を必要とする喘息増悪がみられた患者、または Visit 1 前の 6 ヵ月以内に喘息で入院した患者

- 口腔カンジダ症を認める患者
- 喫煙者

＜無作為割付け時の選択基準＞
- 夜の薬剤投与前の FEV_1 が予測値の 40～90%の患者
- 前観察期間の最後の連続した 7 日間のうち 4 日間以上で、喘息症状スコア（日中＋夜間）が 1 以上、あるいはサルブタモール吸入エアゾール剤の使用がみられた患者

＜中止基準＞
- 来院時に測定した FEV_1 が Visit 3 で算出した FEV_1 安定限界値を下回った患者
- 来院の直前 7 日間に
  - 最大呼気流量（PEF）が Visit 3 で算出した PEF 安定限界値を下回る日が 4 日以上みられた患者
  - サルブタモール吸入エアゾール剤を 1 日に 12 回以上吸入した日が 3 日以上みられた患者
  - 治験薬または救済薬（サルブタモール）以外の治療が必要となる喘息増悪がみられた患者

治療および投与：

被験者を以下の 6 投与群のいずれかに無作為割付けした。
- FF 100 µg、200 µg、300 µg、または 400 µg を新規ドライパウダー吸入器（NDPI）により 1 日 1 回（夜）吸入、およびプラセボをディスカス™（以下、ディスカス）により 1 日 2 回（朝、夜）吸入
- FP 250 µg をディスカスにより 1 日 2 回（朝、夜）吸入、およびプラセボを NDPI により 1 日 1 回（夜）吸入
- プラセボを NDPI により 1 日 1 回（夜）吸入、およびプラセボをディスカスにより 1 日 2 回（朝、夜）吸入

評価基準：

有効性評価項目

＜主要評価項目＞
- 8 週間の治療期間終了時の FEV_1 トラフ値（夜の治験薬投与前および救済用の気管支拡張剤投与前）のベースラインからの平均変化量（LOCF）

＜副次評価項目＞
- 8 週間の治療期間をとおした夜の PEF トラフ値（夜の治験薬投与前および救済用の気管支拡張剤投与前）のベースラインからの平均変化量
- 8 週間の治療期間をとおした朝の PEF のベースラインからの平均変化量

- 8 週間の治療期間での 24 時間無症状期間および 24 時間救済薬未使用期間の割合のベースラインからの平均変化量
- 8 週間の治療期間での効果不十分による中止例数

＜その他の評価項目＞
- 投与 1 週目、2 週目、4 週目、6 週目、および投与 1～8 週での FEV_1 のベースラインからの変化量
- 投与 1～8 週での日中無症状および夜間無症状の日数の割合のベースラインからの平均変化量
- 投与 1～8 週での救済薬のサルブタモール吸入エアゾール剤の日中未使用および夜間未使用の日数の割合についてのベースラインからの平均変化量
- 投与 1～8 週での 24 時間喘息症状スコアのベースラインからの平均変化量
- 治療開始の最初の 14 日間、および投与 1～8 週でのサルブタモール吸入エアゾール剤の 1 日（24 時間）使用回数のベースラインからの平均変化量
- 治療開始から最初の 14 日間、ならびに投与 1 週目、2 週目、3 週目、4 週目、5 週目、6 週目、7 週目、8 週目、投与 1～4 週、投与 5～8 週、および治療終了時での朝および夜の PEF のベースラインからの平均変化量
- 投与 1 週目、2 週目、3 週目、4 週目、5 週目、6 週目、7 週目、8 週目、投与 1～4 週、投与 5～8 週、および治療終了時での 24 時間無症状期間および 24 時間救済薬未使用期間の割合のベースラインからの平均変化量

安全性評価項目
- 8 週間の治療期間全体での有害事象の発現頻度
- Visit 1 および Visit 3～8 に実施した口腔咽頭検査での口腔カンジダ症の徴候
- 8 週間の治療期間前および終了時での血液学的検査、血液生化学的検査および尿検査のパラメータ
- 8 週間の治療期間前および終了時での 24 時間尿中コルチゾール排泄量
- Visit 1 および Visit 3～8 でのバイタルサイン（脈拍数および血圧）
- 理学的検査

PK

Visit 5 および Visit 8 で母集団薬物動態解析用の血液検体を採取［各被験者から血液 4 mL を 2 回採取：1 回は投与前（トラフ値測定用）、もう 1 回は投与後 30 分～2 時間］した。

薬理遺伝学

薬理遺伝学の研究への参加に同意した被験者から治験期間中に 1 回、全血検体を採取した。

統計手法：

＜被験者数と設定根拠＞

594 例の評価可能被験者（無作為化後少なくとも 1 回 FEV_1 値を評価している）あるいは各群 99 例の被験者を得るためにおよそ 1200 例をスクリーニングすることとした。この目標被験者数は主要評価項目である 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ており、およそ 96%の検出力で 0.5 mL/μg の勾配（FF 400 μg につき FEV_1 を 200 mL 改善する用量反応効果）を検出しうる。標準偏差（SD）は 430 mL（本治験に先立って実施した試験に基づく）と推定し、有意水準は両側 5%とした。

同様に、0.67 mL/μg の勾配（FF 300 μg につき FEV_1 を 200 mL 改善）、1 mL/μg の勾配（FF 200 μg につき FEV_1 を 200 mL 改善）および 2 mL/μg の勾配（FF 100 μg につき FEV_1 を 200 mL 改善）に対し 99%超の検出力を有している。

＜解析対象集団＞

- 全被験者集団：スクリーニングし、試験データベースに記録があるすべての被験者集団
- Intent-to-Treat（ITT）集団：投与群へ無作為割付けされ、治験薬の投与を少なくとも 1 回受けた被験者集団
- Per Protocol（PP）集団：ITT 集団のうち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。軽微な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。
- Urine Cortisol（UC）集団：尿サンプルを採取し、結果の解釈に影響を与える要因がない被験者集団
- Pharmacokinetics（PK）集団：FF を投与を受けた被験者のうち PK 検体を採取し解析を行ったすべての被験者集団

有効性および安全性（尿中コルチゾール排泄の解析を除く）の主要解析は ITT を対象として行った。また有効性の主要評価項目については、結果の安定性の確認のため PP を対象とした解析も併せて行った。

＜有効性＞

主要な比較として、FF の 4 用量群とプラセボ群との間で投与 8 週目の夜の FEV_1 トラフ値（治験薬および救済用の気管支拡張剤投与前）に線形性の用量反応がみられるかどうか検定を行い、FF の包括的な有効性を検証することとした。この検定で統計学的に有意な結果が得られた場合に限り、各用量の FF 投与群をプラセボ群と比較して、有効用量を特定することとした。

主要な線形性の検定では、約 96%の検出力で 0.5 mL/μg の勾配（FF 400 μg につき FEV_1 を 200 mL 改善する用量反応効果）を検出できる。さらに、FEV_1 トラフ値のベースラインからの変化量について、FF 各投与群とプラセボ群との対比較において、90%の検出力でプラセボ群との差 200 mL を検出できる。

主要な解析では、ベースラインの FEV_1 トラフ値、国、性別、年齢および用量／投与群を共変量とする共分散分析（ANCOVA）モデルを使用した。用量反応性の傾向を評価するために線形性の対比を設定した。なお、主要な線形性の検定において有意（$p \leq 0.05$）な結果が

得られた場合に限り、すべての対比較（FP 投与群を含む）における投与群間差の 95%信頼区間（CI）を推定することとした。

結果：

被験者の内訳：

被験者の内訳を表 1 に示す。1406 例をスクリーニングし、622 例（44%）を無作為化して本治験へ組み入れた。115 例（19%）が無作為化後に治験を中止した。

表 1　被験者の内訳（ITT）

	プラセボ群 (N=107)	FF 100 OD 群 (N=105)	FF 200 OD 群 (N=101)	FF 300 OD 群 (N=103)	FF 400 OD 群 (N=99)	FP 250 BD 群 (N=100)
治験を完了した被験者	66 (62)	88 (84)	87 (86)	92 (89)	86 (87)	81 (81)
治験を中止した被験者	41 (38)	17 (16)	14 (14)	11 (11)	13 (13)	19 (19)
中止理由						
効果不十分	35 (33)	10 (10)	11 (11)	8 (8)	7 (7)	14 (14)
PEF 安定限界値を下回った	19 (18)	4 (4)	6 (6)	6 (6)	5 (5)	7 (7)
FEV_1 安定限界値を下回った	17 (16)	3 (3)	4 (4)	1 (<1)	3 (3)	3 (3)
増悪	6 (6)	2 (2)	3 (3)	0	1 (1)	5 (5)
過剰な救済薬使用	1 (<1)	1 (<1)	0	1 (<1)	0	0
有害事象	0	3 (3)	1 (<1)	0	2 (2)	1 (1)
同意撤回	2 (2)	3 (3)	1 (<1)	2 (2)	1 (1)	2 (2)
治験実施計画書からの逸脱	3 (3)	0	1 (<1)	1 (<1)	0	1 (1)
治験責任医師の判断	0	1 (<1)	0	0	2 (2)	1 (1)
来院せず	1 (<1)	0	0	0	1 (1)	0

n (%)
Source: FFA109685 CSR Table 6.3

解析対象集団：

解析対象集団の内訳を表 2 に示す。

表 2　解析対象集団の内訳（全被験者集団）

	プラセボ群	FF 100 OD 群	FF 200 OD 群	FF 300 OD 群	FF 400 OD 群	FP 250 BD 群
無作為化された被験者	107	107	101	105	100	103
ITT 集団	107	105	101	103	99	100
PP 集団	90	87	90	85	90	92
UC 集団	56	69	75	75	72	70
PK 集団	—	88	92	95	91	—

n
Source: FFA109685 CSR Table 6.1, Table 9.8

人口統計学的特性：

人口統計学的特性を表 3 に示す。人口統計学的特性は 6 投与群で同様であった。全投与群を通じて、女性の割合は 62～69%、白人の割合は 57～64%であり、平均年齢は 38.3～40.7 歳であった。身長および体重も全投与群で類似していた。ヒスパニック／ラテン系被験者の割合は 14～17%であった。人種分布は全投与群で類似していた。

表 3　人口統計学的特性（ITT）

	プラセボ群 (N=107)	FF				FP
		100 OD 群 (N=105)	200 OD 群 (N=101)	300 OD 群 (N=103)	400 OD 群 (N=99)	250 BD 群 (N=100)
性別, n (%)						
女性	74 (69)	72 (69)	63 (62)	67 (65)	64 (65)	62 (62)
男性	33 (31)	33 (31)	38 (38)	36 (35)	35 (35)	38 (38)
年齢（歳）						
平均値（SD）	39.1 (16.19)	38.3 (16.76)	38.8 (15.97)	39.9 (15.57)	40.7 (15.87)	39.8 (16.70)
範囲	12-75	12-77	12-72	12-80	12-78	12-79
身長（cm）						
平均値（SD）	163.1 (10.61)	163.8 (11.95)	164.1 (10.49)	165.0 (10.72)	164.6 (11.27)	164.4 (10.78)
範囲	138-188	143-191	140-193	140-193	139-201	142-192
体重（kg）						
平均値（SD）	70.39 (18.511)	73.51 (22.565)	70.67 (18.162)	75.24 (21.701)	78.38 (24.358)	73.08 (20.845)
範囲	35.0-126.4	31.0-147.3	42.3-127.3	27.0-150.0	32.0-137.3	32.0-139.0
民族, n (%)						
ヒスパニック／ラテン系	16 (15)	15 (14)	15 (15)	18 (17)	16 (16)	15 (15)
非ヒスパニック／ラテン系	91 (85)	90 (86)	86 (85)	85 (83)	83 (84)	85 (85)
人種, n (%)						
白人	62 (58)	64 (61)	65 (64)	63 (62)	56 (57)	61 (61)
アジア人	26 (24)	25 (24)	23 (23)	23 (23)	25 (25)	23 (23)
中央アジア人／南アジア人	1 (<1)	1 (<1)	0	1 (<1)	0	0
日本人／東アジア人／東南アジア人	25 (23)	24 (23)	23 (23)	22 (22)	25 (25)	23 (23)
アメリカ先住民またはアラスカ先住民	0	1 (<1)	0	0	0	0
アメリカ先住民またはアラスカ先住民＋白人	14 (13)	12 (11)	13 (13)	14 (14)	13 (13)	13 (13)
アフリカ系アメリカ人／アフリカ系統	5 (5)	2 (2)	0	2 (2)	4 (4)	3 (3)
アフリカ系アメリカ人／アフリカ系統＋白人	0	1 (<1)	0	0	0	0
ハワイ先住民または他の太平洋諸島系	0	0	0	0	1 (1)	0

Source: FFA109685 CSR Table 6.8, Table 6.10

有効性の結果：

＜主要評価項目＞

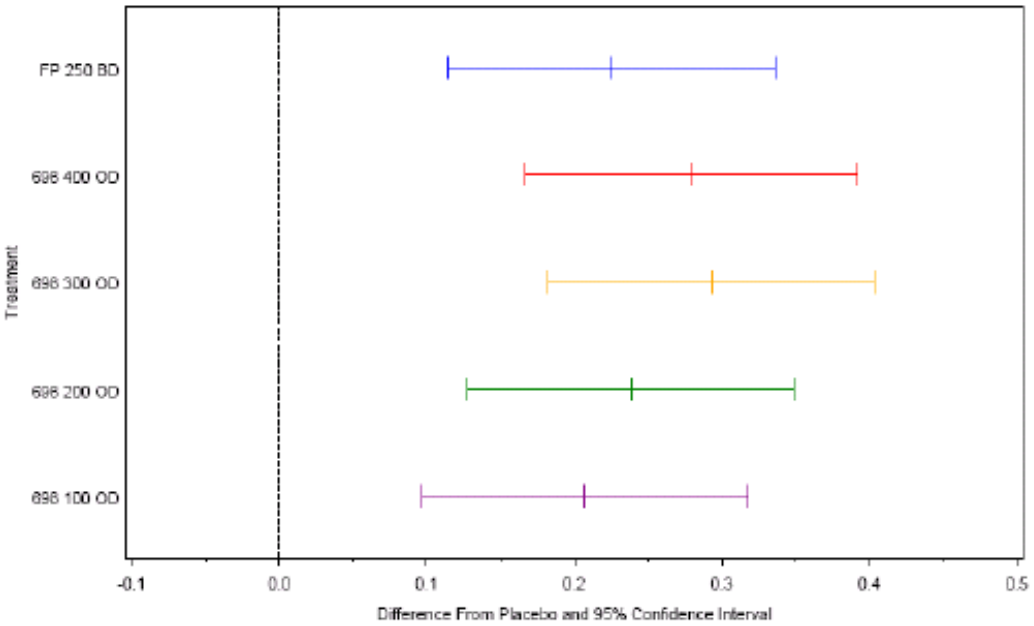
8 週間の治療期間終了時の FEV_1 トラフ値（夜の治験薬投与前および救済用の気管支拡張剤投与前）のベースラインからの平均変化量（LOCF）

投与 8 週目での FEV_1 トラフ値のベースラインからの平均変化量に関する解析結果を表 4 に、FEV_1 トラフ値（LOCF）のベースラインからの変化量の調整済平均値のプラセボ群との比較（投与 8 週目）の解析結果を図 2 示す。主要な解析であるプラセボ群を含めた FF の包括的な有効性を検証するための線形性の検定において、統計学的に有意な結果が認められ、用量反応性の勾配が 0 でないことが示されたため、投与群間での対比較を行った。LOCF による FEV_1 トラフ値のベースラインからの変化量に関する両側仮説検定で、FF の全投与群および FP 250 µg BD 群のプラセボ群に対する優越性が示された。FF の全投与群で FEV_1 トラフ値のベースラインからの平均増加量はプラセボと比較し統計学的に有意であったが（p<0.001）、8 週間の治療期間を通じほとんどの評価時点で、FF 100 µg OD 群と比較し FF 200 µg OD 群で FEV_1 トラフ値に大きな改善がみられた。

表 4　FEV1 トラフ値（L）のベースラインからの平均変化量（投与 8 週目）（ITT、LOCF）

	プラセボ群 (N=107)	FF 100 OD 群 (N=105)	FF 200 OD 群 (N=101)	FF 300 OD 群 (N=103)	FF 400 OD 群 (N=99)	FP 250 BD 群 (N=100)
n	106	102	101	102	97	99
最小二乗平均値	2.215	2.422	2.453	2.508	2.494	2.440
ベースラインからの変化量の最小二乗平均値（SE）	-0.065 (0.0395)	0.142 (0.0403)	0.173 (0.0404)	0.228 (0.0402)	0.215 (0.0414)	0.160 (0.0409)
プラセボ群との比較						
最小二乗平均値の差	―	0.207	0.238	0.293	0.279	0.225
95%CI	―	0.096, 0.318	0.127, 0.349	0.182, 0.404	0.167, 0.392	0.114, 0.337
p 値	―	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

SE: 標準誤差
Source: FFA109685 CSR Table 7.4



698: FF
ベースライン、国、性別、年齢および投与群を共変量とした ANCOVA
Source: FFA109685 CSR Figure 7.1

図 2　FEV1 トラフ値（L）のベースラインからの変化量の調整済平均値のプラセボ群との比較（投与 8 週目）（ITT、LOCF）

＜副次評価項目およびその他の評価項目＞

有効性の副次評価項目の結果を表 5 に示す。有効性の副次評価項目およびその他の評価項目の結果からも、主要な有効性評価項目の結果を確証する結果が得られた。有効性の副次評価項目に関する統計解析では、24 時間無症状期間および 24 時間救済薬未使用期間の割合を除き、全実薬投与群でプラセボ群と比較し統計学的に有意に大きな改善が認められた。夜の PEF トラフ値に関して、FF 200 µg OD 群では、FF 100 µg OD 群と比較し数値上大きな改善がみられた。夜の PEF トラフ値の変化量の最小二乗平均値のプラセボ群との差は、FF 300 µg OD 群では 17.9 L/min で、FF 200 µg OD 群の 17.6 L/min とほぼ同じであった。24 時間無症状期間の割合に関しては、FF 400 µg OD 群および FP 250 µg BD 群でのみプラセボ群と比較し統計学的に有意に大きな改善が認められた。24 時間救済薬未使用期間の割合に関しては、FF 200 µg OD 群を除く全実薬投与群でプラセボ群と比較し統計学的に有意な改善が認められた。効果不十分による治験中止例数の割合は実薬投与群（各群で 7～14%）と比較しプラセボ群（33%）で統計学的に有意に高かった。8 週間の治療期間中に、全実薬投与群でプラセボ群と比較し 24 時間喘息症状スコア平均値に大きな低下が認められた。8 週間の治験期間中に、プラセボ群では救済薬の 1 日使用回数が 0.5 吸入減少したが、FF 投与群では群別平均で 1.1～1.3 吸入減少した。FP 250 µg BD 群では 1.5 吸入減少した。

プラセボ群を除いた線形性の検定結果は有意でなく、したがって FF の 100 µg、200 µg、300 µg および 400 µg 間での用量反応性は示されなかった。本治験の結果によると、ほとん

どの有効性評価項目で、FF の 1 日 1 回投与が FP 250 µg の 1 日 2 回投与と同程度に有効であることが示された。

表 5　副次評価項目の結果（ITT）

	プラセボ群 (N=107)	FF 100 OD 群 (N=105)	FF 200 OD 群 (N=101)	FF 300 OD 群 (N=103)	FF 400 OD 群 (N=99)	FP 250 BD 群 (N=100)
夜の PEF トラフ値 – 1～8 週（L/min）						
n	107	104	101	102	99	99
最小二乗平均値	342.8	354.7	360.4	360.6	366.5	363.7
ベースラインからの変化量の最小二乗平均値（SE）	-2.8 (3.54)	9.1 (3.60)	14.8 (3.65)	15.1 (3.62)	21.0 (3.70)	18.2 (3.69)
プラセボ群との比較	—	11.9	17.6	17.9	23.8	21.0
95%CI	—	(2.0, 21.8)	(7.6, 27.6)	(7.9, 27.8)	(13.7, 33.8)	(10.9, 31.0)
p 値	—	0.018	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
朝の PEF – 1～8 週（L/min）						
n	107	104	101	102	99	99
最小二乗平均値	329.8	350.0	350.4	359.9	360.4	359.5
ベースラインからの変化量の最小二乗平均値（SE）	-4.7 (3.78)	15.6 (3.85)	16.0 (3.89)	25.5 (3.87)	26.0 (3.95)	25.1 (3.94)
プラセボ群との比較	—	20.2	20.6	30.1	30.7	29.7
95%CI	—	(9.6, 30.8)	(10.0, 31.3)	(19.5, 40.8)	(19.9, 41.4)	(19.0, 40.5)
p 値	—	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
24 時間無症状期間の割合（%）						
n	107	104	101	102	99	99
ベースラインからの変化量の最小二乗平均値（SE）	17.1 (2.91)	21.3 (2.96)	19.4 (2.99)	24.1 (2.97)	28.0 (3.02)	30.4 (3.02)
プラセボ群との比較	—	4.2	2.2	6.9	10.8	13.2
95%CI	—	(-4.0, 12.4)	(-6.0, 10.4)	(-1.2, 15.1)	(2.6, 19.1)	(5.0, 21.5)
p 値	—	0.311	0.592	0.097	0.010	0.002
24 時間救済薬未使用期間の割合（%）						
n	107	104	101	102	99	99
ベースラインからの変化量の最小二乗平均値（SE）	15.6 (3.02)	25.0 (3.07)	23.8 (3.12)	25.0 (3.10)	24.4 (3.15)	34.5 (3.15)
プラセボ群との比較	—	9.4	8.2	9.4	8.8	18.9
95%CI	—	(0.9, 17.8)	(-0.4, 16.7)	(0.9, 17.9)	(0.2, 17.3)	(10.3, 27.5)
p 値	—	0.030	0.060	0.031	0.045	<0.001
効果不十分による中止例数						
n（%）	35 (33)	10 (10)	11 (11)	8 (8)	7 (7)	14 (14)
プラセボ群との比較 p 値	—	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	0.002

Source: FFA109685 CSR Table 24

安全性の結果：

曝露状況

治験薬への平均曝露期間は全 FF 投与群で同程度であり、プラセボ群ではわずかに短かった（実薬群全体：ディスカスおよび NDPI の両デバイスの平均値が 49.2～52.6 日、中央値が 56.0～57.0 日、プラセボ群：ディスカスの平均値が 43.8 日、NDPI の平均値が 43.7 日、中央値：いずれも 56.0 日）。

有害事象

治療期間中にいずれかの群で 3%以上で発現した有害事象を表 6 に示す。また、すべての有害事象を表 FFA109685-1 に、治験薬と関連がある有害事象を表 FFA109685-2 に示す。

全体として有害事象の発現頻度は各投与群で 30～42%であった。有害事象の発現頻度がもっとも低かったのはプラセボ群（30%）であり、FF の各投与群では発現頻度は同程度で（33～41%）、FP 250 µg BD 群の発現頻度がもっとも高かった（42%）。

おもな有害事象は頭痛（6～9%）および鼻咽頭炎（4～9%）であった。上気道感染の発現頻度は各投与群で 0～6%であった。ICS でよくみられる局所的事象の発現頻度は低かった。口腔カンジダ症の発現頻度は FF 投与群では 1%未満～3%であり、プラセボ群では発現例がなかった。発声障害の発現頻度は FF 投与群では 0～2%に対し FP 250 µg BD 群では 4%、プラセボ群では 1%未満であった。

FF の 4 投与群で、用量の増加に伴いおもな有害事象の発現頻度が増加する傾向は認められなかった。

表 6　いずれかの群で 3%以上で発現した有害事象（治療期間）（ITT）

器官別大分類 基本語	プラセボ群 (N=107)	FF 100 OD 群 (N=105)	FF 200 OD 群 (N=101)	FF 300 OD 群 (N=103)	FF 400 OD 群 (N=99)	FP 250 BD 群 (N=100)
有害事象発現例数 (%)	32 (30)	43 (41)	33 (33)	41 (40)	35 (35)	42 (42)
感染症および寄生虫症	19 (18)	20 (19)	16 (16)	21 (20)	10 (10)	23 (23)
鼻咽頭炎	8 (7)	9 (9)	5 (5)	7 (7)	4 (4)	7 (7)
上気道感染	3 (3)	2 (2)	3 (3)	1 (<1)	0	6 (6)
口腔カンジダ症	0	3 (3)	1 (<1)	3 (3)	3 (3)	3 (3)
副鼻腔炎	1 (<1)	2 (2)	0	0	1 (1)	3 (3)
鼻炎	3 (3)	0	2 (2)	1 (<1)	0	0
咽頭炎	1 (<1)	1 (<1)	0	3 (3)	0	0
神経系障害	7 (7)	11 (10)	9 (9)	11 (11)	13 (13)	10 (10)
頭痛	6 (6)	9 (9)	8 (8)	8 (8)	9 (9)	8 (8)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	6 (6)	9 (9)	2 (2)	7 (7)	8 (8)	11 (11)
咳嗽	1 (<1)	2 (2)	0	2 (2)	4 (4)	2 (2)
発声障害	1 (<1)	1 (<1)	0	2 (2)	2 (2)	4 (4)
口腔咽頭痛	0	2 (2)	1 (<1)	1 (<1)	3 (3)	3 (3)
胃腸障害	1 (<1)	10 (10)	9 (9)	2 (2)	10 (10)	8 (8)
下痢	0	4 (4)	1 (<1)	1 (<1)	1 (1)	1 (1)
上腹部痛	0	2 (2)	1 (<1)	1 (<1)	3 (3)	0
腹痛	0	3 (3)	1 (<1)	0	1 (1)	1 (1)
歯痛	0	1 (<1)	1 (<1)	0	0	3 (3)
筋骨格系および結合組織障害	5 (5)	2 (2)	4 (4)	6 (6)	6 (6)	5 (5)
背部痛	0	1 (<1)	1 (<1)	3 (3)	3 (3)	2 (2)
四肢痛	3 (3)	1 (<1)	1 (<1)	0	2 (2)	1 (1)
血管障害	2 (2)	0	3 (3)	2 (2)	2 (2)	0
高血圧	2 (2)	0	3 (3)	2 (2)	2 (2)	0

MedDRA/J Ver. 11.1
Source: FFA109685 CSR Table 8.2, Table 8.4

治験薬と関連がある有害事象の発現頻度は、プラセボ群では低く（1%未満）、実薬投与群では 6～11%であり、もっとも高かったのは FF 300 µg OD 群および FP 250 µg BD 群であった（11%）。

6 投与群のいずれかで複数の被験者に発現した治験薬と関連がある有害事象は、口腔カンジダ症または中咽頭カンジダ症（実薬群 1%未満～3%、プラセボ群 0%）、発声障害（投与群別で 0～4%、FP 250 µg BD 群がもっとも高い）、頭痛（0～2%）および咳嗽（0～2%）であった。それ以外の有害事象はいずれも各投与群で 1 例以下の発現であった。口腔カンジダ症および発声障害の発現頻度は、FF 100 µg OD 群および FF 200 µg OD 群と比較し FF 300 µg OD 群および FF 400 µg OD 群で高かった。発声障害の発現頻度が FF 100 µg OD 群および FF 200 µg OD 群と比較し FF 300 µg OD 群でやや高かったのを除き、おもな治験薬と関連がある有害事象の発現頻度が FF の 4 段階の用量に比例して上昇する傾向は認められなかった。発声障害の発現頻度が FP 250 µg BD 群で高かった以外は、FF 投与群と FP 250 µg BD 群とで治験薬と関連がある有害事象の発現頻度は同程度であった。

死亡

本治験では死亡症例はなかった。

重篤な有害事象

治療期間中に発現した重篤な有害事象を表 7 に示す。重篤な有害事象の発現頻度は、全投与群で同程度であった（0～1%）。治療期間中に 2 例で重篤な有害事象が報告されたが、いずれも治験薬と関連はないと判断された。重篤な有害事象を発現した症例のうち 1 例（喘息）は治験を中止した。

表 7　重篤な有害事象（治療期間）（ITT）

被験者番号	有害事象（基本語）	発現時期	持続期間	転帰	治験薬との関連性	中止の有無
FF 300 OD 群						
12171	心筋梗塞	3 日目	1 日	回復	なし	なし
FF 400 OD 群						
12175	喘息	18 日目	3 日	回復	なし	あり

Source :FFA109685 CSR Table 8.8, Attachment 1 Listing 8.7

治験中止または治験薬投与中止に至った有害事象

治験中止に至った有害事象を表 8 に示す。治験中止に至った有害事象 7 件が 7 例で報告された。その内訳は FF 100 µg OD 群で 3 例（3 件）、FF 200 µg OD 群で 1 例（1 件）、FF 400 µg OD 群で 2 例（2 件）、FP 250 µg BD 群で 1 例（1 件）であった。

この 7 例のうち 1 例（喘息増悪）が重篤な有害事象の定義を満たしていた。また治験中止に至った有害事象のうち 3 例が治験責任（分担）医師により治験薬と関連があると判断された。その内訳は FF 100 µg OD 群で咽頭炎および咽喉刺激感が各 1 例、FF 400 µg OD 群で四肢痛が 1 例であった。

表 8　治験中止に至った有害事象（ITT）

被験者番号	有害事象（基本語）	発現時期	持続期間	転帰	治験薬との関連性	重篤性
FF 100 OD 群						
12818	咽頭炎	3 日目	4 日	回復	あり	非重篤
10763	気管支炎	9 日目	該当なし	軽快	なし	非重篤
10326	咽喉刺激感	3 日目	10 日	回復	あり	非重篤
FF 200 OD 群						
14079	歯肉痛	2 日目	9 日	回復	なし	非重篤
FF 400 OD 群						
12175	喘息	18 日目	3 日	回復	なし	重篤
10750	四肢痛	31 日目	18 日	回復	あり	非重篤
FP 250 BD 群						
11512	上気道感染	40 日目	5 日	回復	なし	非重篤

発現時期は、初回投与日を 1 日目とする
Source: FFA109685 CSR Table 8.6, Attachment 1 Listing 8.6

臨床検査値およびバイタルサインの評価

バイタルサイン評価または臨床検査の結果で、安全性に関する問題は認められず、治療に関連した変化はみられなかった。

24 時間尿中コルチゾール排泄量

24 時間尿中コルチゾール排泄量の解析結果を表 9 に示す。24 時間尿中コルチゾール排泄比（投与 8 週目／ベースライン）は FF の各投与群および FP 250 µg BD 群で 0.83～1.00 であり、プラセボ群での比（0.98）と類似していた。FF の各 4 投与群で、尿中コルチゾール排泄比に用量反応性は確認されなかった。FF 投与群および FP 250 µg BD 群のいずれも、プラセボと比べて尿中コルチゾール排泄比に統計学的な有意差は認められなかった。ベースラインで高値または正常であった被験者が投与 8 週目に低値に変動した割合は FF 300 µg OD 群（7%）を除く全実薬群で同程度であり（0～4%）、プラセボ群での発現率（3%）と比べて同程度または低かった。FF の 4 投与群で尿中の遊離コルチゾール排泄のベースライン以降における基準値より低値への変動に用量依存的な影響は認められなかった。

表 9　24 時間尿中コルチゾール排泄量（nmol/24hr）の解析結果（UC）

投与 8 週目	プラセボ群 (N=56)	FF 100 OD 群 (N=69)	FF 200 OD 群 (N=75)	FF 300 OD 群 (N=75)	FF 400 OD 群 (N=72)	FP 250 BD 群 (N=70)
n	56	69	75	75	72	70
最小二乗幾何平均値	64.57	65.81	54.96	60.32	60.52	66.41
ベースラインとの比	0.98	0.99	0.83	0.91	0.91	1.00
プラセボとの比						
比	―	1.02	0.85	0.93	0.94	1.03
95%CI	―	0.79, 1.31	0.66, 1.09	0.73, 1.20	0.73, 1.21	0.80, 1.33
p 値	―	0.884	0.205	0.592	0.613	0.828

国、性別、年齢、投与群およびベースラインの対数変換値を共変量とした ANCOVA
Source: FFA109685 CSR Table 8.23

口腔咽頭検査

口腔咽頭検査にて、プラセボ群では中咽頭カンジダ症の臨床的徴候が認められた被験者はみられなかった。すべての FF 投与群で中咽頭カンジダ症の臨床的徴候が認められた被験者の割合は同程度であり（被験者の 2～4%）、FP 250 µg BD 群（4%）と同程度であった。

喘息憎悪

喘息増悪の発現はプラセボ群で 6 例（6%）、FP 250 µg BD 群で 5 例（5%）認められた。FF の各投与群での喘息増悪の発現頻度は 0～4%であった。FF の用量と喘息増悪の発現頻度の間に相関はないと考えられた。

PK

PK 用のスパースサンプリングによる検体採取と母集団薬物動態解析を組み合わせて、喘息患者での定常状態における FF の曝露量を推定した。一次吸収過程による 1-コンパートメントモデルを使用して、FF の PK を検討した。全般的に十分な適合度を示し、濃度変動が個人間変動の大部分であることが示された。また、みかけのクリアランスに対して体重が重要な共変量であると推定された。

PK/PD

散布図では尿中コルチゾールのベースラインからの変化量と FF の AUC_{0-24} との間に関連は認められなかった。このことは、FF のいずれの用量群でも統計学的に有意な尿中コルチゾールの低下が認められなかったこと、FF の全身曝露量が低かったことと一致した。

散布図では投与 8 週目の FEV_1 トラフ値のベースラインからの変化量と FF の AUC_{0-24} との間にも関連は認められなかった。

したがって、正式な PK/PD 評価は実施しなかった。

結論：

本治験の結果から、プラセボと比較して FF の全般的な有効性が認められた。いずれの用量の FF でも、プラセボと比較し統計学的に有意な FEV_1 のベースラインからの増加が認められた（$p<0.001$）。ただし FEV_1 トラフ値の改善は、8 週間の治療期間のほとんどの評価時点で FF 100 µg OD 群と比較し FF 200 µg OD 群で大きかった。FF 200 µg OD 群では夜の PEF トラフ値でも FF 100 µg OD 群と比較し大きな改善が認められた。FF 300 µg OD 群では FEV_1 トラフ値に最大の改善が認められたが、夜の PEF トラフ値の変化量の最小二乗平均値のプラセボ群との差（17.9 L/min）は FF 200 µg OD 群（17.6 L/min）とほぼ同じであった。安全性においては、FF 300 µg OD 群では、発声障害および咽頭炎の報告が FF 100 µg OD 群および FF 200 µg OD 群より多かった。尿中コルチゾール排泄比には FF の全投与群および FP 250 µg BD 群とプラセボ群との間で統計学的な有意差は認められなかった。以上の FF の有効性プロファイルおよび忍容性プロファイルより、この喘息患者集団では FF 100 µg および 200 µg がもっとも有効な用量と考えられた。

報告書の日付：

[redacted]年[redacted]月

表FFA109685-1 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=107)	FF 100OD群 (N=105)	FF 200OD群 (N=101)	FF 300OD群 (N=103)	FF 400OD群 (N=99)	FP 250BD群 (N=100)
有害事象発現例数	32 (30%)	43 (41%)	33 (33%)	41 (40%)	35 (35%)	42 (42%)
感染症および寄生虫症	19 (18%)	20 (19%)	16 (16%)	21 (20%)	10 (10%)	23 (23%)
鼻咽頭炎	8 (7%)	9 (9%)	5 (5%)	7 (7%)	4 (4%)	7 (7%)
上気道感染	3 (3%)	2 (2%)	3 (3%)	1 (<1%)	0	6 (6%)
口腔カンジダ症	0	3 (3%)	1 (<1%)	3 (3%)	3 (3%)	3 (3%)
副鼻腔炎	1 (<1%)	2 (2%)	0	0	1 (1%)	3 (3%)
鼻炎	3 (3%)	0	2 (2%)	1 (<1%)	0	0
咽頭炎	1 (<1%)	1 (<1%)	0	3 (3%)	0	0
尿路感染	1 (<1%)	0	1 (<1%)	2 (2%)	1 (1%)	0
扁桃炎	1 (<1%)	0	2 (2%)	0	0	1 (1%)
無症候性細菌尿	0	0	0	1 (<1%)	0	1 (1%)
気管支炎	0	1 (<1%)	0	0	0	1 (1%)
膀胱炎	0	0	1 (<1%)	0	0	1 (1%)
胃腸炎	0	1 (<1%)	1 (<1%)	0	0	0
中咽頭カンジダ症	0	0	0	1 (<1%)	0	1 (1%)
ウイルス感染	0	1 (<1%)	0	0	0	1 (1%)
ウイルス性上気道感染	1 (<1%)	0	0	1 (<1%)	0	0
急性扁桃炎	0	0	0	0	0	1 (1%)
憩室炎	0	0	0	0	1 (1%)	0
単純ヘルペス	0	0	1 (<1%)	0	0	0
麦粒腫	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: FFA109685 CSR Table 8.2
Population: Intent-to-Treat

表FFA109685-1 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=107)	FF 100OD群 (N=105)	FF 200OD群 (N=101)	FF 300OD群 (N=103)	FF 400OD群 (N=99)	FP 250BD群 (N=100)
インフルエンザ	0	1 (<1%)	0	0	0	0
口腔ヘルペス	1 (<1%)	0	0	0	0	0
レンサ球菌性咽頭炎	0	1 (<1%)	0	0	0	0
歯膿瘍	0	0	0	1 (<1%)	0	0
歯感染	0	0	0	1 (<1%)	0	0
腟感染	0	0	0	1 (<1%)	0	0
ウイルス性咽頭炎	0	0	1 (<1%)	0	0	0
外陰腟真菌感染	0	0	0	1 (<1%)	0	0
神経系障害	7 (7%)	11 (10%)	9 (9%)	11 (11%)	13 (13%)	10 (10%)
頭痛	6 (6%)	9 (9%)	8 (8%)	8 (8%)	9 (9%)	8 (8%)
浮動性めまい	1 (<1%)	0	1 (<1%)	2 (2%)	2 (2%)	1 (1%)
感覚鈍麻	0	1 (<1%)	1 (<1%)	1 (<1%)	1 (1%)	0
錯感覚	0	0	0	1 (<1%)	1 (1%)	0
副鼻腔炎に伴う頭痛	0	1 (<1%)	0	0	1 (1%)	0
味覚減退	0	1 (<1%)	0	0	0	0
失神	0	0	0	0	0	1 (1%)
振戦	0	0	0	1 (<1%)	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	6 (6%)	9 (9%)	2 (2%)	7 (7%)	8 (8%)	11 (11%)
咳嗽	1 (<1%)	2 (2%)	0	2 (2%)	4 (4%)	2 (2%)
発声障害	1 (<1%)	1 (<1%)	0	2 (2%)	2 (2%)	4 (4%)
口腔咽頭痛	0	2 (2%)	1 (<1%)	1 (<1%)	3 (3%)	3 (3%)

n (%)
事象名: MedDRA/J Ver.11.1
評価期間：治療期間
Source: FFA109685 CSR Table 8.2
Population: Intent-to-Treat
[redacted]

表FFA109685-1 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=107)	FF 100OD群 (N=105)	FF 200OD群 (N=101)	FF 300OD群 (N=103)	FF 400OD群 (N=99)	FP 250BD群 (N=100)
咽頭紅斑	0	0	1 (<1%)	1 (<1%)	0	1 (1%)
鼻漏	1 (<1%)	0	0	2 (2%)	0	0
鼻出血	1 (<1%)	1 (<1%)	0	0	0	0
鼻閉	0	2 (2%)	0	0	0	0
湿性咳嗽	0	1 (<1%)	0	1 (<1%)	0	0
季節性鼻炎	0	0	0	0	0	2 (2%)
喘息	0	0	0	0	1 (1%)	0
呼吸困難	0	0	0	1 (<1%)	0	0
呼吸時疼痛	0	0	0	0	0	1 (1%)
気道うっ血	0	1 (<1%)	0	0	0	0
アレルギー性鼻炎	1 (<1%)	0	0	0	0	0
咽喉刺激感	0	1 (<1%)	0	0	0	0
上気道うっ血	1 (<1%)	0	0	0	0	0
胃腸障害	1 (<1%)	10 (10%)	9 (9%)	2 (2%)	10 (10%)	8 (8%)
下痢	0	4 (4%)	1 (<1%)	1 (<1%)	1 (1%)	1 (1%)
上腹部痛	0	2 (2%)	1 (<1%)	1 (<1%)	3 (3%)	0
腹痛	0	3 (3%)	1 (<1%)	0	1 (1%)	1 (1%)
悪心	0	2 (2%)	1 (<1%)	0	1 (1%)	1 (1%)
歯痛	0	1 (<1%)	1 (<1%)	0	0	3 (3%)
消化不良	1 (<1%)	0	1 (<1%)	0	0	1 (1%)
嘔吐	0	2 (2%)	1 (<1%)	0	0	0

n (%)
事象名: MedDRA/J Ver.11.1
評価期間：治療期間
Source: FFA109685 CSR Table 8.2
Population: Intent-to-Treat
[redacted]

表FFA109685-1 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=107)	FF 100OD群 (N=105)	FF 200OD群 (N=101)	FF 300OD群 (N=103)	FF 400OD群 (N=99)	FP 250BD群 (N=100)
大腸炎	0	0	1 (<1%)	0	1 (1%)	0
歯肉痛	0	0	1 (<1%)	0	1 (1%)	0
結腸ポリープ	0	0	0	0	1 (1%)	0
便秘	0	0	0	0	0	1 (1%)
腸憩室	0	0	0	0	1 (1%)	0
食中毒	0	0	0	0	1 (1%)	0
歯肉炎	0	1 (<1%)	0	0	0	0
痔核	0	0	0	0	1 (1%)	0
腸管ポリープ	0	0	0	0	1 (1%)	0
口唇腫脹	1 (<1%)	0	0	0	0	0
口蓋障害	0	0	0	0	0	1 (1%)
逆流性食道炎	0	0	0	0	1 (1%)	0
胃不快感	0	1 (<1%)	0	0	0	0
口内炎	0	0	0	0	1 (1%)	0
筋骨格系および結合組織障害	5 (5%)	2 (2%)	4 (4%)	6 (6%)	6 (6%)	5 (5%)
背部痛	0	1 (<1%)	1 (<1%)	3 (3%)	3 (3%)	2 (2%)
四肢痛	3 (3%)	1 (<1%)	1 (<1%)	0	2 (2%)	1 (1%)
関節痛	1 (<1%)	0	1 (<1%)	1 (<1%)	2 (2%)	0
筋肉痛	1 (<1%)	0	1 (<1%)	1 (<1%)	0	2 (2%)
関節腫脹	1 (<1%)	0	0	1 (<1%)	0	0
頚部痛	0	1 (<1%)	1 (<1%)	0	0	0

n (%)
事象名: MedDRA/J Ver.11.1
評価期間：治療期間
Source: FFA109685 CSR Table 8.2
Population: Intent-to-Treat
[redacted]

表FFA109685-1 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=107)	FF 100OD群 (N=105)	FF 200OD群 (N=101)	FF 300OD群 (N=103)	FF 400OD群 (N=99)	FP 250BD群 (N=100)
筋力低下	0	0	0	1 (<1%)	0	0
筋骨格硬直	0	0	0	0	0	1 (1%)
全身障害および投与局所様態	2 (2%)	3 (3%)	1 (<1%)	4 (4%)	1 (1%)	4 (4%)
発熱	0	0	0	2 (2%)	0	2 (2%)
胸部不快感	0	2 (2%)	0	1 (<1%)	0	0
疲労	0	1 (<1%)	0	0	1 (1%)	1 (1%)
無力症	0	0	0	1 (<1%)	0	0
胸痛	0	0	0	0	0	1 (1%)
悪寒	1 (<1%)	0	0	0	0	0
倦怠感	0	0	1 (<1%)	0	0	0
非心臓性胸痛	1 (<1%)	0	0	0	0	0
疼痛	0	0	0	0	0	1 (1%)
血管障害	2 (2%)	0	3 (3%)	2 (2%)	2 (2%)	0
高血圧	2 (2%)	0	3 (3%)	2 (2%)	2 (2%)	0
眼障害	1 (<1%)	1 (<1%)	1 (<1%)	1 (<1%)	2 (2%)	2 (2%)
結膜炎	0	0	1 (<1%)	0	0	1 (1%)
眼瞼炎	0	0	0	0	1 (1%)	0
眼瞼痙攣	1 (<1%)	0	0	0	0	0
眼乾燥	0	0	0	1 (<1%)	0	0
眼痛	0	1 (<1%)	0	0	0	0
眼部腫脹	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: FFA109685 CSR Table 8.2
Population: Intent-to-Treat
[redacted]

表FFA109685-1 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=107)	FF 100OD群 (N=105)	FF 200OD群 (N=101)	FF 300OD群 (N=103)	FF 400OD群 (N=99)	FP 250BD群 (N=100)
流涙増加	0	1 (<1%)	0	0	0	0
眼球乾燥	0	0	0	0	0	1 (1%)
皮膚および皮下組織障害	3 (3%)	1 (<1%)	0	2 (2%)	0	1 (1%)
蕁麻疹	1 (<1%)	0	0	0	0	1 (1%)
アレルギー性皮膚炎	1 (<1%)	0	0	0	0	0
接触性皮膚炎	0	0	0	1 (<1%)	0	0
嵌入爪	0	1 (<1%)	0	0	0	0
寝汗	1 (<1%)	0	0	0	0	0
そう痒症	0	0	0	1 (<1%)	0	0
耳および迷路障害	0	2 (2%)	1 (<1%)	0	1 (1%)	1 (1%)
耳痛	0	1 (<1%)	1 (<1%)	0	0	1 (1%)
聴力低下	0	0	0	0	1 (1%)	0
乗物酔い	0	1 (<1%)	0	0	0	0
精神障害	0	2 (2%)	0	2 (2%)	1 (1%)	0
不眠症	0	1 (<1%)	0	2 (2%)	1 (1%)	0
不安	0	1 (<1%)	0	0	0	0
傷害、中毒および処置合併症	0	0	0	1 (<1%)	2 (2%)	1 (1%)
胸部損傷	0	0	0	1 (<1%)	0	0
挫傷	0	0	0	0	0	1 (1%)
関節捻挫	0	0	0	0	1 (1%)	0
筋挫傷	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: FFA109685 CSR Table 8.2
Population: Intent-to-Treat
[redacted]

表FFA109685-1 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=107)	FF 100OD群 (N=105)	FF 200OD群 (N=101)	FF 300OD群 (N=103)	FF 400OD群 (N=99)	FP 250BD群 (N=100)
心臓障害	1 (<1%)	0	1 (<1%)	1 (<1%)	0	0
心筋梗塞	0	0	0	1 (<1%)	0	0
動悸	0	0	1 (<1%)	0	0	0
上室性頻脈	1 (<1%)	0	0	0	0	0
頻脈	1 (<1%)	0	0	0	0	0
臨床検査	0	0	1 (<1%)	0	0	2 (2%)
血中コルチゾール増加	0	0	0	0	0	1 (1%)
血圧上昇	0	0	0	0	0	1 (1%)
尿中遊離コルチゾール増加	0	0	1 (<1%)	0	0	0
代謝および栄養障害	0	0	2 (2%)	1 (<1%)	0	0
高コレステロール血症	0	0	1 (<1%)	0	0	0
高血糖	0	0	0	1 (<1%)	0	0
食欲亢進	0	0	1 (<1%)	0	0	0
血液およびリンパ系障害	0	1 (<1%)	0	0	1 (1%)	0
貧血	0	0	0	0	1 (1%)	0
リンパ節症	0	1 (<1%)	0	0	0	0
腎および尿路障害	0	0	1 (<1%)	1 (<1%)	0	0
膀胱痙縮	0	0	1 (<1%)	0	0	0
糖尿	0	0	0	1 (<1%)	0	0
生殖系および乳房障害	1 (<1%)	0	0	0	0	1 (1%)
月経困難症	1 (<1%)	0	0	0	0	1 (1%)

n (%)
事象名: MedDRA/J Ver.11.1
評価期間：治療期間
Source: FFA109685 CSR Table 8.2
Population: Intent-to-Treat

[redacted]

表FFA109685-1 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=107)	FF 100OD群 (N=105)	FF 200OD群 (N=101)	FF 300OD群 (N=103)	FF 400OD群 (N=99)	FP 250BD群 (N=100)
肝胆道系障害	0	0	0	0	1 (1%)	0
胆道ジスキネジー	0	0	0	0	1 (1%)	0
免疫系障害	0	0	0	1 (<1%)	0	0
季節性アレルギー	0	0	0	1 (<1%)	0	0

n (%)
事象名: MedDRA/J Ver.11.1
評価期間：治療期間
Source: FFA109685 CSR Table 8.2
Population: Intent-to-Treat
[redacted]

表FFA109685-2 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=107)	FF 100OD群 (N=105)	FF 200OD群 (N=101)	FF 300OD群 (N=103)	FF 400OD群 (N=99)	FP 250BD群 (N=100)
有害事象発現例数	1 (<1%)	8 (8%)	7 (7%)	11 (11%)	6 (6%)	11 (11%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	4 (4%)	1 (<1%)	5 (5%)	1 (1%)	6 (6%)
発声障害	0	1 (<1%)	0	2 (2%)	1 (1%)	4 (4%)
咳嗽	0	1 (<1%)	0	2 (2%)	0	0
咽頭紅斑	0	0	1 (<1%)	1 (<1%)	0	1 (1%)
口腔咽頭痛	0	0	0	0	1 (1%)	1 (1%)
湿性咳嗽	0	1 (<1%)	0	1 (<1%)	0	0
鼻漏	0	0	0	1 (<1%)	0	0
咽喉刺激感	0	1 (<1%)	0	0	0	0
感染症および寄生虫症	0	4 (4%)	1 (<1%)	4 (4%)	2 (2%)	4 (4%)
口腔カンジダ症	0	3 (3%)	1 (<1%)	3 (3%)	2 (2%)	3 (3%)
中咽頭カンジダ症	0	0	0	1 (<1%)	0	1 (1%)
咽頭炎	0	1 (<1%)	0	0	0	0
神経系障害	0	1 (<1%)	2 (2%)	3 (3%)	2 (2%)	1 (1%)
頭痛	0	1 (<1%)	0	2 (2%)	1 (1%)	1 (1%)
浮動性めまい	0	0	1 (<1%)	1 (<1%)	0	0
感覚鈍麻	0	0	1 (<1%)	1 (<1%)	0	0
錯感覚	0	0	0	0	1 (1%)	0
振戦	0	0	0	1 (<1%)	0	0
胃腸障害	0	1 (<1%)	1 (<1%)	0	2 (2%)	1 (1%)
上腹部痛	0	1 (<1%)	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: FFA109685 CSR Table 8.5
Population: Intent-to-Treat
[redacted]

表FFA109685-2 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=107)	FF 100OD群 (N=105)	FF 200OD群 (N=101)	FF 300OD群 (N=103)	FF 400OD群 (N=99)	FP 250BD群 (N=100)
悪心	0	0	1 (<1%)	0	0	0
口蓋障害	0	0	0	0	0	1 (1%)
口内炎	0	0	0	0	1 (1%)	0
筋骨格系および結合組織障害	1 (<1%)	0	1 (<1%)	0	1 (1%)	0
四肢痛	1 (<1%)	0	0	0	1 (1%)	0
筋肉痛	0	0	1 (<1%)	0	0	0
臨床検査	0	0	1 (<1%)	0	0	1 (1%)
血中コルチゾール増加	0	0	0	0	0	1 (1%)
尿中遊離コルチゾール増加	0	0	1 (<1%)	0	0	0
代謝および栄養障害	0	0	1 (<1%)	1 (<1%)	0	0
高血糖	0	0	0	1 (<1%)	0	0
食欲亢進	0	0	1 (<1%)	0	0	0
精神障害	0	0	0	1 (<1%)	1 (1%)	0
不眠症	0	0	0	1 (<1%)	1 (1%)	0
全身障害および投与局所様態	0	0	0	0	1 (1%)	0
疲労	0	0	0	0	1 (1%)	0
腎および尿路障害	0	0	0	1 (<1%)	0	0
糖尿	0	0	0	1 (<1%)	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: FFA109685 CSR Table 8.5
Population: Intent-to-Treat
[redacted]

FFA109687試験

FFA109687 試験

治験の標題：

非ステロイド性喘息療法でコントロール不良な青少年および成人の持続型喘息患者を対象とした、8 週間のフルチカゾンフランカルボン酸エステル（FF）吸入用散剤の 1 日 1 回吸入投与およびフルチカゾンプロピオン酸エステル（FP）吸入用散剤 100 μg の 1 日 2 回投与時の有効性と安全性を、プラセボと比較して評価する無作為化、二重盲検、ダブルダミー、プラセボ対照、並行群間比較、多施設共同、用量設定試験

治験責任医師：

142 名（107 名が無作為化を行った）

実施医療機関：

多施設共同試験

公表文献：

本報告書の作成時点においてなし

治験期間：

2007 年 12 月 19 日から 2008 年 10 月 2 日まで

開発のフェーズ：

後期第Ⅱ相

目的：

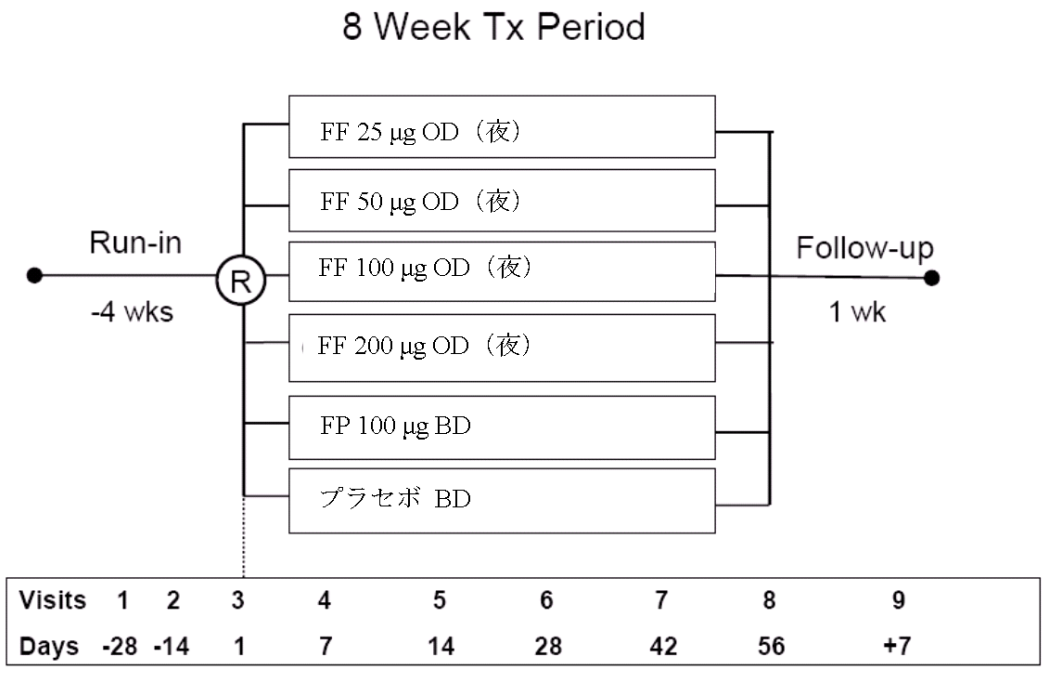
本治験の目的は、12 歳以上の青少年および成人のコントロール不良の持続型喘息患者を対象として、4 用量（25 μg、50 μg、100 μg、および 200 μg）の FF を 1 日 1 回夜吸入投与し、用量反応性、有効性および安全性を評価することであった。

治験方法：

本治験は多施設共同、無作為化、二重盲検、ダブルダミー、並行群間比較、プラセボ対照、用量設定試験であった。治験中の来院スケジュールを図 1 に示す。

組入れ基準を満たした被験者に対して、治療開始前に 28 日間の前観察を行った。この期間中、被験者は使用中の非ステロイド性の喘息治療薬を一定の用量で継続した。治験期間中に喘息症状の救済薬として必要時に利用できるよう、短時間作用性 β_2 刺激薬（サルブタモール吸入エアゾール剤）を提供した。前観察期間中に被験者を 1 回来院させ、患者日記の記録遵守状況を評価した。無作為割付け時の基準を満たした被験者を、6 つの投与群のいずれかに無作為に割り付け、二重盲検下で 56 日間（8 週間）治験薬を投与した。治験薬投与終了の 1 週間後に来院または電話連絡により後観察評価を実施した。安全性および有効性の評価に加え、喘息患者における FF の母集団薬物動態を検討するため、薬物動態（PK）用の検

体採取も行った。薬理遺伝学の研究への参加に同意した被験者については、全血検体を治験中に 1 回採取した。



R: 無作為化、OD: 1 日 1 回、BD: 1 日 2 回

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＞

- 男性および妊娠中または授乳中でない女性患者（適切な避妊方法を実施すること）
- 12 歳以上の患者（現地の規制により成人のみ組入れ可能な場合は 18 歳以上）
- 米国衛生研究所の診断基準に従って持続型喘息と診断されており、Visit 1 の来院時間が午後 5 時から午後 11 時の場合は 1 秒量（FEV_1）が予測値の 40～90%、来院時間が午前 5 時から正午の場合は予測値の 40～85%である患者
- サルブタモール吸入エアゾール剤を 4 回吸入後、約 30 分以内の FEV_1 に 12%以上かつ 200 mL 以上の可逆性が認められる患者
- Visit 1 の 3 ヵ月以上前から、非ステロイド性の喘息長期管理薬または短時間作用性 β_2 刺激薬を単独使用している（吸入ステロイド薬を 6 週間以上使用していない）患者
- Visit 1 で使用中の短時間作用性 β_2 刺激薬から、本治験中に必要に応じて使用するサルブタモール吸入エアゾール剤に切り替えることが可能な患者

＜除外基準＞

- 生命を脅かす喘息や呼吸器感染の既往がみられる患者
- Visit 1 前の 3 ヵ月以内に経口副腎皮質ステロイド薬を必要とする喘息増悪がみられた患者、または Visit 1 前の 6 ヵ月以内に喘息で入院した患者

- 口腔カンジダ症が認められる患者
- 喫煙者

＜無作為割付け時の選択基準＞
- 夜の薬剤投与前の FEV_1 が予測値の 40～90%の患者
- 前観察期間の最後の連続した 7 日間のうち 4 日間以上で、喘息症状スコア（日中＋夜間）が 1 以上、あるいはサルブタモール吸入エアゾール剤の使用がみられた患者

＜中止基準＞
- 来院時に測定した FEV_1 が Visit 3 で算出した FEV_1 安定限界値を下回った患者
- 来院の直前 7 日間に
  - 最大呼気流量（PEF）が Visit 3 で算出した PEF 安定限界値を下回る日が 4 日以上みられた患者
  - サルブタモール吸入エアゾール剤を 1 日に 12 回以上吸入した日が 3 日以上みられた患者
  - 治験薬または救済薬（サルブタモール）以外の治療が必要となる喘息増悪がみられた患者

治療および投与：

被験者を以下の 6 投与群のいずれかに無作為割付けした。
- FF 25 µg、50 µg、100 µg、または 200 µg を新規ドライパウダー吸入器（NDPI）により 1 日 1 回（夜）吸入、およびプラセボをディスカス™（以下、ディスカス）により 1 日 2 回（朝、夜）吸入
- FP 100 µg をディスカスにより 1 日 2 回（朝、夜）吸入、およびプラセボを NDPI により 1 日 1 回（夜）吸入
- プラセボを NDPI により 1 日 1 回（夜）吸入、およびプラセボをディスカスにより 1 日 2 回（朝、夜）吸入

評価基準：

有効性評価項目

＜主要評価項目＞
- 8 週間の治療期間終了時の FEV_1 トラフ値（夜の治験薬投与前および救済用の気管支拡張剤投与前）のベースラインからの平均変化量（LOCF）

＜副次評価項目＞
- 8 週間の治療期間をとおした夜の PEF トラフ値（夜の治験薬投与前および救済用の気管支拡張剤投与前）のベースラインからの平均変化量
- 8 週間の治療期間をとおした朝の PEF のベースラインからの平均変化量

- 8 週間の治療期間での 24 時間無症状期間および 24 時間救済薬未使用期間の割合のベースラインからの平均変化量
- 8 週間の治療期間での効果不十分による中止例数

＜その他の評価項目＞
- 投与 1 週目、2 週目、4 週目、6 週目、および投与 1～8 週での FEV_1 のベースラインからの変化量
- 投与 1～8 週での日中無症状および夜間無症状の日数の割合のベースラインからの平均変化量
- 投与 1～8 週での救済薬のサルブタモール吸入エアゾール剤の日中未使用および夜間未使用の日数の割合についてのベースラインからの平均変化量
- 投与 1～8 週での 24 時間喘息症状スコアのベースラインからの平均変化量
- 治療開始の最初の 14 日間、および投与 1～8 週でのサルブタモール吸入エアゾール剤の 1 日（24 時間）使用回数のベースラインからの平均変化量
- 治療開始から最初の 14 日間、ならびに投与 1 週目、2 週目、3 週目、4 週目、5 週目、6 週目、7 週目、8 週目、投与 1～4 週、投与 5～8 週、および治療終了時での朝および夜の PEF のベースラインからの平均変化量
- 投与 1 週目、2 週目、3 週目、4 週目、5 週目、6 週目、7 週目、8 週目、投与 1～4 週、投与 5～8 週、および治療終了時での 24 時間無症状期間および 24 時間救済薬未使用期間の割合のベースラインからの平均変化量

安全性評価項目
- 8 週間の治療期間全体での有害事象の発現頻度
- Visit 1 および Visits 3～8 に実施した口腔咽頭検査での口腔カンジダ症の徴候
- 8 週間の治療期間前および終了時での血液学的検査、血液生化学的検査および尿検査のパラメータ
- 8 週間の治療期間前および終了時での 24 時間尿中コルチゾール排泄量
- Visit 1 および Visits 3～8 でのバイタルサイン（脈拍数および血圧）
- 理学的検査

PK

Visit 5 および Visit 8 に母集団薬物動態解析用の血液検体を採取［各被験者から血液 4 mL を 2 回採取：1 回は投与前（トラフ値測定用）、もう 1 回は投与後 30 分～2 時間］した。

薬理遺伝学

薬理遺伝学の研究への参加に同意した被験者から治験期間中に全血検体を 1 回採取した。

統計手法：

＜被験者数と設定根拠＞

594 例の評価可能被験者（無作為化後少なくとも 1 回 FEV_1 値を評価している）あるいは各群 99 例の被験者を得るためにおよそ 1200 例をスクリーニングすることとした。この目標被験者数は主要評価項目である 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ており、およそ 96%の検出力で 1 mL/μg の勾配（FF 200 μg につき FEV_1 を 200 mL 改善する用量反応効果）を検出しうる。標準偏差（SD）は 430 mL（本治験に先立って実施した試験に基づく）と推定し、有意水準は両側 5%とした。

同様に、2 mL/μg の勾配（FF 100 μg につき FEV_1 を 200 mL 改善）および 4 mL/μg の勾配（FF 50 μg につき FEV_1 を 200 mL 改善）に対し 99%超の検出力を有している。

＜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。軽微な逸脱をした被験者も PP 集団に含めたが、逸脱後のデータは除外した。
- Urine Cortisol（UC）集団：尿サンプルを採取し、結果の解釈に影響を与える要因がない被験者集団
- Pharmacokinetics（PK）集団：FF の投与を受けた被験者のうち PK 検体を採取し解析を行ったすべての被験者集団

有効性および安全性（尿中コルチゾール排泄の解析を除く）の主要解析は ITT を対象として行った。また有効性の主要評価項目については、結果の安定性の確認のため PP を対象とした解析も併せて行った。

＜有効性＞

主要な比較として、FF の 4 用量群とプラセボ群との間で、投与 8 週目の夜の FEV_1 トラフ値（治験薬および救済用の気管支拡張剤投与前）に線形性の用量反応がみられるかどうか検定を行い、FF の包括的な有効性を検証することとした。この検定で統計学的に有意な結果が得られた場合に限り、各用量の FF 投与群をプラセボ群と比較して、有効用量を特定することとした。

主要な線形性の検定では、約 96%の検出力で 1 mL/μg の勾配（FF 200 μg につき、FEV_1 を 200 mL 改善する用量反応効果）を検出できる。さらに、FEV_1 トラフ値のベースラインからの変化量について、FF 各投与群とプラセボ群との対比較において、90%の検出力でプラセボ群との差 200 mL を検出できる。

主要な解析では、ベースラインの FEV_1 トラフ値、国、性別、年齢および用量／投与群を共変量とする共分散分析（ANCOVA）モデルを使用した。用量反応性の傾向を評価するために線形性の対比を設定した。なお、主要な線形性の検定において有意（$p \leq 0.05$）な結果が

得られた場合に限り、すべての対比較（FP 投与群を含む）における投与群間差の 95%信頼区間（CI）を推定することとした。

結果：

被験者の内訳：

被験者の内訳を表 1 に示す。1459 例をスクリーニングし、601 例（41%）を無作為化して治験に組み入れた。ITT のうち 518 例（87%）が治験を完了した。

表 1　被験者の内訳（ITT）

	プラセボ群 (N=94)	FF 25 OD 群 (N=97)	FF 50 OD 群 (N=100)	FF 100 OD 群 (N=110)	FF 200 OD 群 (N=95)	FP 100 BD 群 (N=102)
治験を完了した被験者	76 (81)	83 (86)	91 (91)	98 (89)	86 (91)	84 (82)
治験を中止した被験者	18 (19)	14 (14)	9 (9)	12 (11)	9 (9)	18 (18)
中止理由						
効果不十分	14 (15)	9 (9)	3 (3)	6 (5)	6 (6)	11 (11)
FEV_1 安定限界値を下回った	6 (6)	5 (5)	2 (2)	1 (<1)	2 (2)	2 (2)
PEF 安定限界値を下回った	8 (9)	5 (5)	1 (1)	4 (4)	4 (4)	8 (8)
増悪 [1]	0	1 (1)	0	2 (2)	0	2 (2)
救済薬の過度の使用	0	0	0	0	0	0
有害事象	0	1 (1)	1 (1)	2 (2)	1 (1)	2 (2)
同意撤回	3 (3)	3 (3)	1 (1)	1 (<1)	0	1 (<1)
治験実施計画書からの逸脱	1 (1)	0	1 (1)	2 (2)	1 (1)	0
治験責任医師の判断	0	0	2 (2)	0	1 (1)	3 (3)
来院せず	0	1 (1)	1 (1)	1 (<1)	0	1 (<1)

n (%)

1. 増悪は効果不十分のサブカテゴリーとした。効果不十分は喘息増悪で中止した被験者すべての主要な中止理由であった。

Source: FFA109687 CSR Table 6.3

解析対象集団：

解析対象集団の内訳を表 2 に示す。

表 2　解析対象集団の内訳（全被験者集団）

	プラセボ群	FF 25 OD 群	FF 50 OD 群	FF 100 OD 群	FF 200 OD 群	FP 100 BD 群
無作為化された被験者	94	98	101	111	95	102
ITT 集団	94	97	100	110	95	102
PP 集団	79	84	89	97	87	92
UC 集団	66	72	72	76	69	70
PK 集団	—	91	93	107	90	—

n

Source: FFA109687 CSR Table 6.1, Table 9.2

人口統計学的特性：

人口統計学的特性を表 3 に示す。人口統計学的特性は 6 投与群で同様であった。女性の割合は 50～63%、白人の割合は 66～73%であり、平均年齢は 36.8～40.7 歳であった。

表 3　人口統計学的特性（ITT）

	プラセボ群 (N=94)	FF				FP
		25 OD 群 (N=97)	50 OD 群 (N=100)	100 OD 群 (N=110)	200 OD 群 (N=95)	100 BD 群 (N=102)
性別, n (%)						
女性	47 (50)	57 (59)	59 (59)	60 (55)	60 (63)	56 (55)
男性	47 (50)	40 (41)	41 (41)	50 (45)	35 (37)	46 (45)
年齢（歳）						
平均値	39.2	37.7	38.3	36.8	40.7	39.9
SD	15.82	15.40	14.49	15.56	15.96	15.03
範囲	12-78	13-69	12-65	12-70	12-72	12-74
身長（cm）						
平均値	169.1	167.5	166.9	167.4	166.6	166.1
SD	11.34	10.96	9.77	10.59	10.17	10.59
範囲	144-192	140-192	143-192	145-194	145-199	143-194
体重（kg）						
平均値	79.49	77.69	76.49	77.30	79.49	75.93
SD	23.685	21.157	19.844	21.251	20.944	20.827
範囲	30.0-147.7	38.0-142.7	34.6-135.0	42.4-160.9	44.0-146.4	38.3-158.9
民族, n (%)						
ヒスパニック／ラテン系	15 (16)	21 (22)	22 (22)	21 (19)	18 (19)	22 (22)
非ヒスパニック／ラテン系	79 (84)	76 (78)	78 (78)	89 (81)	77 (81)	80 (78)
人種, n (%)						
白人	69 (73)	64 (66)	72 (72)	76 (69)	64 (67)	74 (73)
アジア人	7 (7)	13 (13)	9 (9)	10 (9)	10 (11)	10 (10)
中央アジア人／南アジア人	0	1 (1)	0	1 (<1)	0	1 (<1)
日本人／東アジア人／東南アジア人	7 (7)	12 (12)	9 (9)	9 (8)	10 (11)	9 (9)
アメリカ先住民またはアラスカ先住民＋白人	8 (9)	8 (8)	9 (9)	10 (9)	8 (8)	8 (8)
アメリカ先住民またはアラスカ先住民	5 (5)	7 (7)	5 (5)	6 (5)	6 (6)	5 (5)
アフリカ系アメリカ人／アフリカ系統	5 (5)	4 (4)	4 (4)	8 (7)	6 (6)	5 (5)
ハワイ先住民または他の太平洋諸島系＋白人	0	1 (1)	1 (1)	0	0	0
アフリカ系アメリカ人／アフリカ系統＋アメリカ先住民またはアラスカ先住民	0	0	0	0	1 (1)	0

Source: FFA109687 CSR Table 6.8, Table 6.10

有効性の結果：

＜主要評価項目＞

8 週間の治療期間終了時の FEV_1 トラフ値（夜の治験薬投与前および救済用の気管支拡張剤投与前）のベースラインからの平均変化量（LOCF）

投与 8 週目での FEV_1 トラフ値のベースラインからの平均変化量に関する解析結果を表 4 に、FEV_1 トラフ値（LOCF）のベースラインからの変化量の調整済平均値のプラセボ群との比較（投与 8 週目）の解析結果を図 2 に示す。主要な解析、すなわち、プラセボ群と比較した FF の包括的な有効性を検証するために行った線形性の検定では、統計学的に有意な線形性が認められ、用量反応性の勾配が 0 ではないことが示されたため、投与群間での対比較を行った。プラセボ群を除いた線形性の検定でも統計学的に有意な結果が得られ、FF 25 μg から 200 μg の用量範囲において用量反応性の勾配は 0 ではないことが示された。

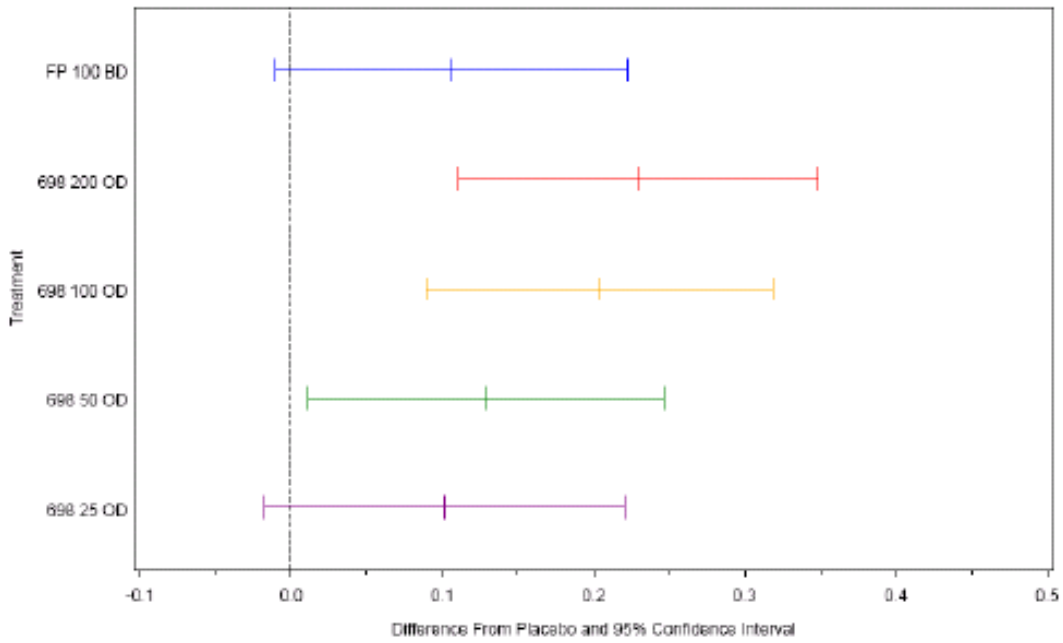
投与 8 週目において、すべての実薬群の FEV_1 トラフ値にベースラインから 200 mL を超える改善が認められた。プラセボ群と比べた場合、FF 100 μg OD 群および FF 200 μg OD 群では、200 mL（治験前に規定した差）を超える差が認められた（$p<0.001$）。プラセボ群と比較した場合、FF 50 μg OD 群では、治験前に規定した 200 mL の差はみられなかったが、その改善は統計学的に有意であった（$p<0.05$）。

ITT における FEV_1 トラフ値のベースラインからの変化量について行った反復測定解析の結果は、ITT の LOCF 解析結果と一致した。

表 4　FEV1 トラフ値（L）のベースラインからの変化量（投与 8 週目）（ITT、LOCF）

	プラセボ群 (N=94)	FF				FP
		25 OD 群 (N=97)	50 OD 群 (N=100)	100 OD 群 (N=110)	200 OD 群 (N=95)	100 BD 群 (N=102)
n	93	94	97	109	94	101
最小二乗平均値	2.515	2.617	2.644	2.719	2.745	2.621
変化量の最小二乗平均値	0.137	0.239	0.266	0.341	0.367	0.243
SE	0.0428	0.0428	0.0420	0.0396	0.0428	0.0411
プラセボ群との比較						
最小二乗平均値の差	―	0.101	0.129	0.204	0.230	0.106
95% CI	―	-0.018, 0.221	0.011, 0.247	0.089, 0.319	0.111, 0.349	-0.010, 0.223
p 値	―	0.095	0.033	<0.001	<0.001	0.074

SE: 標準誤差
Source: FFA109687 CSR Table 7.4



698: FF
ベースライン、国、性別、年齢および投与群を共変量とした ANCOVA
Source: FFA109687 CSR Figure 7.1

図 2　　FEV1 トラフ値（L）のベースラインからの変化量の調整済平均値のプラセボ群との比較（投与 8 週目）（ITT、LOCF）

＜副次評価項目＞

有効性の副次評価項目の結果を表 5 に示す。有効性の主要評価項目の統計学的解析は、有効性の副次評価項目の統計学的解析により裏付けられた。

夜の PEF トラフ値

投与 1～8 週をとおして、すべての FF 投与群で、夜の PEF トラフ値にベースラインからの増加が認められ、すべての実薬群で、夜の PEF トラフ値にプラセボと比較して統計学的に有意な改善が認められた。夜の PEF 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 50 µg OD 群および FF 200 µg OD 群で同程度で、それぞれ 30.3 L/min および 31.3 L/min であった。また、FP 100 µg BD 群、FF 25 µg OD 群および FF 100 µg OD 群で同程度で、それぞれ 24.4 L/min、23.6 L/min および 25.7 L/min であった。

朝の PEF

投与 1～8 週をとおして、すべての FF 投与群で、朝の PEF にベースラインからの増加が認められた。朝の PEF のベースラインからの変化量の最小二乗平均値は、FF 25 µg OD 群、FF 100 µg OD 群および FP 100 µg BD 群でそれぞれ 27.2 L/min、29.5 L/min および 25.6 L/min と同程度の結果であったのに対して、FF 50 µg OD 群および FF 200 µg OD 群では、それぞれ 33.5 L/min および 35.6 L/min とより大きい変化量を示した。

24 時間無症状期間の割合

24 時間無症状期間の割合の平均値は、プラセボを含む全投与群で、投与 1～8 週をとおして、および各期間で増加した。FF 100 µg OD 群で認められた 24 時間無症状期間の割合のベースラインからの増加がもっとも大きく 38.7%であった。FF 50 µg OD 群および FF 200 µg OD 群ではそれぞれ 31.1%および 31.7%と同程度の結果であり、プラセボ群の結果がもっとも小さく 18.4%であった。FP 100 µg BD 群では 33.3%の増加が認められた。

24 時間救済薬未使用期間の割合

投与 1～8 週をとおして、24 時間救済薬未使用期間の割合は FF 100 µg OD 群のベースラインからの増加がもっとも大きく 40.8%であった。FF 50 µg OD 群、FF 200 µg OD 群、および FP 100 µg BD 群では、それぞれ 34.5%、32.0%、35.5%と同程度の結果であった。FF 25 µg OD 群の増加は 29.3%で、プラセボ群の増加はもっとも小さく 21.9%であった。

効果不十分による中止例数

効果不十分による中止例数の割合は、FF 50 µg OD 群および FF 100 µg OD 群と比較してプラセボ群で統計学的に有意に高かった。

表 5　副次評価項目の結果（ITT）

	プラセボ群 (N=94)	FF				FP
		25 OD 群 (N=97)	50 OD 群 (N=100)	100 OD 群 (N=110)	200 OD 群 (N=95)	100 BD 群 (N=102)
夜の PEF トラフ値 – 1～8 週（L/min）						
n	94	96	98	110	95	102
最小二乗平均値	368.3	382.3	389.0	384.4	390.0	383.2
変化量の最小二乗平均値（SE）	9.6 (4.21)	23.6 (4.17)	30.3 (4.12)	25.7 (3.90)	31.3 (4.20)	24.4 (4.04)
プラセボ群との比較						
最小二乗平均値の差	―	14.0	20.7	16.1	21.7	14.9
95% CI	―	(2.4, 25.7)	(9.1, 32.3)	(4.8, 27.4)	(10.0, 33.4)	(3.4, 26.3)
p 値	―	0.019	<0.001	0.005	<0.001	0.011
朝の PEF – 1～8 週（L/min）						
n	94	96	98	110	95	102
最小二乗平均値	361.5	375.1	381.5	377.5	383.6	373.6
変化量の最小二乗平均値（SE）	13.6 (4.27)	27.2 (4.23)	33.5 (4.17)	29.5 (3.95)	35.6 (4.26)	25.6 (4.09)
プラセボ群との比較						
最小二乗平均値の差	―	13.6	20.0	15.9	22.0	12.1
95% CI	―	(1.8, 25.4)	(8.2, 31.7)	(4.5, 27.4)	(10.2, 33.9)	(0.5, 23.7)
p 値	―	0.024	<0.001	0.006	<0.001	0.041
24 時間無症状期間の割合（%）						
n	94	96	98	110	95	102
変化量の最小二乗平均値（SE）	18.4 (3.21)	25.3 (3.17)	31.1 (3.14)	38.7 (2.97)	31.7 (3.20)	33.3 (3.08)
プラセボ群との比較						
最小二乗平均値の差	―	6.9	12.7	20.2	13.2	14.9
95% CI	―	(-2.0, 15.7)	(3.9, 21.5)	(11.7 28.8)	(4.3, 22.2)	(6.1, 23.6)
p 値	―	0.128	0.005	<0.001	0.004	<0.001
24 時間救済薬未使用期間の割合（%）						
n	94	96	98	110	95	102
変化量の最小二乗平均値（SE）	21.9 (3.32)	29.3 (3.28)	34.5 (3.24)	40.8 (3.08)	32.0 (3.31)	35.5 (3.18)
プラセボ群との比較						
最小二乗平均値の差	―	7.5	12.6	18.9	10.1	13.7
95% CI	―	(-1.7, 16.6)	(3.5, 21.7)	(10.1, 27.8)	(0.9, 19.3)	(4.26, 22.7)
p 値	―	0.110	0.007	<0.001	0.031	0.003
効果不十分による中止例数						
n（%）	14 (15)	9 (9)	3 (3)	6 (5)	6 (6)	11 (11)
プラセボ群との比較						
p 値	―	0.271	0.004	0.032	0.062	0.401

Source: FFA109687 CSR Table 24

安全性の結果：

曝露状況

治験薬への平均曝露期間は実薬群およびプラセボ群で類似していたが、プラセボ群でわずかに短かった（実薬群全体：ディスカスおよび NDPI の両デバイスの平均値が 51.0～54.1 日、中央値はいずれも 57.0 日、プラセボ群：ディスカスの平均値が 49.9 日、NDPI の平均値が 49.8 日、中央値はいずれも 57.0 日）。

有害事象

治療期間中にいずれかの群で3%以上で発現した有害事象を表 6 に示す。また、すべての有害事象を表 FFA109687-1 に、治験薬と関連がある有害事象を表 FFA109687-2 に示す。治療期間中に発現したすべての有害事象の発現頻度は20～34%であり、FF 25 µg OD 群でもっとも低く、FP 100 µg BD 群でもっとも高かった。FF 投与群でよくみられた有害事象のうち、いずれの有害事象も FF の用量増加に伴い発現頻度は増加しなかった。治療期間中、よくみられた有害事象は、頭痛（投与群全体で 5～12%）および鼻咽頭炎／口腔咽頭痛（投与群全体で 0～4%）であった。

表 6　いずれかの群で 3%以上で発現した有害事象（治療期間）（ITT）

器官別大分類 基本語	プラセボ群 (N=94)	FF 25 OD 群 (N=97)	FF 50 OD 群 (N=100)	FF 100 OD 群 (N=110)	FF 200 OD 群 (N=95)	FP 100 BD 群 (N=102)
有害事象発現例数 (%)	24 (26)	19 (20)	28 (28)	35 (32)	27 (28)	35 (34)
感染症および寄生虫症	6 (6)	9 (9)	9 (9)	15 (14)	11 (12)	9 (9)
鼻咽頭炎	1 (1)	0	0	4 (4)	3 (3)	2 (2)
副鼻腔炎	1 (1)	2 (2)	0	0	2 (2)	3 (3)
上気道感染	0	2 (2)	1 (1)	3 (3)	0	1 (<1)
神経系障害	11 (12)	7 (7)	6 (6)	13 (12)	5 (5)	12 (12)
頭痛	10 (11)	6 (6)	6 (6)	12 (11)	5 (5)	12 (12)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	2 (2)	3 (3)	2 (2)	7 (6)	8 (8)	5 (5)
口腔咽頭痛	1 (1)	0	1 (1)	4 (4)	3 (3)	2 (2)
筋骨格系および結合組織障害	4 (4)	2 (2)	3 (3)	4 (4)	5 (5)	3 (3)
背部痛	0	0	3 (3)	0	1 (1)	1 (<1)
精神障害	1 (1)	1 (1)	1 (1)	4 (4)	0	1 (<1)
不眠症	1 (1)	0	1 (1)	3 (3)	0	1 (<1)

MedDRA/J Ver. 11.1
Source: FFA109687 CSR Table 8.2, Table 8.4

治験薬と関連がある有害事象の発現頻度は、治療期間中に報告されたすべての有害事象の発現頻度と比べて低かった。治験薬と関連がある有害事象の発現頻度はプラセボ群では低く（2%）、実薬群全体においては同程度であった（FF 25 µg OD 群は発現なし、その他の実薬群で 3～6%）。6 投与群のうちいずれかの群で複数例に発現した治験薬と関連がある有害事象は、中咽頭カンジダ症とカンジダ症（両有害事象について実薬群全体で 0～2%の発現であったのに対し、プラセボ群では 0%）、および発声障害（実薬群全体で 0～2%の発現であったのに対し、プラセボ群では 1%）であった。4 つの FF 投与群でよくみられた治験薬と関連がある有害事象の発現頻度に、FF の用量に依存した増加はみられなかった。

死亡

本治験では死亡症例はなかった。

重篤な有害事象

治療期間中に発現した重篤な有害事象の要約を表 7 に示す。治療期間中に、4 例で重篤な有害事象 6 件が報告されたが、治験責任医師により治験薬と関連があると判断された事象はなかった。重篤な有害事象を発現した被験者のうち 2 例は治験を中止した。

表 7　重篤な有害事象（治療期間）（ITT）

被験者番号	有害事象（基本語）	発現時期	持続期間	転帰	治験薬との関連性	中止の有無
FF 25 OD 群						
19401	蛇咬傷	46 日目	33 日	回復	なし	あり
FF 100 OD 群						
19631	うつ病	14 日目	5 日	回復	なし	なし
FP 100 BD 群						
17736	胃炎	26 日目	9 日	回復	なし	なし
03071	胸痛	42 日目	3 日	回復	なし	あり
03071	多汗症	42 日目	3 日	回復	なし	あり
03071	高血圧	42 日目	1 日	回復	なし	あり

Source: FFA109687 CSR Table 8.8, Listing 8.7

治験中止または治験薬投与中止に至った有害事象

治験中止に至った有害事象を表 8 に示す。7 例で 10 件の治験中止に至った有害事象が報告された。その内訳は、FF 25 µg OD 群で 1 例（1 件）、FF 50 µg OD 群で 1 例（1 件）、FF 100 µg OD 群で 2 例（3 件）、FF 200 µg OD 群で 1 例（1 件）、FP 100 µg BD 群で 2 例（4 件）であった。この 7 例のうち 2 例が重篤な有害事象の定義を満たしていた。

表 8　治験中止に至った有害事象（ITT）

被験者番号	有害事象（基本語）	発現時期	持続期間	転帰	治験薬との関連性	重篤性
FF 25 OD 群						
19401	蛇咬傷	46 日目	33 日	回復	なし	重篤
FF 50 OD 群						
18752	口腔カンジダ症	1 日目	該当なし	未回復	なし	非重篤
FF 100 OD 群						
15665	皮膚ウイルス感染	18 日目	17 日	回復	なし	非重篤
18230	うつ病	23 日目	10 日	回復	あり	非重篤
18230	不安	26 日目	1 日	回復	あり	非重篤
FF 200 OD 群						
00156	真性多血症	15 日目	該当なし	未回復	なし	非重篤
FP 100 BD 群						
03071	胸痛	42 日目	3 日	回復	なし	重篤
03071	多汗症	42 日目	3 日	回復	なし	重篤
03071	高血圧	42 日目	1 日	回復	なし	重篤
03245	頭痛	11 日目	4 日	回復	あり	非重篤

Source: FFA109687 CSR Table 8.6, Listing8.6

臨床検査値およびバイタルサインの評価

バイタルサイン評価または臨床検査の結果から、安全性に問題はみられず、治療に関連する変動もみられなかった。

24 時間尿中コルチゾール排泄量

24 時間尿中コルチゾール排泄量の解析結果を表 9 に示す。尿中コルチゾール排泄量のベースラインからの変化量はプラセボ群、FP 100 µg BD 群および FF 投与群で同程度であり、FF の用量範囲で用量反応性はみられなかった（投与 8 週目／ベースライン：0.98～1.21）。

表 9　24 時間尿中コルチゾール排泄量（nmol/24hr）の解析結果（UC）

投与 8 週目	プラセボ群 (N=66)	FF				FP
		25 OD 群 (N=72)	50 OD 群 (N=72)	100 OD 群 (N=76)	200 OD 群 (N=69)	100 BD 群 (N=70)
n	66	72	72	76	69	70
最小二乗幾何平均値	68.21	72.28	79.47	78.35	64.27	76.89
ベースラインとの比	1.04	1.10	1.21	1.19	0.98	1.17
プラセボ群との比較						
比	－	1.06	1.17	1.15	0.94	1.13
95% CI	－	0.84, 1.33	0.93, 1.46	0.92, 1.44	0.75, 1.19	0.89, 1.42
p 値	－	0.619	0.189	0.226	0.613	0.308

国、性別、年齢、投与群およびベースライン値の対数変換値を共変量とした ANCOVA
Source: FFA109687 CSR Table 8.23

口腔咽頭検査

治療期間中の口腔咽頭検査にて、中咽頭カンジダ症の臨床的徴候が認められた被験者の割合はすべての投与群で低かった。中咽頭カンジダ症の臨床的徴候が認められた被験者の割合はすべての FF 投与群および FP 100 µg BD 群で 0～4%であり、そのうち FF 50 µg OD 群および FF 100 µg OD 群では他の投与群と比べて高かった（4%）。プラセボ群および FF 25 µg OD 群では中咽頭カンジダ症の臨床的徴候が認められた被験者はみられなかった。

喘息憎悪

喘息増悪の被験者の割合は全投与群で低かった（≤3%）。FF 100 µg OD 群で認められた喘息増悪の被験者の割合（3%）は、他の FF 投与群および FP 100 µg BD 群（0～2%）と比べて高かった。FF 50 µg OD 群およびプラセボ群では喘息増悪はみられなかった。

PK：

予測どおりに本治験で検討した低用量で 1 回以上濃度測定が可能であった被験者は約半数（56.7%）のみであった。大部分の検体（71.0%）は定量限界（10 pg/mL）未満であった。用量の増加に伴い定量可能なデータの割合が増加したが、定量できなかったデータのほとんどはトラフ時（投与後約 24 時間）に採取した検体で観察された。また、FF 濃度が測定できなかった被験者と測定可能であった被験者との間の人口統計学的特性に差は認められなかった。

結論：

本治験の結果から、FF のプロファイルとして、25 μg～200 μg の用量反応性がみられるとともに 50 μg～200 μg 1 日 1 回投与の良好な忍容性およびプラセボに対する有効性が示された。FF 投与群でよくみられた有害事象のいずれにおいても用量反応性はみられず、治験薬と関連がある有害事象の発現頻度は低かった。プラセボ群と FF 投与群、またはプラセボ群と FP 100 μg BD 群の間で、尿中コルチゾール排泄量に統計学的に有意な差はみられなかった。第Ⅲ相に試験を進めるにあたり、FF 50 μg を最低有効用量とすることが裏付けられた。本治験の成績は、他の後期第Ⅱ相試験の成績と合わせて、FF の有効性および安全性プロファイルについて十分に評価できるものと考える。

報告書の日付：

[redacted]年[redacted]月

表FFA109687-1 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=94)	FF 25OD群 (N=97)	FF 50OD群 (N=100)	FF 100OD群 (N=110)	FF 200OD群 (N=95)	FP 100BD群 (N=102)
有害事象発現例数	24 (26%)	19 (20%)	28 (28%)	35 (32%)	27 (28%)	35 (34%)
感染症および寄生虫症	6 (6%)	9 (9%)	9 (9%)	15 (14%)	11 (12%)	9 (9%)
鼻咽頭炎	1 (1%)	0	0	4 (4%)	3 (3%)	2 (2%)
副鼻腔炎	1 (1%)	2 (2%)	0	0	2 (2%)	3 (3%)
上気道感染	0	2 (2%)	1 (1%)	3 (3%)	0	1 (<1%)
気管支炎	1 (1%)	0	0	1 (<1%)	1 (1%)	2 (2%)
中咽頭カンジダ症	0	0	1 (1%)	1 (<1%)	2 (2%)	1 (<1%)
咽頭炎	1 (1%)	0	1 (1%)	0	2 (2%)	0
カンジダ症	0	0	1 (1%)	2 (2%)	0	0
中耳炎	2 (2%)	0	0	1 (<1%)	0	0
耳感染	0	0	0	1 (<1%)	0	1 (<1%)
口腔カンジダ症	0	0	2 (2%)	0	0	0
急性副鼻腔炎	0	0	0	1 (<1%)	0	0
急性扁桃炎	0	0	1 (1%)	0	0	0
ウイルス性結膜炎	0	0	1 (1%)	0	0	0
ウイルス性胃腸炎	0	1 (1%)	0	0	0	0
真菌性性器感染	0	0	1 (1%)	0	0	0
腎感染	0	0	0	0	1 (1%)	0
外耳炎	0	0	0	1 (<1%)	0	0
レンサ球菌性咽頭炎	1 (1%)	0	0	0	0	0
気道感染	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: FFA109687 CSR Table 8.2
Population: Intent-to-Treat
[redacted]

表FFA109687-1 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=94)	FF 25OD群 (N=97)	FF 50OD群 (N=100)	FF 100OD群 (N=110)	FF 200OD群 (N=95)	FP 100BD群 (N=102)
鼻炎	0	0	0	1 (<1%)	0	0
足部白癬	0	1 (1%)	0	0	0	0
細菌性上気道感染	0	0	0	1 (<1%)	0	0
尿路感染	1 (1%)	0	0	0	0	0
膣感染	0	0	0	1 (<1%)	0	0
ウイルス血症	0	1 (1%)	0	0	0	0
ウイルス性鼻炎	0	1 (1%)	0	0	0	0
皮膚ウイルス感染	0	0	0	1 (<1%)	0	0
ウイルス性上気道感染	0	1 (1%)	0	0	0	0
創傷感染	0	0	0	0	0	1 (<1%)
神経系障害	11 (12%)	7 (7%)	6 (6%)	13 (12%)	5 (5%)	12 (12%)
頭痛	10 (11%)	6 (6%)	6 (6%)	12 (11%)	5 (5%)	12 (12%)
副鼻腔炎に伴う頭痛	0	1 (1%)	0	1 (<1%)	1 (1%)	0
緊張性頭痛	0	1 (1%)	0	0	1 (1%)	0
注意力障害	1 (1%)	0	0	0	0	0
浮動性めまい	1 (1%)	0	0	0	0	0
胃腸障害	4 (4%)	2 (2%)	7 (7%)	4 (4%)	6 (6%)	10 (10%)
歯痛	1 (1%)	0	2 (2%)	0	2 (2%)	2 (2%)
下痢	0	1 (1%)	1 (1%)	1 (<1%)	1 (1%)	1 (<1%)
腹痛	1 (1%)	1 (1%)	1 (1%)	0	0	1 (<1%)
消化不良	1 (1%)	0	0	0	1 (1%)	1 (<1%)

n (%)
事象名: MedDRA/J Ver.11.1
評価期間：治療期間
Source: FFA109687 CSR Table 8.2
Population: Intent-to-Treat

[redacted]

表FFA109687-1 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=94)	FF 25OD群 (N=97)	FF 50OD群 (N=100)	FF 100OD群 (N=110)	FF 200OD群 (N=95)	FP 100BD群 (N=102)
胃炎	0	0	0	1 (<1%)	0	2 (2%)
嘔吐	1 (1%)	0	1 (1%)	0	0	1 (<1%)
胃食道逆流性疾患	0	0	1 (1%)	1 (<1%)	0	0
悪心	0	0	1 (1%)	0	0	1 (<1%)
上腹部痛	0	0	0	0	0	1 (<1%)
アフタ性口内炎	0	0	0	1 (<1%)	0	0
胃障害	0	1 (1%)	0	0	0	0
歯肉炎	0	0	1 (1%)	0	0	0
口唇痛	0	0	0	0	1 (1%)	0
口腔内潰瘍形成	0	0	0	0	1 (1%)	0
歯周炎	0	0	0	0	0	1 (<1%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	2 (2%)	3 (3%)	2 (2%)	7 (6%)	8 (8%)	5 (5%)
口腔咽頭痛	1 (1%)	0	1 (1%)	4 (4%)	3 (3%)	2 (2%)
発声障害	2 (2%)	0	1 (1%)	0	2 (2%)	1 (<1%)
咳嗽	0	1 (1%)	0	0	2 (2%)	0
鼻出血	0	0	0	0	1 (1%)	1 (<1%)
気道うっ血	0	0	0	1 (<1%)	1 (1%)	0
咽喉刺激感	0	0	0	0	1 (1%)	1 (<1%)
呼吸困難	0	0	1 (1%)	0	0	0
鼻閉	0	1 (1%)	0	0	0	0
湿性咳嗽	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: FFA109687 CSR Table 8.2
Population: Intent-to-Treat
[redacted]

表FFA109687-1 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=94)	FF 25OD群 (N=97)	FF 50OD群 (N=100)	FF 100OD群 (N=110)	FF 200OD群 (N=95)	FP 100BD群 (N=102)
通年性鼻炎	0	0	0	0	1 (1%)	0
季節性鼻炎	0	0	1 (1%)	0	0	0
鼻漏	0	0	0	1 (<1%)	0	0
副鼻腔うっ血	0	1 (1%)	0	0	0	0
声帯障害	0	0	0	1 (<1%)	0	0
筋骨格系および結合組織障害	4 (4%)	2 (2%)	3 (3%)	4 (4%)	5 (5%)	3 (3%)
筋肉痛	1 (1%)	1 (1%)	0	2 (2%)	2 (2%)	0
背部痛	0	0	3 (3%)	0	1 (1%)	1 (<1%)
四肢痛	1 (1%)	0	0	0	1 (1%)	2 (2%)
関節痛	0	0	0	1 (<1%)	1 (1%)	1 (<1%)
筋痙縮	1 (1%)	0	0	2 (2%)	0	0
筋骨格痛	1 (1%)	0	0	0	0	0
頚部痛	0	0	0	1 (<1%)	0	0
足底筋膜炎	0	1 (1%)	0	0	0	0
全身障害および投与局所様態	2 (2%)	1 (1%)	2 (2%)	1 (<1%)	2 (2%)	2 (2%)
発熱	0	0	1 (1%)	0	2 (2%)	1 (<1%)
インフルエンザ様疾患	1 (1%)	0	1 (1%)	0	0	0
胸部不快感	0	0	0	0	0	1 (<1%)
胸痛	0	0	0	0	0	1 (<1%)
疲労	1 (1%)	0	0	0	0	0
倦怠感	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: FFA109687 CSR Table 8.2
Population: Intent-to-Treat
[redacted]

表FFA109687-1 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=94)	FF 25OD群 (N=97)	FF 50OD群 (N=100)	FF 100OD群 (N=110)	FF 200OD群 (N=95)	FP 100BD群 (N=102)
末梢性浮腫	0	0	0	1 (<1%)	0	0
疼痛	0	0	0	0	1 (1%)	0
皮膚および皮下組織障害	1 (1%)	2 (2%)	2 (2%)	2 (2%)	2 (2%)	1 (<1%)
接触性皮膚炎	1 (1%)	0	1 (1%)	0	0	0
そう痒症	0	1 (1%)	0	0	1 (1%)	0
発疹	0	1 (1%)	0	1 (<1%)	0	0
蕁麻疹	0	1 (1%)	1 (1%)	0	0	0
アトピー性皮膚炎	0	0	0	0	1 (1%)	0
発汗障害	0	0	0	1 (<1%)	0	0
多汗症	0	0	0	0	0	1 (<1%)
傷害、中毒および処置合併症	0	2 (2%)	3 (3%)	0	1 (1%)	3 (3%)
背部損傷	0	0	0	0	1 (1%)	0
挫傷	0	0	1 (1%)	0	0	0
耳部損傷	0	0	1 (1%)	0	0	0
関節捻挫	0	0	0	0	0	1 (<1%)
筋挫傷	0	0	0	0	0	1 (<1%)
皮膚損傷	0	1 (1%)	0	0	0	0
皮膚裂傷	0	0	0	0	0	1 (<1%)
蛇咬傷	0	1 (1%)	0	0	0	0
手首関節骨折	0	0	1 (1%)	0	0	0
精神障害	1 (1%)	1 (1%)	1 (1%)	4 (4%)	0	1 (<1%)

n (%)
事象名: MedDRA/J Ver.11.1
評価期間：治療期間
Source: FFA109687 CSR Table 8.2
Population: Intent-to-Treat

表FFA109687-1 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=94)	FF 25OD群 (N=97)	FF 50OD群 (N=100)	FF 100OD群 (N=110)	FF 200OD群 (N=95)	FP 100BD群 (N=102)
不眠症	1 (1%)	0	1 (1%)	3 (3%)	0	1 (<1%)
うつ病	0	0	0	2 (2%)	0	0
不安	0	0	0	1 (<1%)	0	0
不安障害	0	1 (1%)	0	0	0	0
臨床検査	1 (1%)	1 (1%)	1 (1%)	1 (<1%)	1 (1%)	1 (<1%)
血中ブドウ糖増加	0	0	0	0	1 (1%)	0
尿中遊離コルチゾール増加	0	0	1 (1%)	0	0	0
尿中クレアチニン増加	1 (1%)	0	0	0	0	0
心拍数不整	0	1 (1%)	0	0	0	0
尿量減少	0	0	0	0	0	1 (<1%)
体重増加	0	0	0	1 (<1%)	0	0
眼障害	0	3 (3%)	0	1 (<1%)	1 (1%)	0
アレルギー性結膜炎	0	1 (1%)	0	1 (<1%)	0	0
眼痛	0	1 (1%)	0	0	0	0
眼瞼浮腫	0	1 (1%)	0	0	0	0
眼充血	0	0	0	0	1 (1%)	0
生殖系および乳房障害	1 (1%)	0	1 (1%)	1 (<1%)	1 (1%)	1 (<1%)
月経困難症	1 (1%)	0	1 (1%)	0	1 (1%)	1 (<1%)
卵巣嚢胞	0	0	0	1 (<1%)	0	0
骨盤痛	0	0	0	1 (<1%)	0	0
耳および迷路障害	0	0	1 (1%)	0	1 (1%)	0

n (%)
事象名: MedDRA/J Ver.11.1
評価期間：治療期間
Source: FFA109687 CSR Table 8.2
Population: Intent-to-Treat
[redacted]

表FFA109687-1 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=94)	FF 25OD群 (N=97)	FF 50OD群 (N=100)	FF 100OD群 (N=110)	FF 200OD群 (N=95)	FP 100BD群 (N=102)
耳痛	0	0	1 (1%)	0	1 (1%)	0
血管障害	0	0	1 (1%)	0	0	1 (<1%)
潮紅	0	0	1 (1%)	0	0	0
高血圧	0	0	0	0	0	1 (<1%)
心臓障害	0	0	0	1 (<1%)	0	0
頻脈	0	0	0	1 (<1%)	0	0
免疫系障害	0	0	1 (1%)	0	0	0
過敏症	0	0	1 (1%)	0	0	0
代謝および栄養障害	0	0	0	0	0	1 (<1%)
多飲症	0	0	0	0	0	1 (<1%)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	0	0	0	0	1 (1%)	0
真性多血症	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: FFA109687 CSR Table 8.2
Population: Intent-to-Treat

表FFA109687-2 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=94)	FF 25OD群 (N=97)	FF 50OD群 (N=100)	FF 100OD群 (N=110)	FF 200OD群 (N=95)	FP 100BD群 (N=102)
有害事象発現例数	2 (2%)	0	3 (3%)	7 (6%)	4 (4%)	6 (6%)
感染症および寄生虫症	1 (1%)	0	3 (3%)	3 (3%)	2 (2%)	1 (<1%)
中咽頭カンジダ症	0	0	1 (1%)	1 (<1%)	2 (2%)	1 (<1%)
カンジダ症	0	0	1 (1%)	2 (2%)	0	0
口腔カンジダ症	0	0	1 (1%)	0	0	0
中耳炎	1 (1%)	0	0	0	0	0
副鼻腔炎	1 (1%)	0	0	0	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (1%)	0	1 (1%)	0	3 (3%)	3 (3%)
発声障害	1 (1%)	0	1 (1%)	0	2 (2%)	1 (<1%)
口腔咽頭痛	1 (1%)	0	1 (1%)	0	0	1 (<1%)
咽喉刺激感	0	0	0	0	1 (1%)	1 (<1%)
湿性咳嗽	0	0	0	0	0	1 (<1%)
神経系障害	1 (1%)	0	0	2 (2%)	0	1 (<1%)
頭痛	1 (1%)	0	0	1 (<1%)	0	1 (<1%)
副鼻腔炎に伴う頭痛	0	0	0	1 (<1%)	0	0
胃腸障害	0	0	0	1 (<1%)	0	1 (<1%)
アフタ性口内炎	0	0	0	1 (<1%)	0	0
消化不良	0	0	0	0	0	1 (<1%)
全身障害および投与局所様態	0	0	0	1 (<1%)	0	1 (<1%)
胸部不快感	0	0	0	0	0	1 (<1%)
末梢性浮腫	0	0	0	1 (<1%)	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: FFA109687 CSR Table 8.5
Population: Intent-to-Treat

[redacted]

表FFA109687-2 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=94)	FF 25OD群 (N=97)	FF 50OD群 (N=100)	FF 100OD群 (N=110)	FF 200OD群 (N=95)	FP 100BD群 (N=102)
代謝および栄養障害	0	0	0	0	0	1 (<1%)
多飲症	0	0	0	0	0	1 (<1%)
筋骨格系および結合組織障害	0	0	0	1 (<1%)	0	0
関節痛	0	0	0	1 (<1%)	0	0
精神障害	0	0	0	1 (<1%)	0	0
不安	0	0	0	1 (<1%)	0	0
うつ病	0	0	0	1 (<1%)	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: FFA109687 CSR Table 8.5
Population: Intent-to-Treat

[redacted]

FFA112059試験

FFA112059 試験

治験の標題：

青少年および成人の持続型喘息患者を対象として、フルチカゾンフランカルボン酸エステル（FF）吸入用散剤投与の有効性および安全性を評価する無作為化、二重盲検、ダブルダミー、プラセボ対照（救済薬あり）、多施設共同試験

治験責任医師：

多施設共同試験

実施医療機関：

5 ヵ国計 56 施設（米国の 36 施設、ドイツの 7 施設、ルーマニアの 6 施設、ポーランドの 5 施設およびベルギーの 2 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：

2010 年 6 月 30 日（最初の被験者がスクリーニングされた日）から 2012 年 1 月 16 日（最後の被験者の来院日）

開発のフェーズ：

第Ⅲ相

目的：

12 歳以上の青少年および成人の持続型気管支喘息患者を対象として、24 週間の治療期間に FF 100 µg を 1 日 1 回（OD）夜投与した時の有効性および安全性を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、プラセボ対照（救済薬あり）、二重盲検、ダブルダミー、並行群間比較試験であった。

スクリーニング（Visit 1）にすべての選択基準を満たし、いずれの除外基準に合致しない被験者を、前観察期間（4 週間）に組み入れた。前観察期間ではスクリーニング時に使用していた吸入ステロイド薬（ICS）を継続した。

前観察期間の最終日（Visit 2）に適格であった被験者を、以下の 3 つの投与群のいずれかに 1：1：1 の割合で無作為に割り付けた。

- FF 100 µg 夜 OD＋フルチカゾンプロピオン酸エステル（FP）プラセボ 1 日 2 回（BD）（FF 100 µg OD 群）
- FP 250 µg BD＋FF プラセボ夜 OD（FP 250 µg BD 群）
- FF プラセボ夜 OD＋FP プラセボ BD（プラセボ群）

治療期間中に被験者は7回来院することとした。Visit 1を含め、すべての来院は夜に実施することとした。後観察期間は、治験薬投与終了（Visit 10）の1週間後に実施した。治験期間は最長29週間であった。

診断および主要な組入れ基準：

＜組入れ基準＞

- スクリーニング時に12歳以上の男女外来患者（現地の規制または治験薬の規制状況により成人のみ組入れ可能な場合は18歳以上）
- 米国衛生研究所（NIH）の診断基準に従って喘息と診断されてから12週間以上経過している患者
- スクリーニングの4週間前から、ICSが一定の用量で継続投与されている患者
- スクリーニング時の気管支拡張剤投与前の最高1秒量（FEV_1）が予測値の40～90%である患者
- スクリーニング時にサルブタモール吸入エアゾール剤を2～4回吸入後（またはサルブタモール溶液による同等のネブライザー投与後）、10～40分以内のFEV_1に12%以上かつ200 mL以上の可逆性が認められる患者
- 使用中の短時間作用性β_2刺激薬（SABA）をスクリーニング時にサルブタモール吸入エアゾール剤に切り替えることが可能な患者。また、各来院前に6時間以上サルブタモールを中止することが可能な患者

＜除外基準＞

- 過去10年以内に生命を脅かす喘息の既往がある患者
- スクリーニング前の4週間以内の回復していない呼吸器感染により、喘息治療の管理を変更した患者、あるいはその呼吸器感染により喘息の状態または治験参加に影響がある患者
- 経口ステロイド薬を必要とする喘息増悪がスクリーニングの6ヵ月以内にみられた患者
- 喘息の追加治療を必要とする夜間入院または救急治療室搬送に至った喘息増悪がスクリーニングの6ヵ月以内にみられた患者
- 呼吸器疾患を併発している患者、または臨床的に重要でコントロールされていない疾患を併発している患者
- スクリーニング時にカンジダ症が視認された患者

＜無作為割付け時の選択基準＞

- 投与1日目の夜の薬剤投与前のFEV_1が予測値の40～90%である患者
- 前観察期間の最後の連続した7日間のうち4日間以上で、喘息症状（日中または夜間喘息症状スコアで1以上）および／またはサルブタモール使用をDaily Diaryに記録した患者
- 前観察期間の最後の連続した7日間のうち4日間以上で、スクリーニングの治療薬の使用をDaily Dairyに記録した患者

- 前観察期間の最後の連続した 7 日間のうち 4 日間以上で、Daily Diary の記入を遵守（すべての質問に記入すると定義）した患者

＜無作為割付け時の除外基準＞
- 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、原疾患によるものではないと考えられた患者
- 喘息治療薬を変更した患者（スクリーニングに提供されたサルブタモール吸入エアゾール剤を除く）
- 前観察期間中に、上気道、下気道、副鼻腔または中耳の細菌もしくはウイルス感染が培養により診断された、あるいは疑われたことにより、喘息治療の管理が変更された患者、または治験責任医師により喘息の状態または治験参加に影響があると判断された患者
- 重度の喘息増悪が認められた患者［重度の喘息増悪とは、3 日間以上の全身性ステロイド薬（経口剤、非経口剤または徐放性製剤）の使用を必要とした喘息の増悪、あるいは入院または救急治療室搬送を必要とし、全身性ステロイド薬の使用を伴った喘息の悪化と定義］
- Visit 2 に口腔カンジダ症が視認された患者

治療および投与：

Visit 2 に適格であった被験者を以下の 3 つの投与群のいずれかに 1：1：1 の割合で無作為に割り付けた。
- 新規ドライパウダー吸入器（NDPI）による FF 100 µg 吸入用散剤の OD 夜投与＋ディスカス™による FP プラセボの BD（朝および夜）投与
- ディスカスによる FP 250 µg の BD 投与＋NDPI による FF プラセボの OD 夜投与
- NDPI による FF プラセボの OD 夜投与＋ディスカスによる FP プラセボの BD 投与

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 100 µg	R494651, R522117, R468583
FP 250 µg	R445082, R465752, R513605
FF のプラセボ	R469017, R521940
FP のプラセボ	R406062, R455810, R474128

評価基準：

＜有効性＞

主要評価項目
- 24 週間の治療期間終了時の来院時における夜の FEV_1 トラフ値（気管支拡張剤および治験薬の投与前）のベースラインからの平均変化量

検出力のある副次評価項目

- 24 週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のベースラインからの平均変化量

副次評価項目

- 24 週間の治療期間中における毎夜の最大呼気流量（PEF）トラフ値（治験薬投与前および救済薬である気管支拡張剤の投与前）平均値のベースラインからの平均変化量
- 24 週間の治療期間中における毎朝の PEF トラフ値平均値のベースラインからの平均変化量
- 24 週間の治療期間中における 24 時間無症状期間の割合のベースラインからの平均変化量
- 12 週間および 24 週間の治療期間終了時における Asthma Quality of Life Questionnaire（AQLQ +12）の総スコアのベースラインからの変化量

その他の有効性評価項目

- 12 週間および 24 週間の治療期間終了時における喘息コントロールテスト（ACT）スコアのベースラインからの変化量
- 24 週間の治療期間中に効果不十分により治験中止となった被験者数
- 4 週間、12 週間および 24 週間の治療期間終了時における Global Assessment of Change
- 重度の喘息増悪およびその他の喘息関連の治療のための予定外の医療機関の利用

＜安全性＞

- 24 週間の治療期間中の有害事象の発現頻度
- 24 週間の治療期間中の重度の喘息増悪の発現頻度
- 早期中止時を含むすべての来院時において、口腔咽頭検査により検出された口腔カンジダ症および中咽頭カンジダ症の発現頻度
- スクリーニング時、12 週、24 週／早期中止来院時の肝機能に関する安全性評価
- 前観察期間終了時および投与 24 週終了時の 24 時間尿中コルチゾール排泄量評価

統計手法：

＜被験者数と設定根拠＞

330 例の被験者を 1：1：1 の割合（各群 110 例）で無作為化することとした。本治験の最初の 2 週間における中止率を 5%と仮定すると、評価可能な被験者は各群 104 例であった。この被験者数において、FEV_1 トラフ値の FF 100 µg OD 群とプラセボ群の差として 200 mL を、標準偏差（SD）405 mL、両側有意水準 5%で検出するための検出力は 94%であった。また、24 時間救済薬未使用期間の割合について、FF 100 µg OD 群とプラセボ群の差として 15%を、SD 30%、両側有意水準 5%で検出するための検出力は 95%であった。主要評価項目および検出力のある副次評価項目において、事前に規定された FF 100 µg OD 群とプラセボ群を比較するための本治験の全般的な検出力は 90%であった。

＜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、試験データベースに入力されたすべての被験者を全被験者集団とした。
Intent-to-Treat 集団（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（尿中コルチゾールの解析を除く）の主解析対象集団であった。
治験実施計画書に適合した集団（PP）：ITT のうち治験実施計画書からの重要な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。

治験依頼者が実施した監査により GCP に関する問題が判明した No.040688 の治験責任医師が組み入れた被験者 19 例を除外した集団を対象に、主要評価項目および検出力のある副次評価項目の感度分析を実施した。
感度分析の実施前に、ITT が主要評価集団であることを決定した。

＜有効性＞
主要な投与群比較は、主要評価項目（24 週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平均変化量）について、FF 100 μg OD 群とプラセボ群を比較することであった。主解析は共分散分析（ANCOVA）を用いて実施した。
24 週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平均変化量の統計解析は、Last Observation Carried Forward（LOCF）法により欠測値を補完した投与 24 週目のデータについて、ベースライン FEV_1、地域、性別、年齢および投与群を共変量とした ANCOVA モデルを用いて、実施した。また、FEV_1 トラフ値のベースラインからの変化量は、ベースライン FEV_1、地域、性別、年齢、来院および投与群を共変量とした反復測定混合モデル（MMRM）を用いて解析した。本モデルには、来院と投与群の交互作用および来院とベースライン値の交互作用が含まれた。
副次解析として、朝および夜の PEF トラフ値、24 時間無症状期間の割合ならびに 24 時間救済薬未使用期間の割合のベースラインからの平均変化量について、ベースライン値、地域、性別、年齢および投与群を共変量とした ANCOVA モデルを用いて解析した。投与群間の差の推定値は、調整済平均値、差の 95%信頼区間（CI）および p 値と共に示した。また、AQLQ +12 総スコアのベースラインからの平均変化量について、ベースライン値、地域、性別、年齢、来院および投与群を共変量とした MMRM を用いて解析した。本モデルには、来院と投与群の交互作用および来院とベースライン値の交互作用が含まれた。

＜安全性＞
尿中コルチゾール排泄量を除き、安全性パラメータに関する正式な統計学的仮説検定は実施しなかった。

有害事象は MedDRA バージョン 12.1 を用いて器官別大分類および基本語に読み替えた。

有害事象、臨床検査値、尿中コルチゾール排泄量、重度の喘息増悪および口腔咽頭検査について要約統計量を示した。24 時間尿中コルチゾール排泄量は、UC 集団を対象に、ベースライン値、地域、性別、年齢および投与群を共変量とした ANCOVA モデルを用いて解析し、調整済み幾何平均値、投与群間の比の推定値、95% CI および p 値を示した。

結果：

被験者の内訳：

343 例が無作為化され、治験薬が 1 回以上投与された（ITT）。なお、無作為化されずにプラセボが投与された 1 例（被験者識別コード 21083）は ITT に含めなかった。

全被験者の 74%が 24 週間の治療期間を完了した（表 2）。治験を中止した被験者の割合は、プラセボ群（35%）に比べて、FF 100 µg OD 群（19%）および FP 250 µg BD 群（23%）で低かった。おもな中止理由は効果不十分（15%）および同意撤回（5%）であった。効果不十分の中止理由のうちもっとも多かった理由は、PEF が Visit 2 において算出した PEF 安定限界値を下回ったことであった。効果不十分および同意撤回により中止した被験者の割合は、プラセボ群と比べて FF 100 µg OD 群および FP 250 µg BD 群で低かった。

表 2　被験者の内訳（ITT）

	プラセボ群 (N=115)	FF 100 OD 群 (N=114)	FP 250 BD 群 (N=114)	計 (N=343)
治験を完了した被験者	75 (65)	92 (81)	88 (77)	255 (74)
治験中止	40 (35)	22 (19)	26 (23)	88 (26)
中止理由 [1]				
効果不十分 [2]	23 (20)	15 (13)	14 (12)	52 (15)
PEF 安定限界値を下回った	8 (7)	8 (7)	10 (9)	26 (8)
増悪 [2]	6 (5)	2 (2)	2 (2)	10 (3)
FEV_1 安定限界値を下回った	4 (3)	2 (2)	1 (<1)	7 (2)
救済薬の過剰使用	2 (2)	3 (3)	0	5 (1)
理由なし	3 (3)	0	1 (<1)	4 (1)
同意撤回	10 (9)	3 (3)	3 (3)	16 (5)
有害事象 [2]	2 (2)	2 (2)	3 (3)	7 (2)
治験実施計画書からの逸脱	1 (<1)	2 (2)	3 (3)	6 (2)
併用禁止薬の使用	1 (<1)	2 (2)	0	3 (<1)
アドヒアランスの欠如	0	0	1 (<1)	1 (<1)
妊娠	0	0	1 (<1)	1 (<1)
理由なし	0	0	1 (<1)	1 (<1)
追跡不能	4 (3)	0	0	4 (1)
治験責任医師の判断	0	0	3 (3)	3 (<1)
治験実施計画書で規定された治験中止基準に合致	0	0	0	0
肝機能検査値異常	0	0	0	0

n (%)

1. 中止理由は 1 つを選択することとなっていた。なお、各理由のサブカテゴリーは複数選択することが可能であった。
2. FF 100 µg OD 群の被験者識別コード 20027 は有害事象により治験を中止したが、治験中止理由として効果不十分が選択され、そのサブカテゴリーとして増悪が選択された。

Source: FFA112059 CSR Table 5.4

解析対象集団：

無作為化された被験者のうち 343 例（全被験集団の 98%）が ITT に含まれた（表 3）。PP は ITT の 82%（343 例中 280 例）で、ITT のうち 63 例に治験実施計画書からの重要な逸脱が認められた。PP の被験者の割合はプラセボ群と比べて FF 100 µg OD 群および FP 250 µg BD 群でやや低かった。一方、UC の被験者の割合はプラセボ群と比べて FF 100 µg OD 群および FP 250 µg BD 群で高かった。

表 3　　解析対象集団の内訳

	プラセボ群	FF 100 OD 群	FP 250 BD 群	計
スクリーニングされた被験者	―	―	―	1036
無作為化された被験者	117	116	116	349
ITT	115 (98)	114 (98)	114 (98)	343 (98)
PP	100 (85)	91 (78)	89 (77)	280 (80)
UC	53 (45)	71 (61)	73 (63)	197 (56)

n (%)
Source: FFA112059 CSR Table 5.1

人口統計学的および他の基準値の特性：

人口統計学的特性は投与群間でほぼ同じであった（表 4）。被験者の大半は白人（79%）で、また女性（59%）であった。平均年齢は 40.6 歳で、18 歳未満の被験者は 13%を占めていた。

PP の人口統計学的特性も同様であった。

表 4　人口統計学的特性（ITT）

	プラセボ群 (N=115)	FF 100 OD 群 (N=114)	FP 250 BD 群 (N=114)	計 (N=343)
性別，n (%)				
n	115	114	114	343
女性	68 (59)	63 (55)	72 (63)	203 (59)
男性	47 (41)	51 (45)	42 (37)	140 (41)
年齢 (歳)				
n	115	114	114	343
平均値 (SD)	40.3 (17.68)	40.1 (16.17)	41.4 (15.64)	40.6 (16.48)
最小値－最大値	12－84	12－76	12－72	12－84
年齢区分，n (%)				
18 歳未満	18 (16)	17 (15)	11 (10)	46 (13)
18～64 歳	92 (80)	93 (82)	98 (86)	283 (83)
65 歳以上	5 (4)	4 (4)	5 (4)	14 (4)
身長 (cm)				
n	115	114	114	343
平均値 (SD)	167.9 (9.18)	168.1 (10.25)	167.9 (10.62)	168.0 (10.00)
最小値－最大値	148－193	148－193	144－195	144－195
体重 (kg)				
n	115	114	114	343
平均値 (SD)	80.04 (24.289)	80.05 (24.563)	80.01 (20.787)	80.03 (23.211)
最小値－最大値	35.9－147.3	37.0－169.6	34.5－151.0	34.5－169.6
民族，n (%)				
n	115	114	114	343
非ヒスパニック／ラテン系	111 (97)	107 (94)	109 (96)	327 (95)
ヒスパニック／ラテン系	4 (3)	7 (6)	5 (4)	16 (5)
人種，n (%)				
n	115	113	113	341
白人	88 (77)	90 (80)	92 (81)	270 (79)
アフリカ系アメリカ人／アフリカ系統	23 (20)	22 (19)	19 (17)	64 (19)
アジア人	2 (2)	1 (<1)	2 (2)	5 (1)
アメリカ先住民またはアラスカ原住民および白人	1 (<1)	0	0	1 (<1)
ハワイ先住民または他の太平洋諸島系	1 (<1)	0	0	1 (<1)

SD：標準偏差
Source: FFA112059 CSR Table 5.10, Table 5.13

喘息の既往歴は投与群間で同様であった。被験者の大部分（67%）は 10 年以上喘息に罹患しており、罹患期間が 1 年未満の被験者の割合は 1%未満であった。平均喘息罹患期間は 18.28 年（範囲：0.3～63 年）であった。

88 例（26%）で喘息以外の併発症がみられ、その頻度は投与群間で同程度であった。もっとも多い併発症は高血圧（17%）および高コレステロール血症（11%）であった。

スクリーニング時の肺機能検査結果から、気管支拡張剤投与前の平均 FEV_1 は 2.256 L、FEV_1 の予測値に対する割合の平均値は 69.55%、気管支拡張剤投与後の平均 FEV_1 は 2.823 L、可逆性の平均値は 25.94%であった。また、ベースラインの肺機能検査結果はスクリーニン

グ時と同程度であり、気管支拡張剤投与前の平均 FEV_1 は 2.354 L、FEV_1 の予測値に対する割合の平均値は 72.51%であった。スクリーニング時およびベースラインの結果は投与群間で同様であった。

治療期間前に喘息治療薬を使用していた被験者の割合は FF 100 µg OD 群で 98%、FP 250 µg BD 群で 100%、プラセボ群で>99%であった。比較的よく使用されていた喘息治療薬は FP（42～48%）、サルブタモール（34～38%）、ブデソニド（26～29%）であり、使用頻度は投与群間で同程度であった。

有効性の結果：

＜主要評価項目＞

- 夜の FEV_1 トラフ値

ベースラインの気管支拡張剤および治験薬の投与前 FEV_1 の平均値は投与群間でほぼ同じであった［範囲：2.326 L（プラセボ群）～2.374 L（FF 100 µg OD 群）］。投与 24 週目の夜の FEV_1 トラフ値のベースラインからの平均変化量は、プラセボ群（0.023 L）と比べて FF 100 µg OD 群（0.167 L）および FP 250 µg BD 群（0.145 L）で大きかった。

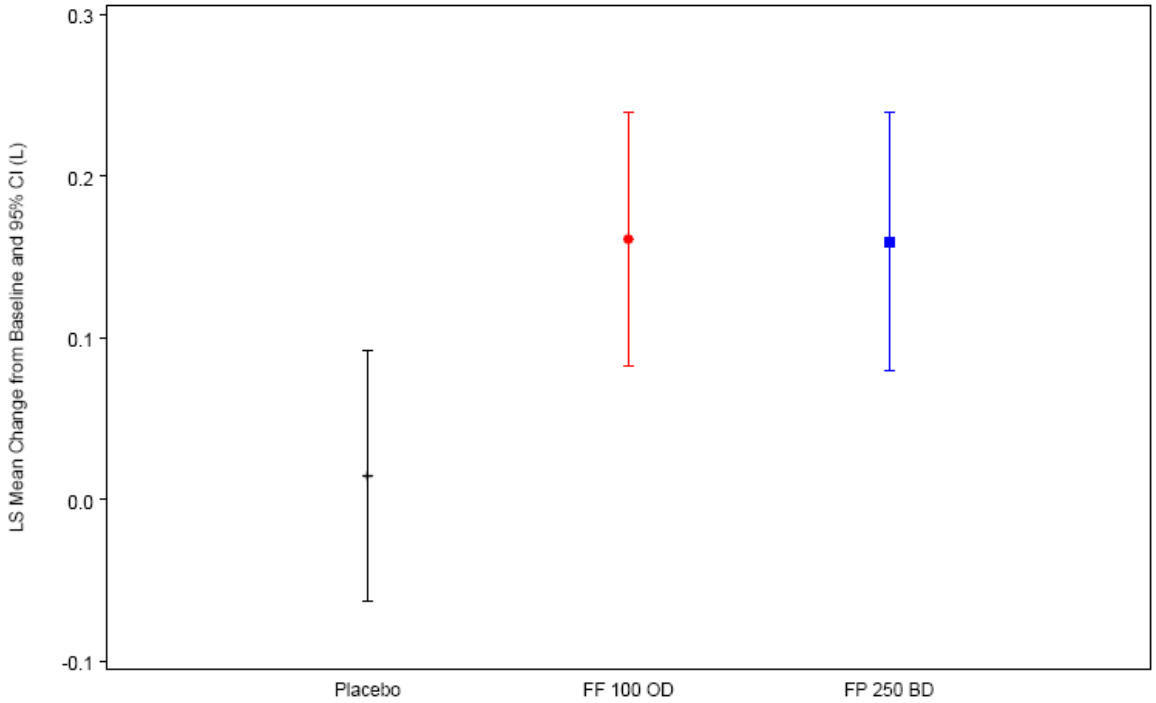
投与 24 週目における夜の FEV_1 トラフ値のベースラインからの変化量の最小二乗平均値はプラセボ群（0.015 L）と比べて FF 100 µg OD 群（0.161 L）で大きく、この投与群間差（0.146 L）は統計学的に有意であった（p=0.009）。FP 250 µg BD 群とプラセボ群との比較においても同様の結果がみられた（変化量の最小二乗平均値：それぞれ 0.159 L および 0.015 L、投与群間差：0.145 L、p=0.011）（表 5、図 1）。

FF 100 µg OD 群および FP 250 µg BD 群はいずれもプラセボ群との間に統計学的に有意な差を示したため、FF と FP の相対的効果を比較した。その結果、FF 100 µg OD 群とプラセボ群の差の点推定値（0.146 L）は、FP 250 µg BD 群とプラセボ群の差の 95% CI（0.033 L, 0.257 L）の範囲内にあった。

表 5　投与 24 週目における FEV1 トラフ値（L）の統計解析（LOCF データ、ITT）

	プラセボ群 (N=115)	FF 100 OD 群 (N=114)	FP 250 BD 群 (N=114)
投与 24 週目			
FEV_1 トラフ値, n	113	111	107
最小二乗平均値	2.372	2.519	2.517
変化量の最小二乗平均値 (SE)	0.015 (0.0394)	0.161 (0.0398)	0.159 (0.0406)
プラセボ群との比較			
プラセボ群との差	—	0.146	0.145
95% CI	—	(0.036, 0.257)	(0.033, 0.257)
p 値	—	0.009	0.011

注：ベースライン値、地域、性別、年齢および投与群を共変量とした ANCOVA 解析
SE：標準誤差
Source: FFA112059 CSR Table 6.2



注：ベースライン値、地域、性別、年齢および投与群を共変量とした ANCOVA 解析
Source: FFA112059 CSR Figure 6.1

図 1　　FEV1 トラフ値（L）のベースラインからの変化量の調整済平均値（LOCF データ、ITT）

反復測定分散分析を用いて夜の FEV_1 トラフ値のベースラインからの変化量を解析した結果は、LOCF 解析の結果と一致していた。

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いて、夜の FEV_1 トラフ値を解析した結果は、ITT での解析結果と完全に一致するものであった。

＜検出力のある副次評価項目＞

- 24 時間救済薬未使用期間

ベースラインにおける 24 時間救済薬未使用期間の割合の平均値は、FP 250 μg BD 群（17.1%）およびプラセボ群（18.5%）と比べて FF 100 μg OD 群（13.3%）でやや低かった。

投与 24 週目における 24 時間救済薬未使用期間の割合のベースラインからの平均変化量は、プラセボ群（5.8%）と比較して FF 100 μg OD 群（22.4%）および FP 250 μg BD 群（23.9%）で大きかった。

投与 1～24 週の 24 時間救済薬未使用期間の割合のベースラインからの変化量の最小二乗平均値はプラセボ群（6.5%）と比較して FF 100 μg OD 群（21.3%）で大きく、この投与群間差（14.8%）は統計学的に有意であった（p<0.001）。FP 250 μg BD 群とプラセボ群との比較においても同様の結果が認められた（変化量の最小二乗平均値：それぞれ 24.3%および 6.5%、投与群間差：17.9%、p<0.001）（表 6）。

24 時間救済薬未使用期間の割合のベースラインからの改善は、FF 100 μg OD 群では週 1.5 日間に、FP 250 μg BD 群では週 1.7 日間に、プラセボ群では週 0.5 日間に相当した。プラセボ群との差（最小二乗平均値）は、FF 100 μg OD 群で週 1.0 日間、FP 250 μg BD 群で週 1.3 日間であった。

FF 100 μg OD 群および FP 250 μg BD 群はいずれもプラセボ群との間に統計学的に有意な差を示したため、FF 100 μg OD 群と FP 250 μg BD 群の相対的効果を比較した。その結果、FF 100 μg OD 群とプラセボ群の差の点推定値（14.8%）は、FP 250 μg BD 群とプラセボ群の差の 95% CI（10.0%, 25.7%）の範囲内にあった。

表 6　24 時間救済薬未使用期間の割合のベースラインからの変化量に関する統計解析（ITT）

	プラセボ群 (N=115)	FF 100 OD 群 (N=114)	FP 250 BD 群 (N=114)
投与 1～24 週目			
n	114	112	113
変化量の最小二乗平均値 (SE)	6.5 (2.82)	21.3 (2.85)	24.3 (2.83)
プラセボ群との比較			
プラセボ群との差	－	14.8	17.9
95% CI	－	(6.9, 22.7)	(10.0, 25.7)
p 値	－	<0.001	<0.001
1 週間あたりの救済薬未使用日数の増加日数相当量			
ベースラインからの変化量の最小二乗平均値	0.5 / 7	1.5 / 7	1.7 / 7
プラセボとの最小二乗平均値の差	－	1.0 / 7	1.3 / 7

注：ベースライン値、地域、性別、年齢および投与群を共変量とした ANCOVA 解析
Source: FFA112059 CSR Table 6.10

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いて、24 時間救済薬未使用期間の割合を解析した結果は、ITT での解析結果と完全に一致するものであった。

＜副次評価項目＞

- 夜の PEF トラフ値

ベースラインの夜の PEF 値の平均値は、FP 250 μg BD 群（355.3 L/min）およびプラセボ群（358.7 L/min）と比較して FF 100 μg OD 群（369.8 L/min）で高かった。投与 1～12 週目を通した夜の PEF トラフ値のベースラインからの平均変化量は、FP 250 μg BD 群（4.4 L/min）でもっとも大きく、次いで FF 100 μg OD 群（2.0 L/min）、プラセボ群（1.0 L/min）の順であった。投与 1～24 週目を通した夜の PEF トラフ値のベースラインからの平均変化量についても同様の結果が得られたが、プラセボ群ではベースラインから減少した（FP 250 μg BD 群 4.0 L/min、FF 100 μg OD 群 1.2 L/min、プラセボ群-0.7 L/min）。夜の PEF トラフ値のベースラインからの平均変化量は 3 群とも治療期間を通して変動したが、24 週間の治療期間の全体的な傾向としての増加または減少は認められなかった。

投与 1～12 週目を通した夜の PEF トラフ値のベースラインからの変化量の最小二乗平均値はプラセボ群（0.4 L/min）と比較して FF 100 μg OD 群（2.2 L/min）で大きかったが、この投与群間差（1.8 L/min）は統計学的に有意ではなかった（p=0.696）。投与 1～24 週目を通した夜の PEF 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も同様であり、投与群間差は統計学的に有意でなかった（最小二乗平均値：FF 100 μg OD 群 1.5 L/min、プラセボ群-1.3 L/min、投与群間差：2.8 L/min、p=0.564）（表 7）。

FP 250 μg BD 群とプラセボ群との比較では、夜の PEF トラフ値のベースラインからの変化量の最小二乗平均値はプラセボ群より FP 250 μg BD 群で大きかった（投与 1～12 週目：FP 250 μg BD 群 4.8 L/min、プラセボ群 0.4 L/min、投与 1～24 週目：FP 250 μg BD 群 4.3 L/min、プラセボ群-1.3 L/min）。FP 250 μg BD 群とプラセボ群との差は、統計学的に有意でなかった（投与 1～12 週目：投与群間差 4.4 L/min、p=0.343、投与 1～24 週目：投与群間差 5.5 L/min、p=0.248）。

プラセボとの比較において、FF 100 μg OD 群と FP 250 μg BD 群のいずれにおいても統計学的な有意差が認められなかったため、FF 100 μg OD 群と FP 250 μg BD 群の相対的効果を評価することは適切ではないと考えられた。

表 7　夜の PEF（L/min）のベースラインからの変化量に関する統計解析（ITT）

	プラセボ群 (N=115)	FF 100 OD 群 (N=114)	FP 250 BD 群 (N=114)
投与 1～12 週目			
n	114	112	112
最小二乗平均値	361.4	363.2	365.8
変化量の最小二乗平均値 (SE)	0.4 (3.25)	2.2 (3.28)	4.8 (3.28)
プラセボ群との比較			
プラセボ群との差	－	1.8	4.4
95% CI	－	(-7.3, 10.9)	(-4.7, 13.5)
p 値	－	0.696	0.343
投与 1～24 週目			
n	114	112	112
最小二乗平均値	359.8	362.5	365.3
変化量の最小二乗平均値 (SE)	-1.3 (3.36)	1.5 (3.39)	4.3 (3.40)
プラセボ群との比較			
プラセボ群との差	－	2.8	5.5
95% CI	－	(-6.6, 12.2)	(-3.9, 15.0)
p 値	－	0.564	0.248

注：ベースライン値、地域、性別、年齢および投与群を共変量とした ANCOVA 解析
Source: FFA112059 CSR Table 6.17

プラセボ群の 1 例（被験者識別コード 12743）はベースライン値に対する PEF 値の増加が大きかったため外れ値とした。ピークフローメーターのマウスピースの不具合が原因で前観察期間の測定値が小さかったことが判明し、このマウスピースは無作為割付け時に交換された。この外れ値を除外して、感度分析を実施した。FF 100 µg OD 群とプラセボ群の比較における投与群間差の最小二乗平均値は投与 1～12 週目では 5.0 L/min（p=0.170）、投与 1～24 週目では 5.8 L/min（p=0.141）であった。また、FP 250 µg BD 群とプラセボ群の比較における投与群間差の最小二乗平均値は投与 1～12 週目では 7.3 L/min（p=0.046）、投与 1～24 週目では 8.3 L/min（p=0.036）であった。感度分析において FP 250 µg BD 群とプラセボ群との比較では統計学的な有意差が認められたが、FF 100 µg OD 群とプラセボ群の比較では統計学的な有意差は認められなかった。

- 朝の PEF トラフ値

ベースラインの朝の PEF 値の平均値は投与群間でほぼ同じであった［範囲：347.2 L/min（FP 250 µg BD 群）～350.4 L/min（FF 100 µg OD 群）］。投与 1～12 週目を通した朝の PEF トラフ値のベースラインからの平均変化量は、FF 100 µg OD 群（13.8 L/min）でもっとも大きく、次いで FP 250 µg BD 群（8.3 L/min）、プラセボ群（6.2 L/min）の順であった。投与 1～24 週目を通した朝の PEF トラフ値のベースラインからの平均変化量についても同様の結果が得られた（FF 100 µg OD 群 14.4 L/min、FP 250 µg BD 群 9.0 L/min、プラセボ群 5.5 L/min）。朝の PEF トラフ値のベースラインからの平均変化量は 3 群とも治療期間を通して変動し、全体的な傾向として 24 週間の治療期間において増加した。

投与 1～12 週目を通した朝の PEF トラフ値のベースラインからの変化量の最小二乗平均値はプラセボ群（5.7 L/min）と比較して FF 100 µg OD 群（13.2 L/min）で大きかったが、こ

の投与群間差（7.5 L/min）は統計学的に有意ではなかった（p=0.121）。投与 1～24 週目を通した朝の PEF 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も同様であり、投与群間差は統計学的に有意でなかった（最小二乗平均値：FF 100 µg OD 群 13.9 L/min、プラセボ群 5.0 L/min、投与群間差：8.9 L/min、p=0.071）（表 8）。

FP 250 µg BD 群とプラセボ群との比較では、朝の PEF トラフ値のベースラインからの変化量の最小二乗平均値はプラセボ群より FP 250 µg BD 群で大きかった（投与 1～12 週目：FP 250 µg BD 群 9.4 L/min、プラセボ群 5.7 L/min、投与 1～24 週目：FP 250 µg BD 群 9.9 L/min、プラセボ群 5.0 L/min）。FP 250 µg BD 群とプラセボ群との差は、統計学的に有意でなかった（投与 1～12 週目：投与群間差 3.7 L/min、p=0.451、投与 1～24 週目：投与群間差 4.9 L/min、p=0.319）。

プラセボとの比較において、FF 100 µg OD 群と FP 250 µg BD 群のいずれにおいても統計学的な有意差が認められなかったため、FF 100 µg OD 群と FP 250 µg BD 群の相対的効果を評価することは適切ではないと考えられた。

表 8　朝の PEF（L/min）のベースラインからの変化量に関する統計解析（ITT）

	プラセボ群 (N=115)	FF 100 OD 群 (N=114)	FP 250 BD 群 (N=114)
投与 1～12 週目			
n	114	112	113
最小二乗平均値	353.8	361.3	357.5
変化量の最小二乗平均値 (SE)	5.7 (3.41)	13.2 (3.44)	9.4 (3.43)
プラセボ群との比較			
プラセボ群との差	―	7.5	3.7
95% CI	―	(-2.0, 17.1)	(-5.9, 13.2)
p 値	―	0.121	0.451
投与 1～24 週目			
n	114	112	113
最小二乗平均値	353.2	362.0	358.0
変化量の最小二乗平均値 (SE)	5.0 (3.45)	13.9 (3.48)	9.9 (3.47)
プラセボ群との比較			
プラセボ群との差	―	8.9	4.9
95% CI	―	(-0.7, 18.5)	(-4.7, 14.5)
p 値	―	0.071	0.319

注：ベースライン値、地域、性別、年齢および投与群を共変量とした ANCOVA 解析
Source: FFA112059 CSR Table 6.19

夜の PEF 値と同様に、プラセボ群 1 例の外れ値を除外して、感度分析を実施した。FF 100 µg OD 群とプラセボ群の比較における投与群間差の最小二乗平均値は投与 1～12 週目では 11.0 L/min（p=0.005）、投与 1～24 週目では 12.1 L/min（p=0.003）であった。FP 250 µg BD 群とプラセボ群の比較における投与群間差の最小二乗平均値は投与 1～12 週目では 6.6 L/min（p=0.091）、投与 1～24 週目では 7.6 L/min（p=0.065）であった。

- 24 時間無症状期間の割合

ベースラインの 24 時間無症状期間の割合の平均値は、プラセボ群（3.9%）と比較して FF 100 µg OD 群（7.9%）および FP 250 µg BD 群（7.0%）で高かった。24 時間無症状期間のベースラインからの平均変化量は、プラセボ群（11.3%）と比較して、FF 100 µg OD 群（18.6%）および FP 250 µg BD 群（19.0%）のいずれにおいても高く、24 週間の治療期間を通して一貫していた。投与 1 日目から最終投与日までの 24 時間無症状期間に関して欠測とならなかった期間の割合の平均値は全投与群を通じて同様であった（91.9～94.3%）

投与 1～24 週目における 24 時間無症状期間の割合のベースラインからの変化量の最小二乗平均値は、プラセボ群（10.4%）と比較して FF 100 µg OD 群（19.3%）で高く、その投与群間差は 8.9%であった（95% CI：1.1, 16.7、p=0.025）（表 9）。

FP 250 µg BD 群とプラセボ群との比較においても同様の結果が得られた（変化量の最小二乗平均値：FP 250 µg BD 群 19.2%、プラセボ群 10.4%、投与群間差：8.8%、95% CI：1.1, 16.6、p=0.025）。

24 時間無症状期間の割合のベースラインからの改善は、FF 100 µg OD 群および FP 250 µg BD 群では週 1.3 日間に、プラセボ群では週 0.7 日間に相当した。プラセボ群との差の最小二乗平均値は、FF 100 µg OD 群および FP 250 µg BD 群のいずれにおいても週 0.6 日間であった。

表 9　24 時間無症状期間の割合のベースラインからの変化量に関する統計解析（ITT）

	プラセボ群 (N=115)	FF 100 OD 群 (N=114)	FP 250 BD 群 (N=114)
投与 1～24 週目			
n	114	112	113
変化量の最小二乗平均値 (SE)	10.4 (2.77)	19.3 (2.79)	19.2 (2.78)
プラセボ群との比較			
プラセボ群との差	―	8.9	8.8
95% CI	―	(1.1, 16.7)	(1.1, 16.6)
p 値	―	0.025	0.025
1 週間あたりの無症状日数相当量			
ベースラインからの変化量の最小二乗平均値	0.7 / 7	1.3 / 7	1.3 / 7
プラセボとの最小二乗平均値の差	―	0.6 / 7	0.6 / 7

注：ベースライン値、地域、性別、年齢および投与群を共変量とした ANCOVA 解析
Source: FFA112059 CSR Table 6.15

- AQLQ +12 総スコア

ベースラインの AQLQ +12 総スコアの平均値は投与群間でほとんど差はなかった［範囲：4.76（FP 250 µg BD 群）～4.95（プラセボ群）］。投与 12 週目および投与 24 週目において、AQLQ +12 総スコアはすべての投与群においてベースラインから改善した。投与 12 週目の AQLQ +12 総スコアのベースラインからの平均変化量は、プラセボ群（0.43）と比べて FP 250 µg BD 群（0.75）および FF 100 µg OD 群（0.69）で大きかった。投与 24 週目の AQLQ +12 総スコアのベースラインからの平均変化量は、FF 100 µg OD 群（0.84）でもっとも大きく、次いで FP 250 µg BD 群（0.68）、プラセボ群（0.51）の順であった。

AQLQ +12 の各カテゴリー（「行動制限」、「症状」、「情緒」および「環境刺激」）についても、投与 12 週目および投与 24 週目ともに、同様の結果が得られた。

投与 12 週目における AQLQ +12 総スコアのベースラインからの変化量の最小二乗平均値はプラセボ群（0.45）に比べて FF 100 µg OD 群（0.69）で大きく、投与群間差は 0.24（p=0.025）であった。投与 24 週目における AQLQ +12 総スコアのベースラインからの変化量の最小二乗平均値についても同様の結果が得られ、FF 100 µg OD 群 0.84、プラセボ群 0.51 で、投与群間差は 0.33 であった（p=0.007）（表 10）。

FP 250 µg BD 群とプラセボ群との比較において、投与 12 週目および投与 24 週目における AQLQ +12 総スコアのベースラインからの変化量の最小二乗平均値は、いずれもプラセボ群より FP 250 µg BD 群で大きかった（投与 12 週目：FP 250 µg BD 群 0.73、プラセボ群 0.45、投与 24 週目：FP 250 µg BD 群 0.67、プラセボ群 0.51）。投与群間差は、投与 12 週目 0.28（p=0.009）、投与 24 週目 0.16（p=0.185）であった。

表 10　AQLQ +12 総スコアのベースラインからの変化量に関する統計解析（ITT）

	プラセボ群 (N=115)	FF 100 OD 群 (N=114)	FP 250 BD 群 (N=114)
投与 12 週目			
n	85	99	99
最小二乗平均値	5.34	5.58	5.62
変化量の最小二乗平均値 (SE)	0.45 (0.078)	0.69 (0.072)	0.73 (0.073)
プラセボ群との比較			
プラセボ群との差	―	0.24	0.28
95% CI	―	(0.03, 0.45)	(0.07, 0.49)
p 値	―	0.025	0.009
投与 24 週目			
n	74	90	86
最小二乗平均値	5.40	5.73	5.57
変化量の最小二乗平均値 (SE)	0.51 (0.090)	0.84 (0.082)	0.67 (0.084)
プラセボ群との比較			
プラセボ群との差	―	0.33	0.16
95% CI	―	(0.09, 0.57)	(-0.08, 0.41)
p 値	―	0.007	0.185

注：ベースライン値、地域、性別、年齢、投与群、来院、来院とベースライン値の交互作用および来院と投与群の交互作用を調整した反復測定分散分析を用いた解析
Source: FFA112059 CSR Table 6.21

安全性の結果：

治験薬の曝露

各投与群の NPDI による投与期間の中央値は 166～168 日間、ディスカスによる投与期間の中央値は 167～168 日であった。いずれの投与群においても大部分の被験者でそれぞれの吸入剤が 141 日間以上投与され、141 日間以上投与された被験者の割合はプラセボ群（NPDI 67%、ディスカス 68%）に比べて、FF 100 µg OD 群および FP 250 µg BD 群（両群ともに NPDI、ディスカスいずれも 82%）で高かった。

有害事象

ITT における有害事象の概略を表 11 に示す。

治療期間中の有害事象の発現頻度は FP 250 μg BD 群（42%）およびプラセボ群（40%）に比べて FF 100 μg OD 群（53%）で高かった。治験責任医師により治験薬と関連があると判断された治療期間中の有害事象の発現率も FP 250 μg BD 群（6%）およびプラセボ群（6%）に比べて FF 100 μg OD 群（10%）でやや高かった。後観察期間の有害事象は FF 100 μg OD 群の 1 例（<1%）で認められた。治験中止に至った有害事象および治験期間中の重篤な有害事象の発現率はいずれの投与群においても低く、投与群間で同様であった。（治験中止に至った有害事象：FF 100 μg OD 群 3%、FP 250 μg BD 群 3%、プラセボ群 2%、重篤な有害事象：FF 100 μg OD 群 4%、FP 250 μg BD 群<1%、プラセボ群 2%）。重篤な有害事象はすべて治療期間中に発現した。治験薬と関連がある重篤な有害事象または死亡に至った有害事象の報告はなかった。

表 11　有害事象の概略（ITT）

	プラセボ群 (N=115)	FF 100 OD 群 (N=114)	FP 250 BD 群 (N=114)
有害事象			
治療期間中の有害事象	46 (40)	60 (53)	48 (42)
後観察期間の有害事象	0	1 (<1)	0
治験薬と関連がある有害事象 [1]	7 (6)	11 (10)	7 (6)
治験薬の投与中止または治験中止に至った有害事象 [1]	2 (2)	3 (3)	3 (3)
重篤な有害事象			
治療期間中の重篤な有害事象	2 (2)	4 (4)	1 (<1)
後観察期間の重篤な有害事象	0	0	0
治験薬と関連がある重篤な有害事象 [1]	0	0	0
死亡に至った有害事象	0	0	0
治験薬と関連がある死亡に至った有害事象	0	0	0

n (%)

1. 治験期間中および後観察期間中の有害事象

Source: FFA112059 CSR Table 7.1

ITT において治療期間中にいずれかの投与群で 3%以上で報告された有害事象を表 12 に示す。また、すべての有害事象を表 FFA112059-1 に、治験薬と関連がある有害事象を表 FFA112059-2 に示す。

治療期間中、器官別大分類別にもっとも発現頻度が高かった有害事象は「感染症および寄生虫症」であった（FF 100 μg OD 群 41%、FP 250 μg BD 群 18%、プラセボ群 27%）。FF 100 μg OD 群の発現頻度がもっとも高かったが、有害事象プロファイルはいずれの群も同様であった。

全投与群で比較的よくみられた有害事象は鼻咽頭炎（4～8%）、気管支炎（4～7%）、頭痛（4～6%）および上気道感染（5～6%）であった。その他の比較的よくみられた有害事象の発現頻度は全投与群で同様であった。

表 12　治療期間中にいずれかの投与群で 3%以上で報告された有害事象（ITT）

器官別大分類 基本語	プラセボ群 (N=115)	FF 100 OD 群 (N=114)	FP 250 BD 群 (N=114)
有害事象発現例数 (%)	46 (40)	60 (53)	48 (42)
感染症および寄生虫症	31 (27)	47 (41)	21 (18)
気管支炎	7 (6)	8 (7)	4 (4)
鼻咽頭炎	6 (5)	9 (8)	4 (4)
上気道感染	6 (5)	7 (6)	6 (5)
咽頭炎	4 (3)	5 (4)	2 (2)
副鼻腔炎	1 (<1)	4 (4)	2 (2)
尿路感染	4 (3)	1 (<1)	0
急性副鼻腔炎	3 (3)	1 (<1)	0
ウイルス性胃腸炎	0	3 (3)	1 (<1)
口腔カンジダ症	0	3 (3)	1 (<1)
中咽頭カンジダ症	0	3 (3)	1 (<1)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	5 (4)	9 (8)	12 (11)
咳嗽	2 (2)	1 (<1)	3 (3)
口腔咽頭痛	0	3 (3)	3 (3)
胃腸障害	11 (10)	8 (7)	6 (5)
歯痛	1 (<1)	3 (3)	1 (<1)
下痢	0	1 (<1)	3 (3)
嘔吐	3 (3)	1 (<1)	0
神経系障害	5 (4)	9 (8)	9 (8)
頭痛	5 (4)	7 (6)	7 (6)
傷害、中毒および処置合併症	5 (4)	7 (6)	9 (8)
処置による疼痛	1 (<1)	2 (2)	3 (3)
筋骨格系および結合組織障害	4 (3)	7 (6)	9 (8)
四肢痛	0	2 (2)	3 (3)

MedDRA/J Ver. 12.1
Source: FFA112059 CSR Table 7.2, Table 7.4

後観察期間の有害事象として、上気道感染が FF 100 µg OD 群 1 例（<1%）で報告された。

治療期間中の治験薬と関連がある有害事象の発現頻度は低かったが、各投与群の発現頻度は、FP 250 µg BD 群［6%（7 例）］およびプラセボ群［6%（7 例）］に比べて、FF 100 µg OD 群［10%（11 例）］でやや高かった。もっとも多く報告された事象は、口腔カンジダ症および中咽頭カンジダ症であった。

死亡

本治験では死亡例は報告されなかった。

重篤な有害事象

治療期間中の重篤な有害事象を表 13 に示す。

治療期間中のその他の重篤な有害事象は 7 例に 9 件報告された［FF 100 µg OD 群 4 例（4%）、FP 250 µg BD 群 1 例（<1%）およびプラセボ群 2 例（2%）］。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の報告はなかった。

前観察期間中の重篤な有害事象としてジルベール症候群が報告された（被験者識別コード12652）。この事象は回復し、本被験者は治験に無作為に割り付けられた。

後観察期間の重篤な有害事象は報告されなかった。

表 13　治療期間中の重篤な有害事象（ITT）

器官別大分類 基本語	プラセボ群 (N=115)	FF 100 OD 群 (N=114)	FP 250 BD 群 (N=114)
有害事象発現例数 (%)	2 (2)	4 (4)	1 (<1)
感染症および寄生虫症	2 (2)	2 (2)	0
腎盂腎炎	1 (<1)	1 (<1)	0
膿瘍	0	1 (<1)	0
大腸菌性菌血症	0	1 (<1)	0
髄膜炎	1 (<1)	0	0
心臓障害	0	0	1 (<1)
上室性頻脈	0	0	1 (<1)
胃腸障害	0	1 (<1)	0
クローン病	0	1 (<1)	0
良性、悪性および詳細不明の新生物 （嚢胞およびポリープを含む）	0	1 (<1)	0
前立腺癌	0	1 (<1)	0
生殖系および乳房障害	0	1 (<1)	0
精巣上体嚢胞	0	1 (<1)	0

MedDRA/J Ver. 12.1
Source: FFA112059 CSR Table 7.7

治験薬の投与中止または治験中止に至った有害事象

治験薬の投与中止または治験中止に至った治療期間中の有害事象を表 14 に示す。

治験薬の投与中止または治験中止に至った有害事象は 8 例で報告された（FF 100 µg OD 群 3 例、FP 250 µg BD 群 3 例、プラセボ群 2 例）。いずれの投与群においても治験薬の投与中止または治験中止に至った有害事象の種類に明らかな傾向は認められなかった。

被験者識別コード 12628（FF 100 µg OD 群）はクローン病の重篤な有害事象により中止となった。

被験者識別コード 20027（FF 100 µg OD 群）は気管支炎の有害事象により治験中止となったが、本被験者の中止理由は効果不十分が選択されていた。

被験者識別コード 20343（FP 250 µg BD 群）は 5 件の非重篤な有害事象により治験薬の投与が中止となった。これら 5 件の有害事象はいずれも治験責任医師により治験薬と関連があると判断された。

全体で、中止に至った 13 件の有害事象のうち 7 件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［FP 250 µg BD 群 5 件（1 例）、プラセボ群 2 件（2 例）］。中止に至った 13 件の有害事象のうち 12 件はデータベースが固定された時点で回復していた。未回復の事象は、プラセボ群の被験者識別コード 20356 で報告された中等度の咳嗽（治験薬と関連あり）であった。

表 14　治験薬の投与中止または治験中止に至った治療期間中の有害事象（ITT）

器官別大分類 基本語	プラセボ群 (N=115)	FF 100 OD 群 (N=114)	FP 250 BD 群 (N=114)
有害事象発現例数 (%)	2 (2)	3 (3)	3 (3)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (<1)	1 (<1)	1 (<1)
咳嗽	1 (<1)	0	0
呼吸困難	0	0	1 (<1)
咽喉刺激感	0	1 (<1)	0
胃腸障害	0	1 (<1)	1 (<1)
クローン病	0	1 (<1)	0
歯痛	0	0	1 (<1)
皮膚および皮下組織障害	1 (<1)	0	1 (<1)
神経皮膚炎	1 (<1)	0	0
そう痒症	0	0	1 (<1)
心臓障害	0	0	1 (<1)
動悸	0	0	1 (<1)
感染症および寄生虫症	0	1 (<1)	0
気管支炎	0	1 (<1)	0
筋骨格系および結合組織障害	0	0	1 (<1)
筋肉痛	0	0	1 (<1)
神経系障害	0	0	1 (<1)
頭痛	0	0	1 (<1)
精神障害	0	0	1 (<1)
激越	0	0	1 (<1)

MedDRA/J Ver. 12.1
Source: FFA112059 CSR Table 7.6

注目すべき有害事象

注目すべき有害事象のうち、「下気道感染（肺炎を除く）」がもっとも多く報告され、頻度は投与群間で同様であった。「下気道感染（肺炎を除く）」で報告された事象は気管支炎のみで、FF 100 µg OD 群の 8 例（7%）、FP 250 µg BD 群の 4 例（4%）、プラセボ群の 7 例（6%）に報告された。FF 100 µg OD 群の被験者識別コード 20027 で報告された気管支炎（増悪と関連あり）は中止に至った。

「局所ステロイド作用」は FF 100 µg OD 群および FP 250 µg BD 群のみで報告された。「局所ステロイド作用」でもっとも多く報告された事象は口腔咽頭痛で、FF 100 µg OD 群および FP 250 µg BD 群いずれも 3 例（3%）に報告された。口腔カンジダ症および中咽頭カンジダ症の発現頻度は FP 250 µg BD 群と比べて FF 100 µg OD 群でやや高かった［FF 100 µg OD 群：口腔カンジダ症および中咽頭カンジダ症各 3 例（3%）、FP 250 µg BD 群：各 1 例（<1%）］。治療期間中の口腔カンジダ症と中咽頭カンジダ症を合わせた発現頻度は FP 250 µg BD 群［2 例（2%）］またはプラセボ群（0 例）と比べて FF 100 µg OD 群［6 例（5%）］で高かった。FF 100 µg OD 群の 1 例（被験者識別コード 12926）で報告された咽喉刺激感は治験中止に至った。

「過敏症の事象」（そう痒症、蕁麻疹、発疹などを含む）は、FF 100 µg OD 群とプラセボ群では同様の頻度で発現し［それぞれ 4 例（4%）および 4 例（3%）］、FP 250 µg BD 群では 1 例のみ（1%未満）に発現した。いずれかの投与群で 2 例以上に発現した事象は蕁麻疹のみであった［プラセボ群 2 例（2%）］。治験責任医師により治験薬と関連があると判断

された「過敏症の事象」は、そう痒症 2 件（プラセボ群および FP 250 μg BD 群各 1 例）のみであった。FP 250 μg BD 群の被験者識別コード 20343 で報告されたそう痒症は治験中止となった。

重度の喘息増悪

治療期間中に重度の喘息増悪が 13 例で報告された［FF 100 μg OD 群 3 例（3%）、FP 250 μg BD 群 2 例（2%）およびプラセボ群 8 例（7%）］。13 例すべてで、増悪に対して全身／経口ステロイド薬が投与された。喘息増悪により入院した被験者はいなかった。

プラセボ群の 6 例、FF 100 μg OD 群の 2 例および FP 250 μg BD 群の 2 例が増悪により治験を中止した。FF 100 μg OD 群の 1 例（被験者識別コード 20466）およびプラセボ群の 1 例（被験者識別コード 20471）では治療期間中の最終来院日に重度の喘息が発現したため、治験を中止しなかった。また、プラセボ群の 1 例（被験者識別コード 20524）は治験を継続したが、これは治験実施計画書からの逸脱であった。

口腔咽頭検査

ベースライン後の来院時の口腔咽頭検査により、中咽頭カンジダ症が 8 例で認められ、発現頻度は FF 100 μg OD 群でやや高かった［FF 100 μg OD 群 6 例（5%）、FP 250 μg BD 群 2 例（2%）］。プラセボ群では中咽頭カンジダ症は認められなかった。口腔咽頭検査結果が陽性であった被験者ではいずれも口腔カンジダ症または中咽頭カンジダ症の有害事象が報告された。

肺炎

肺炎の疑いがある被験者 6 例［被験者識別コード 21620、12653、12663 および 12678（プラセボ群）、12655（FF 100 μg OD 群）、12650（FP 250 μg BD 群）］で胸部 X 線検査が実施された。検査所見からいずれも肺炎の診断と一致しなかった。有害事象として肺炎は報告されなかった。

プラセボ群の被験者識別コード 12035 で肺炎の有害事象が報告された。本事象は中等度で、治験薬に対する処置をすることなく、回復した。

臨床検査値

スクリーニング、投与 12 および 24 週目の血液生化学検査値の平均値は、クレアチンキナーゼを除いて、全投与群を通じて同様であった。クレアチンキナーゼを除いて、すべての血液生化学検査値のベースラインからの平均変化量は小さく、明らかな傾向は認められなかった。

クレアチンキナーゼの高値が、ベースライン後のいずれかの来院時に FF 100 μg OD 群の 19%、FP 250 μg BD 群の 14%、プラセボ群の 13%で報告された。しかし、スクリーニングにおいても同様の頻度で高値が報告されていた（それぞれ 15%、13%および 8%）。

その他の血液生化学検査項目において、基準範囲外の値を示した被験者はほとんどいなかった。

カリウムを含むほとんどの血液生化学検査項目について、ベースラインからの変化が基準範囲外であった被験者はほとんどいなかった。高値への変化（いずれかの投与群で>5%）が認められた検査項目はクレアチンキナーゼのみであった（FF 100 µg OD 群 12%、FP 250 µg BD 群 5%およびプラセボ群 8%）。

各群の大部分の被験者（95%以上）では、ベースライン後のいずれの来院時においても肝機能検査［アラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）、アルカリホスファターゼまたは総ビリルビン］は正常または不変であった。肝機能検査値が増加した被験者の割合は全投与群で低かった（ALT：2～7%、AST：<1～5%、アルカリホスファターゼ：3～6%および総ビリルビン：<1～3%）。

スクリーニングの血液学的検査項目は、好酸球増加（FF 100 µg OD 群 5%、FP 250 µg BD 群 9%およびプラセボ群 9%）および白血球増加（FF 100 µg OD 群 4%、FP 250 µg BD 群 7%およびプラセボ群 8%）を除いて、投与群間でほとんど差はなかった。

尿中コルチゾール

24 時間尿中コルチゾール排泄量のベースラインに対する最小二乗幾何平均値の比率は、FF 100 µg OD 群および FP 250 µg BD 群のいずれにおいても 1 未満（いずれも 0.88）で、ベースラインから 12%減少したことが示された。プラセボ群では 1 より大きく（1.15）、ベースラインから 15%増加したことが示された。ベースラインに対する最小二乗幾何平均値の比率に関する統計解析結果から、FF 100 µg OD 群とプラセボ群および FP 250 µg BD 群とプラセボ群の比較で統計学的な有意差が認められた（FF 100 µg OD 群 p=0.030、FP 250 µg BD 群 p=0.036）。プラセボ群との差は FF 100 µg OD 群と FP 250 µg BD 群で同様であった。

その他の安全性評価

＜妊娠＞

被験者識別コード 21031（FP 250 µg BD 群）は妊娠により治験を中止した。

結論：

低～中等量の ICS でコントロールされない 12 歳以上の持続型喘息患者に対する FF 100 µg OD 投与は、プラセボと比較して FEV_1 トラフ値を有意に改善した。この結果は、プラセボに比べて救済薬使用が有意に減少したことにより支持された。実薬対照の FP 250 µg BD 投与とプラセボとの比較においても同様の結果が示された。全体的に、FF 100 µg OD 投与の忍容性は良好で、有害事象プロファイルおよび尿中コルチゾール値は FP 250 µg BD 投与と同様であった。

報告書の日付：

[redacted]年[redacted]月

表FFA112059-1 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=115)	FF 100 OD群 (N=114)	FP 250 BD群 (N=114)
有害事象発現例数	46 (40%)	60 (53%)	48 (42%)
感染症および寄生虫症	31 (27%)	47 (41%)	21 (18%)
気管支炎	7 (6%)	8 (7%)	4 (4%)
鼻咽頭炎	6 (5%)	9 (8%)	4 (4%)
上気道感染	6 (5%)	7 (6%)	6 (5%)
咽頭炎	4 (3%)	5 (4%)	2 (2%)
副鼻腔炎	1 (<1%)	4 (4%)	2 (2%)
尿路感染	4 (3%)	1 (<1%)	0
急性副鼻腔炎	3 (3%)	1 (<1%)	0
ウイルス性胃腸炎	0	3 (3%)	1 (<1%)
口腔カンジダ症	0	3 (3%)	1 (<1%)
中咽頭カンジダ症	0	3 (3%)	1 (<1%)
胃腸炎	2 (2%)	1 (<1%)	0
回虫症	1 (<1%)	0	1 (<1%)
膀胱炎	1 (<1%)	1 (<1%)	0
麦粒腫	1 (<1%)	0	1 (<1%)
喉頭炎	0	1 (<1%)	1 (<1%)
外耳炎	0	2 (2%)	0
レンサ球菌性咽頭炎	0	1 (<1%)	1 (<1%)
腎盂腎炎	1 (<1%)	1 (<1%)	0
歯感染	0	1 (<1%)	1 (<1%)

n (%)
事象名: MedDRA/J Ver.14.1
評価期間：治療期間
Source: FFA112059 CSR Table 7.2
Population: Intent-to-Treat

[redacted]

表FFA112059-1 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=115)	FF 100 OD群 (N=114)	FP 250 BD群 (N=114)
ウイルス性上気道感染	0	2 (2%)	0
膿瘍	0	1 (<1%)	0
急性扁桃炎	1 (<1%)	0	0
丹毒	1 (<1%)	0	0
大腸菌性菌血症	0	1 (<1%)	0
毛包炎	0	1 (<1%)	0
細菌性胃腸炎	0	0	1 (<1%)
帯状疱疹	0	1 (<1%)	0
伝染性単核症	1 (<1%)	0	0
インフルエンザ	0	1 (<1%)	0
髄膜炎	1 (<1%)	0	0
爪感染	0	1 (<1%)	0
爪真菌症	0	0	1 (<1%)
口腔ヘルペス	0	1 (<1%)	0
急性中耳炎	1 (<1%)	0	0
肺炎	1 (<1%)	0	0
皮膚感染	0	1 (<1%)	0
扁桃炎	1 (<1%)	0	0
歯膿瘍	0	1 (<1%)	0
腟感染	0	1 (<1%)	0
ウイルス性鼻炎	0	1 (<1%)	0

n (%)
事象名: MedDRA/J Ver.14.1
評価期間：治療期間
Source: FFA112059 CSR Table 7.2
Population: Intent-to-Treat

[redacted]

表FFA112059-1 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=115)	FF 100 OD群 (N=114)	FP 250 BD群 (N=114)
外陰部腟カンジダ症	1 (<1%)	0	0
外陰腟真菌感染	0	1 (<1%)	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	5 (4%)	9 (8%)	12 (11%)
咳嗽	2 (2%)	1 (<1%)	3 (3%)
口腔咽頭痛	0	3 (3%)	3 (3%)
アレルギー性鼻炎	1 (<1%)	1 (<1%)	2 (2%)
発声障害	0	1 (<1%)	2 (2%)
鼻閉	2 (2%)	1 (<1%)	0
気道うっ血	0	2 (2%)	0
副鼻腔うっ血	1 (<1%)	1 (<1%)	0
喘息	1 (<1%)	0	0
運動誘発喘息	0	1 (<1%)	0
呼吸困難	0	0	1 (<1%)
湿性咳嗽	0	0	1 (<1%)
咽喉刺激感	0	1 (<1%)	0
胃腸障害	11 (10%)	8 (7%)	6 (5%)
歯痛	1 (<1%)	3 (3%)	1 (<1%)
下痢	0	1 (<1%)	3 (3%)
嘔吐	3 (3%)	1 (<1%)	0
上腹部痛	1 (<1%)	1 (<1%)	0
口内乾燥	0	1 (<1%)	1 (<1%)

n (%)
事象名: MedDRA/J Ver.14.1
評価期間：治療期間
Source: FFA112059 CSR Table 7.2
Population: Intent-to-Treat

[redacted]

表FFA112059-1 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=115)	FF 100 OD群 (N=114)	FP 250 BD群 (N=114)
腹痛	1 (<1%)	0	0
アフタ性口内炎	1 (<1%)	0	0
クローン病	0	1 (<1%)	0
消化不良	0	0	1 (<1%)
食中毒	1 (<1%)	0	0
胃ポリープ	1 (<1%)	0	0
胃食道逆流性疾患	1 (<1%)	0	0
痔核	1 (<1%)	0	0
裂孔ヘルニア	1 (<1%)	0	0
悪心	1 (<1%)	0	0
食道痙攣	1 (<1%)	0	0
神経系障害	5 (4%)	9 (8%)	9 (8%)
頭痛	5 (4%)	7 (6%)	7 (6%)
副鼻腔炎に伴う頭痛	1 (<1%)	2 (2%)	0
浮動性めまい	0	0	1 (<1%)
嗜眠	0	0	1 (<1%)
坐骨神経痛	0	1 (<1%)	0
傷害、中毒および処置合併症	5 (4%)	7 (6%)	9 (8%)
処置による疼痛	1 (<1%)	2 (2%)	3 (3%)
節足動物咬傷	1 (<1%)	1 (<1%)	0
靭帯捻挫	0	0	2 (2%)

n (%)
事象名: MedDRA/J Ver.14.1
評価期間：治療期間
Source: FFA112059 CSR Table 7.2
Population: Intent-to-Treat

表FFA112059-1 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=115)	FF 100 OD群 (N=114)	FP 250 BD群 (N=114)
交通事故	1 (<1%)	1 (<1%)	0
節足動物刺傷	0	0	1 (<1%)
挫傷	0	0	1 (<1%)
手骨折	0	1 (<1%)	0
関節脱臼	0	1 (<1%)	0
関節損傷	1 (<1%)	0	0
四肢損傷	1 (<1%)	0	0
肉離れ	0	0	1 (<1%)
外傷後頚部症候群	0	1 (<1%)	0
外傷性血腫	0	0	1 (<1%)
筋骨格系および結合組織障害	4 (3%)	7 (6%)	9 (8%)
四肢痛	0	2 (2%)	3 (3%)
背部痛	1 (<1%)	2 (2%)	0
頚部痛	2 (2%)	0	1 (<1%)
筋骨格痛	1 (<1%)	1 (<1%)	0
筋肉痛	1 (<1%)	0	1 (<1%)
関節痛	0	1 (<1%)	0
骨痛	0	0	1 (<1%)
椎間板変性症	0	1 (<1%)	0
筋骨格系胸痛	0	0	1 (<1%)
筋骨格硬直	1 (<1%)	0	0

n (%)
事象名: MedDRA/J Ver.14.1
評価期間：治療期間
Source: FFA112059 CSR Table 7.2
Population: Intent-to-Treat
[redacted]

表FFA112059-1 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=115)	FF 100 OD群 (N=114)	FP 250 BD群 (N=114)
変形性関節症	0	0	1 (<1%)
骨粗鬆症	0	1 (<1%)	0
顎痛	0	0	1 (<1%)
皮膚および皮下組織障害	6 (5%)	4 (4%)	2 (2%)
そう痒症	1 (<1%)	1 (<1%)	1 (<1%)
湿疹	1 (<1%)	0	1 (<1%)
蕁麻疹	2 (2%)	0	0
ざ瘡	0	1 (<1%)	0
水疱	0	1 (<1%)	0
皮膚炎	0	1 (<1%)	0
神経皮膚炎	1 (<1%)	0	0
全身性皮疹	0	1 (<1%)	0
皮膚潰瘍	1 (<1%)	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態	0	2 (2%)	2 (2%)
疲労	0	1 (<1%)	1 (<1%)
インフルエンザ様疾患	0	1 (<1%)	0
発熱	0	0	1 (<1%)
生殖系および乳房障害	3 (3%)	1 (<1%)	0
月経困難症	2 (2%)	0	0
精巣上体嚢胞	0	1 (<1%)	0
卵巣嚢胞	1 (<1%)	0	0

n (%)
事象名: MedDRA/J Ver.14.1
評価期間：治療期間
Source: FFA112059 CSR Table 7.2
Population: Intent-to-Treat

[redacted]

表FFA112059-1 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=115)	FF 100 OD群 (N=114)	FP 250 BD群 (N=114)
心臓障害	1 (<1%)	0	2 (2%)
不整脈	1 (<1%)	0	0
動悸	0	0	1 (<1%)
上室性頻脈	0	0	1 (<1%)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	0	2 (2%)	1 (<1%)
眼の良性新生物	0	0	1 (<1%)
口腔乳頭腫	0	1 (<1%)	0
前立腺癌	0	1 (<1%)	0
免疫系障害	0	2 (2%)	0
過敏症	0	1 (<1%)	0
季節性アレルギー	0	1 (<1%)	0
臨床検査	0	1 (<1%)	1 (<1%)
血圧上昇	0	1 (<1%)	0
心雑音	0	0	1 (<1%)
代謝および栄養障害	1 (<1%)	1 (<1%)	0
高コレステロール血症	0	1 (<1%)	0
高トリグリセリド血症	1 (<1%)	0	0
精神障害	0	1 (<1%)	1 (<1%)
激越	0	0	1 (<1%)
不眠症	0	1 (<1%)	0
血管障害	1 (<1%)	1 (<1%)	0

n (%)
事象名: MedDRA/J Ver.14.1
評価期間：治療期間
Source: FFA112059 CSR Table 7.2
Population: Intent-to-Treat

[redacted]

表FFA112059-1 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=115)	FF 100 OD群 (N=114)	FP 250 BD群 (N=114)
潮紅	1 (<1%)	0	0
静脈血栓症	0	1 (<1%)	0
内分泌障害	0	1 (<1%)	0
甲状腺機能低下症	0	1 (<1%)	0
眼障害	0	1 (<1%)	0
眼瞼浮腫	0	1 (<1%)	0
肝胆道系障害	1 (<1%)	0	0
肝炎	1 (<1%)	0	0

n (%)
事象名: MedDRA/J Ver.14.1
評価期間：治療期間
Source: FFA112059 CSR Table 7.2
Population: Intent-to-Treat

表FFA112059-2 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=115)	FF 100 OD群 (N=114)	FP 250 BD群 (N=114)
有害事象発現例数	7 (6%)	11 (10%)	7 (6%)
感染症および寄生虫症	1 (<1%)	8 (7%)	2 (2%)
口腔カンジダ症	0	3 (3%)	1 (<1%)
中咽頭カンジダ症	0	3 (3%)	1 (<1%)
上気道感染	0	2 (2%)	0
気管支炎	0	1 (<1%)	0
喉頭炎	0	1 (<1%)	0
鼻咽頭炎	1 (<1%)	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	2 (2%)	4 (4%)	2 (2%)
発声障害	0	1 (<1%)	1 (<1%)
運動誘発喘息	0	1 (<1%)	0
咳嗽	1 (<1%)	0	0
呼吸困難	0	0	1 (<1%)
鼻閉	1 (<1%)	0	0
口腔咽頭痛	0	1 (<1%)	0
副鼻腔うっ血	0	1 (<1%)	0
皮膚および皮下組織障害	3 (3%)	0	1 (<1%)
そう痒症	1 (<1%)	0	1 (<1%)
神経皮膚炎	1 (<1%)	0	0
皮膚潰瘍	1 (<1%)	0	0
胃腸障害	1 (<1%)	0	1 (<1%)

n (%)
事象名: MedDRA/J Ver.14.1
評価期間：治療期間および後観察期間
Source: FFA112059 CSR Table 7.5
Population: Intent-to-Treat

[redacted]

表FFA112059-2 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=115)	FF 100 OD群 (N=114)	FP 250 BD群 (N=114)
口内乾燥	0	0	1 (<1%)
悪心	1 (<1%)	0	0
神経系障害	0	1 (<1%)	1 (<1%)
頭痛	0	0	1 (<1%)
副鼻腔炎に伴う頭痛	0	1 (<1%)	0
心臓障害	0	0	1 (<1%)
動悸	0	0	1 (<1%)
一般・全身障害および投与部位の状態	0	0	1 (<1%)
疲労	0	0	1 (<1%)
傷害、中毒および処置合併症	0	0	1 (<1%)
処置による疼痛	0	0	1 (<1%)
筋骨格系および結合組織障害	0	0	1 (<1%)
筋肉痛	0	0	1 (<1%)
精神障害	0	0	1 (<1%)
激越	0	0	1 (<1%)

n (%)
事象名: MedDRA/J Ver.14.1
評価期間：治療期間および後観察期間
Source: FFA112059 CSR Table 7.5
Population: Intent-to-Treat

HZA113310試験

HZA113310 試験

治験の標題：

18 歳以上の持続型喘息患者を対象として、選択された用量および投与間隔で GW642444 を新規ドライパウダー吸入器（NDPI）により投与した時の有効性および安全性を評価する多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、5 期クロスオーバー試験

治験責任医師：

多施設共同試験

実施医療機関：

米国内 9 施設で実施され、75 例を投与群に無作為に割り付けた。

公表文献：

本報告書の作成時点においてなし

治験期間：

2009 年 9 月 15 日から 2010 年 1 月 5 日

開発のフェーズ：

後期第Ⅱ相

目的：

本治験の主要目的は GW642444（ビランテロール、以下 VI）6.25 µg 1 日 1 回（OD）、6.25 µg 1 日 2 回（BD）、12.5 µg OD または 25 µg OD を 7 日間投与し、1 秒量（FEV_1）トラフ値を指標としてプラセボに対する相対的な効果を評価することであった。副次目的は 24 時間の連続 FEV_1 加重平均値を指標として、選択された用量および投与間隔における VI のプラセボに対する相対的な効果を評価することであった。

治験方法：

本治験は多施設共同、二重盲検、プラセボ対照、5 期クロスオーバー試験であった。7 日間（+3 日）の各治験薬投与期間とその間に 7 日間（-3 日/+7 日）のウォッシュアウト期間を設定した。治験中の来院スケジュールを図 1 に示す。組入れ基準を満たした被験者を 7 日間（+7 日）の前観察期間に組み入れた。必要に応じてサルブタモール吸入エアゾール剤を使用し、治験期間をとおして使用中の吸入ステロイド薬（ICS）を一定の用量で継続するよう被験者に指導した。スクリーニングの再実施はしなかった。7 日間（+7 日）の前観察期間終了時に無作為割付け基準を満たした被験者を、VI 6.25 µg OD、6.25 µg BD、12.5 µg OD、25 µg OD およびプラセボの 5 期のクロスオーバーによる比較のために設定した薬剤投与順序のいずれか一つに無作為に割り付けた。被験者には 12 時間ごとに盲検下で VI 実薬またはプラセボを投与した。

5 回目の治験薬投与期間の終了後または早期中止後に 7 日間（±3 日）の後観察期間を設けた。最終の治験薬投与期間終了時（Visit 11 あるいは早期中止時）に、必要に応じて治験薬の代わりに適切な喘息治療薬を処方した。治験の全期間（前観察期間、治験薬投与期間、ウォッシュアウト期間、後観察期間）を完了した被験者を治験完了例とした。各被験者の治験参加期間は約 9～19 週間であった。

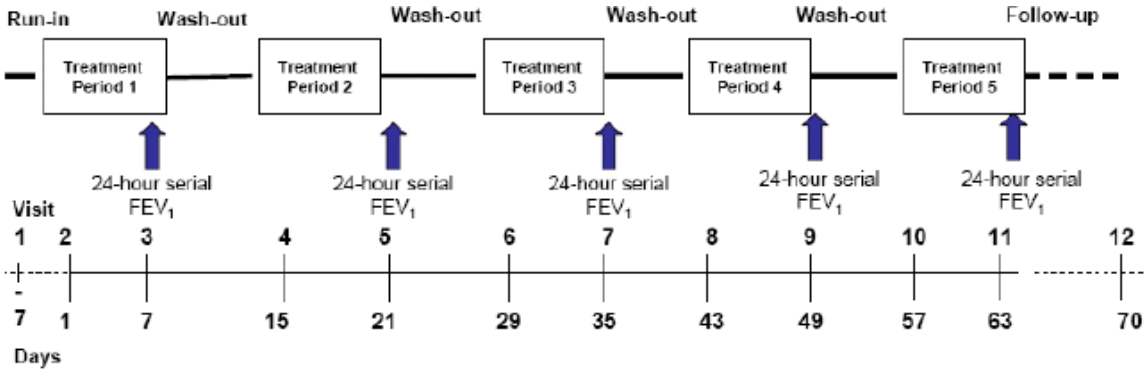


図 1　　来院スケジュール

診断およびおもな選択／除外、中止基準：

＜選択基準＞

- Visit 1 時点で 18 歳以上の男性または女性患者（妊娠可能な場合は適切な避妊法を実施すること）
- 米国衛生研究所の診断基準に従って喘息と診断されており、Visit 1 における気管支拡張剤投与前の FEV_1 が予測値の 40～85%である患者
- 喘息の可逆性が認められており、Visit 1 の少なくとも 8 週間前から ICS を使用しており、Visit 1 の少なくとも 4 週間前から治験期間をとおして一定用量［1 日の用量がフルチカゾンプロピオン酸エステル（FP）吸入用散剤 1000 μg 以下またはそれと同等の ICS 用量］で投与継続している患者
- Visit 1 で、使用中の短時間作用性 β_2 刺激薬から、本治験中に必要に応じて使用するサルブタモール吸入エアゾール剤に切り替えることが可能な患者
- スクリーニング来院前の 3 ヵ月以内にタバコ製品を使用しておらず、過去の喫煙歴が 10 pack-years 未満である患者
- 治験の各来院時の少なくとも 6 時間前から、すべての吸入短時間作用性 β_2 交感神経作用性気管支拡張剤の使用を中止できる患者

＜除外基準＞

- 生命を脅かす喘息の既往がみられる患者
- Visit 1 前の 4 週間以内に未回復の呼吸器感染がみられた患者
- Visit 1 前の 6 ヵ月以内に喘息で入院した患者
- Visit 1 前の 8 週間以内に適応を問わず全身性ステロイド薬を使用した患者

＜無作為割付け時の選択基準＞

- 前観察期間終了時の夜の薬剤投与前の FEV_1 が予測値の 40～80%未満の患者

または

- 前観察期間終了時の夜の薬剤投与前の FEV_1 が予測値の 80～85%であり、かつ前観察期間の最後の連続した 7 日間（Visit 2 の直前）のうち、日中および夜間の喘息症状スコアの合計が 1 以上の日が 3 日以上ある、またはサルブタモール吸入エアゾール剤を使用した日が 3 日以上ある患者
- Visit 2 来院時の薬剤投与前の FEV_1 最良値が予測値の 40～85%であり、かつ Visit 1 におけるサルブタモール吸入エアゾール剤投与前の FEV_1 最良値の±15%以内である患者
- Visit 1 のスクリーニングの血液学的検査または血液生化学的検査で臨床的に重要な臨床検査値異常がないと治験責任医師が判断した患者
- Visit 1 の 12 誘導心電図に臨床的に重要な異常がみられなかった患者
- 前観察期間中に喘息増悪がみられなかった患者

＜中止基準＞

- 来院時に測定した FEV_1 が Visit 2 で算出した FEV_1 安定限界値を下回った患者
- 来院の直前 7 日間に
  - Visit 2 で算出した朝の最大呼気流量（PEF）安定限界値を下回る PEF が 4 日以上みられた患者
  - サルブタモール吸入エアゾール剤を 1 日（朝と夜の吸入回数の合計）に 12 回以上吸入した日が 3 日以上みられた患者
- 喘息増悪がみられた患者（喘息の治療のために、経口／全身性ステロイド薬の投与あるいは救急診療部の受診または入院を必要とした喘息の悪化を喘息増悪と定義した）

治療および投与：

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）NDPI およびプラセボ NDPI の詳細を表 1 に示す。Visit 2 で無作為割付けされた被験者に対し、5 回の 7 日間にわたる治験薬投与期間のそれぞれ 1 日目に、2 種類の NDPI（NDPI A および NDPI B）を交付した。5 回の治験薬投与期間のそれぞれ 1 日目（Visit 2、4、6、8 および Visit 10）の来院時に、被験者は初回の夜の治験薬投与を受けた。その後は、約 12 時間間隔で朝は NDPI A で 1 回、夜は NDPI B で 1 回治験薬を吸入投与した。

表 1　VI NDPI およびプラセボ NDPI の詳細

治験薬	1 回吸入用量／ブリスター	バッチ
VI NDPI	6.25 µg	R428350
	12.5 µg	R425476
	25 µg	R425477
プラセボ NDPI	N/A	R421919

Source: HZA113310 CSR Table 1

評価基準：

有効性評価項目

＜主要評価項目＞

7 日間の治験薬投与期間終了時の FEV_1 トラフ値（気管支拡張剤および治験薬投与前）の平均値。投与 7 日目の来院時における最後の 2 回の測定時点（BD 投与の場合は朝の投与後 11 時間および 12 時間、OD 投与の場合は夜の投与後 23 時間および 24 時間）の FEV_1 の平均値を FEV_1 トラフ値とした。

＜副次評価項目＞

投与 7 日目における 24 時間連続 FEV_1 加重平均値

＜探索的評価項目＞

投与 7 日目における連続 FEV_1 の反復測定解析

＜その他の評価項目＞

- 投与 7 日目の FEV_1（投与後 0～24 時間）がベースラインから 200 mL 以上かつ 12%以上増加した被験者の割合
- 投与 7 日目の投与後 0～12 時間連続 FEV_1 加重平均値
- 投与 7 日目の投与後 12～24 時間連続 FEV_1 加重平均値

安全性評価項目

有害事象の発現頻度
脈拍数
収縮期血圧および拡張期血圧
喘息増悪

統計手法：

＜被験者数と設定根拠＞

65 例の評価可能被験者（完了例）を得るために 75 例を無作為化した。これは被験者内の標準偏差（SD）を 210 mL と推定し、有意水準を両側 5%とし VI 群とプラセボ群の差 125 mL を 90%の検出力で検出するために必要な被験者数であった。さらに、65 例を評価可能とすれば、いずれかの VI 群とプラセボ群の差の 95%信頼区間（CI）の半幅を約 75 mL 以下に抑えることができた。

＜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：投与群に無作為割付けされ、いずれかの治験薬投与期間にその治験薬の投与を少なくとも 1 回受けた被験者集団
- Per Protocol（PP）集団：ITT 集団のうち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

すべての有効性および安全性の主要解析はITT集団を対象として行った。また有効性の主要評価項目については、結果の安定性の確認のためPP集団を対象とした解析も併せて行った。

＜有効性＞

有効性の主要評価項目（投与7日目のOD投与群では夜の投与後23時間および24時間、BD投与群では朝の投与後11時間および12時間に測定したFEV_1平均値として求めたFEV_1トラフ値）、有効性の副次評価項目（投与7日目の24時間連続FEV_1加重平均値）およびその他の評価項目（投与7日目の投与後0～12時間連続FEV_1加重平均値および投与7日目の投与後12～24時間連続FEV_1加重平均値）の解析には、治療、期間、性別および年齢を固定効果とする混合効果モデルを用いた共分散分析（ANCOVA）を用いた。被験者はランダム効果としてあてはめ、治療期間ベースラインのFEV_1測定値を2変量応答変数の一部として含めた。

治験実施計画書では規定していなかったが、投与7日目での連続FEV_1の治療期間ベースラインからの変化量の調整済平均値のプラセボとの差の反復測定解析を、解析計画書に探索的解析として追加した。治療期間ベースライン平均値、期間、治療期間ベースライン、治療、性別、年齢、時間（名目）、時間と治療期間ベースラインの平均値の交互作用、時間と治療期間ベースラインの交互作用、および時間と治療の交互作用による効果について調整するモデルを用いた。

結果：

被験者の内訳：

被験者の内訳を表 2に示す。本治験では合計136例の被験者をスクリーニングし、そのうち75例をITTの解析対象集団とした。治療を開始した被験者のうち99～100%が治療期間を完了し、96%が治験を完了した。早期中止例は少なかった（4%）。治験完了例の治験参加期間（スクリーニングから最終来院まで）は1.9～13.3週であった。

表 2　被験者の内訳（ITT）

	プラセボ群 (N = 74)	VI			
		6.25 OD群 (N = 73)	6.25 BD群 (N = 74)	12.5 OD群 (N = 73)	25 OD群 (N = 73)
治療を開始した被験者	74	73	74	73	73
治療期間中に中止した被験者	1 (1)	1 (1)	1 (1)	0	0
治療期間を完了した被験者	73 (99)	72 (99)	73 (99)	73 (100)	73 (100)

n (%)
Source: HZA113310 CSR Table 5.5

解析対象集団：

解析対象集団の内訳を表 3 に示す。いずれかの治験薬投与期間において、薬剤ごと（VI 6.25 µg 1OD、VI 6.25 µg BD、VI 12.5 µg OD、VI 25 µg OD、プラセボ）に投与された被験者を合計し、各投与群とした。

表 3　解析対象集団の内訳（全被験者集団）

	プラセボ群	VI				計
		6.25 OD 群	6.25 BD 群	12.5 OD 群	25 OD 群	
計	－	－	－	－	－	136
無作為化された被験者	74	73	74	73	73	75
ITT	74 (100)	73 (100)	74 (100)	73 (100)	73 (100)	75 (100)
PP	70 (95)	68 (93)	69 (93)	67 (92)	68 (93)	74 (99)

n (%)
Source: HZA113310 CSR Table 5.1

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 4 に示す。ITT の過半数が白人（68%）および女性（63%）であり、平均年齢は 38.9 歳であった。ほとんどの被験者（83%）は 10 年以上の喘息罹患歴があり、87%の被験者は喫煙歴がなかった。スクリーニング時の気管支拡張剤投与前の FEV_1 平均値は 2.233 L、気管支拡張剤投与後の FEV_1 平均値は 2.841 L であった。またスクリーニング時の FEV_1 の予測値に対する割合（%FEV_1）の平均値は 66.4%、FEV_1 の可逆率の平均値は 27.9%であった。PP の人口学的特性および他の基準値の特性は ITT と同様であった。

表 4　人口統計学的特性および他の基準値の特性（ITT）

	計 (N = 75)
性別, n (%)	
女性	47 (63)
男性	28 (37)
年齢 (歳)	
平均値 (SD)	38.9 (14.37)
人種, n (%)	
白人	51 (68)
アフリカ系アメリカ人／アフリカ系統	23 (31)
アジア人	1 (1)
喘息罹患期間, n (%)	
6 ヵ月未満	0
6 ヵ月以上 1 年未満	1 (1)
1 年以上 5 年未満	3 (4)
5 年以上 10 年未満	9 (12)
10 年以上	62 (83)
喫煙歴, n (%)	
なし	65 (87)
あり	10 (13)
%FEV_1 (%)	
スクリーニング時の平均値 (SD)	66.4 (10.37)
FEV_1 の可逆率 (%)	
スクリーニング時の平均値 (SD)	27.9 (15.24)

SD：標準偏差
Source: HZA113310 CSR Table 5.12, Table 5.14, Table 5.16, Table 5.17, Table 5.24

有効性の結果：

＜主要評価項目＞

主要評価項目である 7 日間の治験薬投与期間終了時の FEV_1 トラフ値（気管支拡張剤および治験薬の投与前）の平均値の解析結果を表 5 に示す。投与 7 日目の FEV_1 トラフ値、すなわち VI の OD 投与群では投与後 23～24 時間、BD 投与群では投与後 11～12 時間の FEV_1 を指標としてプラセボ群と比較したところ、VI のいずれの用法、用量においても気管支拡張の効果に統計学的に有意な改善が認められた（$p<0.001$）。

表 5　投与 7 日目の FEV1 トラフ値（L）の解析結果（ITT）

	プラセボ群 (N = 74)	VI			
		6.25 OD 群 (N = 73)	6.25 BD 群 (N = 74)	12.5 OD 群 (N = 73)	25 OD 群 (N = 73)
n	74	73	74	73	73
最小二乗平均値 (SE)	2.498 (0.0625)	2.593 (0.0626)	2.638 (0.0625)	2.601 (0.0625)	2.624 (0.0625)
変化量の最小二乗平均値 (SE)	0.059 (0.0221)	0.153 (0.0222)	0.198 (0.0221)	0.161 (0.0221)	0.184 (0.0221)
プラセボ群との比較					
最小二乗平均値の差	―	0.094	0.140	0.102	0.125
95%CI	―	0.049, 0.140	0.095, 0.185	0.057, 0.147	0.080, 0.170
p 値	―	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

治療、期間、性別および年齢を固定効果とする混合効果モデルを用いた ANCOVA。被験者をランダム効果としてあてはめ、治療期間ベースラインの評価を 2 変量応答変数の一部として含めた。治療期間ベースライン値に関するモデルに投与群の影響はなかった。
SE：標準誤差
Source: HZA113310 CSR Table 6.2

＜副次評価項目＞

投与 7 日目の 24 時間連続 FEV_1 加重平均値の解析結果を表 6 に示す。投与 7 日目の 24 時間連続 FEV_1 加重平均値のプラセボ群との差は、VI 12.5 μg OD 群（168 mL）および VI 6.25 μg BD 群（166 mL）で同程度であり、同じ総用量を OD 投与あるいは BD 分割投与しても同程度の改善がみられることが示された。

表 6　投与 7 日目の 24 時間連続 FEV1 加重平均値（L）の解析結果（ITT）

	プラセボ群 (N = 74)	VI			
		6.25 OD 群 (N = 73)	6.25 BD 群 (N = 74)	12.5 OD 群 (N = 73)	25 OD 群 (N = 73)
n	74	73	74	73	73
最小二乗平均値 (SE)	2.467 (0.0617)	2.621 (0.0617)	2.633 (0.0617)	2.636 (0.0617)	2.652 (0.0617)
変化量の最小二乗平均値 (SE)	0.028 (0.0195)	0.181 (0.0195)	0.194 (0.0195)	0.196 (0.0195)	0.213 (0.0195)
プラセボ群との比較					
最小二乗平均値の差	―	0.153	0.166	0.168	0.185
95%CI	―	0.115, 0.192	0.128, 0.204	0.130, 0.206	0.146, 0.223
p 値	―	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

治療、期間、性別および年齢を固定効果とする混合効果モデルを用いた ANCOVA。被験者をランダム効果としてあてはめ、治療期間ベースラインの評価を 2 変量応答変数の一部として含めた。治療期間ベースライン値に関するモデルに投与群の影響はなかった。
Source: HZA113310 CSR Table 6.7

OD 投与では FEV_1 加重平均値に用量依存的な増加が認められ、本治験が投与群間の差を検出する上で適切な感度を有していたことが確認された。

VI 25 μg OD 群では VI 6.25 μg BD 群と比べて 24 時間連続 FEV_1 加重平均値で 19 mL の改善が認められた。

＜その他の評価項目＞

投与 7 日目の投与後 0～12 時間連続 FEV_1 加重平均値の解析結果を表 7 に、投与 7 日目の投与後 12～24 時間連続 FEV_1 加重平均値の解析結果を表 8 に示す。投与 7 日目の投与後 0～12 時間および投与後 12～24 時間の連続 FEV_1 加重平均値いずれにおいても、すべての VI 群とプラセボ群との間で統計学的に有意な差が認められた。

表 7　投与 7 日目の投与後 0～12 時間連続 FEV1 加重平均値（L）の解析結果（ITT）

	プラセボ群 (N = 74)	VI			
		6.25 OD 群 (N = 73)	6.25 BD 群 (N = 74)	12.5 OD 群 (N = 73)	25 OD 群 (N = 73)
n	74	73	74	73	73
最小二乗平均値 (SE)	2.443 (0.0620)	2.618 (0.0620)	2.616 (0.0620)	2.631 (0.0620)	2.650 (0.0620)
変化量の最小二乗平均値 (SE)	0.004 (0.0210)	0.179 (0.0211)	0.176 (0.0211)	0.192 (0.0210)	0.211 (0.0211)
プラセボ群との比較					
最小二乗平均値の差	―	0.175	0.172	0.188	0.207
95%CI	―	0.132, 0.217	0.130, 0.214	0.146, 0.230	0.164, 0.249
p 値	―	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

治療、期間、性別および年齢を固定効果とする混合効果モデルを用いた ANCOVA。被験者をランダム効果としてあてはめ、治療期間ベースラインの評価を 2 変量応答変数の一部として含めた。治療期間ベースライン値に関するモデルに投与群の影響はなかった。
Source: HZA113310 CSR Table 6.10

表 8　投与 7 日目の投与後 12～24 時間連続 FEV1 加重平均値（L）の解析結果（ITT）

	プラセボ群 (N = 74)	VI			
		6.25 OD 群 (N = 73)	6.25 BD 群 (N = 74)	12.5 OD 群 (N = 73)	25 OD 群 (N = 73)
n	74	73	74	73	73
最小二乗平均値 (SE)	2.505 (0.0629)	2.639 (0.0629)	2.669 (0.0629)	2.657 (0.0629)	2.670 (0.0628)
変化量の最小二乗平均値 (SE)	0.065 (0.0213)	0.200 (0.0213)	0.230 (0.0214)	0.217 (0.0213)	0.231 (0.0211)
プラセボ群との比較					
最小二乗平均値の差	―	0.135	0.165	0.152	0.166
95%CI	―	0.089, 0.180	0.119, 0.210	0.106, 0.198	0.121, 0.211
p 値	―	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

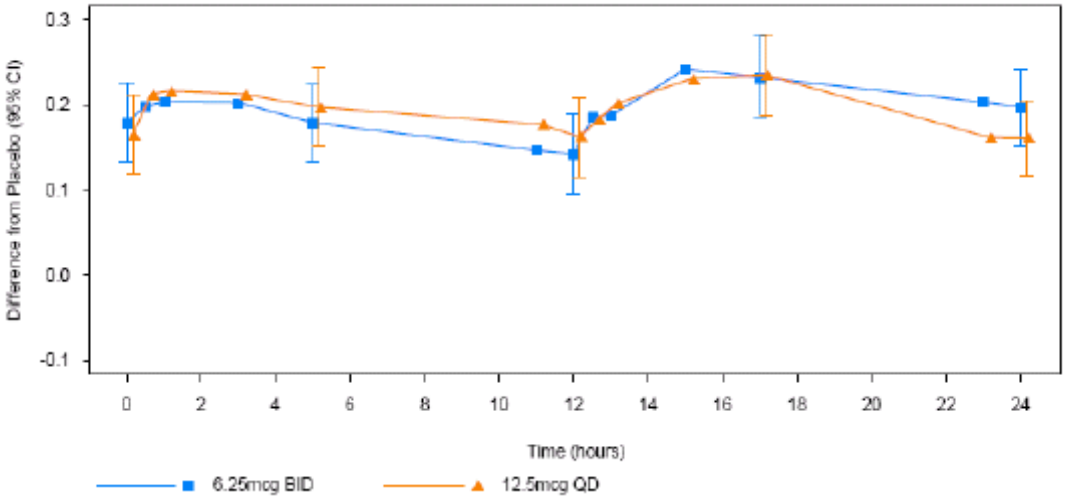
一部の被験者では 1 回目および 2 回目の治験薬投与期間について投与 7 日目の 12～24 時間の加重平均値が欠測となっていた。これは表中の n の数値には反映されていない。
治療、期間、性別および年齢を固定効果とする混合モデルを用いた ANCOVA。被験者をランダム効果としてあてはめ、治療期間ベースラインの評価を 2 変量応答の一部として含めた。治療期間ベースライン値に関するモデルに投与群の影響はなかった。
Source: HZA113310 CSR Table 6.12

＜探索的評価項目＞

VI 12.5 μg OD 群と VI 6.25 μg BD 群の比較

投与 7 日目の連続 FEV_1 の治療期間のベースラインからの変化量について、VI 6.25 μg BD 群および VI 12.5 μg OD 群のプラセボ群との調整済投与群間差を図 2 に示す。前半 12 時間では、VI 12.5 μg OD 群とプラセボ群との差が VI 6.25 μg BD 群とプラセボ群との差を上回っ

ていた。12 時間を過ぎる頃から差がなくなり、後半 12 時間では VI 12.5 µg OD 群とプラセボ群との差に比べて VI 6.25 µg BD 群とプラセボ群との差が大きかった。したがって 24 時間をとおしてのプロファイルにおいては、VI 12.5 µg OD 群と VI 6.25 µg BD 群間に 0～24 時間の FEV_1 加重平均値の差は示されなかった。

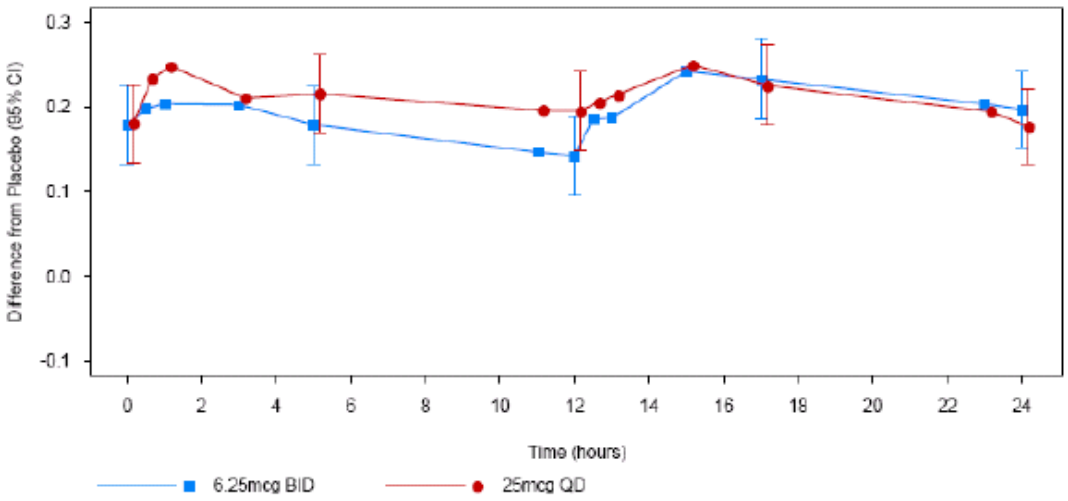


治療期間ベースラインの平均値、期間、治療期間ベースライン、治療、性別、年齢、時間（名目）、時間と治療期間ベースラインの平均値との交互作用、時間と治療期間ベースラインの交互作用および時間と治療との交互作用で調整
連続 FEV_1 の評価は以下の時点で行った：投与前、投与後 30 分、60 分、3 時間、5 時間、11 時間、12 時間、12.5 時間、13 時間、15 時間、17 時間、23 時間および 24 時間
Source: HZA113310 CSR Figure 6.106

図 2　投与 7 日目の連続 FEV1 における治療期間ベースラインからの変化量（L）に関する VI 6.25 BD 群および VI 12.5 OD 群のプラセボ群との調整済投与群間差

VI 25 µg OD 群と VI 6.25 µg BD 群の比較

投与 7 日目の連続 FEV_1 の治療期間ベースラインからの変化量について、VI 6.25 µg BD 群および VI 25 µg OD 群のプラセボ群との調整済投与群間差を図 3 に示す。0～13 時間をとおして、VI 25 µg OD 群で VI 6.25 µg BD 群と比べて肺機能に大きな改善がみられた。13～23 時間では両投与群における肺機能の改善は同程度であった。



治療期間ベースラインの平均値、期間、治療期間ベースライン、治療、性別、年齢、時間（名目）、時間と治療期間ベースラインの平均値との交互作用、時間と治療期間ベースラインの交互作用および時間と治療との交互作用で調整
連続 FEV_1 の評価は以下の時点で行った：投与前、投与後 30 分、60 分、3 時間、5 時間、11 時間、12 時間、12.5 時間、13 時間、15 時間、17 時間、23 時間および 24 時間
Source: HZA113310 CSR Figure 6.107

図 3　投与 7 日目の連続 FEV1 における治療期間ベースラインからの変化量（L）に関する VI 6.25 BD 群および VI 25 OD 群のプラセボ群との調整済投与群間差

安全性の結果：

曝露状況

ITT 集団での治験薬投与期間中の曝露期間の中央値は各投与群で同程度であった。各投与群における大半の被験者（99%以上）の二重盲検治験薬の曝露期間は少なくとも 7～10 日間であった。すべての投与群での曝露期間の中央値は 9～10 日間であった。

有害事象

すべての有害事象を表 HZA113310-1 に、いずれかの群で発現頻度が 3%以上の有害事象を表 9 に示す。

有害事象の発現頻度はいずれの VI 群でも 10%以下と低かった。治療または用量に依存した有害事象の発現頻度の増加は認められなかった。二重盲検下の治験薬投与期間中の有害事象の全般的な発現頻度は、VI 群（5～9%）と比べてプラセボ群で高かった（18%）。もっとも高い頻度で報告された有害事象は鼻咽頭炎であり、その発現頻度は VI 12.5 µg OD 群でもっとも高かった（3%）。VI 25 µg OD 群において 3 例 3 件の交通事故が治験薬投与期間中の有害事象として報告された。そのうちの 1 例からはむち打ち損傷も有害事象として報告された。本治験中に治験薬と関連がある有害事象はみられなかった。また、高血圧、期外収縮および振戦などの薬理学的に想定された有害事象の発現はなかった。

表 9　いずれかの群で発現頻度が 3%以上の有害事象（治療期間）（ITT）

器官別大分類 基本語	プラセボ群 (N = 74)	VI 6.25 OD 群 (N = 73)	 6.25 BD 群 (N = 74)	 12.5 OD 群 (N = 73)	 25 OD 群 (N = 73)
有害事象発現例数 (%)	13 (18)	5 (7)	7 (9)	4 (5)	6 (8)
感染症および寄生虫症	4 (5)	3 (4)	3 (4)	2 (3)	2 (3)
鼻咽頭炎	0	1 (1)	1 (1)	2 (3)	1 (1)
上気道感染	1 (1)	0	3 (4)	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	3 (4)	3 (4)	0	2 (3)	0
通年性鼻炎	0	2 (3)	0	0	0
傷害、中毒および処置合併症	2 (3)	0	0	1 (1)	3 (4)
交通事故	0	0	0	0	3 (4)
神経系障害	1 (1)	2 (3)	2 (3)	0	0
頭痛	1 (1)	2 (3)	1 (1)	0	0
筋骨格系および結合組織障害	2 (3)	0	0	0	0
背部痛	2 (3)	0	0	0	0

MedDRA/J Ver. 12.1
Source: HZA113310 CSR Table 7.2, Table 7.4

死亡

本治験では死亡例は報告されなかった。

重篤な有害事象

本治験では重篤な有害事象は報告されなかった。

治験中止または治験薬投与中止に至った有害事象

本治験では治験薬投与中止または治験の中止に至った有害事象はみられなかった。

臨床検査値およびバイタルサインの評価

いずれの投与群でも、ほとんどの被験者の投与 1 日目（投与後 5～20 分）および投与 7 日目（投与前および投与後 5～20 分）の脈拍数において臨床的に重要な変化はみられなかった。脈拍数に 10 bpm を超える増加が認められた被験者の割合は 20%未満であり、VI 群における割合がプラセボ群のそれを上回ることはなかった。

収縮期血圧および拡張期血圧について、ほとんどの被験者（各投与群で 80%超）での投与 7 日目の投与前の血圧をベースラインの血圧と比較した変化量は-15～15 mmHg であった。なお、各治験薬投与期間の投与 1 日目の投与前に測定した血圧をベースラインとした。

喘息憎悪

治験薬投与期間中 2 例に喘息増悪がみられた。1 例はプラセボ群、もう 1 例は VI 12.5 μg OD 群であった。2 例とも喘息増悪のために治験を中止することはなかった。

結論：

- 持続型喘息患者に VI 6.25 µg OD、VI 6.25 µg BD、VI 12.5 µg OD または VI 25 µg OD を 7 日間投与した時の投与後 0～24 時間の FEV_1 加重平均値および FEV_1 トラフ値のいずれもプラセボ群と比べて統計学的に有意な肺機能の改善が認められた。
- VI 6.25 µg BD 群と VI 12.5 µg OD 群では、投与後 0～24 時間 FEV_1 加重平均値にわずかな差（2 mL）しかなく、1 日量が同じであれば 2 回に分割投与しても OD 投与と比べて利点はないことが明らかになった。
- OD 投与では FEV_1 加重平均値に用量依存的な増加がみられ、本治験が投与群間の差を検出する上で適切な感度を有していたことが確認された。
- いずれの治験薬投与期間でも、すべての VI の用量において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なかった。ほとんどの被験者でバイタルサインに臨床的に重要な治験開始前ベースラインからの変化はみられなかった。

本治験の結果から、ICS と併用する喘息治療薬として VI は OD 投与で忍容性が良好であり、有効な長時間作用性 β_2 刺激薬（LABA）であることが再確認された。

報告書の日付：

[redacted]年[redacted]月

表HZA113310-1 すべての有害事象（治験薬投与期間）（ITT）

	すべての有害事象				
System Organ Class Preferred Term	プラセボ群 (N=74)	VI 6.25OD群 (N=73)	VI 6.25BD群 (N=74)	VI 12.5OD群 (N=73)	VI 25OD群 (N=73)
有害事象発現例数	13 (18%)	5 (7%)	7 (9%)	4 (5%)	6 (8%)
感染症および寄生虫症	4 (5%)	3 (4%)	3 (4%)	2 (3%)	2 (3%)
鼻咽頭炎	0	1 (1%)	1 (1%)	2 (3%)	1 (1%)
上気道感染	1 (1%)	0	3 (4%)	0	0
気管支炎	0	1 (1%)	0	0	0
インフルエンザ	1 (1%)	0	0	0	0
下気道感染	1 (1%)	0	0	0	0
咽頭炎	0	0	0	0	1 (1%)
ウイルス性咽頭炎	1 (1%)	0	0	0	0
外陰腟真菌感染	0	1 (1%)	0	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	3 (4%)	3 (4%)	0	2 (3%)	0
口腔咽頭痛	1 (1%)	0	0	1 (1%)	0
通年性鼻炎	0	2 (3%)	0	0	0
咳嗽	1 (1%)	0	0	0	0
咽喉乾燥	0	1 (1%)	0	0	0
鼻閉	1 (1%)	0	0	0	0
鼻漏	0	0	0	1 (1%)	0
傷害、中毒および処置合併症	2 (3%)	0	0	1 (1%)	3 (4%)
交通事故	0	0	0	0	3 (4%)
挫傷	0	0	0	0	1 (1%)
擦過傷	0	0	0	0	1 (1%)

n (%)
事象名: MedDRA/J Ver.12.1
評価期間：治療期間
Source: HZA113310 CSR Table 7.2
Population: Intent-to-Treat

[redacted]

表HZA113310-1 すべての有害事象（治験薬投与期間）（ITT）

	すべての有害事象				
System Organ Class Preferred Term	プラセボ群 (N=74)	VI 6.25OD群 (N=73)	VI 6.25BD群 (N=74)	VI 12.5OD群 (N=73)	VI 25OD群 (N=73)
関節捻挫	0	0	0	1 (1%)	0
処置による疼痛	1 (1%)	0	0	0	0
表在性異物	1 (1%)	0	0	0	0
むち打ち損傷	0	0	0	0	1 (1%)
神経系障害	1 (1%)	2 (3%)	2 (3%)	0	0
頭痛	1 (1%)	2 (3%)	1 (1%)	0	0
片頭痛	0	0	1 (1%)	0	0
眼障害	0	0	2 (3%)	0	0
結膜炎	0	0	1 (1%)	0	0
眼そう痒症	0	0	1 (1%)	0	0
胃腸障害	1 (1%)	0	0	0	1 (1%)
胃炎	0	0	0	0	1 (1%)
悪心	1 (1%)	0	0	0	0
全身障害および投与局所様態	1 (1%)	1 (1%)	0	0	0
胸部不快感	1 (1%)	0	0	0	0
疼痛	0	1 (1%)	0	0	0
発熱	1 (1%)	0	0	0	0
筋骨格系および結合組織障害	2 (3%)	0	0	0	0
背部痛	2 (3%)	0	0	0	0
関節痛	1 (1%)	0	0	0	0

n (%)
事象名: MedDRA/J Ver.12.1
評価期間：治療期間
Source: HZA113310 CSR Table 7.2
Population: Intent-to-Treat

[redacted]

表HZA113310-1 すべての有害事象（治験薬投与期間）（ITT）

	すべての有害事象				
System Organ Class Preferred Term	プラセボ群 (N=74)	VI 6.25OD群 (N=73)	VI 6.25BD群 (N=74)	VI 12.5OD群 (N=73)	VI 25OD群 (N=73)
耳および迷路障害	1 (1%)	0	0	0	0
回転性めまい	1 (1%)	0	0	0	0

n (%)
事象名: MedDRA/J Ver.12.1
評価期間：治療期間
Source: HZA113310 CSR Table 7.2
Population: Intent-to-Treat
[redacted]

B2C109575試験

B2C109575 試験

治験の標題：

持続型喘息の青少年および成人患者を対象とした 28 日間の GW642444M の 1 日 1 回投与の有効性と安全性をプラセボと比較して評価する無作為化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間比較、用量設定試験

治験責任医師：

治験責任医師 88 名が被験者をスクリーニングした［そのうち 84 名が Intent-to-Treat（ITT）集団）］。

実施医療機関：

多施設共同試験

公表文献：

本報告書の作成時点においてなし

治験期間：

2007 年 12 月 29 日から 2008 年 9 月 10 日

開発のフェーズ：

後期第Ⅱ相

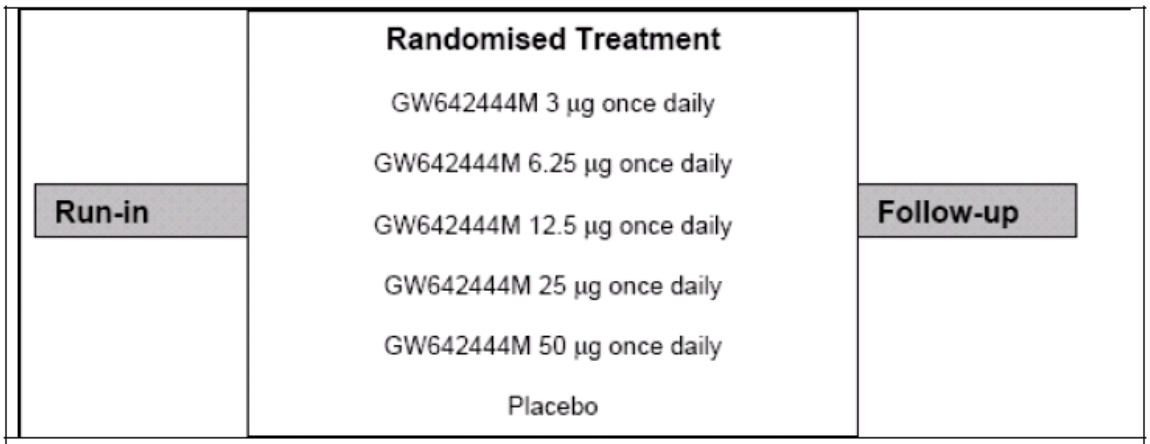
目的：

本治験の主要目的は、青少年および成人の持続型喘息患者を対象として GW642444M（ビランテロールトリフェニル酢酸塩：ビランテロール、以下 VI）の 5 用量（3 µg、6.25 µg、12.5 µg、25 µg および 50 µg）の 28 日間の投与期間における用量反応性、有効性および安全性を評価することであった。副次目的は、これらの患者における VI の母集団薬物動態を検討することであった。

治験方法：

本治験は、多施設共同、無作為化、プラセボ対照、二重盲検、並行群間比較用量設定試験であった。治験中の来院スケジュールを図 1 に示す。Visit 1 で患者をスクリーニングし、組入れ基準を満たした被験者を対象に、治療開始前に 14 日間の前観察を行った。Visit 2 の来院時に、ベースラインにおける 1 秒量（FEV_1）の予測値に対する割合に応じて 40%以上 65%以下および 65%超 90%以下の 2 つの重症度に被験者をおよそ 1：1 の割合で層別化した。その後、被験者を 6 つの投与群（VI 3 µg、6.25 µg、12.5 µg、25 µg、50 µg およびプラセボ）のいずれかに無作為に割り付け、1 日 1 回（QD）夜に新規ドライパウダー吸入器（NDPI）により 28 日間吸入投与させた。治療期間終了後、7 日間の後観察を行った。治験期間（ス

クリーニングから後観察期間まで）をとおして、被験者は使用中の吸入ステロイド薬（ICS）を一定の用量で継続した。個々の被験者の治験期間は 7 週間であった。



Clinic Visit 1	2/2A*	3	4	5/5A	6	
Study Day -14	1/2	7	14	28/29	(+7)	

*：無作為化
Visit 2/2A および Visit 5/5A は 2 日間。いくつかの医療機関では、66%の被験者が医療機関で 1 晩過ごし、他の医療機関では投与 1 日目および投与 28 日目の連続 FEV_1 測定を完了するために投与 2 日目および投与 29 日目の朝（それぞれ Visit 2A、Visit 5A）に再来院した。

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＞

- 12 歳以上の患者（現地の規制により成人のみ組入れ可能な場合は 18 歳以上）
- 男性および妊娠中または授乳中でない女性患者（妊娠可能な女性は適切な避妊方法を実施すること）
- 米国衛生研究所の診断基準に基づく持続型喘息の既往歴がある患者。最初の診断が Visit 1 の少なくとも 6 ヵ月前であること
- スクリーニング時（Visit 1）において、サルブタモール 400 µg を定量噴霧式吸入用エアゾール剤（MDI）あるいはネブライザーを用いて吸入後約 30 分の FEV_1 に投与前値と比べて 12%以上かつ 200 mL 以上の気道の可逆性が認められた患者
- ICS を Visit 1 前に一定の用量で 4 週間継続している患者
- Visit 1 に米国健康栄養試験調査（NHANES）Ⅲを用いた計算で、気管支拡張剤投与前の FEV_1 が予測値の 40%以上 90%以下であった患者
- 来院の 6 時間以上前からサルブタモール吸入エアゾール剤の使用を控えることが可能な患者

＜除外基準＞

- Visit 1 前の 4 週間以内に喘息増悪がみられた患者、または Visit 1 前の 4 週間以内に喘息管理の変更を要するような細菌性またはウイルス性感染（上気道、下気道、副鼻腔または中耳）が組織培養により確認または疑われた患者。あるいはそうした感染症が治験責任医師により喘息の状態や本治験参加に影響すると判断された患者
- 生命を脅かす喘息の既往がみられる患者
- Visit 1 前の 3 ヵ月以内に、経口副腎皮質ステロイド薬を必要とする喘息増悪がみられた患者
- Visit 1 前の 6 ヵ月以内に、喘息増悪で入院した患者
- 喫煙者または 10 pack-years 以上に相当する喫煙歴を有する患者。治験前の 1 年以内にタバコ製品を使用していた患者
- Visit 1 前の 12 週間以内に全身性、経口、または持続性（デポ型）ステロイド薬の投与を受けた患者または抗 IgE 薬の投与を受けた患者
- Visit 1 前の 14 日以内にテオフィリン系薬剤、β_2 刺激薬、徐放性気管支拡張剤、短時間または長時間作用性抗コリン作用薬、経口ロイコトリエン受容体拮抗薬、クロモグリク酸ナトリウムまたは nedocromil sodium 吸入薬のいずれかの喘息治療薬投与を受けた患者
- Visit 1 前の 7 日以内に吸入長時間作用性 β_2 刺激薬（例：サルメテロール）の投与を受けた患者

＜無作為割付け時の選択基準＞

- Visit 2 における薬剤投与前のベースラインの FEV_1 最高値が予測値の 40%以上 90%以下であった患者
- 前観察期間の最後の連続した 7 日間（Visit 2 直前）のうち 4 日間以上で、喘息症状スコア（日中＋夜間）が 1 以上、あるいはサルブタモール吸入エアゾール剤の使用がみられた患者
- 心臓専門医によって、Visit 1 の 12 誘導心電図検査で重要な異常がみられなかった患者
- 前観察期間中に喘息治療薬を変更しなかった患者
- 前観察期間中に、喘息管理の変更を要するような細菌性またはウイルス性感染（上気道、下気道、副鼻腔または中耳）が組織培養により確認または疑われていない患者。あるいはそうした感染症が治験責任医師により喘息の状態や本治験参加に影響すると判断されなかった患者
- NDPI を正しく使用できた患者
- 前観察期間中に喘息増悪がみられなかった患者

＜中止基準＞

1. 心電図検査にて規定した異常がみられた患者
2. 以下の効果不十分の基準に合致した患者

a. 来院時の FEV_1 が、Visit 2 の薬剤投与前 FEV_1×80%で算出される FEV_1 安定限界値を下回った患者
b. 来院直前の 7 日間に
   - 朝の最大呼気流量（PEF）が Visit 2 で算出した PEF 安定限界値（Visit 2 直前の 7 日間における朝の PEF 平均値×80%）を下回る日が 4 日以上みられた患者
   - サルブタモール吸入エアゾール剤を 1 日に 12 回以上使用した日が 3 日以上みられた患者
   - 治験薬、救済薬（サルブタモール）または使用中の ICS 以外の治療が必要となる喘息増悪がみられた患者。このような治療には、全身性ステロイド薬の使用および／または救急診療部の受診、入院、あるいは使用している ICS の用量変更を含めた。

治療および投与：

被験者は Visit 2 で層別化された後、以下の投与群のいずれかに無作為割付けされ、28（-4/+2）日間の二重盲検投与期間を開始した。

VI 3 µg 群：VI 3 µg QD 夜投与
VI 6.25 µg 群：VI 6.25 µg QD 夜投与
VI 12.5 µg 群：VI 12.5 µg QD 夜投与
VI 25 µg 群：VI 25 µg QD 夜投与
VI 50 µg 群：VI 50 µg QD 夜投与
プラセボ群：プラセボの QD 夜投与

投与前の症状の評価後、治験薬を NDPI により吸入投与した（QD 夜）。初回の治験薬投与は、Visit 2 の投与 1 日目に行った。投与 7、14 日目および投与 28 日目（それぞれ、Visit 3、Visit 4 および Visit 5）は医療機関で吸入投与を行い、その他の投与日は自宅で吸入投与を行った。

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での FEV_1 トラフ値（治験薬および気管支拡張剤の投与前）のベースラインからの平均変化量とした。FEV_1 トラフ値は投与 28 日目の投与後 23 時間および 24 時間に得られる FEV_1 の平均値と定義した。

＜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（投与後 15、30 および 60 分ならびに 2、3、4、6、12、16、20、22、23 および 24 時間の FEV_1 の平均値）のベースラインからの変化量。この評価項目の対象は全被験者であったが、投与後 6 時間および 12 時間の測定は被験者の一部（被験者の 66%）で実施した。

- 28 日間の治療期間をとおした夜の PEF トラフ値（治験薬および気管支拡張剤の投与前）のベースラインからの平均変化量
- 28 日間の治療期間をとおした朝の PEF のベースラインからの平均変化量
- 28 日間の治療期間での 24 時間無症状期間の割合のベースラインからの平均変化量
- 28 日間の治療期間での 24 時間救済薬未使用期間の割合のベースラインからの平均変化量
- 以下におけるサルブタモール吸入エアゾール剤投与後の FEV_1（サルブタモール 400 μg 単回投与後 30 分の値）の差
    - 投与 1 日目（Visit 2）と投与 28 日目（Visit 5）の投与後 24 時間
    - スクリーニング時（Visit 1）と投与 1 日目（Visit 2）の投与後 24 時間
    - スクリーニング時（Visit 1）と投与 28 日目（Visit 5）の投与後 24 時間

＜その他の評価項目＞

- 投与 1 日目および投与 28 日目の投与後 0～4 時間での FEV_1 のベースラインからの最大増加量
- 投与 1 日目および投与 28 日目の投与後 0～4 時間での FEV_1 のベースラインからの増加が 200 mL 以上かつ 12%以上を示した被験者の割合。さらに、投与 1 日目および投与 28 日目の投与後 0～24 時間での FEV_1 のベースラインからの増加が 200 mL 以上かつ 12%以上を示した被験者の割合についても、事後解析を行った。
- Visit 2/2A、Visit 3 および Visit 4（投与後 23～24 時間、投与 7 日目および投与 14 日目）での FEV_1 トラフ値のベースラインからの平均変化量
- 28 日間の治療期間での日中無症状の日数の割合のベースラインからの平均変化量
- 28 日間の治療期間での夜間無症状の日数の割合のベースラインからの平均変化量
- 28 日間の治療期間での日中救済薬未使用の日数の割合のベースラインからの平均変化量
- 28 日間の治療期間での夜間救済薬未使用の日数の割合のベースラインからの平均変化量
- 治療開始から最初の 14 日間、ならびに投与 1 週目、2 週目、3 週目、4 週目および治療終了時での朝の PEF のベースラインからの平均変化量
- 治療開始から最初の 14 日間、ならびに投与 1 週目、2 週目、3 週目、4 週目および治療終了時での夜の PEF のベースラインからの平均変化量
- 効果不十分による中止例数

＜探索的評価項目＞

- 投与 1 日目および投与 28 日目の投与後 0～4 時間での FEV_1 加重平均値のベースラインからの変化量
- 投与 1 日目および投与 28 日目の投与後 0～4 時間での FEV_1 のベースラインからの増加が 15%以上を示した被験者の割合
- 投与 28 日目の投与後 0～4 時間での FEV_1 ピーク値の平均

- 投与 28 日目の FEV_1 ピーク値／FEV_1 トラフ値の比率。FEV_1 トラフ値は、投与 28 日目の投与後 23 時間および 24 時間に得られる FEV_1 の平均値（欠測値補完を行わない）と定義した。

安全性評価項目

- 28 日間の治療期間での有害事象
- 投与 14 日目および投与 28 日目の血液学的検査・血液生化学的検査パラメータ
- 投与 28 日目の尿検査パラメータ
- 投与 1 日目、7 日目、14 日目および投与 28 日目のバイタルサイン（脈拍数、収縮期／拡張期血圧）
- 投与 1 日目、7 日目、14 日目および投与 28 日目の 12 誘導心電図
- 投与 1 日目および投与 28 日目の空腹時カリウム値および空腹時血糖値ならびに投与 7 日目および投与 14 日目の非空腹時のカリウム値

薬物動態（PK）

持続型喘息患者に VI を QD 28 日間投与後の血漿中の VI、トリフェニル酢酸対イオンおよび VI の代謝物（GW630200 および GSK932009）の濃度ならびに VI の PK パラメータを検討した。また、VI の全身曝露量（C_{max}）および薬力学（PD）パラメータとの間の関係を検討した。

統計手法：

＜被験者数と設定根拠＞

594 例（各群につき 99 例）の評価可能な被験者（投与前、投与後 23～24 時間または投与 7 日目以降の FEV_1 を少なくとも 1 回評価されている被験者）を得るために、合計で 1140 例をスクリーニングすることとした。この被験者数は主要評価項目（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、97%の検出力で VI 50 μg につき FEV_1 を 200 mL 改善する用量反応効果を検出できるとした。この場合、標準偏差（SD）を 430 mL と仮定し、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
- 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。軽微な逸脱をした被験者も PP 集団に含めたが、逸脱後のデータは除外した。
- Pharmacokinetic（PK）集団：ITT 集団のうち PK 検体を採取し解析を行ったすべての被験者集団

有効性の主要評価項目および安全性の主要解析は ITT 集団を対象として行った。また有効性の主要評価項目については、結果の安定性の確認のため PP 集団を対象とした解析も併せて行った。

＜有効性＞

主要な比較として、投与 28 日目の投与後 23 時間および 24 時間の平均値として得られる夜の FEV_1 トラフ値（治験薬および気管支拡張剤の投与前）に、プラセボ群と比較して VI の 5 投与群で線形性の用量反応がみられるかどうか検定を行い、VI の包括的な有効性を検証することとした。この検定が統計学的に有意な場合、各投与群とプラセボ群との対比較の両側検定を行い、プラセボ群に対する各投与群の優越性を確認した。その他の有効性評価項目についても各投与群とプラセボ群で対比較を行った。主要な解析では欠測値を LOCF により補完し、ベースラインの FEV_1、実施医療機関のグループ（国）、年齢、性別、ベースラインで設定した FEV_1 の予測値に対する割合の層、用量／投与群を共変量とした共分散分析（ANCOVA）で行った。さらに、主要な比較は ITT 集団に対して反復測定混合モデルを用いた同様の検定でも裏付けられた。解析からプラセボ群を除いた VI の 5 投与群での用量反応を ITT 集団を用いて検討した。

＜PK＞

PK 集団での血漿中の VI、トリフェニル酢酸対イオンならびに VI の代謝物（GW630200 および GSK932009）の濃度を記述的に要約した。また、予備的な解析を行い、用量反応パラメータおよび FEV_1 の経時的変化を検討した。

結果：

被験者の内訳：

被験者の内訳を表 1 に示す。1140 例をスクリーニングし、614 例（54%）を無作為化した。ITT のうち 539 例（89%）が治験を完了した。

表 1　被験者の内訳（ITT）

	プラセボ群 (N = 102)	VI					合計 (N = 607)
		3 群 (N = 101)	6.25 群 (N = 101)	12.5 群 (N = 100)	25 群 (N = 101)	50 群 (N = 102)	
治験を完了した被験者	86 (84)	84 (83)	91 (90)	88 (88)	93 (92)	97 (95)	539 (89)
治験を中止した被験者	16 (16)	17 (17)	10 (10)	12 (12)	8 (8)	5 (5)	68 (11)
おもな中止理由							
有害事象	0	1 (<1)	0	0	1 (<1)	0	2 (<1)
効果不十分	9 (9)	12 (12)	3 (3)	5 (5)	4 (4)	0	33 (5)
FEV_1 安定限界値を下回った	2 (2)	3 (3)	2 (2)	2 (2)	3 (3)	0	12 (2)
PEF 安定限界値を下回った	4 (4)	7 (7)	1 (<1)	3 (3)	2 (2)	0	17 (3)
増悪	3 (3)	3 (3)	2 (2)	0	2 (2)	0	10 (2)
治験実施計画書からの逸脱	1 (<1)	2 (2)	0	1 (1)	0	0	4 (<1)
アドヒアランスの欠如	1 (<1)	2 (2)	0	1 (1)	0	0	4 (<1)
中止基準に合致	3 (3)	1 (<1)	7 (7)	3 (3)	2 (2)	2 (2)	18 (3)
ECG 異常	3 (3)	1 (<1)	5 (5)	3 (3)	2 (2)	2 (2)	16 (3)
その他	0	0	2 (2)	0	0	0	2 (<1)
追跡不能	0	0	0	1 (1)	0	0	1 (<1)
治験責任医師の判断	0	1 (<1)	0	1 (1)	0	2 (2)	4 (<1)
同意撤回	3 (3)	0	0	1 (1)	1 (<1)	1 (<1)	6 (<1)

n (%)
Source: B2C109575 CSR Table 6.3

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					合計
		3 群	6.25 群	12.5 群	25 群	50 群	
合計 [1]	—	—	—	—	—	—	1140
無作為化された被験者	103	102	102	102	103	102	614
ITT	102 (>99)	101 (>99)	101 (>99)	100 (98)	101 (98)	102 (100)	607 (99)
下層 [2]	44 (43)	46 (46)	43 (43)	42 (42)	47 (47)	46 (45)	268 (44)
上層 [3]	58 (57)	55 (54)	58 (57)	58 (58)	54 (53)	56 (55)	339 (56)
PP	98 (95)	97 (95)	98 (96)	98 (96)	93 (90)	99 (97)	583 (95)

n (%)
1. 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
2. FEV_1 の予測値に対する割合（%FEV1）：40%以上 65%以下の被験者集団
3. $\%FEV_1$：65%超 90%以下の被験者集団

Source: B2C109575 CSR Table 6.1, Table 6.23

人口統計学的特性：

人口統計学的特性を表 3 に示す。人口統計学的特性は ITT の各投与群で同様であった。女性の割合がやや多く（全投与群で 50～60%）、白人の割合が多かった（全投与群で 73～81%）。平均年齢は全投与群で 39.9～44.4 歳であった。

表 3　人口統計学的特性（ITT）

	プラセボ群 (N = 102)	VI 3 群 (N = 101)	VI 6.25 群 (N = 101)	VI 12.5 群 (N = 100)	VI 25 群 (N = 101)	VI 50 群 (N = 102)
年齢（歳）[1]						
平均値	39.9	44.4	42.4	41.3	42.2	44.0
SD	15.60	13.50	14.13	15.33	14.27	15.22
範囲	12－68	15－74	16－80	12－72	12－70	13－73
性別, n (%)						
女性	61 (60)	52 (51)	51 (50)	56 (56)	61 (60)	57 (56)
男性	41 (40)	49 (49)	50 (50)	44 (44)	40 (40)	45 (44)
民族, n (%)						
ヒスパニック／ラテン系	9 (9)	13 (13)	10 (10)	13 (13)	12 (12)	22 (22)
非ヒスパニック／ラテン系	93 (91)	88 (87)	91 (90)	87 (87)	89 (88)	80 (78)
人種, n (%)						
白人	81 (79)	74 (73)	77 (76)	75 (75)	75 (74)	83 (81)
アジア人	11 (11)	13 (13)	11 (11)	8 (8)	9 (9)	9 (9)
アフリカ系アメリカ人／アフリカ系統	4 (4)	11 (11)	8 (8)	12 (12)	14 (14)	8 (8)
アメリカ先住民あるいはアラスカ先住民	3 (3)	2 (2)	3 (3)	2 (2)	2 (2)	1 (<1)
ハワイ先住民あるいは他の太平洋諸島系	0	0	1 (<1)	0	0	0
アフリカ系アメリカ人／アフリカ系統＋アメリカ先住民あるいはアラスカ先住民	0	1 (<1)	0	0	0	0
アフリカ系アメリカ人／アフリカ系統＋白人	2 (2)	0	0	0	0	0
アメリカ先住民あるいはアラスカ先住民＋白人	1 (<1)	0	1 (<1)	2 (2)	1 (<1)	1 (<1)
アジア人＋白人	0	0	0	1 (1)	0	0
身長（cm）						
平均値	165.3	169.5	167.3	168.5	167.1	167.8
SD	10.94	11.30	9.67	10.06	9.70	9.97
範囲	108－188	135－200	149－193	140－191	150－193	147－198
体重（kg）						
平均値	77.16	78.98	77.58	81.53	77.09	78.93
SD	18.644	17.625	17.731	19.063	18.702	20.652
範囲	48.0－127.0	43.0－142.0	50.0－127.3	30.9－137.3	43.0－134.1	44.5－155.9

1. 27 例（4%）は 12～17 歳：プラセボ群の 7 例、VI 3 群の 2 例、VI 6.25 群の 2 例、VI 12.5 群の 7 例、VI 25 群の 5 例、VI 50 群の 4 例

Source: B2C109575 CSR Table 6.8, Table 6.10

有効性：

主要評価項目：28 日間の治療期間終了時での FEV_1 トラフ値（治験薬および気管支拡張剤の投与前）のベースラインからの平均変化量

FEV_1 トラフ値のベースラインからの変化量の線形性解析結果を表 4 に示す。主要な解析である投与 28 日目の夜の FEV_1 トラフ値にプラセボ群との比較で線形性の用量反応がみられ

るかを検定したところ、統計学的に有意な結果が得られた。したがって、投与群全体で、さらに対比較を行うことが可能になった。

表 4　FEV1 トラフ値のベースラインからの平均変化量の線形性検定（ITT、LOCF）

投与 28 日目、プラセボ群含む	
線形性検定、p 値	0.003
勾配の推定値	2.545 mL/μg
95% CI	(0.893, 4.196)
投与 28 日目、プラセボ群除く	
線形性検定、p 値	0.037
勾配の推定値	1.924 mL/μg
95% CI	(0.120, 3.728)

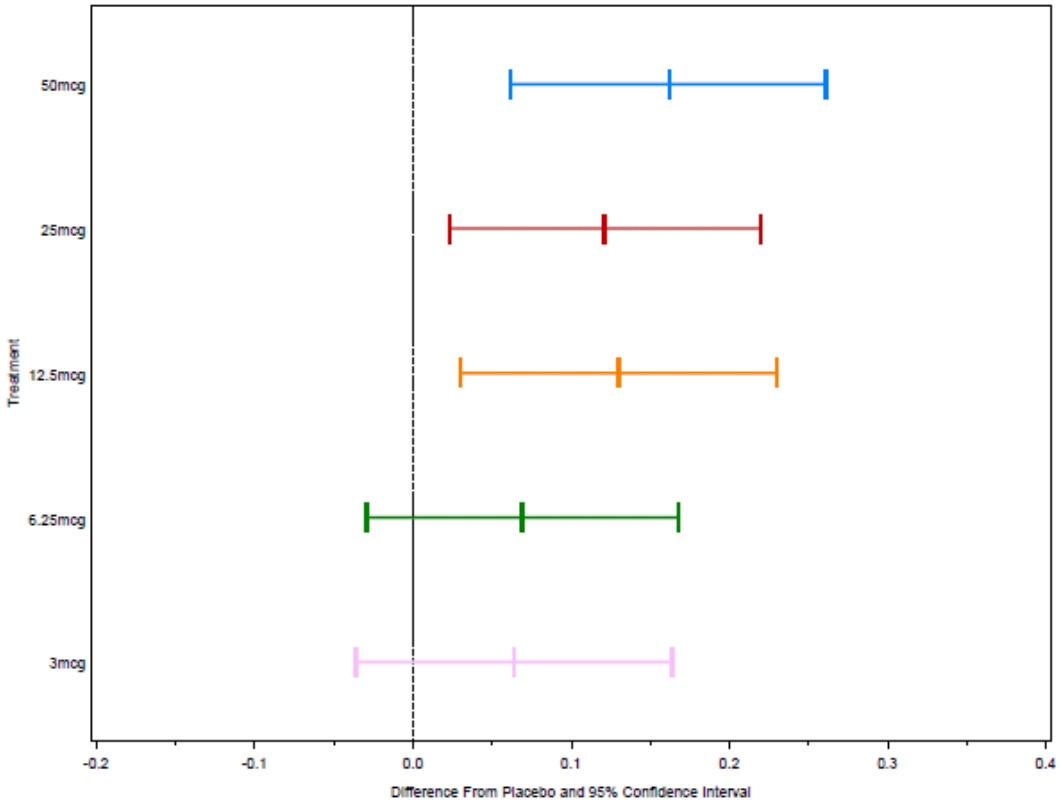
95% CI：95%信頼区間
Source: B2C109575 CSR Table 7.2, Table 7.3

治療期間終了時における FEV_1 トラフ値のベースラインからの変化量の解析結果を表 5 に、投与 28 日目での FEV_1 トラフ値のベースラインからの変化量の調整済投与群間差・プラセボ群との比較を図 2 に示す。VI 12.5 μg 群、VI 25 μg 群および VI 50 μg 群で、FEV_1 トラフ値にプラセボ群と比較して統計学的に有意な改善が用量依存的に認められた。プラセボ群の FEV_1 トラフ値のベースラインからの変化量は 147 mL であったが、高用量の各群の FEV_1 トラフ値のベースラインからの変化量はプラセボ群より、それぞれ 130 mL、121 mL および 162 mL 上回った。高用量 3 群の VI 群でみられたプラセボ群に対する優越性は、主要評価項目の PP 集団を対象とした解析および反復測定解析でも確認された。

表 5　治療期間終了時における FEV1 トラフ値（L）のベースラインからの変化量の解析結果（ITT、LOCF）

投与 28 日目	プラセボ群 (N = 102)	VI				
		3 群 (N = 101)	6.25 群 (N = 101)	12.5 群 (N = 100)	25 群 (N = 101)	50 群 (N = 102)
n	95	98	99	97	99	100
最小二乗平均値	2.388	2.452	2.458	2.518	2.509	2.550
変化量の最小二乗平均値 (SE)	0.147 (0.036)	0.212 (0.036)	0.217 (0.035)	0.278 (0.036)	0.269 (0.035)	0.309 (0.035)
プラセボ群との比較						
最小二乗平均値の差	―	0.064	0.069	0.130	0.121	0.162
95% CI	―	-0.036, 0.164	-0.029, 0.168	0.030, 0.230	0.023, 0.220	0.062, 0.261
p 値	―	0.208	0.169	0.011	0.016	0.001

SE：標準誤差
Source: B2C109575 CSR Table 7.4



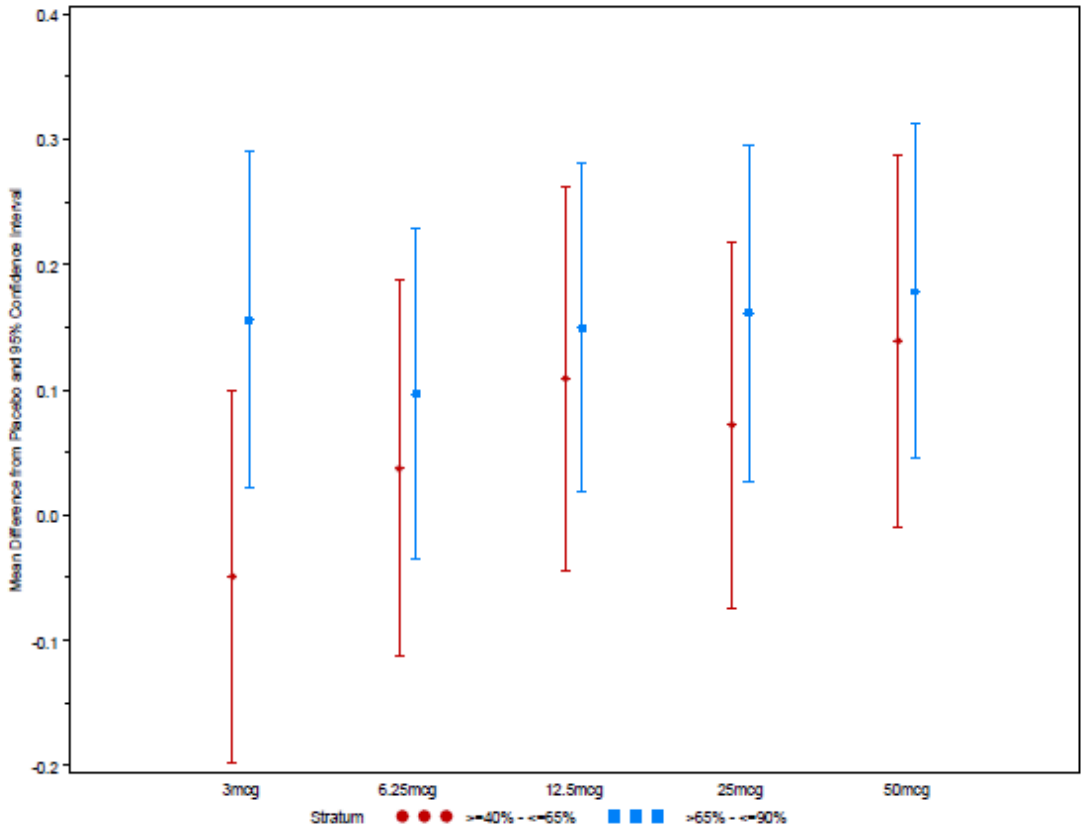
Source: B2C109575 CSR Figure 7.1

図 2　　投与 28 日目での FEV1 トラフ値（L）のベースラインからの変化量にみられる調整済投与群間差・プラセボ群との比較（ITT、LOCF）

副次評価項目：

FEV_1 トラフ値の層別の解析

異なる重症度でも用量反応性が一貫してみられるかどうかを検討するため、治療期間終了時における FEV_1 トラフ値のベースラインからの変化量を各層について解析した。$\%FEV_1$ で層別化した各層ごとに、各投与群における投与 28 日目の FEV_1 トラフ値のベースラインからの変化量の調整済平均値のプラセボ群との比較を図 3 に示す。各 VI 群において層別化した上層および下層のいずれについても、同様の用量反応性が認められ、VI 3 μg 群を除くすべての投与群でプラセボ群との差の CI に重なりがみられた。



Source: B2C109575 CSR Figure 7.11

図 3　%FEV1 で層別化した各層における投与 28 日目の FEV1 トラフ値のベースラインからの変化量にみられる調整済投与群間差・プラセボ群との比較（ITT、LOCF）

24 時間連続 FEV_1 加重平均値

投与 1 日目および投与 28 日目の 24 時間連続 FEV_1 加重平均値のベースラインからの変化量を、各 VI 群とプラセボ群で比較した。ただし、投与後 6 時間および 12 時間の測定は一部の被験者のみで実施した。24 時間連続 FEV_1 加重平均値のベースラインからの変化量の解析結果を表 6 に、24 時間連続 FEV_1 加重平均値における調整済加重平均値のプラセボ群との比較を図 4 に示す。

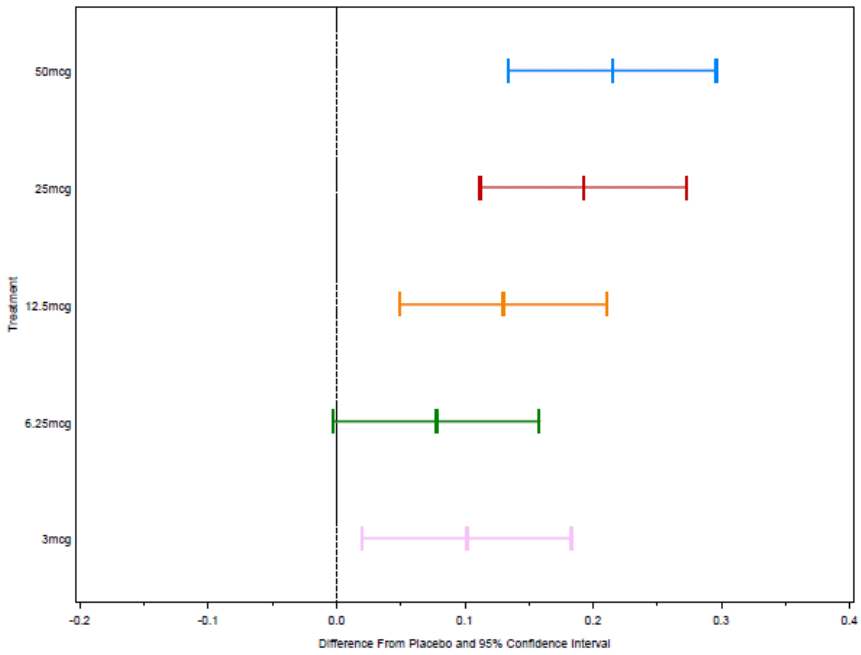
ITT 集団（投与後 6 時間および 12 時間の測定値を有する被験者を含む）を解析したところ、投与 1 日目の VI 6.25 µg 群を除き、VI のすべての投与群で投与 1 日目および投与 28 日目にプラセボ群と比較して統計学的に有意な FEV_1 の改善がみられた。いずれの日でも用量反応性が認められ、VI 12.5 µg 群（投与 1 日目に 0.130 L、投与 28 日目に 0.142 L）、VI 25 µg 群（投与 1 日目に 0.193 L、投与 28 日目に 0.165 L）および VI 50 µg 群（投与 1 日目に 0.215 L、投与 28 日目に 0.172 L）で、24 時間連続 FEV_1 のベースラインからの改善はプラセボ群と比べてきわめて大きかった。

表 6　24 時間連続 FEV1 加重平均値（L）のベースラインからの変化量の解析結果（すべての被験者、投与後 6 時間および 12 時間の測定も含む）（ITT）

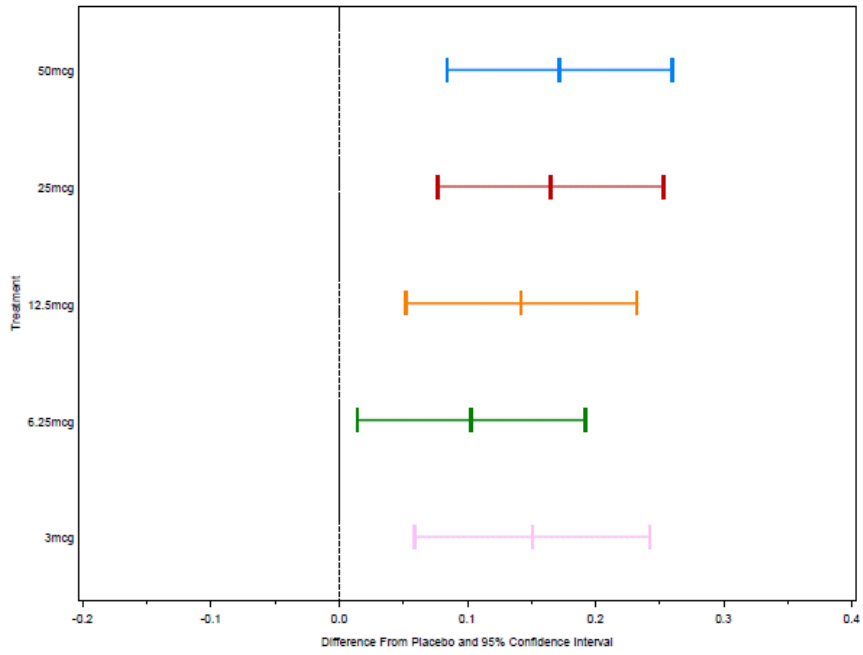
		VI				
	プラセボ群 (N = 102)	3 群 (N = 101)	6.25 群 (N = 101)	12.5 群 (N = 100)	25 群 (N = 101)	50 群 (N = 102)
投与 1 日目						
n	101	100	101	99	100	100
変化量の最小二乗平均値 (SE)	0.137 (0.029)	0.239 (0.029)	0.215 (0.029)	0.267 (0.029)	0.330 (0.029)	0.352 (0.029)
プラセボ群との比較	―	0.102	0.078	0.130	0.193	0.215
95% CI	―	(0.020, 0.183)	(-0.003, 0.158)	(0.049, 0.211)	(0.112, 0.273)	(0.134, 0.296)
p 値		0.015	0.059	0.002	<0.001	<0.001
投与 28 日目						
n	87	83	91	88	93	97
最小二乗平均値 (SE)	0.149 (0.032)	0.300 (0.033)	0.253 (0.031)	0.292 (0.032)	0.315 (0.031)	0.321 (0.031)
プラセボ群との比較	―	0.151	0.103	0.142	0.165	0.172
95% CI	―	(0.059, 0.242)	(0.014, 0.192)	(0.052, 0.232)	(0.077, 0.253)	(0.084, 0.260)
p 値	―	0.001	0.023	0.002	<0.001	<0.001

Source: B2C109575 CSR Table 7.20

Day 1



Day 28



Source: B2C109575 CSR Figure 7.13

図 4　24 時間連続 FEV1 加重平均値にみられる調整済投与群間差・プラセボ群との比較（すべての被験者、投与後 6 時間および 12 時間の測定も含む）（ITT）

夜の PEF トラフ値

28 日間の治療期間での夜の PEF トラフ値（治験薬および気管支拡張剤の投与前）のベースラインからの平均変化量について各 VI 群とプラセボ群間で比較した。投与 1 日目～28 日目での夜の PEF 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 7 に示す。すべての VI 群での夜の PEF トラフ値にプラセボ群と比較して統計学的に有意な改善がみられ、気管支拡張作用の持続が確認された。プラセボ群と比べ VI 25 µg 群（33.6 L/min）および VI 50 µg 群（38.0 L/min）で大きな改善がみられた。

表 7　投与 1 日目～28 日目での夜の PEF トラフ値（L/min）のベースラインからの変化量の解析結果（ITT）

	プラセボ群 (N = 102)	VI				
		3 群 (N = 101)	6.25 群 (N = 101)	12.5 群 (N = 100)	25 群 (N = 101)	50 群 (N = 102)
n	99	99	101	98	101	102
最小二乗平均値	378.3	391.9	402.4	406.7	411.8	416.2
変化量の最小二乗平均値 (SE)	0.4 (3.87)	14.0 (3.87)	24.5 (3.82)	28.9 (3.87)	34.0 (3.81)	38.4 (3.82)
プラセボ群との比較						
最小二乗平均値の差	―	13.6	24.1	28.5	33.6	38.0
95% CI	―	(2.8, 24.4)	(13.5, 34.8)	(17.7, 39.3)	(22.9, 44.2)	(27.3, 48.7)
p 値	―	0.014	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

Source: B2C109575 CSR Table 7.40

朝の PEF

28 日間の治療期間での朝の PEF のベースラインからの平均変化量について、各 VI 群とプラセボ群間で比較した。投与 1 日目～28 日目での朝の PEF のベースラインからの変化量に関する解析結果を表 8 に示す。夜の PEF トラフ値でみられた結果と同様に、プラセボ群と比べてすべての VI 群で朝の PEF に統計学的に有意な改善がみられた。朝の PEF は VI の用量に伴って増加し、VI 25 µg 群（36.2 L/min）および VI 50 µg 群（42.1 L/min）でプラセボ群と比べて大きな改善がみられた。

表 8　投与 1 日目～28 日目での朝の PEF（L/min）のベースラインからの変化量の解析結果（ITT）

	プラセボ群 (N = 102)	VI				
		3 群 (N = 101)	6.25 群 (N = 101)	12.5 群 (N = 100)	25 群 (N = 101)	50 群 (N = 102)
n	98	99	101	98	101	102
最小二乗平均値	364.7	381.4	389.5	397.0	400.9	406.7
変化量の最小二乗平均値 (SE)	1.9 (3.69)	18.7 (3.67)	26.8 (3.63)	34.2 (3.68)	38.1 (3.61)	44.0 (3.63)
プラセボ群との比較						
最小二乗平均値の差	―	16.8	24.9	32.3	36.2	42.1
95% CI	―	(6.5, 27.1)	(14.7, 35.1)	(22.1, 42.6)	(26.1, 46.4)	(31.9, 52.2)
p 値	―	0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

Source: B2C109575 CSR Table 7.42

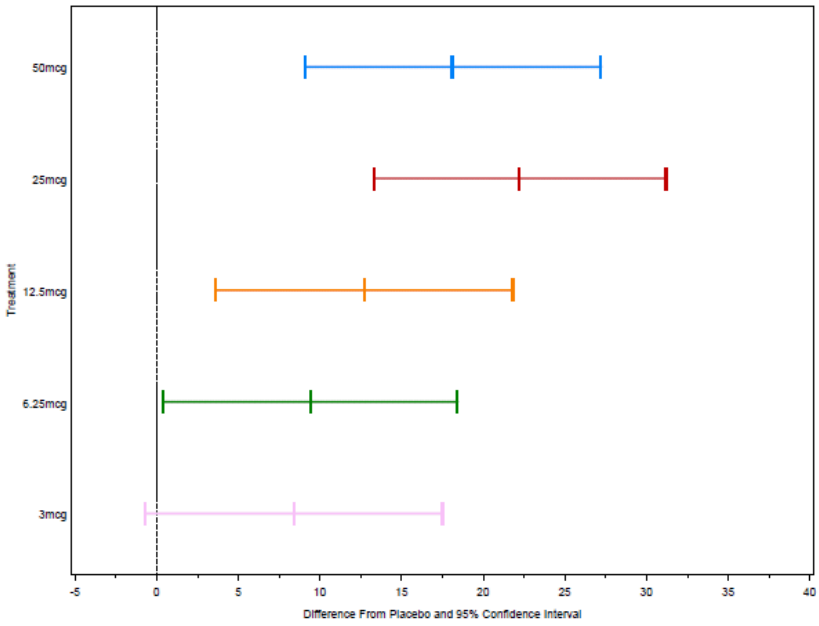
24 時間無症状期間の割合

28 日間の治療期間中における 24 時間無症状期間の割合のベースラインからの変化量を各 VI 群とプラセボ群間で比較した。投与 1 日目～28 日目における 24 時間無症状期間の割合のベースラインからの変化量に関する解析結果を表 9 に、24 時間無症状期間の割合のベースラインからの変化量にみられる調整済投与群間差・プラセボ群との比較を図 5 に示す。プラセボ群と比べて、VI 3 µg 群を除くすべての VI 群でベースラインからの変化量は統計学的に有意であった。用量反応性が認められ、24 時間無症状期間の割合は VI 25 µg 群（22.2%）および VI 50 µg 群（18.1%）で大きな増加がみられた。

表 9　投与 1 日目～28 日目での 24 時間無症状期間の割合（%）のベースラインからの変化量の解析結果（ITT）

	プラセボ群 (N = 102)	VI				
		3 群 (N = 101)	6.25 群 (N = 101)	12.5 群 (N = 100)	25 群 (N = 101)	50 群 (N = 102)
n	98	99	101	98	101	102
変化量の最小二乗平均値 (SE)	14.2 (3.27)	22.6 (3.25)	23.6 (3.21)	26.8 (3.26)	36.4 (3.21)	32.3 (3.21)
プラセボ群との比較						
最小二乗平均値の差	—	8.4	9.4	12.7	22.2	18.1
95% CI	—	(-0.7, 17.5)	(0.4, 18.4)	(3.6, 21.8)	(13.3, 31.2)	(9.1, 27.2)
p 値	—	0.069	0.040	0.006	<0.001	<0.001

Source: B2C109575 CSR Table 7.44



Source: B2C109575 CSR Figure 7.111

図 5　24 時間無症状期間の割合（%）のベースラインからの変化量にみられる調整済投与群間差・プラセボ群との比較（ITT）

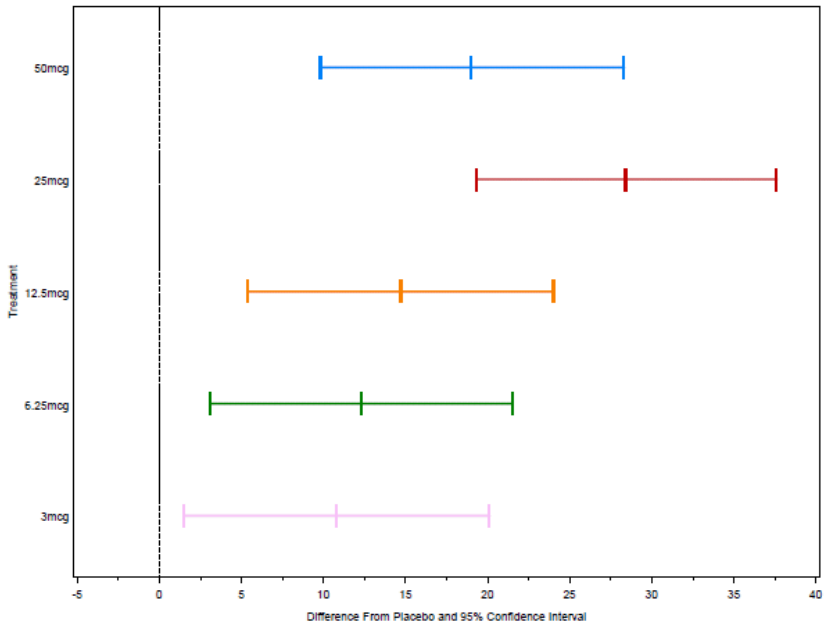
24 時間救済薬未使用期間の割合

28 日間の治療期間における 24 時間救済薬未使用期間の割合のベースラインからの変化量を VI 群とプラセボ群間で比較した。投与 1 日目～28 日目における 24 時間救済薬未使用期間の割合のベースラインからの変化量に関する解析結果を表 10 に、24 時間救済薬未使用期間の割合のベースラインからの変化量にみられる調整済投与群間差・プラセボ群との比較を図 6 に示す。プラセボ群と比べてすべての VI 群でベースラインからの変化量は統計学的に有意であった。用量反応性が認められ、24 時間救済薬未使用期間の割合は VI 25 µg 群（28.4%）および 50 µg 群（19.0%）で大きな増加がみられた。

表 10　投与 1 日目～28 日目での 24 時間救済薬未使用期間の割合（%）のベースラインからの変化量の解析結果（ITT）

	プラセボ群 (N = 102)	VI				
		3 群 (N = 101)	6.25 群 (N = 101)	12.5 群 (N = 100)	25 群 (N = 101)	50 群 (N = 102)
n	99	99	101	98	101	102
変化量の最小二乗平均値 (SE)	15.0 (3.33)	25.8 (3.33)	27.3 (3.28)	29.6 (3.34)	43.4 (3.28)	34.0 (3.28)
プラセボ群との比較						
最小二乗平均値の差	—	10.8	12.3	14.7	28.4	19.0
95% CI	—	(1.5, 20.1)	(3.1, 21.5)	(5.4, 24.0)	(19.3, 37.6)	(9.8, 28.3)
p 値	—	0.023	0.009	0.002	<0.001	<0.001

Source: B2C109575 CSR Table 7.46



Source: B2C109575 CSR Figure 7.112

図 6　24 時間救済薬未使用期間の割合（%）のベースラインからの変化量にみられる調整済投与群間差・プラセボ群との比較（ITT）

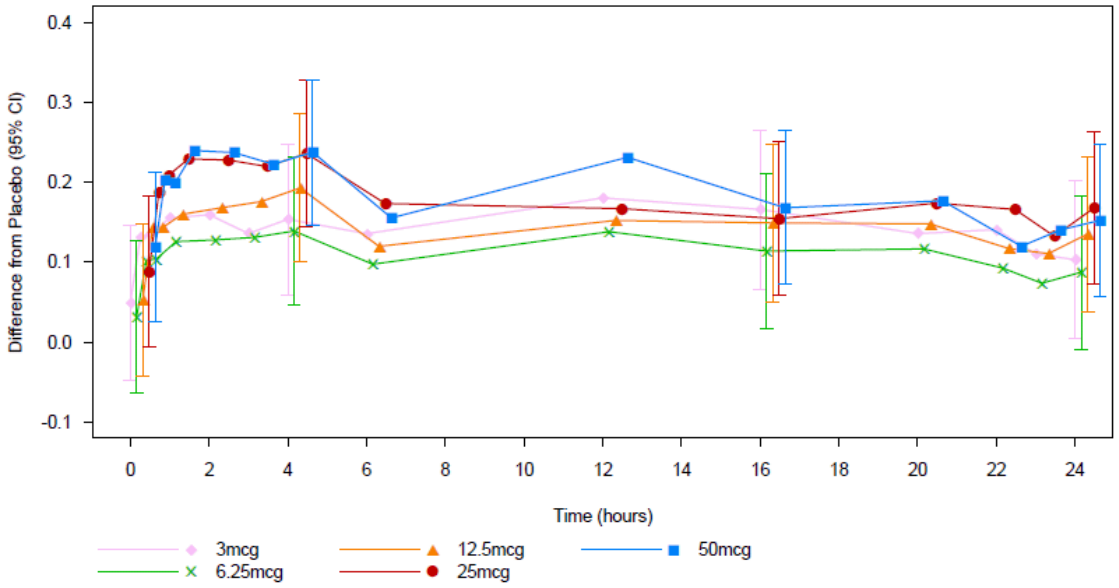
サルブタモール吸入エアゾール剤投与後の FEV_1

サルブタモールに対する反応性については、検討したいずれの時点においてもすべてのVI群とプラセボ群の間に統計学的に有意な差はみられなかった。このことから、VIにより短時間作用性 β_2 刺激薬による気管支拡張剤の反応に対する耐性は発現しなかったことが示された。

その他の評価項目：

連続測定 FEV_1 の反復測定解析

投与28日目における連続測定 FEV_1 の反復測定解析の結果を図 7に示す。調整済投与群間差の経時的変化について行った反復測定解析では、すべてのVI群で24時間の効果持続が投与1日目および投与28日目に確認された。



Source: B2C109575 CSR Figure: 7.21

図 7　投与28日目における連続測定 FEV1（L）の反復測定解析
ベースラインからの変化量にみられる調整済投与群間差・プラセボ群との比較
（ITT）

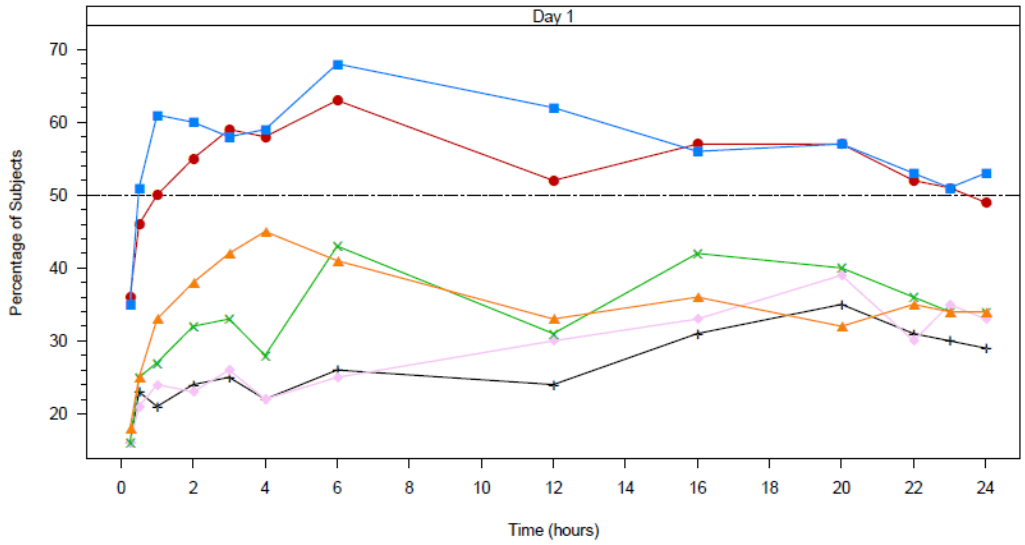
投与1日目および投与28日目の投与後0～4時間での FEV_1 のベースラインから200 mL以上かつ12%以上の増加を示した被験者の割合

投与1日目および投与28日目の投与後0～4時間での FEV_1 にベースラインから200 mL以上かつ12%以上の増加が認められた被験者の割合および累積割合を求めた結果、FEV_1 にベースラインから200 mL以上かつ12%以上の増加が認められた被験者の割合はVIの用量増加に伴って増加した。VI 25 μg群およびVI 50 μg群では、投与1日目の投与後15分以内に35～36%の被験者で FEV_1 がベースラインから200 mL以上かつ12%以上の増加を示した。投与28日目にも同様の用量反応性が認められた。投与28日目で高用量のVI 25 μg群および

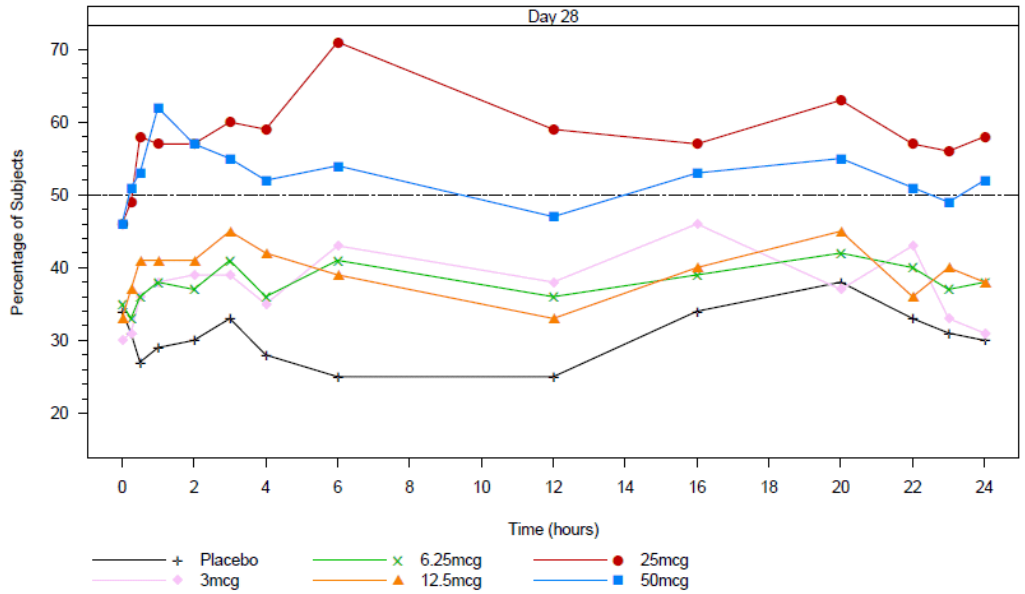
VI 50 µg 群の反応性がもっとも高く、VI 25 µg 群および、VI 50 µg 群では治験薬投与前にすでに 46%の被験者がベースラインから 200 mL 以上かつ 12%以上の FEV_1 の増加を示していた。

事後解析として、投与後 0～4 時間の期間を拡大して投与後 0～24 時間とし、FEV_1 にベースラインから 200 mL 以上かつ 12%以上の増加が認められた被験者の割合を求めた。FEV_1 が投与後 0～24 時間でベースラインから 200 mL 以上かつ 12%以上増加した被験者の割合を図 8 に示す。投与 1 日目および投与 28 日目のいずれにおいても、VI 25 µg 群および VI 50 µg 群のほとんどの被験者（期間中の大半の測定時点で 50%超）は、FEV_1 のベースラインから 200 mL 以上かつ 12%以上の増加が 24 時間持続した。

Day 1



Day 28



Source: B2C109575 CSR Figure 7.109

図 8　FEV1 が投与後 0～24 時間でベースラインから 200 mL 以上および 12%以上増加した被験者の割合（%）（ITT）

投与 28 日目の FEV_1 ピーク値／FEV_1 トラフ値の比率

投与 28 日目の FEV_1 トラフ値に対する投与後 FEV_1 ピーク値の比率を表 11 に示す。投与 28 日目の FEV_1 トラフ値に対する投与後 FEV_1 ピーク値の比率はプラセボ群を含むすべての投与群で同程度であった（VI 6.25 µg 群の 1.040～VI 50 µg 群の 1.060）。FEV_1 トラフ値に対する投与後 FEV_1 ピーク値の比は、いずれの用量においてもほぼ 1（1.040～1.060）であったことから、本剤の作用がいずれの用量においても 24 時間持続すると考えられた。

表 11　投与 28 日目の投与後 FEV1 ピーク値の FEV1 トラフ値に対する比率（ITT）

投与 28 日目	プラセボ群 (N = 102)	VI				
		3 群 (N = 101)	6.25 群 (N = 101)	12.5 群 (N = 100)	25 群 (N = 101)	50 群 (N = 102)
比率						
n	86	84	91	88	93	96
平均値	1.042	1.045	1.040	1.043	1.056	1.060
SD	0.0912	0.0682	0.0533	0.0843	0.0718	0.0607
中央値	1.031	1.036	1.028	1.032	1.048	1.050
最小値	0.78	0.81	0.97	0.63	0.92	0.96
最大値	1.36	1.35	1.25	1.32	1.34	1.24

Source: B2C109575 CSR Table 7.38

効果不十分による中止例数

効果不十分により中止した被験者の割合は、VI 6.25 µg 群、VI 12.5 µg 群、VI 25 µg 群（5%以下）と比べて、プラセボ群（9%）および VI 3 µg 群（12%）で高かった。VI 50 µg 群では効果不十分による中止例は報告されなかった。

安全性：

全体として、本治験において VI のすべての用量で忍容性は良好であった。

曝露状況

102 例にプラセボが投与され、505 例に 5 用量のいずれかの VI が投与された。治験薬の平均曝露期間は各 VI 群およびプラセボ群において同程度であった。平均曝露期間はプラセボ群の 25.5 日～VI 50 µg 群の 27.6 日の範囲であった。過半数の被験者（投与群全体の 51～65%）は 29 日以上投与され、最長は 36 日であった。

有害事象

すべての有害事象を表 B2C109575-1 に、治験薬と関連がある有害事象を表 B2C109575-2 に示す。また、いずれかの群で発現頻度が 3%以上の有害事象を表 12 に示す。治療期間中の有害事象の発現頻度は、各 VI 群において同程度（VI 25 µg 群で 23%～VI 3 µg 群で 37%）であり、プラセボ群（36%）と比べても同程度であった。もっとも高い頻度で報告された有害事象において、VI 群に用量依存性の発現頻度上昇はみられなかった。頭痛はすべての VI 投与群でもっとも高い頻度で報告された有害事象であり、プラセボ群でもその発現頻度は同程度であった。高い頻度で報告されたその他の有害事象は、上気道感染、鼻咽頭炎、浮動性めまい、背部痛、筋痙縮および呼吸困難であった。

治療期間中の長時間作用性 β_2 刺激薬（LABA）の class effect としてよくみられる有害事象（振戦、動悸、血糖値およびカリウムへの影響）の発現頻度は低かった。振戦が VI 6.25 µg 群 2 例（被験者識別コード 4 および 523）で報告された。そのうち 1 例（被験者識別コード 4）は治験薬と関連があると判断されたが、いずれの被験者の血漿中 VI 濃度も定量限界（30 pg/mL）未満であった。動悸を含む心臓障害のカテゴリーに含まれる有害事象の発現頻度は低く、VI 群とプラセボ群間で同程度であった。動悸はプラセボ群 1 例（被験者識別コード 431）、VI 3 µg 群 2 例（被験者識別コード 122 および 429）および VI 6.25 µg 群 1 例

（被験者識別コード 430）で報告された。被験者識別コード 122、429 および 430 の全被験者で、血漿中 VI 濃度が定量限界未満であったことは注目される。治療期間中に耐糖能障害が被験者識別コード 1666（VI 12.5 μg 群）で報告され、治験薬と関連があると判断された。この被験者では上気道感染、血圧上昇および顔面損傷の有害事象も報告された。これらのうち、血圧上昇のみが治験薬と関連があると判断された。VI 50 μg 群の被験者識別コード 4364 でも血中ブドウ糖増加の有害事象が認められたが、この有害事象は治験薬と関連がないと判断された。低カリウム血症の有害事象の報告はなかった。

治験薬と関連がある有害事象の発現頻度は低く、プラセボ群も含め全投与群で同程度であった（VI 群：4～8%、プラセボ群：7%）。治療期間中いずれの投与群でも治験薬と関連がある有害事象が報告された被験者は 8 例以下であった。治験薬と関連がある有害事象でもっとも高い頻度で報告されたものは頭痛で、VI 6.25 μg 群、VI 12.5 μg 群および VI 25 μg 群に各 2 例発現した。一方、プラセボ群ならびに VI 50 μg 群では治験薬と関連がある頭痛の報告はなかった。治療期間中に治験薬と関連がある LABA の class effect としてよくみられる有害事象の報告はわずかであった。振戦が VI 6.25 μg 群 1 例で報告されたが、この被験者の血漿中 VI 濃度は定量限界（30 pg/mL）未満であった。プラセボ群、VI 3 μg 群および VI 6.25 μg 群では動悸が 1%未満～2%の被験者で報告されたが、VI 3 μg 群および VI 6.25 μg 群のこれらの被験者では血漿中 VI 濃度は定量限界未満であった。

表 12　いずれかの群で発現頻度が 3%以上の有害事象（治療期間）（ITT）

器官別大分類 基本語	プラセボ群 (N = 102)	VI 3 群 (N = 101)	 6.25 群 (N = 101)	 12.5 群 (N = 100)	 25 群 (N = 101)	 50 群 (N = 102)
有害事象発現例数 (%)	37 (36)	37 (37)	34 (34)	25 (25)	23 (23)	31 (30)
神経系障害	9 (9)	14 (14)	11 (11)	9 (9)	8 (8)	10 (10)
頭痛	8 (8)	12 (12)	7 (7)	9 (9)	7 (7)	8 (8)
浮動性めまい	2 (2)	1 (<1)	1 (<1)	1 (1)	0	3 (3)
感染症および寄生虫症	12 (12)	8 (8)	7 (7)	7 (7)	3 (3)	12 (12)
上気道感染	2 (2)	2 (2)	1 (<1)	3 (3)	2 (2)	2 (2)
鼻咽頭炎	4 (4)	2 (2)	2 (2)	0	0	2 (2)
筋骨格系および結合組織障害	3 (3)	5 (5)	4 (4)	2 (2)	6 (6)	4 (4)
背部痛	0	3 (3)	0	1 (1)	1 (<1)	0
筋痙縮	0	0	2 (2)	0	0	3 (3)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	6 (6)	4 (4)	1 (<1)	3 (3)	4 (4)	2 (2)
呼吸困難	3 (3)	0	0	0	0	0

MedDRA/J Ver. 11.0
Source: B2C109575 CSR Table 8.2

死亡

本治験では死亡例は報告されなかった。

重篤な有害事象

本治験では重篤な有害事象は報告されなかった。

治験中止または治験薬投与中止に至った有害事象

治験中止または治験薬投与中止に至った有害事象を表 13 に示す。有害事象を直接の理由として、2 例が治験を中止した（VI 3 µg 群および VI 25 µg 群）。VI 3 µg 群の被験者識別コード 4349 は、精神運動亢進（医師記載語：hyperactivity "wired"）、びくびく感および不眠症の有害事象のために治験を中止した。これらの事象は治験責任医師により治験薬と関連があると判断されたが、投与 1 日目の血漿中 VI 濃度は定量限界（30 pg/mL）未満であった。さらに、VI 25 µg 群の被験者識別コード 4209 も過敏症および発熱の有害事象のために治験を中止した。これらの事象は治験薬と関連がないと判断された。その他に有害事象により治験を中止した 4 例は、治験実施計画書に規定する中止基準に該当したことがおもな理由であったが、関連する有害事象を副次的な中止理由として挙げた。報告された事象は心室性不整脈（プラセボ群）、第二度房室ブロック（VI 12.5 µg 群）、心電図 T 波振幅減少（VI 6.25 µg 群）および心電図 PR 延長（VI 6.25 µg 群）であった。

表 13　治験中止または治験薬投与中止に至った有害事象（ITT）

器官別大分類 基本語	プラセボ群 (N = 102)	VI 3 群 (N = 101)	 6.25 群 (N = 101)	 12.5 群 (N = 100)	 25 群 (N = 101)	 50 群 (N = 102)
有害事象発現例数 (%)	1 (<1)	1 (<1)	2 (2)	1 (1)	1 (<1)	0
心臓障害	1 (<1)	0	0	1 (1)	0	0
第二度房室ブロック	0	0	0	1 (1)	0	0
心室性不整脈	1 (<1)	0	0	0	0	0
全身障害および投与局所様態	0	1 (<1)	0	0	1 (<1)	0
びくびく感	0	1 (<1)	0	0	0	0
発熱	0	0	0	0	1 (<1)	0
臨床検査	0	0	2 (2)	0	0	0
心電図 PR 延長	0	0	1 (<1)	0	0	0
心電図 T 波振幅減少	0	0	1 (<1)	0	0	0
免疫系障害	0	0	0	0	1 (<1)	0
過敏症	0	0	0	0	1 (<1)	0
神経系障害	0	1 (<1)	0	0	0	0
精神運動亢進	0	1 (<1)	0	0	0	0
精神障害	0	1 (<1)	0	0	0	0
不眠症	0	1 (<1)	0	0	0	0

MedDRA/J Ver. 11.0
Source: B2C109575 CSR Table 8.6

臨床検査値およびバイタルサインの評価

血液学的検査、肝機能検査を含む血液生化学的検査および尿検査の結果からは、安全性に関する問題はみられなかった。バイタルサインに治験薬投与に関連する変化はみられなかった。脈拍数に安全性に関する問題はみられなかったが、VI 25 µg 群および VI 50 µg 群の脈拍数に、他の VI 群およびプラセボ群と比べて軽微な増加がみられた。ただし、この脈拍数の増加は、事前に規定した臨床的に問題となるレベルを超えなかった。VI 50 µg 群で投与 7 日目の投与後 10 分にプラセボ群と比べ統計学的に有意な 5 msec 長い QTc(F)延長が記録されたが、いずれの投与群、評価時点においても、投与後 0～4 時間の QTc(F)の連続測定値、加重平均値ならびに最大値にプラセボ群と比べて臨床的に意味のあるベースラインからの増加は

みられなかった。VI 50 µg 群ではすべての来院日で、また VI 25 µg 群では投与 1 日目および投与 14 日目の投与 1 時間以内に連続測定した QTc(B)の平均値のベースラインからの変化はプラセボ群と比べて 6～12.5 msec 長く、これらは臨床的に問題となる閾値である 5 msec を超えていた。心拍数を増加させる薬剤の場合、QTc(B)での補正よりも QTc(F)での補正のほうがより確実であるとされている。カリウム値と血糖値について、ベースラインからの変化量の最大値および加重平均値は、プラセボ群との比較も含めて、事前に規定した臨床的に問題となるレベルを超えなかった。

喘息増悪

喘息増悪の発現頻度は低く、プラセボ群（4%）および VI 3 µg 群（7%）の発現頻度が他の投与群（0～3%）と比べて高かった。

PK/PD

検討した VI の用量範囲で良好な治療域が確認された。25 µg までの用量では、定量限界（30 pg/mL）を上回る評価可能な濃度データは限定的であった。全身曝露量（投与後 2～30 分に観測される C_{max}）および PD パラメータ（脈拍数、QTc、血糖値およびカリウム値）との間に明らかな関連は確認されなかった。FEV_1 トラフ値の用量反応のモデルによると、有効量［最大作用の 50%に達する用量（ED_{50}）］は 16.1 µg（95% CI：12.5～19.7 µg）であり、FEV_1 の予測最大値［最大作用に達する用量（E_{max}）］は 243 mL（95% CI：149～337 mL）であった。

結論：

- FEV_1 トラフ値の用量反応に統計学的に有意な線形性がみられたことから、VI の有効性が裏付けられた。
- VI を QD 投与したところ、プラセボ群と比べて VI 12.5 µg 群、VI 25 µg 群および VI 50 µg 群において、統計学的に有意な 24 時間持続する肺機能の改善がみられ、VI の QD 投与が支持された。
- PP 集団を対象とした解析および反復測定解析で、VI 12.5 µg 群、VI 25 µg 群および VI 50 µg 群にプラセボ群に対する優越性が認められたことから、主要解析の結果が裏付けられた。
- VI 3 µg 群、VI 6.25 µg 群および VI 12.5 µg 群に比べて、VI 25 µg 群および VI 50 µg 群では肺機能（24 時間連続 FEV_1 加重平均値、FEV_1 のベースラインからの増加が 200 mL 以上かつ 12%以上を示した被験者の割合、投与後 0～4 時間での連続 FEV_1 加重平均値ならびに投与後 0～4 時間での FEV_1 の最大値および FEV_1 ピーク値）、朝と夜の PEF ならびに症状および救済薬使用状況（24 時間無症状期間および 24 時間救済薬未使用期間の割合）の改善が一貫して大きかった。
- 主要評価項目の反復測定解析、連続 FEV_1 の反復測定解析および夜の PEF の解析により、24 時間持続する VI の気管支拡張作用と、QD 投与のポテンシャルが裏付けられた。FEV_1 トラフ値に対する投与後 FEV_1 ピーク値の比率が VI のすべての投与群で「1」に近

かったことから、24 時間の作用の持続は本剤に固有の特性であり、用量の関数によるものではないことが示された。

- 効果不十分により中止した被験者の割合は VI の高用量に比べて低用量で高く、有効性の主要な解析およびその他の解析の所見と一致した。
- VI により短時間作用性 β_2 刺激薬（サルブタモール）による気管支拡張剤の反応に対する耐性は発現しなかったことが示された。
- 層別化した下層と上層で、幅広く同程度の用量反応性が認められたことから、喘息の重症度が異なっても、VI の用量を変える必要はないと考えられた。
- 有害事象、バイタルサイン、臨床検査パラメータ（血液学的検査、肝機能検査を含む血液生化学的検査、尿検査）および心電図から、VI の忍容性は良好であり、観察された安全性プロファイルは、VI のすべての用量群とプラセボ群で同様であることが示された。重篤な有害事象は報告されなかった。
- いずれの投与群、評価時点においても、投与後 0～4 時間の QTc(F)の連続測定値、加重平均値ならびに最大値にプラセボ群と比べて臨床的に意味のあるベースラインからの増加はみられなかった。VI 25 µg 群および VI 50 µg 群では、QTc(B)連続測定値の平均値のベースラインからの変化がプラセボ群と比べて 6～12.5 msec 長く、臨床的に問題となる閾値である 5 msec を超えていたが、心拍数を増加させる薬剤では QTc(B)での補正は不十分であるため、QTc(F)での補正のほうが確実であると考えられた。
- カリウム値と血糖値は、事前に規定した臨床的に問題のあるレベルを超えなかった。低カリウム血症の有害事象は報告されなかった。
- PK 解析では、検討した用量範囲で良好な治療域が認められた。VI 25 µg までの用量では、定量限界（30 pg/mL）を上回る評価可能な濃度データは限定的であったが、全身曝露量（投与後 2～30 分に観測される C_{max}）および PD パラメータ（脈拍数、QTc、血糖値およびカリウム値）との間に明らかな関連はみられなかった。
- VI は肺機能に良好な効果をもたらし、作用部位である肺に持続的に滞留し、FEV_1 トラフ値に対する投与後 FEV_1 ピーク値の比率が「1」に近いことから、喘息患者への QD 投与という用法のポテンシャルが裏付けられる。

報告書の日付：

[redacted]年[redacted]月

表B2C109575-1 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=102)	VI 3群 (N=101)	VI 6.25群 (N=101)	VI 12.5群 (N=100)	VI 25群 (N=101)	VI 50群 (N=102)
有害事象発現例数	37 (36%)	37 (37%)	34 (34%)	25 (25%)	23 (23%)	31 (30%)
神経系障害	9 (9%)	14 (14%)	11 (11%)	9 (9%)	8 (8%)	10 (10%)
頭痛	8 (8%)	12 (12%)	7 (7%)	9 (9%)	7 (7%)	8 (8%)
浮動性めまい	2 (2%)	1 (<1%)	1 (<1%)	1 (1%)	0	3 (3%)
片頭痛	1 (<1%)	0	0	1 (1%)	1 (<1%)	1 (<1%)
振戦	0	0	2 (2%)	0	0	0
肋間神経痛	0	1 (<1%)	0	0	0	0
錯感覚	0	1 (<1%)	0	0	0	0
精神運動亢進	0	1 (<1%)	0	0	0	0
下肢静止不能症候群	0	1 (<1%)	0	0	0	0
感覚障害	1 (<1%)	0	0	0	0	0
副鼻腔炎に伴う頭痛	0	0	1 (<1%)	0	0	0
血管迷走神経性失神	0	0	1 (<1%)	0	0	0
感染症および寄生虫症	12 (12%)	8 (8%)	7 (7%)	7 (7%)	3 (3%)	12 (12%)
上気道感染	2 (2%)	2 (2%)	1 (<1%)	3 (3%)	2 (2%)	2 (2%)
鼻咽頭炎	4 (4%)	2 (2%)	2 (2%)	0	0	2 (2%)
咽頭炎	2 (2%)	1 (<1%)	1 (<1%)	0	0	1 (<1%)
副鼻腔炎	2 (2%)	2 (2%)	0	0	0	1 (<1%)
インフルエンザ	0	0	0	1 (1%)	0	2 (2%)
胃腸炎	1 (<1%)	1 (<1%)	0	0	0	0
中耳炎	0	0	1 (<1%)	0	1 (<1%)	0

n (%)
事象名: MedDRA/J Ver.11.0
評価期間：治療期間
Source: B2C109575 CSR Table 8.2
Population: Intent-to-Treat

[redacted]

表B2C109575-1 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=102)	VI 3群 (N=101)	VI 6.25群 (N=101)	VI 12.5群 (N=100)	VI 25群 (N=101)	VI 50群 (N=102)
急性副鼻腔炎	0	0	1 (<1%)	0	0	0
眼感染	0	0	0	0	0	1 (<1%)
胃腸感染	0	0	0	1 (1%)	0	0
性器感染	0	0	0	1 (1%)	0	0
Ｅ型肝炎	0	0	0	0	0	1 (<1%)
伝染性単核症	0	0	0	0	0	1 (<1%)
口腔カンジダ症	0	1 (<1%)	0	0	0	0
鼻炎	0	0	0	0	0	1 (<1%)
尿路感染	0	1 (<1%)	0	0	0	0
水痘	0	0	0	0	0	1 (<1%)
ウイルス感染	0	0	1 (<1%)	0	0	0
ウイルス性上気道感染	1 (<1%)	0	0	0	0	0
外陰腟真菌感染	0	0	0	1 (1%)	0	0
胃腸障害	6 (6%)	5 (5%)	7 (7%)	4 (4%)	3 (3%)	7 (7%)
悪心	0	1 (<1%)	1 (<1%)	0	2 (2%)	2 (2%)
歯痛	0	1 (<1%)	1 (<1%)	1 (1%)	1 (<1%)	1 (<1%)
上腹部痛	1 (<1%)	0	1 (<1%)	0	1 (<1%)	1 (<1%)
下痢	1 (<1%)	1 (<1%)	0	1 (1%)	0	1 (<1%)
消化不良	2 (2%)	1 (<1%)	0	1 (1%)	0	0
鼓腸	0	1 (<1%)	1 (<1%)	0	0	1 (<1%)
嘔吐	0	2 (2%)	0	0	0	1 (<1%)

n (%)
事象名: MedDRA/J Ver.11.0
評価期間：治療期間
Source: B2C109575 CSR Table 8.2
Population: Intent-to-Treat
[redacted]

表B2C109575-1 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=102)	VI 3群 (N=101)	VI 6.25群 (N=101)	VI 12.5群 (N=100)	VI 25群 (N=101)	VI 50群 (N=102)
口内乾燥	0	1 (<1%)	1 (<1%)	0	0	0
腹部不快感	0	0	1 (<1%)	0	0	0
腹痛	0	0	0	0	0	1 (<1%)
大腸炎	1 (<1%)	0	0	0	0	0
小腸炎	1 (<1%)	0	0	0	0	0
胃食道逆流性疾患	1 (<1%)	0	0	0	0	0
口の感覚鈍麻	0	0	1 (<1%)	0	0	0
口腔内潰瘍形成	0	0	0	1 (1%)	0	0
消化性潰瘍	0	0	1 (<1%)	0	0	0
胃不快感	1 (<1%)	0	0	0	0	0
筋骨格系および結合組織障害	3 (3%)	5 (5%)	4 (4%)	2 (2%)	6 (6%)	4 (4%)
関節痛	2 (2%)	1 (<1%)	1 (<1%)	0	2 (2%)	0
背部痛	0	3 (3%)	0	1 (1%)	1 (<1%)	0
筋痙縮	0	0	2 (2%)	0	0	3 (3%)
筋痛	0	0	1 (<1%)	1 (1%)	2 (2%)	0
頚部痛	1 (<1%)	0	0	0	2 (2%)	0
四肢痛	0	1 (<1%)	0	0	0	1 (<1%)
側腹部痛	0	0	0	0	0	1 (<1%)
椎間板突出	0	0	0	1 (1%)	0	0
顎関節症候群	0	0	0	0	0	1 (<1%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	6 (6%)	4 (4%)	1 (<1%)	3 (3%)	4 (4%)	2 (2%)

n (%)
事象名: MedDRA/J Ver.11.0
評価期間：治療期間
Source: B2C109575 CSR Table 8.2
Population: Intent-to-Treat

[redacted]

表B2C109575-1 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=102)	VI 3群 (N=101)	VI 6.25群 (N=101)	VI 12.5群 (N=100)	VI 25群 (N=101)	VI 50群 (N=102)
咳嗽	0	2 (2%)	0	1 (1%)	0	1 (<1%)
鼻閉	0	1 (<1%)	0	1 (1%)	1 (<1%)	1 (<1%)
呼吸困難	3 (3%)	0	0	0	0	0
咽喉頭疼痛	1 (<1%)	1 (<1%)	0	0	1 (<1%)	0
発声障害	2 (2%)	0	0	0	0	0
鼻出血	0	0	0	1 (1%)	1 (<1%)	0
アレルギー性鼻炎	0	1 (<1%)	0	0	1 (<1%)	0
咽喉乾燥	0	0	0	1 (1%)	0	0
湿性咳嗽	0	0	0	1 (1%)	0	0
呼吸障害	0	0	1 (<1%)	0	0	0
鼻漏	1 (<1%)	0	0	0	0	0
副鼻腔うっ血	0	1 (<1%)	0	0	0	0
副鼻腔障害	0	0	0	1 (1%)	0	0
臨床検査	1 (<1%)	3 (3%)	5 (5%)	2 (2%)	2 (2%)	4 (4%)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	0	2 (2%)	1 (<1%)	0	1 (<1%)	0
血圧上昇	0	0	1 (<1%)	1 (1%)	1 (<1%)	0
血中カリウム増加	1 (<1%)	0	0	0	0	1 (<1%)
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	0	0	0	0	0	1 (<1%)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0	0	0	0	0	1 (<1%)
血中ブドウ糖増加	0	0	0	0	0	1 (<1%)

n (%)
事象名: MedDRA/J Ver.11.0
評価期間：治療期間
Source: B2C109575 CSR Table 8.2
Population: Intent-to-Treat

[redacted]

表B2C109575-1 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=102)	VI 3群 (N=101)	VI 6.25群 (N=101)	VI 12.5群 (N=100)	VI 25群 (N=101)	VI 50群 (N=102)
心電図ＰＲ延長	0	0	1 (<1%)	0	0	0
心電図ＱＴ延長	0	1 (<1%)	0	0	0	0
心電図ＳＴ－Ｔ変化	0	0	0	0	0	1 (<1%)
心電図ＳＴ－Ｔ部分異常	0	0	1 (<1%)	0	0	0
心電図Ｔ波振幅減少	0	0	1 (<1%)	0	0	0
肝機能検査異常	0	0	0	1 (1%)	0	0
傷害、中毒および処置合併症	4 (4%)	2 (2%)	2 (2%)	1 (1%)	2 (2%)	0
挫傷	1 (<1%)	1 (<1%)	1 (<1%)	0	0	0
手骨折	1 (<1%)	1 (<1%)	0	0	0	0
背部損傷	1 (<1%)	0	0	0	0	0
胸部損傷	1 (<1%)	0	0	0	0	0
擦過傷	0	0	0	0	1 (<1%)	0
顔面損傷	0	0	0	1 (1%)	0	0
処置による疼痛	0	0	0	0	1 (<1%)	0
皮膚裂傷	0	0	1 (<1%)	0	0	0
全身障害および投与局所様態	1 (<1%)	4 (4%)	1 (<1%)	0	2 (2%)	2 (2%)
発熱	1 (<1%)	2 (2%)	0	0	1 (<1%)	0
胸痛	0	0	1 (<1%)	0	0	0
疲労	0	0	0	0	1 (<1%)	0
びくびく感	0	1 (<1%)	0	0	0	0
非心臓性胸痛	0	1 (<1%)	0	0	0	0

n (%)
事象名: MedDRA/J Ver.11.0
評価期間：治療期間
Source: B2C109575 CSR Table 8.2
Population: Intent-to-Treat

[redacted]

表B2C109575-1 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=102)	VI 3群 (N=101)	VI 6.25群 (N=101)	VI 12.5群 (N=100)	VI 25群 (N=101)	VI 50群 (N=102)
末梢性浮腫	0	0	0	0	0	1 (<1%)
血管穿刺部位疼痛	0	0	0	0	0	1 (<1%)
心臓障害	2 (2%)	2 (2%)	2 (2%)	2 (2%)	1 (<1%)	0
動悸	1 (<1%)	2 (2%)	1 (<1%)	0	0	0
第二度房室ブロック	0	0	0	1 (1%)	0	0
徐脈	0	0	0	1 (1%)	0	0
心室性不整脈	1 (<1%)	0	0	0	0	0
心室性期外収縮	0	0	0	0	1 (<1%)	0
移動性ペースメーカー	0	0	1 (<1%)	0	0	0
精神障害	3 (3%)	2 (2%)	0	0	1 (<1%)	2 (2%)
不眠症	1 (<1%)	1 (<1%)	0	0	0	1 (<1%)
不安	1 (<1%)	1 (<1%)	0	0	0	0
中期不眠症	1 (<1%)	0	0	0	0	0
神経過敏	0	0	0	0	1 (<1%)	0
落ち着きのなさ	0	0	0	0	0	1 (<1%)
皮膚および皮下組織障害	1 (<1%)	1 (<1%)	5 (5%)	0	0	1 (<1%)
接触性皮膚炎	0	0	2 (2%)	0	0	1 (<1%)
そう痒症	0	0	2 (2%)	0	0	0
発疹	1 (<1%)	1 (<1%)	0	0	0	0
全身性そう痒症	0	0	1 (<1%)	0	0	0
耳および迷路障害	0	1 (<1%)	0	0	1 (<1%)	1 (<1%)

n (%)
事象名: MedDRA/J Ver.11.0
評価期間：治療期間
Source: B2C109575 CSR Table 8.2
Population: Intent-to-Treat

[redacted]

表B2C109575-1 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=102)	VI 3群 (N=101)	VI 6.25群 (N=101)	VI 12.5群 (N=100)	VI 25群 (N=101)	VI 50群 (N=102)
回転性めまい	0	1 (<1%)	0	0	0	1 (<1%)
耳痛	0	0	0	0	1 (<1%)	0
免疫系障害	0	2 (2%)	0	0	1 (<1%)	0
過敏症	0	2 (2%)	0	0	1 (<1%)	0
血管障害	1 (<1%)	1 (<1%)	1 (<1%)	0	0	0
高血圧	1 (<1%)	1 (<1%)	1 (<1%)	0	0	0
眼障害	0	2 (2%)	0	0	0	0
結膜炎	0	1 (<1%)	0	0	0	0
アレルギー性結膜炎	0	1 (<1%)	0	0	0	0
代謝および栄養障害	0	0	0	1 (1%)	0	1 (<1%)
脱水	0	0	0	0	0	1 (<1%)
耐糖能障害	0	0	0	1 (1%)	0	0
生殖系および乳房障害	0	1 (<1%)	0	1 (1%)	0	0
月経困難症	0	1 (<1%)	0	0	0	0
月経前症候群	0	0	0	1 (1%)	0	0
血液およびリンパ系障害	0	0	1 (<1%)	0	0	0
リンパ節症	0	0	1 (<1%)	0	0	0
腎および尿路障害	1 (<1%)	0	0	0	0	0
蛋白尿	1 (<1%)	0	0	0	0	0
外科および内科処置	0	1 (<1%)	0	0	0	0
静脈切除術	0	1 (<1%)	0	0	0	0

n (%)
事象名: MedDRA/J Ver.11.0
評価期間：治療期間
Source: B2C109575 CSR Table 8.2
Population: Intent-to-Treat
[redacted]

表B2C109575-2 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=102)	VI 3群 (N=101)	VI 6.25群 (N=101)	VI 12.5群 (N=100)	VI 25群 (N=101)	VI 50群 (N=102)
有害事象発現例数	7 (7%)	8 (8%)	8 (8%)	5 (5%)	4 (4%)	7 (7%)
神経系障害	0	2 (2%)	3 (3%)	2 (2%)	2 (2%)	2 (2%)
頭痛	0	1 (<1%)	2 (2%)	2 (2%)	2 (2%)	0
浮動性めまい	0	1 (<1%)	0	0	0	2 (2%)
精神運動亢進	0	1 (<1%)	0	0	0	0
下肢静止不能症候群	0	1 (<1%)	0	0	0	0
振戦	0	0	1 (<1%)	0	0	0
臨床検査	1 (<1%)	2 (2%)	3 (3%)	2 (2%)	1 (<1%)	1 (<1%)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	0	1 (<1%)	1 (<1%)	0	0	0
血中カリウム増加	1 (<1%)	0	0	0	0	1 (<1%)
血圧上昇	0	0	0	1 (1%)	1 (<1%)	0
心電図ＰＲ延長	0	0	1 (<1%)	0	0	0
心電図ＱＴ延長	0	1 (<1%)	0	0	0	0
心電図Ｔ波振幅減少	0	0	1 (<1%)	0	0	0
肝機能検査異常	0	0	0	1 (1%)	0	0
心臓障害	2 (2%)	2 (2%)	1 (<1%)	1 (1%)	1 (<1%)	0
動悸	1 (<1%)	2 (2%)	1 (<1%)	0	0	0
第二度房室ブロック	0	0	0	1 (1%)	0	0
心室性不整脈	1 (<1%)	0	0	0	0	0
心室性期外収縮	0	0	0	0	1 (<1%)	0
胃腸障害	1 (<1%)	2 (2%)	2 (2%)	0	1 (<1%)	0

n (%)
事象名: MedDRA/J Ver.11.0
評価期間：治療期間および後観察期間
Source: B2C109575 CSR Table 8.5
Population: Intent-to-Treat

[redacted]

表B2C109575-2 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=102)	VI 3群 (N=101)	VI 6.25群 (N=101)	VI 12.5群 (N=100)	VI 25群 (N=101)	VI 50群 (N=102)
口内乾燥	0	1 (<1%)	1 (<1%)	0	0	0
悪心	0	0	1 (<1%)	0	1 (<1%)	0
上腹部痛	1 (<1%)	0	0	0	0	0
消化不良	0	1 (<1%)	0	0	0	0
全身障害および投与局所様態	0	2 (2%)	0	0	1 (<1%)	1 (<1%)
疲労	0	0	0	0	1 (<1%)	0
びくびく感	0	1 (<1%)	0	0	0	0
非心臓性胸痛	0	1 (<1%)	0	0	0	0
血管穿刺部位疼痛	0	0	0	0	0	1 (<1%)
精神障害	1 (<1%)	1 (<1%)	0	0	0	2 (2%)
不眠症	0	1 (<1%)	0	0	0	1 (<1%)
中期不眠症	1 (<1%)	0	0	0	0	0
落ち着きのなさ	0	0	0	0	0	1 (<1%)
感染症および寄生虫症	0	1 (<1%)	1 (<1%)	0	0	1 (<1%)
インフルエンザ	0	0	0	0	0	1 (<1%)
咽頭炎	0	1 (<1%)	0	0	0	0
ウイルス感染	0	0	1 (<1%)	0	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (<1%)	0	1 (<1%)	0	0	0
発声障害	1 (<1%)	0	0	0	0	0
咽喉頭疼痛	0	0	1 (<1%)	0	0	0
免疫系障害	0	1 (<1%)	0	0	0	0

n (%)
事象名: MedDRA/J Ver.11.0
評価期間：治療期間および後観察期間
Source: B2C109575 CSR Table 8.5
Population: Intent-to-Treat

[redacted]

表B2C109575-2 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=102)	VI 3群 (N=101)	VI 6.25群 (N=101)	VI 12.5群 (N=100)	VI 25群 (N=101)	VI 50群 (N=102)
過敏症	0	1 (<1%)	0	0	0	0
代謝および栄養障害	0	0	0	1 (1%)	0	0
耐糖能障害	0	0	0	1 (1%)	0	0
筋骨格系および結合組織障害	0	0	0	0	0	1 (<1%)
側腹部痛	0	0	0	0	0	1 (<1%)
筋痙縮	0	0	0	0	0	1 (<1%)
四肢痛	0	0	0	0	0	1 (<1%)
腎および尿路障害	1 (<1%)	0	0	0	0	0
蛋白尿	1 (<1%)	0	0	0	0	0

n (%)
事象名: MedDRA/J Ver.11.0
評価期間：治療期間および後観察期間
Source: B2C109575 CSR Table 8.5
Population: Intent-to-Treat

HZC114156試験

HZC114156 試験

治験の標題：

日本人の慢性閉塞性肺疾患（COPD）患者を対象としたフルチカゾンフランカルボン酸エステル（FF）／GW642444 配合吸入用散剤 1 日 1 回の 52 週間投与における長期投与試験

治験責任医師：

本治験は、治験責任医師 37 名が参加した多施設共同試験であった。

実施医療機関：

被験者が組み入れられた医療機関は以下である。

国内計 35 医療機関

公表文献：

本報告書の作成時点においてなし

治験期間：

治験開始日：2010 年 8 月 4 日（最初の被験者が組み入れられた日）

治験終了日：2012 年 1 月 4 日（最終被験者の規定の最終観察が完了した日）

開発のフェーズ：

第Ⅲ相

目的：

本治験の主要目的は、日本人の COPD 患者を対象として、FF/GW642444（ビランテロールトリフェニル酢酸塩、以下 VI）100/25 μg および 200/25 μg を 1 日 1 回、52 週間投与した際の安全性および忍容性を検討することであった。

治験方法：

- 多施設共同、無作為化、二重盲検試験
- 治験期間：最大 55 週間（前観察期間：2 週間、治療期間：52 週間、後観察期間：1 週間）
- 前観察期間終了後、無作為割付け時（Visit 2）の基準に適格な被験者は、以下の 2 つの治療群のいずれかに無作為に 1：2（FF/VI 100/25 μg：FF/VI 200/25 μg）の割合で割り付けられ、52 週間の治療期間を開始することとした。
    - FF/VI 100/25 μg を新規ドライパウダー吸入器（NDPI）にて 1 回 1 吸入、1 日 1 回、朝投与
    - FF/VI 200/25 μg を NDPI にて 1 回 1 吸入、1 日 1 回、朝投与

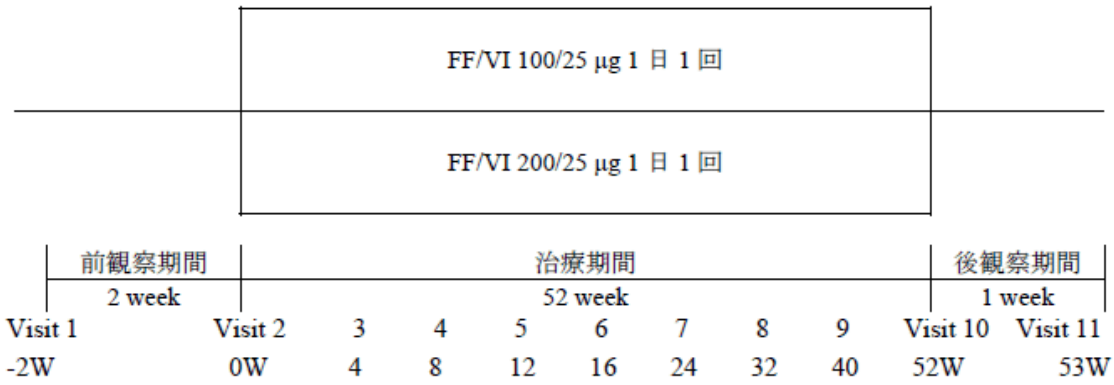


図 1　治験デザイン

被験者数：

COPD を有する 40 歳以上の被験者 180 例を無作為割付け（完了例／評価可能例数：150 例）するために、約 200 例のスクリーニングを実施することとした。

診断および組入れ基準：

＜選択基準＞

1. 被験者のタイプ：外来患者。
2. 年齢：スクリーニング時に 40 歳以上の日本人。
3. 性別：男性または適格な女性。
   妊娠の可能性のない女性、または妊娠可能な女性は、容認可能な避妊法を常に正しく使用する場合に限って、治験の組入れ対象とした。
4. COPD の診断：スクリーニング時に本邦のガイドラインにおいて COPD と診断されていたこと。
5. 喫煙：スクリーニング時に 10 pack-years 以上のタバコの喫煙歴を有したこと。過去の喫煙者はスクリーニング時の 6 ヵ月以上前から禁煙しているものと定義した。
   - pack-years＝（1 日あたりの喫煙本数／20）×喫煙年数
6. 重症度：
   - サルタノール®インヘラー吸入後の 1 秒量（FEV_1）／努力性肺活量（FVC）が 70%未満であること。
   - サルタノールインヘラー吸入後の FEV_1 が予測値の 80%未満であること。

   気管支拡張剤吸入後のスパイロメトリーは、患者自身が保持式のエアロチャンバープラス®を用いて定量噴霧式吸入器（MDI）にてサルタノールインヘラーを 4 回（総投与量 400 µg）吸入し、その約 10～15 分後に測定した。
7. 同意取得：すべての被験者は、治験参加について自由意思による文書同意が可能でなければならないとした。

＜除外基準＞

1. 妊娠：妊娠中または授乳中の女性、あるいは治験期間中に妊娠を希望する女性。
2. 喘息：喘息と診断された患者（喘息の既往歴を有するが、現在 COPD と診断されている患者は組入れ対象とした）。
3. α_1 アンチトリプシン欠損症：COPD の原因として α_1 アンチトリプシン欠損症を有した患者。
4. COPD 以外の呼吸器疾患：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合併していた患者。
5. 肺切除歴：スクリーニング前 12 ヵ月以内に肺容量減少手術を受けた患者。
6. 胸部 X 線：胸部 X 線（または CT スキャン）検査で臨床的に重大な異常が認められ、それが COPD によるものとは考えられない患者。スクリーニング前 6 ヵ月以内に胸部 X 線画像（または CT 画像診断）が入手できない患者は、スクリーニング時に胸部 X 線検査を実施することとした。
7. 肺炎のリスク：免疫抑制（HIV、狼瘡など）、または肺炎の他の危険因子（パーキンソン病、重症筋無力症などのような上気道の制御に影響を与える神経障害）がみられた患者。
8. 上気道または下気道感染症、COPD の増悪：スクリーニング前 4 週間以内に上気道または下気道感染症（肺炎を含む）に罹患した、あるいは感染が疑われた、もしくは中等度または重度の COPD の増悪が認められた患者。
9. その他の合併症／異常：心血管系疾患（ペースメーカーの使用など）、神経学的疾患、精神医学的疾患、腎臓疾患、肝臓疾患、免疫学的疾患、内分泌系疾患（コントロール不良な糖尿病もしくは甲状腺疾患を含む）、またはコントロール不良な血液学的異常など臨床的に重大な併発疾患／異常が認められた、または既往を有した患者。
10. 消化性潰瘍：コントロール不良な臨床的に重大な消化性潰瘍を有した患者。
11. 高血圧：コントロール不良な臨床的に重大な高血圧を有した患者。
12. 癌：上皮性悪性腫瘍の完全寛解の状態が 5 年未満の患者。ただし、診断から 5 年以内に治癒したとされる子宮頚部上皮内癌、扁平上皮癌、および皮膚の基底細胞癌は除くこととした。
13. 薬物／食物アレルギー：β_2 刺激薬、ステロイド薬あるいは治験薬の賦形剤（乳糖、ステアリン酸マグネシウム）に対し、過敏症の既往を有した、または過敏症が疑われた患者。治験責任（分担）医師が治験参加は禁忌と判断する重度の乳蛋白アレルギーの既往を有した患者。
14. 薬物／アルコール依存症：過去 2 年以内に薬物またはアルコール依存症の既往を有した、またはそれが疑われた患者。
15. 酸素療法：長期酸素療法または 1 日 12 時間を超える夜間酸素療法を受けていた患者。1 日 12 時間以下の酸素療法を必要に応じて受けているものは除くこととした。
16. 呼吸リハビリテーション：スクリーニング前 4 週間以内に急性期呼吸リハビリテーションプログラムを受けていた、または治験期間中に受けると思われた患者。
    維持期の呼吸リハビリテーションプログラムを受けている患者は組入れ対象とした。

17. 治験規定遵守に関する事項：服薬遵守に懸念がある、あるいは治験手順に不遵守が生じるおそれがあると考えられた患者。虚弱、障害、または地理的条件などの理由により来院スケジュールが遵守できないと考えられた患者。
18. 同意取得の正当性：精神疾患の既往、知的障害、あるいは治験参加の動機が消極的であるなど治験への同意取得の正当性に問題が生じる可能性があった患者。
19. 本治験の治験薬、その他の治験薬の使用経験：これまでに FF/VI の第Ⅲ相試験で治療に割り付けられたことのあった患者。本治験の組入れ（スクリーニング）前 30 日以内に他の治験薬の投与を受けた患者、あるいは他の治験薬の半減期の 5 倍の期間が経過していない患者（これらのいずれか長い方の期間を適用することとした）。
20. 治験実施医療機関の関係者：本治験の治験責任医師、治験分担医師、治験協力者、あるいは治験責任（分担）医師に雇用された者、あるいはこれらの近親者。
21. スクリーニング時の 12 誘導心電図（ECG）検査で、治験責任（分担）医師が臨床的に問題があると判断する異常が認められた患者。

＜無作為割付け時の除外基準＞

1. スクリーニング時または前観察期間中に、肺炎、中等度または重度の COPD の増悪が認められた患者。
2. 前観察期間中に COPD 治療薬を変更した患者（スクリーニング時に提供されたサルタノールインヘラーへの変更は除くこととした）。
3. スクリーニング時の検査で、治験責任（分担）医師が臨床的に問題と判断する臨床検査値異常が認められた患者。
4. 患者日記の記載（治療期間開始直前の連続 7 日間のうち少なくとも 4 日間の記載が必要）、併用禁止薬の使用中止、または規定どおりの来院ができないと治験責任（分担）医師が判断した患者。
5. 適切に NDPI を使用することができないと治験責任（分担）医師が判断した患者。

治療および投与：

本治験では GlaxoSmithKline Research and Development Limited により製造された以下の治験薬を使用した。

表 1　本治験で使用した治験薬

製剤	成分・含量・剤型	ロット番号
FF/VI 100/25 µg	第 1 ストリップの 1 ブリスター中に FF として 100 µg を、第 2 ストリップの 1 ブリスター中に VI として 25 µg 含有する配合吸入用散剤（1 個に 30 回分のブリスターを充填した NDPI）	HZC011
		HZCB11
FF/VI 200/25 µg	第 1 ストリップの 1 ブリスター中に FF として 200 µg を、第 2 ストリップの 1 ブリスター中に VI として 25 µg 含有する配合吸入用散剤（1 個に 30 回分のブリスターを充填した NDPI）	HZC011
		HZCB11
練習用プラセボ	第 1 ストリップ、第 2 ストリップともに有効成分を含まない吸入用散剤（1 個に 30 回分のブリスターを充填した NDPI）	HZC012

なお、救済薬はサルタノールインヘラーを使用することとした。

用法・用量

前観察期間終了後、無作為割付け時（Visit 2）の基準に適格な被験者は、以下の 2 つの治療群のいずれかに無作為に 1：2（FF/VI 100/25 µg：FF/VI 200/25 µg）の割合で割り付けられ、52 週間の治療期間を開始した。

- FF/VI 100/25 µg を NDPI にて 1 回 1 吸入、1 日 1 回、朝投与
- FF/VI 200/25 µg を NDPI にて 1 回 1 吸入、1 日 1 回、朝投与

評価基準：

主要評価項目

- 治療期間（52 週間）に発現したすべての有害事象の発現頻度

安全性の副次評価項目

- 肺炎の発現頻度
- 臨床検査（血液学的検査、血液生化学検査、尿検査）
- 24 時間尿中コルチゾール排泄量
- バイタルサイン
- 12 誘導 ECG 検査

その他の評価項目

- FEV_1、FVC の変化量
- 救済薬の使用（使用回数、24 時間使用しなかった日数の割合）
- COPD の症状（症状スコアの変化量、24 時間無症状日数の割合）
- COPD の増悪の発現数

統計手法：

＜症例数の設定根拠＞

症例数は長期使用時の安全性を確認するために「致命的でない疾患に対し長期間の投与が想定される新医薬品の治験段階において安全性を評価するために必要な症例数と投与期間について（薬審第 592 号、平成 7 年 5 月 24 日付）」を参考に 52 週間投与例数として 100 例程度収集することが適切と考えた。本治験では FF/VI の 100/25 μg および 200/25 μg の 2 用量について検討するため高用量の 200/25 μg を 100 例、低用量の 100/25 μg を 50 例と設定した。

COPD を有する 40 歳以上の被験者 180 例を無作為割付け（完了例／評価可能例数：150 例）するために、約 200 例のスクリーニングを実施することとした。

＜解析対象集団＞

- 全被験者集団：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：無作為割付けされ、治験薬を治療期間に少なくとも 1 回投与されたすべての被験者集団
- 尿コルチゾール（UC）集団：ITT 集団のうち尿検体が採取され、その尿検体に結果の解釈に影響するような交絡因子がないと考えられる一部の被験者集団

安全性の解析対象集団を ITT 集団とし、尿中コルチゾールの解析対象集団を UC 集団とした。

＜主要な解析＞

- 有害事象

以下の有害事象の頻度（例数および割合）を期間ごとに集計した。

- 治験薬投与後に発現したすべての有害事象および治験薬と関連がある有害事象
- 治療期間の 0～12 週、13～24 週、25～36 週、37～52 週、0～24 週、0～36 週および 25～52 週の有害事象および治験薬と関連がある有害事象
- 最大の重症度別の有害事象および治験薬と関連がある有害事象
- 治療期間における発現頻度が 3%以上の有害事象
- 死亡および重篤な有害事象
- 治験薬の投与中止に至った有害事象
- 特に注目すべき有害事象（特に注目すべき有害事象を分類する用語および基本語を用いて集計）
- 肺炎（胸部 X 線検査を実施した肺炎の例数および割合、浸潤の有無など）

- 臨床検査値の評価

臨床検査値（血液学的検査、生化学的検査および尿検査）について、治療群ごとに各検査時期における要約統計量および正常範囲を外れた値がみられた被験者の割合、ベースラインから変化のあった頻度（例数および割合）を集計しシフトテーブルで示した。すべての臨床検査値の散布図を作成した。

- 24 時間尿中コルチゾール排泄量／尿中クレアチニン排泄量

各評価時期における 24 時間尿中コルチゾール排泄量および尿中クレアチニン排泄量について、要約統計量を算出した。正常範囲からの変化の要約統計量およびベースラインからの変化量の要約統計量を算出した。

- バイタルサイン

各評価時期における要約統計量を算出した。

- 12 誘導 ECG

各評価時期における、臨床的に重要な異常所見を表示した。

＜その他の解析＞

以下の評価項目に対し、各評価時期における要約統計量、ベースラインからの変化量の要約統計量を算出した。

- 肺機能データ（FEV_1 および FVC）
- 救済薬の使用回数および救済薬を 24 時間使用しなかった日数
- COPD の症状（症状スコアの変化量、24 時間無症状日数の割合、救済薬を必要とした平均夜間覚醒の回数）
- COPD の増悪（重症度別の増悪の回数、必要な治療別の増悪の回数、増悪期間、増悪の重症度、転帰、増悪の原因）

結果：

被験者の内訳：

同意を取得し、スクリーニングを実施した 235 例が被験者として登録された。そのうち 187 例が無作為化され、FF/VI 100/25 µg 群に 60 例、FF/VI 200/25 µg 群に 127 例が割り付けられた（表 2）。無作為化後に中止となった被験者は、FF/VI 100/25 µg 群で 11 例、FF/VI 200/25 µg 群で 21 例であった。

表 2　被験者の内訳

	FF/VI 100/25 群	FF/VI 200/25 群
無作為化された被験者数，N	60	127
治験完了被験者数，n (%)	49 (82)	106 (83)
治験中止被験者数，n (%)	11 (18)	21 (17)
中止理由		
有害事象，n (%)	7 (12)	12 (9)
治験中止基準に合致，n (%)	3 (5)	2 (2)
来院せず，n (%)	0	1 (<1)
同意撤回，n (%)	1 (2)	6 (5)

(%)：無作為化された被験者数を分母とした例数%
Source: HZC114156 CSR Table 5.01

解析対象集団：

無作為化された被験者 187 例全員が、治験薬を治療期間に 1 回以上投与されたため、FF/VI 100/25 µg 群で 60 例、FF/VI 200/25 µg 群で 127 例が ITT 集団となった（表 3）。尿中コルチゾールの解析対象とした UC 集団は、ITT 集団のうち尿検体が採取され、その尿検体に結果の解釈に影響するような交絡因子がないと考えられた 72 例（FF/VI 100/25 µg 群 25 例、FF/VI 200/25 µg 群 47 例）とされた。

表 3　解析対象集団

	FF/VI 100/25 群 (N = 60)	FF/VI 200/25 群 (N = 127)	計
全被験者集団	—	—	187
ITT，被験者数	60	127	187
UC，被験者数 (%)	25 (42)	47 (37)	72 (39)

Source: HZC114156 CSR Table 5.06

人口統計学的および他の基準値の特性：

人口統計学的および他の基準値の特性は、両群で同様であった（表 4）。

男性の割合が FF/VI 100/25 µg 群で 97%、FF/VI 200/25 µg 群で 91%であり、平均年齢はそれぞれ 69.5 歳、71.0 歳であった。

COPD の罹患期間は両群とも 10 年未満が多くみられ、現在も喫煙している被験者は、FF/VI 100/25 µg 群で 23%、FF/VI 200/25 µg 群が 24%であった。

両群とも COPD の増悪の既往歴がない被験者がほとんどであった。

表 4　人口統計学的特性（ITT）

		FF/VI 100/25 群 (N = 60)	FF/VI 200/25 群 (N = 127)	計 (N = 187)
年齢 (歳)	n	60	127	187
	平均値 (SD)	69.5 (7.66)	71.0 (7.39)	70.5 (7.49)
	中央値	70.0	71.0	71.0
	最小値－最大値	45－87	46－86	45－87
性別，n (%)	n	60	127	187
	女性	2 (3)	11 (9)	13 (7)
	男性	58 (97)	116 (91)	174 (93)
人種，n (%)	n	60	127	187
	日本人	60 (100)	127 (100)	187 (100)
身長 (cm)	n	60	127	187
	平均値 (SD)	163.9 (6.57)	162.5 (7.80)	162.9 (7.44)
	中央値	164.0	163.0	163.0
	最小値－最大値	146－180	137－180	137－180
体重 (kg)	n	60	127	187
	平均値 (SD)	60.51 (10.957)	58.21 (10.196)	58.95 (10.472)
	中央値	59.40	58.00	58.20
	最小値－最大値	41.4－88.8	28.0－91.4	28.0－91.4
COPD 罹患期間，n (%)	n	60	127	187
	1 年未満	14 (23)	27 (21)	41 (22)
	1 年以上～5 年未満	22 (37)	46 (36)	68 (36)
	5 年以上～10 年未満	17 (28)	42 (33)	59 (32)
	10 年以上～15 年未満	6 (10)	9 (7)	15 (8)
	15 年以上～20 年未満	1 (2)	2 (2)	3 (2)
	20 年以上～25 年未満	0	0	0
	25 年以上	0	1 (<1)	1 (<1)
喫煙状況，n (%)	n	60	127	187
	喫煙者	14 (23)	31 (24)	45 (24)
	喫煙歴あり	46 (77)	96 (76)	142 (76)
経口／全身性ステロイド薬、抗生物質なしで管理できた増悪の回数 [1]，n (%)	n	60	127	187
	なし	59 (98)	125 (98)	184 (98)
	1 回	1 (2)	2 (2)	3 (2)
	2 回	0	0	0
	3 回	0	0	0
	3 回超	0	0	0
経口／全身性ステロイド薬、抗生物質の使用が必要とされた増悪の回数 [1]，n (%)	n	60	127	187
	なし	55 (92)	116 (91)	171 (91)
	1 回	4 (7)	10 (8)	14 (7)
	2 回	0	1 (<1)	1 (<1)
	3 回	0	0	0
	3 回超	1 (2)	0	1 (<1)
入院を必要とする COPD の増悪の回数 [1]，n (%)	n	60	127	187
	なし	59 (98)	123 (97)	182 (97)
	1 回	1 (2)	3 (2)	4 (2)
	2 回	0	1 (<1)	1 (<1)
	3 回	0	0	0
	3 回超	0	0	0

1.　12 ヵ月以内

SD：標準偏差

Source: HZC114156 CSR Table 5.08, Table 5.11

有効性の結果：

本治験では有効性の評価は実施しなかった。

安全性の結果：

曝露および治療の遵守状況

治験薬の平均投与期間（±SD）は FF/VI 100/25 µg 群、FF/VI 200/25 µg 群それぞれ 323.8 日（±90.33）、326.7 日（±90.05）と両群で同様で、服薬遵守率もすべての被験者で 80%以上であった。

有害事象

有害事象の要約を表 5 に示す。

治療期間における有害事象の発現頻度は、FF/VI 100/25 µg 群で 90%、FF/VI 200/25 µg 群で 91%で、治験責任医師が治験薬と関連があると判断した有害事象は、それぞれ 20%、24%と両群で同様であった。

治療期間における、重篤な有害事象の発現頻度は、FF/VI 100/25 µg 群で 17%、FF/VI 200/25 µg 群で 18%で、後観察期間においては FF/VI 200/25 µg 群が 2%であった。

FF/VI 200/25 µg 群で治験薬投与終了後に死亡例が 1 例発現した。

表 5　有害事象の要約（ITT）

		FF/VI 100/25 群 (N = 60)	FF/VI 200/25 群 (N = 127)
有害事象	治療期間	54 (90)	115 (91)
	後観察期間	4 (7)	12 (9)
治験薬と関連がある有害事象	治療期間	12 (20)	30 (24)
	後観察期間	0	0
重篤な有害事象	治療期間	10 (17)	23 (18)
	後観察期間	0	2 (2)
死亡に至った有害事象		0	1 (<1)
治験薬の投与中止に至った有害事象		8 (13)	13 (10)

n (%)
Source: HZC114156 CSR Table 7.01, Table 7.02, Table 7.03, Table 7.04, Table 7.15, Table 7.16, Table 7.17, Table 7.21, Listing 20

治療期間中にいずれかの群で 3%以上で発現した有害事象（基本語）を表 6 に示す。また、すべての有害事象および治験薬と関連がある有害事象を表 HZC114156-1 に示す。

比較的よくみられた有害事象は、FF/VI 100/25 µg 群では鼻咽頭炎（30%）、上気道の炎症（13%）、発声障害（10%）、気管支炎（8%）などで、FF/VI 200/25 µg 群では鼻咽頭炎（43%）、肺炎（12%）、背部痛（10%）、上気道の炎症（9%）、口腔カンジダ症（8%）などであった。

表 6　いずれかの群で 3%以上で発現した有害事象－治療期間－（ITT）

器官別大分類 基本語	FF/VI 100/25 群 (N = 60)	FF/VI 200/25 群 (N = 127)
有害事象発現例数 (%)	54 (90)	115 (91)
感染症および寄生虫症	32 (53)	94 (74)
鼻咽頭炎	18 (30)	54 (43)
肺炎	4 (7)	15 (12)
気管支炎	5 (8)	9 (7)
咽頭炎	4 (7)	7 (6)
口腔カンジダ症	0	10 (8)
上気道感染	1 (2)	5 (4)
インフルエンザ	2 (3)	1 (<1)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	22 (37)	39 (31)
上気道の炎症	8 (13)	12 (9)
発声障害	6 (10)	8 (6)
喀痰増加	2 (3)	5 (4)
鼻出血	2 (3)	4 (3)
慢性閉塞性肺疾患	2 (3)	3 (2)
口腔咽頭不快感	0	4 (3)
胃腸障害	14 (23)	34 (27)
便秘	3 (5)	4 (3)
胃食道逆流性疾患	1 (2)	6 (5)
上腹部痛	0	4 (3)
胃炎	2 (3)	2 (2)
消化不良	2 (3)	1 (<1)
筋骨格系および結合組織障害	13 (22)	27 (21)
背部痛	4 (7)	13 (10)
変形性脊椎症	2 (3)	1 (<1)
皮膚および皮下組織障害	8 (13)	19 (15)
湿疹	4 (7)	6 (5)
皮脂欠乏性湿疹	2 (3)	0
臨床検査	9 (15)	10 (8)
尿中遊離コルチゾール減少	2 (3)	4 (3)
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	2 (3)	1 (<1)
血圧上昇	2 (3)	0
傷害、中毒および処置合併症	5 (8)	12 (9)
節足動物咬傷	2 (3)	0
神経系障害	5 (8)	12 (9)
末梢性ニューロパチー	2 (3)	0
一般・全身障害および投与部位の状態	4 (7)	12 (9)
発熱	1 (2)	4 (3)
心臓障害	6 (10)	8 (6)
動悸	2 (3)	0
眼障害	4 (7)	10 (8)
白内障	2 (3)	3 (2)
代謝および栄養障害	4 (7)	8 (6)
糖尿病	2 (3)	1 (<1)
血管障害	3 (5)	7 (6)
高血圧	2 (3)	6 (5)
耳および迷路障害	4 (7)	5 (4)
回転性めまい	2 (3)	3 (2)

MedDRA/J Ver. 14.1
Source: HZC114156 CSR Table 7.06

治療期間における重度の有害事象は、FF/VI 100/25 µg 群で 8%（5 例）、FF/VI 200/25 µg 群で 9%（11 例）の被験者にみられ、FF/VI 100/25 µg 群では肺炎、慢性閉塞性肺疾患（各 3%）、気管支肺炎および心室性頻脈（各 2%）、FF/VI 200/25 µg 群では肺炎（4%）、慢性閉塞性肺疾患、蕁麻疹（各 2%）、気管支炎、憩室炎、骨髄炎、細菌性肺炎、間質性肺疾患および脱水（各<1%）であった。

両群とも治療期間の 12 週ごとおよび 24 週ごとの有害事象の発現頻度は同様であり、治療期間をとおして、投与の継続による有害事象の増加はみられなかった。

死亡

治療期間終了後に FF/VI 200/25 µg 群に死亡例が 1 例みられた。本被験者は間質性肺疾患により治験薬の投与を中止後 27 日目に多臓器不全を発症し、死亡に至った。治験責任医師は、本事象（多臓器不全）は治験薬との関連がないと判断した。

重篤な有害事象

治療期間および後観察期間をとおして、重篤な有害事象の発現頻度は各群でそれぞれ 17%、18%と同様であった（表 7）。

2 例以上にみられた重篤な有害事象は、FF/VI 100/25 µg 群で肺炎（3 例、5%）および慢性閉塞性肺疾患（2 例、3%）、FF/VI 200/25 µg 群で肺炎（8 例、6%）、慢性閉塞性肺疾患（3 例、2%）、胃癌および脱水（各 2 例、2%）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 7　重篤な有害事象－治療期間および後観察期間－（ITT）

器官別大分類 基本語	FF/VI 100/25 群 (N = 60)	FF/VI 200/25 群 (N = 127)
有害事象発現例数 (%)	10 (17)	23 (18)
感染症および寄生虫症	4 (7)	14 (11)
肺炎	3 (5)	8 (6)
菌血症	0	1 (<1)
気管支炎	0	1 (<1)
気管支肺炎	1 (2)	0
憩室炎	0	1 (<1)
骨髄炎	0	1 (<1)
細菌性肺炎	0	1 (<1)
肺真菌症	0	1 (<1)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	2 (3)	6 (5)
慢性閉塞性肺疾患	2 (3)	3 (2)
間質性肺疾患	0	1 (<1)
器質化肺炎	0	1 (<1)
気胸	0	1 (<1)
良性、悪性および詳細不明の新生物 （嚢胞およびポリープを含む）	2 (3)	4 (3)
胃癌	0	2 (2)
肺の悪性新生物	1 (2)	1 (<1)
骨の悪性新生物	0	1 (<1)
結腸癌	1 (2)	0
転移性肝癌	0	1 (<1)
リンパ腫	1 (2)	0
前立腺癌	0	1 (<1)
胃腸障害	1 (2)	2 (2)
潰瘍性大腸炎	0	1 (<1)
結腸ポリープ	0	1 (<1)
鼠径ヘルニア	1 (2)	0
代謝および栄養障害	0	2 (2)
脱水	0	2 (2)
心臓障害	1 (2)	0
心室性頻脈	1 (2)	0
耳および迷路障害	0	1 (<1)
突発難聴	0	1 (<1)
眼障害	1 (2)	0
加齢黄斑変性	1 (2)	0
一般・全身障害および投与部位の状態	0	1 (<1)
多臓器不全	0	1 (<1)
傷害、中毒および処置合併症	0	1 (<1)
外傷性血腫	0	1 (<1)
神経系障害	0	1 (<1)
視神経炎	0	1 (<1)

MedDRA/J Ver. 14.1
Source: HZC114156 CSR Table 7.18

治験薬の投与中止に至った有害事象

治験薬の投与中止に至った有害事象の発現頻度は、FF/VI 100/25 μg 群で 13%、FF/VI 200/25 μg 群で 10%であり、両群で同様であった（表 8）。事象としては、FF/VI 100/25 μg 群では肺炎および慢性閉塞性肺疾患（各 3%）など、FF/VI 200/25 μg 群では肺炎、胃癌および発声障害（各 2%）などがみられた。

表 8　治験薬の投与中止に至った有害事象－治療期間－（ITT）

器官別大分類 基本語	FF/VI 100/25 群 (N = 60)	FF/VI 200/25 群 (N = 127)
有害事象発現例数 (%)	8 (13)	13 (10)
感染症および寄生虫症	3 (5)	5 (4)
肺炎	2 (3)	2 (2)
マイコバクテリア感染	0	1 (<1)
咽頭炎	1 (2)	0
細菌性肺炎	0	1 (<1)
肺真菌症	0	1 (<1)
良性、悪性および詳細不明の新生物 （嚢胞およびポリープを含む）	2 (3)	4 (3)
胃癌	0	2 (2)
肺の悪性新生物	1 (2)	1 (<1)
骨の悪性新生物	0	1 (<1)
結腸癌	1 (2)	0
転移性肝癌	0	1 (<1)
リンパ腫	1 (2)	0
前立腺癌	0	1 (<1)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	2 (3)	4 (3)
慢性閉塞性肺疾患	2 (3)	1 (<1)
発声障害	0	2 (2)
間質性肺疾患	0	1 (<1)
心臓障害	1 (2)	0
心室性頻脈	1 (2)	0

MedDRA/J Ver. 14.1
Source: HZC114156 CSR Table 7.21

特に注目すべき有害事象

特に注目すべき有害事象として、「局所ステロイド作用」として分類された有害事象の発現頻度は、FF/VI 100/25 μg 群で 13%（8 例）、FF/VI 200/25 μg 群で 14%（18 例）と同様であり、「肺炎」の分類では、FF/VI 100/25 μg 群で 10%（6 例）、FF/VI 200/25 μg 群で 15%（19 例）であった（表 9）。

表 9　特に注目すべき有害事象－治療期間および後観察期間－（ITT）

Special Interest Term 基本語	FF/VI 100/25 群 (N = 60)	FF/VI 200/25 群 (N = 127)
局所ステロイド作用	8 (13)	18 (14)
発声障害	6 (10)	8 (6)
口腔カンジダ症	0	10 (8)
口腔咽頭痛	1 (2)	2 (2)
口腔真菌感染	1 (2)	0
肺炎	6 (10)	19 (15)
肺炎	4 (7)	15 (12)
大葉性肺炎	0	3 (2)
気管支肺炎	1 (2)	0
器質化肺炎	0	1 (<1)
細菌性肺炎	0	1 (<1)
肺結核	1 (2)	0
心血管系作用	9 (15)	13 (10)
高血圧	2 (3)	7 (6)
心室性期外収縮	1 (2)	2 (2)
心房細動	1 (2)	1 (<1)
血圧上昇	2 (3)	0
動悸	2 (3)	0
狭心症	0	1 (<1)
不整脈	0	1 (<1)
上室性期外収縮	0	1 (<1)
頻脈	0	1 (<1)
心室性頻脈	1 (2)	0
肺炎を除く下気道感染	6 (10)	11 (9)
気管支炎	5 (8)	9 (7)
肺真菌症	0	2 (2)
細菌性気管支炎	1 (2)	0
過敏症	1 (2)	11 (9)
そう痒症	0	3 (2)
蕁麻疹	0	3 (2)
全身性そう痒症	1 (2)	1 (<1)
薬疹	0	1 (<1)
眼瞼浮腫	0	1 (<1)
全身性浮腫	0	1 (<1)
発疹	0	1 (<1)
眼への作用	3 (5)	3 (2)
白内障	3 (5)	3 (2)
全身性ステロイド作用	2 (3)	4 (3)
尿中遊離コルチゾール減少	2 (3)	4 (3)
骨障害	1 (2)	2 (2)
足関節部骨折	0	1 (<1)
骨粗鬆症	0	1 (<1)
脊椎圧迫骨折	1 (2)	0
グルコースへの作用	2 (3)	1 (<1)
糖尿病	2 (3)	1 (<1)

n (%)
基本語：MedDRA/J Ver. 14.1
Source: HZC114156 CSR Table 7.22

肺炎

分類された「肺炎」は FF/VI 100/25 μg 群では 6 例のうち胸部 X 線検査を実施した 5 例すべてに浸潤が認められ、4 例が重篤な有害事象として報告された。FF/VI 200/25 μg 群では、19 例のうち胸部 X 線検査を実施した 18 例すべてに浸潤が認められ、9 例が重篤な有害事象としても報告された。

最初の「肺炎」の発現までの期間に特徴は認められなかった。

臨床検査

治療期間をとおして、検査値に明らかな変動がみられた臨床検査項目は両群ともになかった。

24 時間尿中コルチゾール排泄量

24 時間尿中コルチゾール排泄量は、投与 52 週目におけるベースラインからの変化量に特記すべき変化は両群ともにみられなかった（表 10）。

表 10　尿中コルチゾール排泄量（nmol/24 hr）－治療期間－（UC）

	FF/VI 100/25 群 (N = 25)	FF/VI 200/25 群 (N = 47)
投与 0 週目		
n	25	47
幾何平均値	80.7228	73.1196
CV (%)	53.333	61.552
中央値	81.6664	77.2520
最小値－最大値	29.521－193.682	22.900－247.758
投与 24 週目		
n	25	43
幾何平均値	85.7824	61.1707
CV (%)	91.557	61.464
中央値	80.0110	64.0088
最小値－最大値	25.659－742.171	18.485－177.128
ベースラインからの変化量の幾何平均値	1.0627	0.8160
CV (%)	76.135	55.926
中央値	0.2759	-16.5540
最小値－最大値	-59.043－688.646	-118.637－129.673
投与 52 週目／中止時		
n	24	41
幾何平均値	74.6026	66.2705
CV (%)	68.791	53.039
中央値	74.4930	60.1462
最小値－最大値	20.141－209.408	28.142－306.249
ベースラインからの変化量の幾何平均値	0.8862	0.8593
CV (%)	37.078	52.770
中央値	-11.1740	-11.5878
最小値－最大値	-62.905－77.252	-153.676－132.984

CV：変動係数
Source: HZC114156 CSR Table 7.33, Table 7.37

バイタルサイン

バイタルサインは、坐位血圧（収縮期・拡張期）・坐位脈拍数ともに、治療期間中に特記すべき変動はみられなかった。

12 誘導 ECG

12 誘導 ECG は、治療期間において両群ともスクーリング時とほとんど変化はみられず、臨床的に重要な異常がみられたのは、FF/VI 100/25 μg 群では投与 52 週目に 1 例、FF/VI 200/25 μg 群では投与 12 週目および投与 52 週目に各 1 例のみであった。

その他の評価項目

- 治療期間をとおし、両群とも FEV_1 および FVC の改善および維持がみられた。
- 治療期間をとおし、救済薬を 24 時間使用しなかった日数の割合の平均値は、両群とも 80%以上であった。
- COPD の症状スコア（息切れ、咳嗽および喀痰）のいずれも、両群とも治療期間をとおして減少がみられた。
- COPD の症状（息切れ、咳嗽および喀痰）が 24 時間無症状日数の割合は、変化がみられなかった FF/VI 100/25 μg 群の喀痰を除き、両群とも治療期間をとおして増加がみられた。
- 救済薬を必要とした平均夜間覚醒回数は、治療期間終了 52 週時では両群とも 0 回となった。
- COPD の増悪の重症度はほとんどが軽度もしくは中等度で、重度の増悪は FF/VI 100/25 μg 群で 3%、FF/VI 200/25 μg 群で 2%であり、増悪の平均日数（±SD）は、それぞれ 11.9 日（±9.20）、19.3 日（±17.92）で、両群ともすべての被験者が回復した。

結論：

治療期間をとおし、FF/VI 100/25 μg 群および FF/VI 200/25 μg 群にみられた有害事象および治験薬と関連がある有害事象の発現頻度は同様であった。なお、FF/VI 200/25 μg 群では口腔カンジダ症、肺炎が多くみられたが、両群において有害事象のプロファイルに大きな違いはみられなかった。

本剤の投与により、吸入ステロイド薬（ICS）／長時間作用性 β_2 刺激薬（LABA）配合剤の薬理学的活性に基づく新たな有害事象はみられなかった。

治療期間をとおし、投与の継続による有害事象の増加はみられなかった。

重篤な有害事象の発現頻度は、FF/VI 100/25 μg 群で 17%、FF/VI 200/25 μg 群で 18%と同様であった。FF/VI 200/25 μg 群に死亡が 1 例みられたが、投与中止後に発現した事象によるもので、治験責任医師は、治験薬との関連はないと判断した。

肺機能および臨床症状の改善がみられ、また維持された。

以上の安全性の検討により、日本人の COPD 患者に FF/VI 100/25 μg および FF/VI 200/25 μg を 1 日 1 回、52 週間投与した際の忍容性が確認された。

報告書の日付：

[redacted]年[redacted]月

HZC114156 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	HZC114156
被験者番号	000095
投与群	FF/VI 200/25 群
安全性データベース管理番号（海外／国内）	B0685207A/A201013688
重篤な有害事象	慢性閉塞性肺疾患、肺炎

74 歳日本人男性は COPD 治療のため、本治験に参加した。関連する既往・合併症は鼻咽頭炎であった。

2010 年 9 月 24 日から治験薬投与を開始した。2010 年 11 月 10 日（治験薬投与開始 47 日後）に、被験者は中等度の COPD 増悪を発現した。2010 年 11 月 11 日に、被験者は感冒症状のために受診し、2010 年 11 月 16 日に症状が悪化して再受診し、COPD 増悪と診断された。治験担当医師は COPD 増悪は中等度であり、入院の必要はないと判断したが、被験者の強い希望により入院した。スルバクタムナトリウム・アンピシリンナトリウム、硫酸サルブタモール、チロキサポールメロペネム水和物、アジスロマイシン水和物で治療した。治験薬の投与は継続した。

2010 年 12 月 8 日（治験薬投与開始 75 日後）に、被験者は重度の肺炎を発現し、入院した。2010 年 11 月 16 日に実施した胸部 CT では直近の検査結果と比べて大きな変化はなかったが、2010 年 12 月 8 日には、左肺の上葉、下葉、小舌に肺炎を示す陰影がみられた。C-反応性蛋白増加（11.89 mg/dL）、胸部 X 線および CT の結果、肺炎と診断された。硫酸サルブタモール、チロキサポールメロペネム水和物、スルファメトキサゾール・トリメトプリム、プレドニゾロン、フルコナゾールおよび日赤ポリグロビンで治療した。被験者は治験薬を中止し、治験から脱落した。

2010 年 12 月 28 日に COPD 増悪は回復した。胸部 CT ではこれまで認められていた肺炎の陰影は減少したが、依然として残存していた。C-反応性蛋白は 0.33 mg/dL であった。
2010 年 12 月 30 日に被験者は退院した。2011 年 1 月 6 日に実施した胸部 X 線の結果、肺炎は軽快していたが、依然として持続していた。2011 年 2 月 4 日に実施した胸部 X 線では陰影はさらに薄くなり、2011 年 2 月 18 日には陰影はかなり薄くなった。

2011 年 3 月 18 日、被験者は臨床状態から肺炎は回復したと判断された。

治験担当医師は、COPD 増悪および肺炎が治験薬によって引き起こされたと考えられる合理的可能性はあると判断した。

治験依頼者の見解：

COPD 増悪および肺炎は原疾患（慢性閉塞性肺疾患）に起因するものと考える。したがって、COPD 増悪および肺炎と本剤との関連性は「関連なし」に分類されると考える。

治験実施計画書番号	HZC114156
被験者番号	000168
投与群	FF/VI 200/25 群
安全性データベース管理番号（海外／国内）	B0749560A/A201112817
重篤な有害事象	肺真菌症

76 歳日本人女性は COPD 治療のため、本治験に参加した。喫煙歴があった。

2010 年 10 月 5 日から治験薬投与を開始した。2011 年 7 月 12 日（治験薬投与開始 280 日後）に、被験者は軽度の肺真菌症が発現した。胸部X線検査で肺小結節が確認された。2011 年 7 月 28 日に胸部 CT を実施し、肺真菌症もしくは肺癌が示唆された。2011 年 8 月 11 日に再度胸部 CT を実施し、肺真菌症もしくは肺癌が示唆された。2011 年 8 月 19 日に PET-CT を実施し、肺真菌症もしくは肺癌を見分けることができなかった。2011 年 9 月 1 日に胸部 CT を実施し、肺小結節の増大がみられた。

2011 年 9 月 6 日に治験薬投与を中止し、治験から脱落した。その時点で事象は未回復であった。治験担当医師は、肺真菌症が治験薬によって引き起こされたと考えられる合理的可能性はあると判断した。

また、治験担当医師は以下のとおりコメントした；

「胸部 X 線、CT および PET-CT 検査結果においては、肺真菌症および肺癌を見分けることができなかった。2011 年 9 月 1 日の胸部 CT の結果において、肺小結節の増大がみられたため治験を中止した。また、β-D-グルカン上昇がみられたため、肺真菌症を疑い、入院の必要性を検討した。2011 年 9 月 20 日に治療のために入院した。コルチコステロイドは感染に対する感受性を増加させるため、肺真菌症が治験薬によって引き起こされたと考えられる合理的可能性はあると判断した。作用機序の観点から、肺癌が治験薬に起因するとは考えられなかった。したがって、関連性はないと考える。」

2011 年 9 月 21 日の胸部 CT の結果は 2011 年 9 月 1 日の結果から変化はなかった。2011 年 9 月 30 日の胸部 CT の結果は 2011 年 9 月 21 日の結果から変化はなかった。

2011 年 9 月 22 日から 2011 年 9 月 29 日まで肺真菌症疑いのため、ボリコナゾール 168 mg を 1 日 2 回、静脈内投与した。ボリコナゾール投与後に CRP 上昇が発現したため、ボリコナゾールの投与を中止した。2011 年 10 月 4 日にアムホテリシン B 75 mg を静脈内投与したが、直後に呼吸困難が発現し、中止した。2011 年 10 月 7 日にイトラコナゾール（150 mg、点滴）を開始した。2011 年 10 月 9 日にイトラコナゾールを 75 mg に減量した。2011 年 10 月 11 日に CRP 上昇および発熱（37.7℃）が発現したため、イトラコナゾールの中止を決定した。

2011 年 10 月 11 日の胸部 CT の結果は 2011 年 9 月 30 日の結果から変化はなかった。

2011 年 10 月 12 日にイトラコナゾールを中止した。2011 年 10 月 24 日に抗真菌薬は副作用のリスクがあるため、治療は中止し、被験者は退院させて観察することにした。2011 年 10 月 25 日に被験者は退院した。抗真菌薬投与後に β-D-グルカンが減少傾向を示し、肺小結節はわずかに軽快しつつあることから、肺真菌症と確定診断した。2011 年 11 月 1 日の受診時、被験者の状態に変化はなかった。CRP および β-D-グルカンは安定した。症状はみられ

ず、日常生活に支障はない。したがって、状態が安定していると考え、治験実施計画書に従って被験者としての追跡調査を終了する。今後は通常診療としてケアを続ける。

関連する臨床検査値

検査項目名	単位	基準値	2011/8/2	9/6	9/21	9/26	9/28	9/29	9/30	10/3
C-反応性蛋白	mg/dL	0.0-0.3	1.01	0.1	0.09	0.64	2.42	2.76	5.18	1.66
検査項目名	単位	基準値	10/5	10/11	10/13	10/17	10/19	10/25	11/1	
C-反応性蛋白	mg/dL	0.0-0.3	0.8	7.43	6.36	1.77	0.99	0.29	0.21	

治験依頼者の見解：

肺真菌症との関連性を示す根拠が不十分であり、また、これまでに実施した臨床試験結果からも肺真菌症と本剤との関連を示す結果は得られていない。したがって、肺真菌症と本剤との関連性は「関連なし」に分類されると考える。

治験実施計画書番号	HZC114156
被験者番号	000492
投与群	FF/VI 100/25 群
安全性データベース管理番号（海外／国内）	B0737797A/A201110125
重篤な有害事象	気管支肺炎

70 歳日本人男性は COPD 治療のため、本治験に参加した。

2010 年 11 月 30 日から治験薬投与を開始した。2011 年 8 月 1 日（治験薬投与開始 244 日後）に、被験者は重度の気管支肺炎を発現した。被験者は息切れ、喀痰、咳嗽、食欲欠如を呈した。息切れが継続するため、被験者は 2011 年 8 月 4 日に受診した。胸部 X 線の結果、右肺上葉に浸潤がみられた。2011 年 8 月 4 日に実施した臨床検査では、血中 BUN38.4 mg/dL（基準値 6.0-20.0）、C-反応性蛋白>7.0 mg/dL（基準値<0.3）、乳酸脱水素酵素 300 U/L（基準値 115.0-245.0）および白血球数 7000/μL（基準値 3900.0-9800.0）であった。2011 年 8 月 4 日に測定した酸素飽和度は 80-85%（基準値 96.0-99.0）であった。その後、被験者は救急車で他院に搬送され、肺炎と診断されて入院した。その後、気管支肺炎と診断された。治験薬の投与は継続した。

2011 年 8 月 4 日に実施した喀痰培養では肺炎球菌陽性を示した。2011 年 8 月 5 日に実施した尿検査では肺炎球菌抗原陽性を示した。2011 年 8 月 16 日に実施した胸部 X 線で影はみられなかった。

治験担当医師が 2011 年 8 月 17 日に他院から得た情報によると、抗生物質の投与は終了し、C-反応性蛋白は減少した（0.2 mg/dL）。したがって、気管支肺炎は軽快したと判断した。

被験者は回復し、2011 年 8 月 19 日に退院した。

治験担当医師は、気管支肺炎が治験薬によって引き起こされた合理的な可能性はあったと考える。吸入ステロイドは肺炎を含む感染症のリスクを増加させる可能性があるため、治験薬との関連性を否定することはできないと判断した。

治験依頼者の見解：

気管支肺炎は原疾患（慢性閉塞性肺疾患）に起因するものと考える。したがって、気管支肺炎と本剤との関連性は「関連なし」に分類されると考える。

表HZC114156-1 すべての有害事象および治験薬と関連がある有害事象（治療期間）（ITT）

	すべての有害事象		関連がある有害事象	
System Organ Class Preferred Term	FF/VI 100/25群 (N=60)	FF/VI 200/25群 (N=127)	FF/VI 100/25群 (N=60)	FF/VI 200/25群 (N=127)
有害事象発現例数	54 (90%)	115 (91%)	12 (20%)	30 (24%)
感染症および寄生虫症	32 (53%)	94 (74%)	5 (8%)	17 (13%)
鼻咽頭炎	18 (30%)	54 (43%)	0	2 (2%)
肺炎	4 (7%)	15 (12%)	0	5 (4%)
気管支炎	5 (8%)	9 (7%)	0	0
咽頭炎	4 (7%)	7 (6%)	1 (2%)	0
口腔カンジダ症	0	10 (8%)	0	10 (8%)
上気道感染	1 (2%)	5 (4%)	0	0
インフルエンザ	2 (3%)	1 (<1%)	0	0
大葉性肺炎	0	3 (2%)	0	1 (<1%)
口腔ヘルペス	0	3 (2%)	0	0
蜂巣炎	0	2 (2%)	0	0
胃腸炎	0	2 (2%)	0	0
肺真菌症	0	2 (2%)	0	1 (<1%)
急性扁桃炎	0	1 (<1%)	0	0
菌血症	0	1 (<1%)	0	0
細菌感染	0	1 (<1%)	0	0
細菌性気管支炎	1 (2%)	0	0	0
気管支肺炎	1 (2%)	0	1 (2%)	0
慢性副鼻腔炎	0	1 (<1%)	0	0
膀胱炎	0	1 (<1%)	0	0

n (%)
事象名: MedDRA/J Ver.14.1
評価期間：治療期間
Source: HZC114156 CSR Table 7.01, 7.03
Population: Intent-to-Treat

[redacted]

表HZC114156-1 すべての有害事象および治験薬と関連がある有害事象（治療期間）（ITT）

	すべての有害事象		関連がある有害事象	
System Organ Class Preferred Term	FF/VI 100/25群 (N=60)	FF/VI 200/25群 (N=127)	FF/VI 100/25群 (N=60)	FF/VI 200/25群 (N=127)
憩室炎	0	1 (<1%)	0	0
せつ	0	1 (<1%)	0	0
単純ヘルペス	0	1 (<1%)	0	0
耳帯状疱疹	0	1 (<1%)	0	0
感染性皮膚嚢腫	0	1 (<1%)	0	0
喉頭炎	0	1 (<1%)	0	0
マイコバクテリア感染	0	1 (<1%)	0	1 (<1%)
食道カンジダ症	1 (2%)	0	1 (2%)	0
口腔真菌感染	1 (2%)	0	1 (2%)	0
口腔感染	0	1 (<1%)	0	1 (<1%)
骨髄炎	0	1 (<1%)	0	0
外耳炎	0	1 (<1%)	0	0
細菌性肺炎	0	1 (<1%)	0	0
シュードモナス感染	0	1 (<1%)	0	0
肺結核	1 (2%)	0	1 (2%)	0
皮下組織膿瘍	0	1 (<1%)	0	0
白癬感染	0	1 (<1%)	0	0
扁桃炎	1 (2%)	0	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	22 (37%)	39 (31%)	6 (10%)	10 (8%)
上気道の炎症	8 (13%)	12 (9%)	0	0
発声障害	6 (10%)	8 (6%)	6 (10%)	8 (6%)

n (%)
事象名: MedDRA/J Ver.14.1
評価期間：治療期間
Source: HZC114156 CSR Table 7.01, 7.03
Population: Intent-to-Treat

[redacted]

表HZC114156-1 すべての有害事象および治験薬と関連がある有害事象（治療期間）（ITT）

	すべての有害事象		関連がある有害事象	
System Organ Class Preferred Term	FF/VI 100/25群 (N=60)	FF/VI 200/25群 (N=127)	FF/VI 100/25群 (N=60)	FF/VI 200/25群 (N=127)
喀痰増加	2 (3%)	5 (4%)	0	0
鼻出血	2 (3%)	4 (3%)	0	1 (<1%)
慢性閉塞性肺疾患	2 (3%)	3 (2%)	0	1 (<1%)
口腔咽頭不快感	0	4 (3%)	0	0
口腔咽頭痛	1 (2%)	2 (2%)	0	0
アレルギー性鼻炎	0	3 (2%)	0	0
咳嗽	1 (2%)	1 (<1%)	0	0
鼻漏	0	2 (2%)	0	0
慢性気管支炎	1 (2%)	0	0	0
労作性呼吸困難	0	1 (<1%)	0	0
間質性肺疾患	0	1 (<1%)	0	0
肺嚢胞	1 (2%)	0	0	0
咽頭病変	0	1 (<1%)	0	1 (<1%)
気胸	0	1 (<1%)	0	0
湿性咳嗽	0	1 (<1%)	0	0
肺高血圧症	1 (2%)	0	0	0
血管運動性鼻炎	1 (2%)	0	0	0
喘鳴	0	1 (<1%)	0	0
胃腸障害	14 (23%)	34 (27%)	0	1 (<1%)
便秘	3 (5%)	4 (3%)	0	0
胃食道逆流性疾患	1 (2%)	6 (5%)	0	0

n (%)
事象名: MedDRA/J Ver.14.1
評価期間：治療期間
Source: HZC114156 CSR Table 7.01, 7.03
Population: Intent-to-Treat

[redacted]

表HZC114156-1 すべての有害事象および治験薬と関連がある有害事象（治療期間）（ITT）

	すべての有害事象		関連がある有害事象	
System Organ Class Preferred Term	FF/VI 100/25群 (N=60)	FF/VI 200/25群 (N=127)	FF/VI 100/25群 (N=60)	FF/VI 200/25群 (N=127)
上腹部痛	0	4 (3%)	0	0
結腸ポリープ	1 (2%)	3 (2%)	0	0
胃炎	2 (3%)	2 (2%)	0	0
齲歯	0	3 (2%)	0	0
消化不良	2 (3%)	1 (<1%)	0	0
歯周炎	0	3 (2%)	0	0
口内炎	1 (2%)	2 (2%)	0	0
下痢	1 (2%)	1 (<1%)	0	0
痔核	1 (2%)	1 (<1%)	0	0
口の感覚鈍麻	1 (2%)	1 (<1%)	0	1 (<1%)
歯痛	1 (2%)	1 (<1%)	0	0
裂肛	1 (2%)	0	0	0
口唇炎	0	1 (<1%)	0	0
潰瘍性大腸炎	0	1 (<1%)	0	0
小腸炎	1 (2%)	0	0	0
糞塊	0	1 (<1%)	0	0
胃ポリープ	0	1 (<1%)	0	0
萎縮性胃炎	0	1 (<1%)	0	0
びらん性胃炎	0	1 (<1%)	0	0
胃腸障害	0	1 (<1%)	0	0
歯肉炎	1 (2%)	0	0	0

n (%)
事象名: MedDRA/J Ver.14.1
評価期間：治療期間
Source: HZC114156 CSR Table 7.01, 7.03
Population: Intent-to-Treat

[redacted]

表HZC114156-1 すべての有害事象および治験薬と関連がある有害事象（治療期間）（ITT）

	すべての有害事象		関連がある有害事象	
System Organ Class Preferred Term	FF/VI 100/25群 (N=60)	FF/VI 200/25群 (N=127)	FF/VI 100/25群 (N=60)	FF/VI 200/25群 (N=127)
舌痛	0	1 (<1%)	0	0
鼠径ヘルニア	1 (2%)	0	0	0
食道潰瘍	0	1 (<1%)	0	0
口の錯感覚	0	1 (<1%)	0	0
歯周病	0	1 (<1%)	0	0
筋骨格系および結合組織障害	13 (22%)	27 (21%)	0	0
背部痛	4 (7%)	13 (10%)	0	0
筋骨格硬直	1 (2%)	3 (2%)	0	0
四肢痛	1 (2%)	3 (2%)	0	0
変形性脊椎症	2 (3%)	1 (<1%)	0	0
腰部脊柱管狭窄症	1 (2%)	1 (<1%)	0	0
筋痙縮	1 (2%)	1 (<1%)	0	0
変形性関節症	1 (2%)	1 (<1%)	0	0
関節周囲炎	1 (2%)	1 (<1%)	0	0
関節痛	0	1 (<1%)	0	0
関節炎	0	1 (<1%)	0	0
滑液包炎	1 (2%)	0	0	0
筋骨格痛	0	1 (<1%)	0	0
筋肉痛	0	1 (<1%)	0	0
骨粗鬆症	0	1 (<1%)	0	0
肩回旋筋腱板症候群	0	1 (<1%)	0	0

n (%)
事象名: MedDRA/J Ver.14.1
評価期間：治療期間
Source: HZC114156 CSR Table 7.01, 7.03
Population: Intent-to-Treat

表HZC114156-1 すべての有害事象および治験薬と関連がある有害事象（治療期間）（ITT）

	すべての有害事象		関連がある有害事象	
System Organ Class Preferred Term	FF/VI 100/25群 (N=60)	FF/VI 200/25群 (N=127)	FF/VI 100/25群 (N=60)	FF/VI 200/25群 (N=127)
脊柱管狭窄症	1 (2%)	0	0	0
腱痛	1 (2%)	0	0	0
腱鞘炎	0	1 (<1%)	0	0
弾発指	0	1 (<1%)	0	0
皮膚および皮下組織障害	8 (13%)	19 (15%)	0	0
湿疹	4 (7%)	6 (5%)	0	0
そう痒症	0	3 (2%)	0	0
蕁麻疹	0	3 (2%)	0	0
皮脂欠乏性湿疹	2 (3%)	0	0	0
全身性そう痒症	1 (2%)	1 (<1%)	0	0
ざ瘡	0	1 (<1%)	0	0
皮膚嚢腫	0	1 (<1%)	0	0
接触性皮膚炎	0	1 (<1%)	0	0
皮膚乾燥	0	1 (<1%)	0	0
皮下出血	1 (2%)	0	0	0
紅色汗疹	1 (2%)	0	0	0
過角化	1 (2%)	0	0	0
爪甲離床症	1 (2%)	0	0	0
発疹	0	1 (<1%)	0	0
脂漏性皮膚炎	0	1 (<1%)	0	0
老人性そう痒症	0	1 (<1%)	0	0

n (%)
事象名: MedDRA/J Ver.14.1
評価期間：治療期間
Source: HZC114156 CSR Table 7.01, 7.03
Population: Intent-to-Treat

[redacted]

表HZC114156-1 すべての有害事象および治験薬と関連がある有害事象（治療期間）（ITT）

	すべての有害事象		関連がある有害事象	
System Organ Class Preferred Term	FF/VI 100/25群 (N=60)	FF/VI 200/25群 (N=127)	FF/VI 100/25群 (N=60)	FF/VI 200/25群 (N=127)
乾皮症	1 (2%)	0	0	0
臨床検査	9 (15%)	10 (8%)	2 (3%)	5 (4%)
尿中遊離コルチゾール減少	2 (3%)	4 (3%)	2 (3%)	3 (2%)
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	2 (3%)	1 (<1%)	0	1 (<1%)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	0	2 (2%)	0	0
血圧上昇	2 (3%)	0	0	0
血中尿酸増加	0	2 (2%)	0	1 (<1%)
血中アルカリホスファターゼ増加	1 (2%)	0	0	0
尿中血陽性	0	1 (<1%)	0	0
尿中遊離コルチゾール増加	1 (2%)	0	0	0
尿中クレアチニン減少	1 (2%)	0	1 (2%)	0
尿中ブドウ糖陽性	1 (2%)	0	0	0
体重減少	1 (2%)	0	0	0
傷害、中毒および処置合併症	5 (8%)	12 (9%)	0	0
節足動物咬傷	2 (3%)	0	0	0
節足動物刺傷	0	2 (2%)	0	0
挫傷	1 (2%)	1 (<1%)	0	0
動物咬傷	1 (2%)	0	0	0
足関節部骨折	0	1 (<1%)	0	0
咬刺傷	0	1 (<1%)	0	0
凍瘡	0	1 (<1%)	0	0

n (%)
事象名: MedDRA/J Ver.14.1
評価期間：治療期間
Source: HZC114156 CSR Table 7.01, 7.03
Population: Intent-to-Treat

[redacted]

表HZC114156-1 すべての有害事象および治験薬と関連がある有害事象（治療期間）（ITT）

	すべての有害事象		関連がある有害事象	
System Organ Class Preferred Term	FF/VI 100/25群 (N=60)	FF/VI 200/25群 (N=127)	FF/VI 100/25群 (N=60)	FF/VI 200/25群 (N=127)
熱中症	0	1 (<1%)	0	0
関節脱臼	0	1 (<1%)	0	0
靭帯捻挫	0	1 (<1%)	0	0
筋損傷	1 (2%)	0	0	0
脊椎圧迫骨折	1 (2%)	0	0	0
歯牙破折	0	1 (<1%)	0	0
外傷性血腫	0	1 (<1%)	0	0
創傷	0	1 (<1%)	0	0
神経系障害	5 (8%)	12 (9%)	0	0
感覚鈍麻	1 (2%)	1 (<1%)	0	0
肋間神経痛	0	2 (2%)	0	0
末梢性ニューロパチー	2 (3%)	0	0	0
自律神経失調	1 (2%)	0	0	0
認知症	0	1 (<1%)	0	0
浮動性めまい	1 (2%)	0	0	0
頭痛	0	1 (<1%)	0	0
味覚過敏	1 (2%)	0	0	0
ラクナ梗塞	0	1 (<1%)	0	0
視神経炎	0	1 (<1%)	0	0
頚髄神経根炎	0	1 (<1%)	0	0
下肢静止不能症候群	0	1 (<1%)	0	0

n (%)
事象名: MedDRA/J Ver.14.1
評価期間：治療期間
Source: HZC114156 CSR Table 7.01, 7.03
Population: Intent-to-Treat

[redacted]

表HZC114156-1 すべての有害事象および治験薬と関連がある有害事象（治療期間）（ITT）

	すべての有害事象		関連がある有害事象	
System Organ Class Preferred Term	FF/VI 100/25群 (N=60)	FF/VI 200/25群 (N=127)	FF/VI 100/25群 (N=60)	FF/VI 200/25群 (N=127)
緊張性頭痛	0	1 (<1%)	0	0
三叉神経痛	0	1 (<1%)	0	0
声帯不全麻痺	0	1 (<1%)	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態	4 (7%)	12 (9%)	0	2 (2%)
発熱	1 (2%)	4 (3%)	0	0
疲労	0	2 (2%)	0	0
非心臓性胸痛	0	2 (2%)	0	0
悪寒	1 (2%)	0	0	0
廃用症候群	0	1 (<1%)	0	0
歩行障害	0	1 (<1%)	0	1 (<1%)
全身性浮腫	0	1 (<1%)	0	0
インフルエンザ様疾患	0	1 (<1%)	0	0
局所腫脹	1 (2%)	0	0	0
倦怠感	0	1 (<1%)	0	0
医療機器合併症	1 (2%)	0	0	0
小結節	0	1 (<1%)	0	0
口渇	0	1 (<1%)	0	1 (<1%)
心臓障害	6 (10%)	8 (6%)	1 (2%)	1 (<1%)
心室性期外収縮	1 (2%)	2 (2%)	0	0
心房細動	1 (2%)	1 (<1%)	1 (2%)	1 (<1%)
動悸	2 (3%)	0	0	0

n (%)
事象名: MedDRA/J Ver.14.1
評価期間：治療期間
Source: HZC114156 CSR Table 7.01, 7.03
Population: Intent-to-Treat

[redacted]

表HZC114156-1 すべての有害事象および治験薬と関連がある有害事象（治療期間）（ITT）

	すべての有害事象		関連がある有害事象	
System Organ Class Preferred Term	FF/VI 100/25群 (N=60)	FF/VI 200/25群 (N=127)	FF/VI 100/25群 (N=60)	FF/VI 200/25群 (N=127)
狭心症	0	1 (<1%)	0	0
不整脈	0	1 (<1%)	0	0
左脚ブロック	0	1 (<1%)	0	0
心臓弁膜疾患	1 (2%)	0	0	0
上室性期外収縮	0	1 (<1%)	0	0
頻脈	0	1 (<1%)	0	0
心室性頻脈	1 (2%)	0	0	0
眼障害	4 (7%)	10 (8%)	0	0
白内障	2 (3%)	3 (2%)	0	0
結膜炎	0	3 (2%)	0	0
角膜炎	0	2 (2%)	0	0
加齢黄斑変性	1 (2%)	0	0	0
眼精疲労	0	1 (<1%)	0	0
結膜出血	0	1 (<1%)	0	0
アレルギー性結膜炎	0	1 (<1%)	0	0
後天性涙道狭窄	0	1 (<1%)	0	0
複視	1 (2%)	0	0	0
眼乾燥	0	1 (<1%)	0	0
眼瞼浮腫	0	1 (<1%)	0	0
眼部不快感	0	1 (<1%)	0	0
代謝および栄養障害	4 (7%)	8 (6%)	0	0

n (%)
事象名: MedDRA/J Ver.14.1
評価期間：治療期間
Source: HZC114156 CSR Table 7.01, 7.03
Population: Intent-to-Treat

[redacted]

表HZC114156-1 すべての有害事象および治験薬と関連がある有害事象（治療期間）（ITT）

	すべての有害事象		関連がある有害事象	
System Organ Class Preferred Term	FF/VI 100/25群 (N=60)	FF/VI 200/25群 (N=127)	FF/VI 100/25群 (N=60)	FF/VI 200/25群 (N=127)
糖尿病	2 (3%)	1 (<1%)	0	0
食欲減退	1 (2%)	1 (<1%)	0	0
脱水	0	2 (2%)	0	0
痛風	0	2 (2%)	0	0
高尿酸血症	1 (2%)	1 (<1%)	0	0
脂質異常症	0	1 (<1%)	0	0
血管障害	3 (5%)	7 (6%)	0	0
高血圧	2 (3%)	6 (5%)	0	0
大動脈瘤	1 (2%)	0	0	0
コントロール不良の血圧	0	1 (<1%)	0	0
耳および迷路障害	4 (7%)	5 (4%)	0	0
回転性めまい	2 (3%)	3 (2%)	0	0
突発難聴	0	2 (2%)	0	0
感音性難聴	1 (2%)	0	0	0
耳鳴	1 (2%)	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）	3 (5%)	6 (5%)	0	0
胃癌	0	2 (2%)	0	0
肺の悪性新生物	1 (2%)	1 (<1%)	0	0
骨の悪性新生物	0	1 (<1%)	0	0
結腸癌	1 (2%)	0	0	0
転移性肝癌	0	1 (<1%)	0	0

n (%)
事象名: MedDRA/J Ver.14.1
評価期間：治療期間
Source: HZC114156 CSR Table 7.01, 7.03
Population: Intent-to-Treat

[redacted]

表HZC114156-1 すべての有害事象および治験薬と関連がある有害事象（治療期間）（ITT）

	すべての有害事象		関連がある有害事象	
System Organ Class Preferred Term	FF/VI 100/25群 (N=60)	FF/VI 200/25群 (N=127)	FF/VI 100/25群 (N=60)	FF/VI 200/25群 (N=127)
肺新生物	0	1 (<1%)	0	0
リンパ腫	1 (2%)	0	0	0
新生物	0	1 (<1%)	0	0
前立腺癌	0	1 (<1%)	0	0
皮膚乳頭腫	1 (2%)	0	0	0
精神障害	3 (5%)	3 (2%)	0	0
不眠症	1 (2%)	2 (2%)	0	0
不安障害	0	1 (<1%)	0	0
うつ病	1 (2%)	0	0	0
睡眠障害	1 (2%)	0	0	0
腎および尿路障害	1 (2%)	4 (3%)	0	0
頻尿	0	2 (2%)	0	0
排尿困難	0	1 (<1%)	0	0
緊張性膀胱	1 (2%)	0	0	0
腎結石症	0	1 (<1%)	0	0
肝胆道系障害	1 (2%)	3 (2%)	0	0
肝機能異常	0	2 (2%)	0	0
アルコール性肝疾患	1 (2%)	0	0	0
胆嚢炎	0	1 (<1%)	0	0
生殖系および乳房障害	1 (2%)	2 (2%)	0	0
良性前立腺肥大症	1 (2%)	0	0	0

n (%)
事象名: MedDRA/J Ver.14.1
評価期間：治療期間
Source: HZC114156 CSR Table 7.01, 7.03
Population: Intent-to-Treat

表HZC114156-1 すべての有害事象および治験薬と関連がある有害事象（治療期間）（ITT）

	すべての有害事象		関連がある有害事象	
System Organ Class Preferred Term	FF/VI 100/25群 (N=60)	FF/VI 200/25群 (N=127)	FF/VI 100/25群 (N=60)	FF/VI 200/25群 (N=127)
勃起不全	0	1 (<1%)	0	0
女性化乳房	0	1 (<1%)	0	0
免疫系障害	0	2 (2%)	0	0
季節性アレルギー	0	2 (2%)	0	0
血液およびリンパ系障害	0	1 (<1%)	0	0
貧血	0	1 (<1%)	0	0
内分泌障害	0	1 (<1%)	0	0
甲状腺機能低下症	0	1 (<1%)	0	0

n (%)
事象名: MedDRA/J Ver.14.1
評価期間：治療期間
Source: HZC114156 CSR Table 7.01, 7.03
Population: Intent-to-Treat