2.7.6. 個々の試験のまとめ

表 2.7.6-1　FF/UMEC/VI の臨床試験一覧

試験番号 （報告書番号）	試験の目的	試験デザイン	健康被験者又は患者の診断	投与法の詳細 （治験薬/用量 [µg]/剤形/投与経路/期間）	各群の組入れ例数/完了例数	試験の報告状況 （報告書の種類）
臨床薬物動態（PK）試験						
200587 （2013N178855_02）	FF/UMEC/VI、FF/VI 及び UMEC/VI との PK の比較	R、OL、4 期 XO、SD	健康被験者	FF/UMEC/VI 400/500/100 FF/UMEC/VI 400/250/100 FF/VI 400/100 UMEC/VI 250/100 単回投与	44/43	完了 （CPSR）
CTT116415 （2013N166039_01）	FF/UMEC/VI、FF/VI、UMEC/VI 及び FF/UMEC との PK、PD、安全性及び忍容性の比較	R、DB、4 期 XO、SD	健康被験者	FF/UMEC/VI 400/500/100 FF/VI 400/100 UMEC/VI 500/100 FF/UMEC 400/500 単回投与	44/41	完了 （CPSR）

試験番号 （報告書番号）	試験の目的	試験デザイン	健康被験者又は患者の診断	投与法の詳細 （治験薬/用量[μg]/剤形/投与経路 [1]/期間）	各群の組入れ例数 [2]/完了例数 [3]	試験の進行状況（報告書の種類）
有効性及び安全性試験						
CTT116855 （2017N330297_00）	有効性 安全性	R、DB、PG	COPD 患者	FF/UMEC/VI 100/62.5/25 μg OD FF/VI 100/25 μg OD UMEC/VI 62.5/25 μg OD 52 週間	4151/3393 4134/3094 2070/1504	完了 （総括報告書）
200812 （2017N321592_00）	有効性 安全性	R、DB、PG	COPD 患者	FF/UMEC/VI 100/62.5/25 μg + プラセボ OD FF/VI 100/25 μg + UMEC 62.5 μg OD 24 週間	527/497 528/496	完了 （総括報告書）

試験番号 （報告書番号）	試験の目的	試験デザイン	健康被験者又は患者の診断	投与法の詳細 （治験薬/用量[μg]/剤形/投与経路 [1]/期間）	各群の組入れ例数 [2]/完了例数 [3]	試験の進行状況（報告書の種類）
CTT116853 （2015N261950_01）	有効性 安全性	R、DB、DD、PG	COPD 患者	FF/UMEC/VI 100/62.5/25 μg OD + プラセボ BID BUD/FOR 400/12 μg BID + プラセボ OD 24 週間、一部の被験者を対象に 52 週間まで継続投与	911/840 899/782	完了 （総括報告書）
200109 （2014N198293_00）	有効性 安全性	R、DB、PC、PG	COPD 患者	UMEC 125 μg + FF/VI 100/25 μg OD UMEC 62.5 μg + FF/VI 100/25 μg OD プラセボ + FF/VI 100/25 μg OD 12 週間	207/189 206/195 206/191	完了 （総括報告書）
200110 （2014N198327_01）	有効性 安全性	R、DB、PC、PG	COPD 患者	UMEC 125 μg + FF/VI 100/25 μg OD UMEC 62.5 μg + FF/VI 100/25 μg OD プラセボ + FF/VI 100/25 μg OD 12 週間	207/200 206/195 206/180	完了 （総括報告書）

1 治験薬は全て経口吸入投与した。
2. Intent-to-Treat 集団の被験者数
3. 治験薬の投与を完了した被験者数。CTT116853 試験では、24 週間又は 52 週間の投与を完了した被験者を含む。
BID = 1 日 2 回、BUD = ブデソニド、COPD = 慢性閉塞性肺疾患、CPSR = 臨床薬理試験報告書、DB = 二重盲検、DD= ダブルダミー
FF= フルチカゾンフランカルボン酸エステル、FOR = ホルモテロール、OD = 1 日 1 回、OL= 非盲検、PC = プラセボ対照、PD = 薬力学、PG = 並行群間、PK = 薬物動態、R = ランダム化、SD = 単回投与、UMEC = ウメクリジニウム臭化物
VI = ビランテロールトリフェニル酢酸塩、XO = クロスオーバー

200587試験

200587 試験

1. 治験の標題

An open label, randomised, four-period crossover, single dose study in healthy volunteers to evaluate the pharmacokinetics of FF/UMEC/VI combination administered at dose levels 100/62.5/25 mcg and 100/125/25 mcg and in comparison with FF/VI (100/25 mcg) and UMEC/VI (62.5/25 mcg)

2. 報告書番号

2013N178855_02

3. 治験責任医師

[redacted]

4. 実施医療機関

[redacted], United States [redacted]

5. 公表文献

総括報告書の作成時点においてなし

6. 治験期間

2013 年 7 月 15 日～2013 年 9 月 26 日

7. 開発のフェーズ

第 I 相

8. 目的

主要目的

- 2 つの異なる用量のウメクリジニウム臭化物を含有するフルチカゾンフランカルボン酸エステル/ウメクリジニウム臭化物/ビランテロールトリフェニル酢酸塩（FF/UMEC/VI）を単回吸入投与（4 吸入）したときの、FF、UMEC 及び VI の全身曝露量を評価する。
- FF/UMEC/VI 100/62.5/25 μg を単回吸入投与（4 吸入）したときの、FF、UMEC 及び VI の全身曝露量を FF/VI 100/25 μg 及び UMEC/VI 62.5/25 μg 投与時の曝露量と比較し、評価する。

副次目的

- ドライパウダー吸入器を用いて単回投与したときの FF、UMEC 及び VI の薬物動態（PK）を評価する。

9. 治験方法

本試験は、健康被験者男女を対象とする非盲検、ランダム化、単回投与、4 期 4 順序のクロスオーバー試験であった。被験者は、初回投与前 30 日以内にスクリーニングのために来院した。適格性が確認された被験者には、4 期クロスオーバーデザインで 4 種の投与を各投与期間に 1 回ずつ行い、各投与間には 7～21 日の休薬期間を設けた。各投与は単回投与（4 吸入）で、ドライパウダー吸入器（DPI）を用いて吸入した。被験者は各投与期間の Day -1 に医療機関を受診し、Day 1 の投与後少なくとも 24 時間入院した。4 期の投与期間を全て終了した後、治験薬最終投与の 7～21 日後に追跡調査のための来院を実施した。被験者の試験参加期間は最長 18 週間だった。

10. 診断及び主要な組入れ基準

同意説明文書の署名時点で 18～65 歳で、Body Mass Index（BMI）が 18.0～33.0 kg/m^2 の健康成人男女

11. 治療及び投与

本試験の投与群を下表に示す。

投与群	DPI 吸入器	
	ストリップ 1*（DPI の左側）	ストリップ 2*（DPI の右側）
A	FF (400 µg)	UMEC (500 µg)/VI (100 µg)
B	FF (400 µg)	UMEC (250 µg)/VI (100 µg)
C	FF (400 µg)	VI (100 µg)
D	UMEC (250 µg)	VI (100 µg)

* 上記の用量は DPI を用いた 4 吸入の合計である。

被験者は、試験開始前に Quantitative Sciences（QSci）が Randall を使用して作成したランダム化スケジュールに従い、下表に示すとおり 4 通りの投与順序のいずれかに割り付けられた。

順序	順序ごとの被験者数	第 1 期	第 2 期	第 3 期	第 4 期
1	11	A	B	C	D
2	11	B	D	A	C
3	11	C	A	D	B
4	11	D	C	B	A

12. 評価基準

主要評価項目

- 全投与群について、各成分（UMEC は投与量を補正）の投与後 0 時間（投与前）から無限時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積［AUC(0-inf)］（AUC(0-inf)が算出不能の場合は、投与後 0 時間（投与前）から被験者ごとの共通の最終測定時点までの血漿中濃度－時間曲線下面積［AUC(0-t')］）及び最高血漿中濃度（Cmax）を、以下に基づき推定する。
  - FF、UMEC 及び VI：FF/UMEC/VI 100/125/25 µg 対 FF/UMEC/VI 100/62.5/25 µg
  - FF：FF/UMEC/VI 対 FF/VI
  - UMEC：FF/UMEC/VI 対 UMEC/VI
  - VI：FF/UMEC/VI 対 FF/VI
  - VI：FF/UMEC/VI 対 UMEC/VI

副次評価項目

- 消失半減期（t1/2）及び最高血漿中濃度到達時間（tmax）

13. 統計手法

本試験は、各投与による注目すべき主要及び副次パラメータへの影響を推定することを目的とした。正式な統計仮説の検定は実施しなかった。記述統計を用いて、安全性及び忍容性を評価した。血漿中 FF、UMEC 及び VI 濃度－時間データを、WinNonlin Professional Version 5.2 以上を使用して、ノンコンパートメント解析法により解析した。

主要目的を評価するため、以下の統計解析を実施した。

自然対数（loge）変換後、AUC(0-t')［FF の AUC(0-4)、UMEC の AUC(0-2)及び VI の AUC(0-6)］並びに Cmax を、投与期及び治療を固定効果、被験者を変量効果とする混合効果モデルを用いた ANOVA 法により、個別に解析した。UMEC の 2 用量の比較については、実際の投与用量で UMEC の PK パラメータを除し、解析前に用量補正してから UMEC の PK パラメータ解析を実施した。

AUC(0-t')及び Cmax について以下の投与間の比較を行った。

FF：

- FF/UMEC/VI 400/500/100 µg 対 FF/UMEC/VI 400/250/100 µg
- FF/UMEC/VI 400/250/100 µg 対 FF/VI 400/100 µg

UMEC：

- FF/UMEC/VI 400/500/100 µg 対 FF/UMEC/VI 400/250/100 µg
- FF/UMEC/VI 400/250/100 µg 対 UMEC/VI 250/100 µg

VI：

- FF/UMEC/VI 400/500/100 µg 対 FF/UMEC/VI 400/250/100 µg
- FF/UMEC/VI 400/250/100 µg 対 FF/VI 400/100 µg
- FF/UMEC/VI 400/250/100 µg 対 UMEC/VI 250/100 µg

上記全ての比較について、調整済幾何平均値の比及び対応する両側 90%信頼区間（CI）を算出した。比は最小二乗（LS）平均値の差を逆変換して算出した。差の 90%信頼区間は、併合解析から得られる分散の推定値を用いて算出した。AUC(0-t')及び Cmax の被験者内変動係数（CVw）は、自然対数正規分布に基づき算出した。

14. 治験対象集団の結果

14.1. 被験者の内訳

被験者数：

最低 36 例の被験者が投与及び臨床評価を完了できるよう、計 44 例の被験者を登録した。

被験者数	全投与群
予定被験者数、N：	44
ランダム化割り付けされた被験者数、N：	44
全被験者（安全性）集団に含めた被験者数、n (%)：	44 (100%)
PK 集団に含めた被験者数、n (%)：	44 (100%)
予定通り試験を完了した被験者数、n (%)：	43 (98%)
中止した被験者数（理由を問わない）、n (%)：	1 (2%)
重篤な有害事象（SAE）により中止した被験者数、n (%)：	0 (0%)
有害事象（AE）により中止した被験者数、n (%)：	0 (0%)
被験者の中止理由、n (%)	
追跡不能	0 (0%)
有害事象	0 (0%)
治験実施計画書違反	1 (2%)
人口統計学的特性	
年齢（歳）、平均 (SD)	39.1 (12.73)
性別、n (%)	
女性：	8 (18%)
男性：	36 (32%)
民族、n (%)	
ヒスパニック又はラテン：	5 (11%)
非ヒスパニック又はラテン：	39 (89%)
人種、n (%)	
アフリカ系アメリカ人／アフリカ系統	34 (77%)
アメリカ先住民又はアラスカ原住民	1 (2%)
アジア人－東アジア系統	0
アジア人－日本人	0
アジア人－東南アジア系統	0
ハワイ原住民又はその他の太平洋諸島系統	0
白人－アラブ／北アフリカ系統	1 (2%)
白人－白人／Caucasian／ヨーロッパ系統	8 (18%)

15. 安全性の結果

治療期間中に発現した全ての有害事象の要約

器官別大分類 基本語	FF/UMEC/VI 400/500/100 (n=44)	FF/UMEC/VI 400/250/100 (n=43)	FF/VI 400/100 (n=43)	UMEC/VI 250/100 (n=43)	合計 (n=44)
全ての事象	2 (5%)	3 (7%)	1 (2%)	0	6 (14%)
一般・全身障害および投与部位の状態					
全ての事象	1 (2%)	2 (5%)	1 (2%)	0	4 (9%)
カテーテル留置部位内出血	1 (2%)	0	0	0	1 (2%)
カテーテル留置部位血腫	0	0	1 (2%)	0	1 (2%)
カテーテル留置部位疼痛	0	1 (2%)	0	0	1 (2%)
注入部位腫脹	0	1 (2%)	0	0	1 (2%)
傷害、中毒および処置合併症					
全ての事象	1 (2%)	0	0	0	1 (2%)
擦過傷	1 (2%)	0	0	0	1 (2%)
筋骨格系および結合組織障害					
全ての事象	0	1 (2%)	0	0	1 (2%)
頚部痛	0	1 (2%)	0	0	1 (2%)

MedDRA version 20.0 を用いて翻訳

本試験中に報告された有害事象は軽度で、いずれも治験薬との因果関係はないと考えられた。重篤な有害事象は報告されなかった。有害事象により試験を中止した被験者はいなかった。よくみられた有害事象は、24 時間採血用のカテーテル使用に関連する内出血及び不快感であり、これは、医療機関での宿泊を伴う臨床試験ではまれなことではない。4 つの投与期間において、有害事象の発現頻度に顕著な差はみられなかった。

16. 薬物動態

フルチカゾンフランカルボン酸エステル：

血漿中 FF の主要な PK パラメータの要約

パラメータ	投与	N	n	幾何平均値	95% CI	%CVb[a]
AUC(0-4) (hr*pg/mL)	FF/UMEC/VI 400/500/100	44	44	211.9	(196.1, 229.1)	26.0
	FF/UMEC/VI 400/250/100	43	43	210.9	(191.7, 232.1)	31.8
	FF/VI 400/100	43	43	218.5	(199.8, 238.8)	29.6
AUC(0-t) (hr*pg/mL)	FF/UMEC/VI 400/500/100	44	44	629.1	(554.7, 713.4)	43.2
	FF/UMEC/VI 400/250/100	43	43	607.3	(525.2, 702.2)	49.9
	FF/VI 400/100	43	43	643.6	(565.8, 732.1)	43.8
Cmax (pg/mL)	FF/UMEC/VI 400/500/100	44	44	81.45	(73.27, 90.56)	35.9
	FF/UMEC/VI 400/250/100	43	43	81.07	(72.19, 91.05)	39.1
	FF/VI 400/100	43	43	85.69	(76.62, 95.82)	37.6
tlast (hr)[b]	FF/UMEC/VI 400/500/100	44	44	24.000	(3.98, 24.10)	NA
	FF/UMEC/VI 400/250/100	43	43	24.000	(6.00, 24.12)	NA
	FF/VI 400/100	43	43	24.020	(8.00, 24.12)	NA
tmax (hr)[b]	FF/UMEC/VI 400/500/100	44	44	0.225	(0.05, 2.00)	NA
	FF/UMEC/VI 400/250/100	43	43	0.250	(0.05, 2.00)	NA
	FF/VI 400/100	43	43	0.250	(0.03, 2.02)	NA

a：被験者間変動係数
b：中央値（最小値、最大値）
n＝パラメータが算出された被験者数
NA：該当なし

FF の PK パラメータの統計解析

パラメータ	投与間の比較	比 (SE Loge)	90% CI	%CVw[a]
AUC (0-4) (hr*pg/mL)	FF/UMEC/VI 400/500/100 対 FF/UMEC/VI 400/250/100	1.003 (0.032)	(0.951, 1.058)	14.9
	FF/UMEC/VI 400/250/100 対 FF/VI 400/100	0.967 (0.032)	(0.917, 1.020)	
Cmax (pg/mL)	FF/UMEC/VI 400/500/100 対 FF/UMEC/VI 400/250/100	1.006 (0.049)	(0.927, 1.092)	23.1
	FF/UMEC/VI 400/250/100 対 FF/VI 400/100	0.946 (0.049)	(0.872, 1.026)	

a：被験者内変動係数

ウメクリジニウム：

血漿中 UMEC の主要な PK パラメータの要約

パラメータ	投与	N	n	幾何平均値	95% CI	%CVb[a]
AUC(0-2) (hr*pg/mL)	FF/UMEC/VI 400/500/100	44	44	422.8	(383.1, 466.5)	33.3
	FF/UMEC/VI 400/250/100	43	43	204.7	(186.1, 225.1)	31.6
	UMEC/VI 250/100	43	43	203.5	(186.3, 222.3)	29.3
AUC(0-t) (hr*pg/mL)	FF/UMEC/VI 400/500/100	44	44	770.3	(688.1, 862.3)	38.4
	FF/UMEC/VI 400/250/100	43	43	322.5	(282.1, 368.7)	45.6
	UMEC/VI 250/100	43	43	309.9	(275.0, 349.3)	40.4
Cmax (pg/mL)	FF/UMEC/VI 400/500/100	44	44	1098.34	(909.97, 1325.71)	68.3
	FF/UMEC/VI 400/250/100	43	43	539.47	(443.06, 656.86)	71.1
	UMEC/VI 250/100	43	43	548.57	(462.61, 650.52)	59.9
tmax (hr)[b]	FF/UMEC/VI 400/500/100	44	44	0.05	(0.05, 0.17)	NA
	FF/UMEC/VI 400/250/100	43	43	0.08	(0.05, 0.12)	NA
	UMEC/VI 250/100	43	43	0.07	(0.03, 0.20)	NA
t1/2 (hr)	FF/UMEC/VI 400/500/100	44	15	4.061	(2.675, 6.165)	87.5
	FF/UMEC/VI 400/250/100	43	22	2.275	(1.985, 2.608)	31.6
	UMEC/VI 250/100	43	29	2.326	(2.099, 2.577)	27.4

a：被験者間変動係数
b：中央値（最小値、最大値）
n＝パラメータが算出された被験者数
NA：該当なし

UMEC の PK パラメータの統計解析（投与量を補正）

パラメータ	投与間の比較	比 (SE Loge)	90% CI	%CVw[a]
AUC(0-2) (hr*pg/mL)	FF/UMEC/VI 400/500/100 対 FF/UMEC/VI 400/250/100	1.044 (0.031)	(0.991, 1.100)	14.6
	FF/UMEC/VI 400/250/100 対 UMEC/VI 250/100	1.004 (0.031)	(0.953, 1.058)	
Cmax (pg/mL)	FF/UMEC/VI 400/500/100 対 FF/UMEC/VI 400/250/100	1.040 (0.048)	(0.960, 1.127)	22.7
	FF/UMEC/VI 400/250/100 対 UMEC/VI 250/100	0.983 (0.048)	(0.908, 1.066)	

a：被験者内変動係数

ビランテロール:

血漿中 VI の主要な PK パラメータの要約

パラメータ	投与	N	n	幾何平均値	95% CI	%CVb[a]
AUC(0-6) (hr*pg/mL)	FF/UMEC/VI 400/500/100	44	44	422.9	(401.8, 445.2)	17.0
	FF/UMEC/VI 400/250/100	43	43	402.9	(379.0, 428.3)	20.0
	FF/VI 400/100	43	43	407.7	(383.8, 433.1)	19.8
	UMEC/VI 250/100	43	43	370.9	(347.1, 396.4)	21.9
AUC(0-t) (hr*pg/mL)	FF/UMEC/VI 400/500/100	44	44	497.8	(464.0, 534.0)	23.4
	FF/UMEC/VI 400/250/100	43	43	488.3	(449.4, 530.6)	27.5
	FF/VI 400/100	43	43	507.0	(466.7, 550.6)	27.3
	UMEC/VI 250/100	43	43	436.4	(398.1, 478.3)	30.5
Cmax (pg/mL)	FF/UMEC/VI 400/500/100	44	44	695.83	(646.14,749.33)	24.7
	FF/UMEC/VI 400/250/100	43	43	637.53	(580.17,700.55)	31.4
	FF/VI 400/100	43	43	600.60	(548.49,657.66)	30.1
	UMEC/VI 250/100	43	43	529.39	(482.37,580.99)	30.9
tmax (hr)[b]	FF/UMEC/VI 400/500/100	44	44	0.12	(0.08, 0.20)	NA
	FF/UMEC/VI 400/250/100	43	43	0.12	(0.08, 0.17)	NA
	FF/VI 400/100	43	43	0.12	(0.08, 0.20)	NA
	UMEC/VI 250/100	43	43	0.12	(0.10, 0.20)	NA
t1/2 (hr)	FF/UMEC/VI 400/500/100	44	19	4.455	(3.505, 5.663)	53.0
	FF/UMEC/VI 400/250/100	43	20	4.804	(3.627, 6.363)	65.9
	FF/VI 400/100	43	18	4.854	(4.014, 5.870)	39.7
	UMEC/VI 250/100	43	19	4.706	(3.577, 6.192)	61.9

a：被験者間変動係数
b：中央値（最小値、最大値）
n＝パラメータが算出された被験者数
NA：該当なし

VI の PK パラメータの統計解析

パラメータ	投与間の比較	比 (SE Loge)	90% CI	%CVw[a]
AUC(0-6) (hr*pg/mL)	FF/UMEC/VI 400/500/100 対 FF/UMEC/VI 400/250/100	1.051 (0.024)	(1.010, 1.094)	11.2
	FF/UMEC/VI 400/250/100 対 FF/VI 400/100	0.988 (0.024)	(0.949, 1.028)	
	FF/UMEC/VI 400/250/100 対 UMEC/VI 250/100	1.086 (0.024)	(1.043, 1.130)	
Cmax (pg/mL)	FF/UMEC/VI 400/500/100 対 FF/UMEC/VI 400/250/100	1.095 (0.032)	(1.038, 1.155)	15.1
	FF/UMEC/VI 400/250/100 対 FF/VI 400/100	1.061 (0.032)	(1.006, 1.120)	
	FF/UMEC/VI 400/250/100 対 UMEC/VI 250/100	1.205 (0.032)	(1.142, 1.271)	

a：被験者内変動係数

17. 結論

- 2 つの UMEC の用量（62.5 µg 及び 125 µg）を含有する 3 剤配合剤 FF/UMEC/VI を投与したとき、UMEC の全身曝露量（Cmax 及び AUC）は、用量の増加に比例して増加した。異なる用量の UMEC を含有する 3 剤配合剤において、FF 及び VI の全身曝露量及び気道への薬物送達（Cmax 又は AUC）における差を示す徴候はみられなかった。
- FF/UMEC/VI（100/62.5/25 µg）を投与したときの FF 及び VI の全身曝露量及び気道への薬物送達（AUC 又は Cmax）は、FF/VI（100/25 µg）を投与したときと比較して差はみられなかった。
- FF/UMEC/VI（100/62.5/25 µg）を投与したときの UMEC（AUC 及び Cmax）並びに VI［AUC(0-6)］の全身曝露量及び気道への薬物送達は、UMEC/VI（62.5/25 µg）を投与したときと比較して差はみられなかった。
- UMEC/VI（62.5/25 µg）を投与したときと比較して、3 剤配合剤 FF/UMEC/VI（100/62.5/25 µg）投与時の VI の Cmax はわずかに高かった（比：1.21、90% CI：1.14, 1.27）。しかしながら、このわずかな PK の差に臨床的な意義はないと考えられた。

18. 報告書の日付

[redacted]年[redacted]月

CTT116415試験

CTT116415 試験

1. 治験の標題

A Randomized, Double-blind, Single Dose, Four way Cross-over Study to Assess the Systemic Exposure, Systemic Pharmacodynamics and Safety and Tolerability of Fluticasone Furoate, Umeclidinium and Vilanterol Following Single Inhaled Doses of Umeclidinium/Vilanterol Blend + Fluticasone Furoate, Umeclidinium + Vilanterol, Fluticasone Furoate + Vilanterol and Fluticasone Furoate + Umeclidinium in Healthy Subjects

2. 報告書番号

2013N166039_01

3. 治験責任医師

[redacted]

4. 実施医療機関

[redacted] United States [redacted]

5. 公表文献

Brealey N, Gupta A, Renaux J, et al. Pharmacokinetics of fluticasone furoate, umeclidinium, and vilanterol as a triple therapy in healthy volunteers. Int J Clin Pharmacol Ther. 2015;53(9):753-64.

6. 治験期間

2012 年 12 月 17 日～2013 年 3 月 8 日

7. 開発のフェーズ

第 I 相

8. 目的

主要目的

- フルチカゾンフランカルボン酸エステル/ウメクリジニウム臭化物/ビランテロールトリフェニル酢酸塩（FF/UMEC/VI）、UMEC/VI 及び FF/VI を単回吸入投与（4 吸入）したときの FF、UMEC 及び VI の全身曝露量を評価する。

副次目的

- FF/UMEC/VI 及び FF/UMEC を単回吸入投与（4 吸入）したときの FF、UMEC 及び VI の全身曝露量と血漿中薬物動態（PK）を評価する。
- FF/UMEC/VI、UMEC/VI、FF/VI 及び FF/UMEC を単回吸入投与（4 吸入）したときの FF、UMEC 及び VI の血漿中薬物動態を評価する。
- FF/UMEC/VI、UMEC/VI 及び FF/UMEC を単回吸入投与（4 吸入）したときの UEMC の尿中薬物動態を評価する。
- FF/UMEC/VI、UMEC/VI、FF/VI 及び FF/UMEC を単回吸入投与（4 吸入）したときの薬力学（PD）作用を、心拍数、血清カリウム及び血糖値の測定により評価する。
- 安全性及び忍容性

9. 治験方法

本試験は健康被験者男女を対象とした第 I 相、ランダム化、二重盲検、単施設、単回投与（4 吸入）、4 期のクロスオーバー試験であり、FF、UMEC 及び VI の PK 及び PD を評価した。被験者は、2 つのストリップが装てんされている 1 ステップドライパウダー吸入器（DPI）を用いて、以下の 4 種の投与（A～D）を受けた。

- A：FF（400 µg）及び UMEC（500 µg）/VI（100 µg）
- B：UMEC（500 µg）及び VI（100 µg）
- C：FF（400 µg）及び VI（100 µg）
- D：FF（400 µg）及び UMEC（500 µg）

被験者は、各 A～D の投与を 4 期の投与期いずれかで受けた。各投与期の間には 7～21 日の休薬期間を設けた。被験者は各投与期の Day -1 に医療機関を受診し、標準的な安全性評価及び吸入器の操作に慣れるための指導を受けた。続いて各被検者は、Day 1 の治験薬投与後から 48 時間まで医療機関に入院した。FF、UMEC 及び VI の血漿中濃度を事前に規定した時点（投与前及び投与後 5 分、15 分、0.5、1、2、4、6、8、12、16、24、36、48 時間）に測定し、PK を評価した。UMEC 濃度測定用の尿試料を以下の間隔で採取した：投与後 0～6 時間、6～10 時間、10～14 時間、14～18 時間及び 18～24 時間。追跡調査来院を治験薬最終投与後 7～21 日以内に実施した。安全性の評価項目は、有害事象（AE）の確認、臨床検査、バイタルサイン、心電図（ECG）及び身体所見であった。

10. 診断及び主要な組入れ基準

18～65 歳の健康な男性又は女性で、Body Mass Index（BMI）が 19～33.0 kg/m^2、スクリーニング来院前の 6 ヵ月間にタバコ製品を一切使用していない現非喫煙者、1 秒量（FEV1）が 80%以上かつ FEV1/努力性肺活量（FVC）比が 0.7 以上、アラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）、アルカリホスファターゼ及びビリルビンが正常上限値（ULN）の 1.5 倍以下、1 回の QTcF が 450 msec 未満という基準を満たし、文書による同意を行うことができる者を本試験に組み入れた。

11. 治療及び投与

適格と判断された患者はランダム化割り付けされ、治験方法の項で述べた 4 つの治験薬の投与をそれぞれ受けた。投与の種類は以下のとおりである。

- 投与 A：FF/UMEC/VI　400/500/100 µg
- 投与 B：UMEC/VI　500/100 µg
- 投与 C：FF/VI　400/100 µg
- 投与 D：FF/UMEC　400/500 µg

12. 評価基準

主要評価項目

- 血漿中濃度－時間曲線下面積：AUC(0-t')［FF：AUC(0-8)、UMEC：AUC(0-4) 及び VI：AUC(0-2)］
- 最高血漿中濃度（Cmax）

副次評価項目

- 他の PK パラメータ：データが得られた場合、Cmax 到達時間（tmax）、AUC［AUC(0-t) 及び AUC(0-inf)］、血漿中薬物濃度の測定可能最終時点（tlast）、消失半減期（t1/2）、消失速度定数（λz）、見かけの血漿クリアランス（CL/F）及び見かけの分布容積（V/F）
- UMEC の尿中 PK パラメータ：データが得られた場合、累積尿中排泄量（Ae）（時間間隔 Ae6、Ae10、Ae14、Ae18、Ae24、Ae36）の、尿中排泄率（%Fe）（時間間隔 Fe6、Fe10、Fe14、Fe18、Fe24、Fe36）、尿中消失半減期（尿中 t1/2）及び腎クレアチニンクリアランス（CLr）
- 各投与群毎の PD パラメータ：
  - 仰臥位心拍数のベースラインからの変化量の最大値及び加重平均値（0-4 h）
  - 血清カリウムのベースラインからの変化量の最小値及び加重平均値（0-4 h）
  - 血糖値のベースラインからの変化量の最大値及び加重平均値（0-4 h）
- 安全性パラメータ：AE、バイタルサイン、ECG、並びに血液学的検査及び血液生化学的検査を含む臨床検査

13. 統計手法

薬物動態の解析

PK の評価項目を評価するため、FF、UMEC 及び VI の自然対数変換した AUC(0-t')及び Cmax を、混合効果モデルを用いて個別に解析した。投与期及び投与群を固定効果、被験者を変量効果としてモデルに当てはめた。AUC(0-t')及び Cmax について、投与間の比較を以下の通りに実施した。

- FF：FF/UMEC/VI 対 FF/VI、FF/UMEC/VI 対 FF/UMEC
- UMEC：FF/UMEC/VI 対 UMEC/VI、FF/UMEC/VI 対 FF/UMEC
- VI：FF/UMEC/VI 対 UMEC/VI、FF/UMEC/VI 対 FF/VI

上記全ての比較について、調整済み幾何平均値の比及び対応する両側 90%信頼区間を算出した。比は最小二乗平均の差を逆変換して算出した。併合解析から得られる分散の推定値を用いて差の 90%信頼区間を算出し、逆変換した。

薬力学の解析

以下の算出した各薬力学パラメータについて、混合効果モデルを用いて解析した。

- 仰臥位心拍数のベースラインからの変化量の最大値及び加重平均値（0-4 h）
- 血清カリウムのベースラインからの変化量の最小値及び加重平均値（0-4 h）
- 血糖値のベースラインからの変化量の最大値及び加重平均値（0-4 h）

本モデルには、投与群及び投与期を固定効果、投与期毎のベースライン及び被験者毎のベースラインを連続値の共変量並びに被験者を変量効果として含めた。算出した各評価項目の調整済み平均値及び対応する両側 95%信頼区間を投与群毎に示した。各投与間の比較の目的で、投与差の推定値及び対応する両側 95%信頼区間を示した。

試験の実施及び計画した解析に変更は加えられなかった。中間解析は計画しておらず、実施しなかった。

14. 治験対象集団の結果

14.1. 被験者の内訳

36 例の被験者が治験薬の投与及び必須の評価を完了できるよう、計 44 例の被験者を登録した。

被験者数	全投与群
予定被験者数、N：	44
ランダム化割り付けされた被験者数、N：	44
全被験者集団に含めた被験者数、n (%)：	44 (100%)
PK 集団に含めた被験者数、n (%)：	43 (98%)
予定通り試験を完了した被験者数、n (%)：	41 (93%)
中止した被験者数（理由を問わない）、n (%)：	3 (7%)
重篤な有害事象（SAE）により中止した被験者数、n (%)：	1 (2%)
AE により中止した被験者数、n (%)：	0 (0%)
被験者の中止理由、n (%)	
追跡調査不能	0 (0%)
AE	1 (2%)
治験実施計画書違反	0 (0%)
治験責任医師の判断	2 (5%)
人口統計学的特性	
平均年齢、歳 (SD)	36.5 (9.48)
性別、n (%)	
女性：	12 (27%)
男性：	32 (73%)
BMI (kg/m^2)、平均値 (SD)	27.74 (2.951)
身長 (cm)、平均値 (SD)	173.4 (10.53)
体重 (kg)、平均値 (SD)	83.80 (13.930)
民族、n (%)	
ヒスパニック系又はラテン系：	4 (9%)
ヒスパニック系及びラテン系以外：	40 (91%)
人種、n (%)	
アフリカ系アメリカ人／アフリカ系	38 (86%)
アメリカンインディアン又はアラスカ先住民	1 (2%)
ハワイ先住民又はその他の太平洋諸島系	1 (2%)
白人－白人／Caucasian／ヨーロッパ系	4 (9%)

15. 安全性の結果

15.1. 有害事象

全ての有害事象の要約

器官別大分類 基本語	FF/UMEC/VI 400/500/100 (N=43)	UMEC/VI 500/100 (N=41)	FF/VI 400/100 (N=42)	FF/UMEC 400/500 (N=43)	計 (N=44)
全ての事象	4 (9%)	6 (15%)	6 (14%)	3 (7%)	16 (36%)
神経系障害					
全ての事象	3 (7%)	3 (7%)	3 (7%)	0	9 (20%)
頭痛	2 (5%)	3 (7%)	3 (7%)	0	8 (18%)
浮動性めまい	1 (2%)	0	0	0	1 (2%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害					
全ての事象	0	1 (2%)	2 (5%)	0	3 (7%)
咳嗽	0	0	1 (2%)	0	1 (2%)
鼻出血	0	1 (2%)	0	0	1 (2%)
鼻閉	0	0	1 (2%)	0	1 (2%)
胃腸障害					
全ての事象	0	1 (2%)	1 (2%)	0	2 (5%)
裂肛	0	0	1 (2%)	0	1 (2%)
悪心	0	1 (2%)	0	0	1 (2%)
感染症および寄生虫症					
全ての事象	0	1 (2%)	0	1 (2%)	2 (5%)
膿瘍	0	0	0	1 (2%)	1 (2%)
ウイルス性上気道感染	0	1 (2%)	0	0	1 (2%)
皮膚および皮下組織障害					
全ての事象	0	0	1 (2%)	1 (2%)	2 (5%)
ざ瘡	0	0	0	1 (2%)	1 (2%)
接触皮膚炎	0	0	1 (2%)	0	1 (2%)
傷害、中毒および処置合併症					
全ての事象	1 (2%)	0	0	0	1 (2%)
擦過傷	1 (2%)	0	0	0	1 (2%)
代謝および栄養障害					
全ての事象	0	0	0	1 (2%)	1 (2%)
糖尿病*	0	0	0	1 (2%)	1 (2%)
生殖系および乳房障害					
全ての事象	0	1 (2%)	0	0	1 (2%)
月経困難症	0	1 (2%)	0	0	1 (2%)

MedDRA version 20.0 を用いて翻訳
*SAE

臨床検査値の評価、ECG 及びバイタルサインに、投与群間で臨床的に有意な差はみられなかった。

15.2. 死亡

本試験で死亡はなかった。

15.3. 重篤な有害事象

1 件の SAE（糖尿病）が発生し、被験者の試験中止に至ったが、本事象と治験薬との間に因果関係はないと判断された。

16. 薬物動態及び薬力学の結果

16.1. 薬物動態

フルチカゾンフランカルボン酸エステル（FF）

血漿中 FF の主要な PK パラメータの要約

パラメータ	投与群	用量	N	n	幾何平均値 (95% CI)	%CVb[a]
AUC(0-8) (pg*hr/mL)	FF/UMEC/VI	400/500/100	43	43	382.7 (356.9, 410.4)	23.0
	FF/VI	400/100	42	42	322.0 (297.8, 348.1)	25.5
	FF/UMEC	400/500	43	42	365.8 (333.2, 401.6)	30.6
AUC(0-inf) (pg*hr/mL)	FF/UMEC/VI	400/500/100	43	23	1249.7 (1020.1, 1531)	49.6
	FF/VI	400/100	42	18	1141.7 (860.5, 1514.7)	61.8
	FF/UMEC	400/500	43	26	1118.4 (899.8, 1390.2)	58.0
Cmax (pg/mL)	FF/UMEC/VI	400/500/100	43	43	79.40 (71.67, 87.96)	34.2
	FF/VI	400/100	42	42	63.57 (58.03, 69.64)	29.9
	FF/UMEC	400/500	43	42	79.19 (70.99, 88.34)	36.2
t1/2 (hr)	FF/UMEC/VI	400/500/100	43	29	21.597 (17.231, 27.068)	65.0
	FF/VI	400/100	42	25	22.361 (17.64, 28.346)	62.5
	FF/UMEC	400/500	43	29	20.713 (16.663, 25.746)	62.2
tmax[1] (hr)	FF/UMEC/VI	400/500/100	43	43	0.230 (0.07, 2.03)	NA
	FF/VI	400/100	42	42	1.000 (0.07, 2.10)	NA
	FF/UMEC	400/500	43	42	0.500 (0.07, 2.05)	NA
tlast[1] (hr)	FF/UMEC/VI	400/500/100	43	43	36.030 (7.98, 48.25)	NA
	FF/VI	400/100	42	42	24.045 (8.00, 48.12)	NA
	FF/UMEC	400/500	43	42	36.000 (8.00, 48.2)	NA

1：中央値（最小値、最大値）
NA：該当なし
a：被験者間変動係数

FF の PK パラメータの統計解析

パラメータ	投与間の比較（被験対対照）	被験：対照比	比の 90% CI	CVw%[a]
AUC(0-8) (pg*hr/mL)	FF/UMEC/VI 400/500/100 対 FF/VI 400/100	1.173	(1.118, 1.230)	13.2
	FF/UMEC/VI 400/500/100 対 FF/UMEC 400/500	1.053	(1.004, 1.104)	
Cmax (pg/mL)	FF/UMEC/VI 400/500/100 対 FF/VI 400/100	1.233	(1.144, 1.328)	20.7
	FF/UMEC/VI 400/500/100 対 FF/UMEC 400/500	1.007	(0.9358, 1.085)	

a：被験者内変動係数

ウメクリジニウム（UMEC）

血漿中 UMEC の主要な PK パラメータの要約

パラメータ	投与群	用量	N	n	幾何平均値 (95% CI)	%CVb[a]
AUC(0-4) (pg*hr/mL)	FF/UMEC/VI	400/500/100	43	43	493.9 (459.4, 531.1)	23.9
	UMEC/VI	500/100	41	41	501.9 (462.8, 544.3)	26.1
	FF/UMEC	400/500	43	42	497.7 (461.1, 537.2)	24.9
AUC(0-24) (pg*hr/mL)	FF/UMEC/VI	400/500/100	43	34	862.2 (812.8, 914.5)	17.0
	UMEC/VI	500/100	41	37	842.4 (763.0, 930.2)	30.4
	FF/UMEC	400/500	43	38	794.4 (732.1, 862)	25.2
AUC(0-inf) (pg*hr/mL)	FF/UMEC/VI	400/500/100	43	8	1142.9 (774.8, 1685.7)	49.1
	UMEC/VI	500/100	41	10	889.1 (537.0, 1472.3)	80.2
	FF/UMEC	400/500	43	14	826.0 (631.9, 1079.7)	49.0
Cmax (pg/mL)	FF/UMEC/VI	400/500/100	43	43	1188.6 (1014.9, 1392.1)	54.9
	UMEC/VI	500/100	41	41	1217.2 (1015.7, 1458.7)	62.4
	FF/UMEC	400/500	43	42	1098.9 (950.4, 1270.5)	49.2
t1/2 (hr)	FF/UMEC/VI	400/500/100	43	12	24.596 (12.005, 50.397)	160.5
	UMEC/VI	500/100	41	15	17.808 (8.484, 37.38)	223.8
	FF/UMEC	400/500	43	19	14.301 (8.032, 25.463)	178.6
tmax[1] (hr)	FF/UMEC/VI	400/500/100	43	43	0.080 (0.07, 0.25)	NA
	UMEC/VI	500/100	41	41	0.080 (0.07, 0.32)	NA
	FF/UMEC	400/500	43	42	0.080 (0.07, 0.25)	NA
tlast[1] (hr)	FF/UMEC/VI	400/500/100	43	43	36.000 (7.98, 48.08)	NA
	UMEC/VI	500/100	41	41	36.020 (6.00, 48.32)	NA
	FF/UMEC	400/500	43	42	24.030 (4.02, 48.2)	NA

1：中央値（最小値、最大値）
NA：該当なし
a：被験者間変動係数

血漿中 UMEC の PK パラメータの統計解析

パラメータ	投与間比較（被験対対照）	被験：対照比	比の 90% CI	CVw%[a]
AUC(0-4) (pg*hr/mL)	FF/UMEC/VI 400/500/100 対 UMEC/VI 500/100	0.984	(0.933, 1.037)	14.4
	FF/UMEC/VI 400/500/100 対 FF/UMEC 400/500	0.986	(0.936, 1.039)	
Cmax (pg/mL)	FF/UMEC/VI 400/500/100 対 UMEC/VI 500/100	0.988	(0.873, 1.119)	35.1
	FF/UMEC/VI 400/500/100 対 FF/UMEC 400/500	1.092	(0.965, 1.237)	

a：被験者内変動係数

尿中 UMEC の主要な PK パラメータの要約

パラメータ	投与群	用量	N	n	幾何平均値 (95% CI)	%CVb[a]
fe(0-24)[1] (%)	FF/UMEC/VI	400/500/100	43	40	1.96 (1.19, 5.08)	NA
	UMEC/VI	500/100	41	37	1.96 (0.90, 3.24)	NA
	FF/UMEC	400/500	43	42	1.89 (0.90, 3.21)	NA
t1/2 (hr)	FF/UMEC/VI	400/500/100	43	21	15.927 (11.940, 21.246)	70.2
	UMEC/VI	500/100	41	17	12.961 (10.318, 16.281)	46.6
	FF/UMEC	400/500	43	18	15.287 (12.238, 19.094)	47.1
CLr (L/hr)	FF/UMEC/VI	400/500/100	43	32	11.984 (10.737, 13.375)	31.2
	UMEC/VI	500/100	41	33	11.658 (10.584,12.842)	27.8
	FF/UMEC	400/500	43	38	11.991 (10.972, 13.106)	27.5

1：中央値（最小値、最大値）
NA：該当なし
a：被験者間変動係数

ビランテロール（VI）

血漿中 VI の主要な PK パラメータの要約

パラメータ	投与群	用量	N	n	幾何平均値 (95% CI)	%CVb[a]
AUC(0-2) (pg*hr/mL)	FF/UMEC/VI	400/500/100	43	43	307.2 (289.2, 326.5)	19.9
	UMEC/VI	500/100	41	41	264.0 (247.3, 281.8)	20.9
	FF/VI	400/100	42	42	259.9 (246.5, 274.0)	17.1
AUC(0-inf) (pg*hr/mL)	FF/UMEC/VI	400/500/100	43	39	675.7 (617.5, 739.3)	28.3
	UMEC/VI	500/100	41	37	587.7 (537.9, 642.1)	27.0
	FF/VI	400/100	42	35	610.8 (550.4, 677.9)	31.0
Cmax (pg/mL)	FF/UMEC/VI	400/500/100	43	43	638.9 (586.1, 696.4)	28.6
	UMEC/VI	500/100	41	41	486.4 (445.0, 531.7)	28.8
	FF/VI	400/100	42	42	442.0 (412.0, 474.2)	22.8
t1/2 (hr)	FF/UMEC/VI	400/500/100	43	39	8.607 (7.391, 10.025)	49.7
	UMEC/VI	500/100	41	38	7.607 (6.443, 8.982)	53.9
	FF/VI	400/100	42	38	8.958 (7.393, 10.854)	63.8
tmax[1] (hr)	FF/UMEC/VI	400/500/100	43	43	0.080 (0.07, 0.25)	NA
	UMEC/VI	500/100	41	41	0.080 (0.07, 0.27)	NA
	FF/VI	400/100	42	42	0.080 (0.07, 0.27)	NA
tlast[1] (hr)	FF/UMEC/VI	400/500/100	43	43	12.050 (4.02, 24.10)	NA
	UMEC/VI	500/100	41	41	12.000 (2.00, 24.02)	NA
	FF/VI	400/100	42	42	12.020 (4.02, 24.17)	NA

1：中央値（最小値、最大値）
NA：該当なし
a：被験者間変動係数

VI の PK パラメータの統計解析

パラメータ	投与間比較（被験対対照）	被験：対照比	比の 90% CI	CVw%[a]
AUC(0-2) (pg*hr/mL)	FF/UMEC/VI 400/500/100 対 UMEC/VI 500/100	1.177	(1.132, 1.224)	10.6
	FF/UMEC/VI 400/500/100 対 FF/VI 400/500	1.196	(1.150, 1.243)	
Cmax (pg/mL)	FF/UMEC/VI 400/500/100 対 UMEC/VI 500/100	1.334	(1.254, 1.419)	16.9
	FF/UMEC/VI 400/500/100 対 FF/VI 400/100	1.463	(1.376, 1.556)	

a：被験者内変動係数

16.2. 薬力学

算出した心拍数パラメータの要約（bpm）

パラメータ	投与間比較（被験対対照）	調整済み平均値		調整済み平均値の差	差の95% CI
		被験	対照		
ベースラインからの変化量の最大値(0-4 h)	FF/UMEC/VI 400/500/100 対 UMEC/VI 500/100	18.9	19.1	-0.2	(-2.6, 2.1)
	FF/UMEC/VI 400/500/100 対 FF/VI 400/100	18.9	17.5	1.4	(-0.9, 3.7)
	FF/UMEC/VI 400/500/100 対 FF/UMEC 400/500	18.9	5.2	13.6	(11.3, 15.9)
ベースラインからの変化量の加重平均値(0-4 h)	FF/UMEC/VI 400/500/100 対 UMEC/VI 500/100	6.18	6.08	0.10	(-1.16, 1.35)
	FF/UMEC/VI 400/500/100 対 FF/VI 400/100	6.18	5.97	0.20	(-1.05, 1.46)
	FF/UMEC/VI 400/500/100 対 FF/UMEC 400/500	6.18	0.69	5.49	(4.25, 6.73)

算出した血清カリウムパラメータの要約（mmol/L）

パラメータ	投与間比較（被験対対照）	調整済み平均値		調整済み平均値の差	差の95% CI
		被験	対照		
ベースラインからの変化量の最小値(0-4 h)	FF/UMEC/VI 400/500/100 対 UMEC/VI 500/100	-0.30	-0.37	0.06	(-0.01, 0.14)
	FF/UMEC/VI 400/500/100 対 FF/VI 400/100	-0.30	-0.36	0.05	(-0.02, 0.13)
	FF/UMEC/VI 400/500/100 対 FF/UMEC 400/500	-0.30	-0.24	-0.06	(-0.13, 0.01)
ベースラインからの変化量の加重平均値(0-4 h)	FF/UMEC/VI 400/500/100 対 UMEC/VI 500/100	-0.123	-0.174	0.051	(-0.022, 0.124)
	FF/UMEC/VI 400/500/100 対 FF/VI 400/100	-0.123	-0.185	0.063	(-0.010, 0.136)
	FF/UMEC/VI 400/500/100 対 FF/UMEC 400/500	-0.123	-0.062	-0.061	(-0.133, 0.012)

算出した血糖値パラメータの要約（mmol/L）

パラメータ	投与間比較（被験対対照）	調整済み平均値		調整済み平均値の差	差の95% CI
		被験	対照		
ベースラインからの変化量の最大値(0-4 h)	FF/UMEC/VI 400/500/100 対 UMEC/VI 500/100	0.544	0.507	0.037	(-0.044, 0.11)
	FF/UMEC/VI 400/500/100 対 FF/VI 400/100	0.544	0.452	0.092	(0.011, 0.172)
	FF/UMEC/VI 400/500/100 対 FF/UMEC 400/500	0.544	0.061	0.482	(0.403, 0.562)
ベースラインからの変化量の加重平均値(0-4 h)	FF/UMEC/VI 400/500/100 対 UMEC/VI 500/100	-0.0211	-0.0478	0.0267	(-0.0354, 0.0889)
	FF/UMEC/VI 400/500/100 対 FF/VI 400/100	-0.0211	-0.0294	0.0083	(-0.0539, 0.0705)
	FF/UMEC/VI 400/500/100 対 FF/UMEC 400/500	-0.0211	-0.1698	0.1486	(0.0871, 0.2102)

17. 結論

- FF（AUC(0-8)）、UMEC（AUC(0-4)）及び VI（AUC(0-2)）の全身曝露量及び気道への薬物送達の推定値は同様であり、3 剤配合剤 FF/UMEC/VI の各成分の、対応する 2 剤配合剤 UMEC/VI、FF/VI、FF/UMEC の各成分に対する被験／対照比及びその 90% CI の最大範囲は 0.933～1.243 以内であった。
- 3 剤配合剤 FF/UMEC/VI の各成分の Cmax を対応する 2 剤配合剤の成分と比較した場合も、UMEC/VI 及び FF/UMEC を投与したときの UMEC、並びに FF/UMEC を投与したときの FF と同様であり、これらの様々な比較において、被験／対照比及びその 90% CI の最大範囲は、0.873～1.237 以内であった。
- 3 剤配合剤 FF/UMEC/VI を投与したときの FF を FF/VI 投与時と比較した場合（比：1.233、90% CI：1.144～1.328）、並びに 3 剤配合剤 FF/UMEC/VI を投与したときの VI を UMEC/VI（比：1.334、90% CI：1.254～1.419）及び FF/VI（比：1.463、90% CI：1.376～1.556）投与時と比較した場合、いずれも 3 剤配合剤投与時のほうが、Cmax がわずかに高かった。
    - これは、FF に関しては気道からの吸収動態にわずかな差があったためで、3 剤配合剤 FF/UMEC/VI（0.23 hr）の Tmax が FF/VI（1.0 hr）及び FF/UMEC（0.5 hr）に比べて早かったことに起因する。
    - VI については、FF/UMEC/VI、UMEC/VI 及び FF/VI のいずれでも、Tmax はおおむね最初の試料採取時点である投与 5 分後であった。したがって、吸収動態の差を検出することはできなかった。投与後最初の 15 分間に PK 解析用血漿試料を 2 つしか採取しなかったため、おそらく VI の Cmax が十分に評価されず、Cmax の差が過大評価されたものと考えられる。この見解は、事後解析でも裏付けられた。
    - 本試験で使用した用量は申請予定用量の 4 倍であるものの、VI の Cmax で観察された差は、薬理学的に VI と関連する薬力学評価項目において臨床的に問題となる差ではなかった。
- 全 4 投与群において、臨床的に意義のある薬力学的又は安全性上の所見は認められなかった。

18. 報告書の日付

[redacted]年[redacted]月

CTT116855試験

CTT116855 試験

1. 治験の標題

A phase III, 52 week, randomized, double-blind, 3-arm parallel group study, comparing the efficacy, safety and tolerability of the fixed dose triple combination FF/UMEC/VI with the fixed dose dual combinations of FF/VI and UMEC/VI, all administered once-daily in the morning via a dry powder inhaler in subjects with chronic obstructive pulmonary disease.

2. 報告書番号

2017N330297_00

3. 治験責任医師

多施設共同試験

4. 実施医療機関

以下の 37 ヵ国 971 施設で被験者が無作為化され、治験薬が投与された。

日本（106 施設、以下同様）、米国（257）、ドイツ（106）、スペイン（55）、アルゼンチン（42）、中国（41）、ロシア（35）、カナダ（24）、オランダ（24）、韓国（23）、南アフリカ（22）、フランス（17）、オーストラリア（16）、チリ（16）、英国（15）、ベルギー（13）、チェコ共和国（13）、イスラエル（13）、ペルー（13）、ブラジル（11）、スウェーデン（10）、ウクライナ（10）、ノルウェー（9）、デンマーク（8）、ルーマニア（8）、タイ（8）、フィンランド（7）、ニュージーランド（6）、フィリピン（6）、ポーランド（6）、ベトナム（6）、オーストリア（5）、プエルトリコ（5）、コロンビア（4）、香港（4）、トルコ（4）、シンガポール（3）

5. 公表文献

Lipson DA, Barnhart F, Brealey N, et al. Once-Daily Single-Inhaler Triple versus Dual Therapy in Patients with COPD. N Engl J Med. 2018. Apr;doi: 10.1056/NEJMoa1713901.

6. 治験期間

2014 年 6 月 30 日～2017 年 7 月 17 日

7. 開発のフェーズ

第 III 相

8. 目的

主要目的

慢性閉塞性肺疾患（COPD）患者を対象に、中等度及び重度の COPD 増悪の年間発現率の低下をフルチカゾンフランカルボン酸エステル（FF）／ビランテロールトリフェニル酢酸塩（VI）又はウメクリジニウム臭化物（UMEC）/VI の 2 剤併用療法と比較し、FF/UMEC/VI の有効性を評価する。

副次目的

- FF/UMEC/VI を投与したときの長期安全性及びその他の有効性を FF/VI 又は UMEC/VI と比較して評価する。
- 血中好酸球数が 150/μL 以上の患者の部分集団を対象に、COPD 増悪の低減の程度を UMEC/VI と比較し、FF/UMEC/VI の有効性を評価する。

その他の目的

- COPD 患者を対象に、FF/UMEC/VI の有効性に関する患者の評価を評価する。
- COPD 患者を対象に、FF、UMEC 及び VI の母集団薬物動態（PK）を評価する。
- 遺伝学的研究用の血液検体を採取する。

9. 治験方法

本試験は、FF/UMEC/VI を FF/VI 及び UMEC/VI と比較する第 III 相、無作為化、二重盲検、3 群の並行群間、多施設、国際共同試験であった。目標症例数は、全世界の約 1200 の医療機関において 10,000 例とした。被験者の試験参加期間は約 55 週間であり、前観察期間を 2 週間、治療期間を 52 週間、後観察期間を 1 週間とした。外来患者を対象として、計 7～8 回の来院を予定した［スクリーニング前／スクリーニング時、無作為割付け日（Day 1）並びに投与 4、16、28、40 週目及び投与 52 週目］。更に、安全性の追跡調査のための電話連絡又は来院診察を、投与 52 週目又は治験薬投与中止時から 7 日後に実施することとした。

本試験のデザインを図 1 に示す。

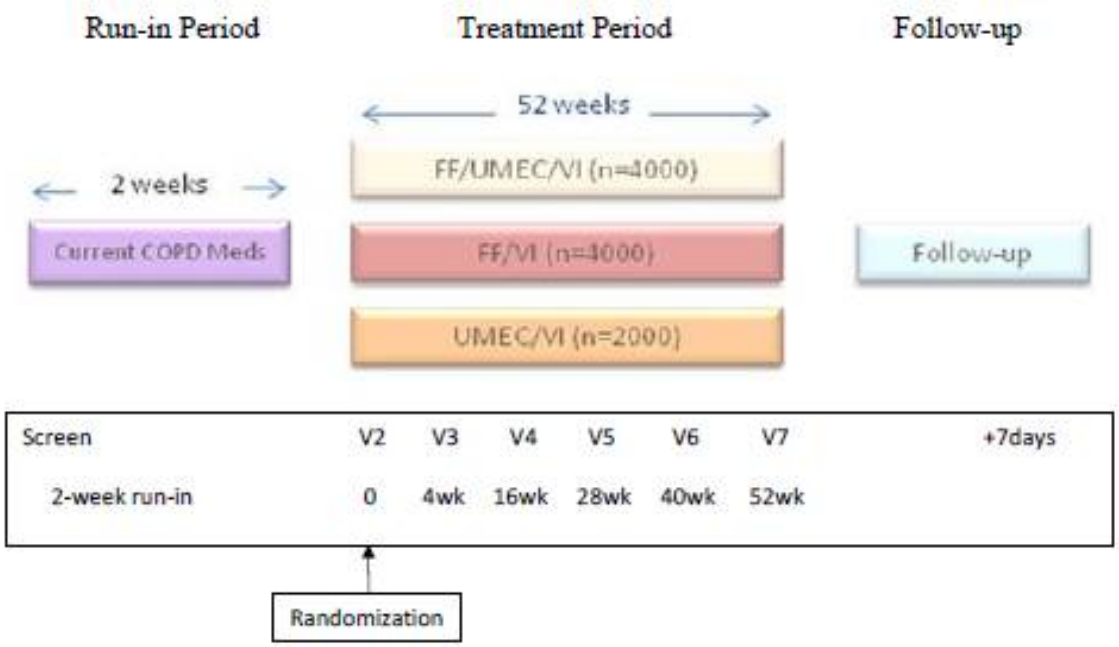


図 1　　試験デザイン

スクリーニング前又はスクリーニング時に同意文書に署名し、すべての選択／除外基準を満たし、治験実施計画書に規定されたすべてのスクリーニング手順を完了した被験者を対象に 2 週間の前観察期間を開始した。前観察期間中に被験者は既に使用している COPD 治療薬の使用を継続し、更に試験期間中に必要に応じて使用する救済薬としてサルブタモール硫酸塩（以下、サルブタモール）を提供された。前観察期間終了後に、適格性を満たした被験者を以下の二重盲検投与群のいずれかに無作為に割り付けた（2:2:1）。

- FF/UMEC/VI 100/62.5/25 µg を 1 日 1 回朝投与
- FF/VI 100/25 µg を 1 日 1 回朝投与
- UMEC/VI 62.5/25 µg を 1 日 1 回朝投与

治療期間開始時に被験者はそれまで使用していたすべての COPD 治療薬の使用を中止した。しかし、酸素療法、粘液溶解薬及び本試験で提供される救済薬のサルブタモールは使用可能であった。被験者は電子日誌（eDiary）に COPD の症状、活動上の制限及びサルブタモールの使用状況を入力し、呼吸器症状の悪化がみられる被験者にはその症状について治験責任（分担）医師と相談するよう eDiary を通じて自動的に通知された。呼吸器症状の悪化が eDiary からリアルタイムに通知されることにより、治験責任（分担）医師は新たな COPD 増悪を確認した。

更に、一部の実施医療機関における被験者を対象に、以下の評価を行った。

- Baseline Dyspnoea Index（BDI）/Transitional Dyspnea Index（TDI）評価（ベルギー、カナダ、チェコ共和国、デンマーク、ドイツ、オランダ、ポーランド、スペイン、英国及び米国の一部の実施医療機関）
- 投与前心電図の投与 4 週目の評価を追加（米国の一部の実施医療機関）

- 薬物動態解析のための採血（投与 16 週目及び投与 28 週目）

本試験では、被験者が治験薬の投与を中止した場合でも試験を中止する必要はなく、重要な安全性及び有効性の評価（例：重篤な有害事象、COPD 増悪、併用薬の情報）を継続することが可能であった。

なお、本試験の解析においては、投与 52 週目に来院又は電話連絡した被験者を試験完了例とみなした。

10. 診断及び主要な組入れ基準

10.1. 選択基準

米国胸部学会／欧州呼吸器学会で定義する COPD と診断された、40 歳以上の男性又は妊娠していない女性で、スクリーニング時に 10 pack-years 以上の喫煙歴を有する患者を対象とした。被験者はスクリーニング時に以下の基準を満たすこととした。

- COPD Assessment Test（CAT）スコアが 10 以上の患者
- 気管支拡張薬投与後の 1 秒量（FEV_1）が予測値の 50%未満であり、過去 12 ヵ月間に中等度又は重度の COPD 増悪が 1 回以上発現した患者

  又は

  気管支拡張薬投与後の FEV_1 が予測値の 50%以上 80%未満であり、過去 12 ヵ月間に中等度の COPD 増悪が 2 回以上、又は重度の COPD 増悪（入院）が 1 回以上発現した患者
- 気管支拡張薬投与後の FEV1／努力性肺活量（FVC）比が 0.70 未満である患者

更に、スクリーニング時の 3 ヵ月以上前から毎日 COPD 維持療法を受けている患者を対象とした。

10.2. 除外基準

現在喘息と診断されている患者、α1 アンチトリプシン欠損症を原因とする COPD 患者、COPD 以外の呼吸器疾患を有する患者（活動性結核、肺癌、肺高血圧症等）、スクリーニング前 12 ヵ月以内に肺容量減少術を受けた患者、治験責任（分担）医師からその他の臨床的に重大な疾患と判断された患者は、本試験の対象から除外した。肺炎及び／又は中等度又は重度の COPD 増悪がスクリーニング時の 14 日以上前に消失しておらず、かつ（該当する場合は）経口／全身ステロイド薬の最終投与から 30 日が経過していない患者、スクリーニング時の 7 日以上前に呼吸器感染症が消失していない患者、胸部 X 線異常がみられた患者、ベースライン時に 3 L/min 超の酸素療法を必要とする患者、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た患者、スクリーニング前の規定期間内に併用禁止薬を使用した患者も対象外とした。

本試験は、通常の臨床試験よりも、投与対象として想定される被験者集団により近い集団で安全性の評価を行うため、重大な心血管系疾患を有する被験者に対しても可能な限り含めるよう計画した。スクリーニング時よりも 6 ヵ月超前に発現した心筋梗塞の既往を有する患

者、ニューヨーク心臓協会（NYHA）のクラス I～III の心不全を有する患者、スクリーニング時よりも 3 ヵ月超前に発現した治療介入が必要な不安定又は生命を脅かす不整脈の既往を有する患者は組入れ可能であった。

11. 治療及び投与

本試験で提供した治験薬（FF/UMEC/VI、FF/VI、UMEC/VI）の詳細を表 1 に示す。すべての治療薬はエリプタ®を用いて投与することとした。各エリプタには 30 個のブリスターを有するアルミニウム製のストリップが 2 つ組み込まれており、それぞれ 30 ブリスターが充填されていた。エリプタには 30 回分（60 ブリスター）が充填されており、1 回の吸入で 2 本のブリスターストリップから 1 ブリスターずつの内容量を同時に吸入することができた。

表 1　　治験薬

Study treatment	Formulation	Strength	Batch Numbers
FF/UMEC/VI	First strip: FF blended with lactose Second strip: UMEC and VI blended with lactose and magnesium stearate	100 µg per blister 62.5 µg and 25 µg per blister, respectively	R654258, R654259, R682331, R682332, R706369, R706455, R737215, R737216, R750268, and R761665
FF/VI	First strip: FF blended with lactose Second strip: VI blended with lactose and magnesium stearate	100 µg per blister 25 µg per blister	R643600, R660895, R660896, R677960, R677977, R692155, R708434, R708435, R744923, R744928, R763259, and R775856
UMEC/VI	First strip: UMEC blended with lactose and magnesium stearate Second strip: VI blended with lactose and magnesium stearate	62.5 µg per blister 25 µg per blister	R602192, R661669, R693417, R701920, and R733950

スクリーニング前／スクリーニング時に、可逆性検査のためのサルブタモール定量噴霧式吸入用散剤（MDI）とスペーサー（吸入補助器）を提供した。試験期間中に必要に応じて使用する救済薬としてサルブタモール MDI 又は NEBULES™を提供した。

被験者には 52 週間の治療期間中、治験薬を毎朝 1 回吸入するよう指導した。また、各被験者にエリプタの正しい使用法を指導した。二重盲検下での治験薬の初回投与は無作為割付け日に実施医療機関にて被験者自身が行った。各来院日の朝の治験薬投与は、実施医療機関の担当者が許可した後に行った。最後の治験薬投与は投与 52 週目（又は治験薬投与中止時）の来院時に実施医療機関において行うこととした。

12. 評価基準

12.1. 有効性

12.1.1. 主要評価項目

- 治療期間中の中等度又は重度の COPD 増悪の年間発現率に関する FF/UMEC/VI の UMEC/VI との比較
- 治療期間中の中等度又は重度の COPD 増悪の年間発現率に関する FF/UMEC/VI の FF/VI との比較

12.1.2. 副次評価項目

- 投与 52 週目の FEV_1 トラフ値のベースラインからの変化量に関する FF/UMEC/VI の FF/VI との比較
- 投与 52 週目の St. George's Respiratory Questionnaire（SGRQ）総スコアのベースラインからの変化量に関する FF/UMEC/VI の FF/VI との比較
- 治療期間中の中等度又は重度の COPD 増悪の初回発現までの時間に関する FF/UMEC/VI の FF/VI 及び UMEC/VI との比較
- 血中好酸球数が 150/μL 以上の被験者の部分集団における治療期間中の中等度又は重度の COPD 増悪の年間発現率に関する FF/UMEC/VI の UMEC/VI との比較
- 血中好酸球数が 150/μL 以上の被験者の部分集団における治療期間中の中等度又は重度の COPD 増悪の初回発現までの時間に関する FF/UMEC/VI の UMEC/VI との比較
- 治療期間中の重度の COPD 増悪の年間発現率に関する FF/UMEC/VI の FF/VI 及び UMEC/VI との比較

12.1.3. その他の評価項目

- COPD 増悪
  - COPD 増悪の年間発現率［すべての増悪（軽度、中等度又は重度）／中等度のみ／治療を要する］
  - 重度の COPD 増悪の年間発現率（血中好酸球数サブグループ別）
  - COPD 増悪の初回発現までの時間［すべての増悪（軽度、中等度又は重度）／中等度のみ／治療を要する／重度の増悪］
  - 重度の COPD 増悪の初回発現までの時間（血中好酸球数サブグループ別）
  - 中等度又は重度の COPD 増悪の初回発現までの時間（血中好酸球数サブグループ別）
  - COPD 増悪（2 回目以降を含む）の発現までの時間（中等度又は重度の増悪、重度の増悪）
- 全死因死亡
  - 全死因死亡（治療期間中の死亡、治療期間中及び治療期間後の死亡）
- 肺機能
  - FEV_1 トラフ値がベースラインから 100 mL 以上増加した被験者の割合

    - FEV_1 トラフ値のベースラインからの変化量
    - 努力性肺活量（FVC）トラフ値のベースラインからの変化量
    - 気管支拡張薬投与後の FVC
    - サルブタモールに対する可逆性
- SGRQ 総スコア
    - SGRQ 総スコアのベースラインからの変化量
    - SGRQ 総スコアに基づく奏効例の割合
- CAT スコア
    - CAT スコアのベースラインからの変化量
    - CAT スコアに基づく奏効例の割合
- BDI/TDI Focal Score
    - TDI Focal Score
    - TDI Focal Score に基づく奏効例の割合
- 救済薬の使用
    - 救済薬の 1 日当たりの使用回数のベースラインからの変化量
    - 救済薬の未使用日数の割合のベースラインからの変化量
- COPD による夜間覚醒
    - COPD の症状による一晩当たりの平均夜間覚醒回数のベースラインからの変化量

12.2. 安全性

- 有害事象
- 独立判定委員会（CEC）により判定された重篤な有害事象
- 肺炎
- 心血管系事象［Major Adverse Cardiac Events（MACE）及び注目すべき有害事象の心血管系事象］
- 肺炎グループに該当する事象、あるいは中等度又は重度の増悪
- 重度の COPD 増悪、あるいは死亡又は入院／入院延長に至った肺炎グループに該当する事象
- 重度の COPD 増悪、あるいは死亡又は入院／入院延長に至った心血管系グループに該当する事象、あるいは死亡又は入院／入院延長に至った肺炎グループに該当する事象
- 心電図検査
- バイタルサイン
- 血液学的検査及び生化学的検査
- 口腔咽頭検査
- 骨折

12.3. ヘルスアウトカムズ

- EuroQol Questionnaire (EQ-5D-5L)
- 医療資源の利用状況

12.4. 薬物動態

- 約 300 例の被験者（FF/UMEC/VI を投与された約 120 例を含む）を対象とした母集団 PK（結果は別の報告書に含めた）

12.5. バイオマーカー

- 血漿中フィブリノゲン濃度（結果は別の報告書に含めた）

13. 統計手法

主要評価項目である治療期間中の中等度又は重度の COPD 増悪の年間発現率に関する FF/UMEC/VI と FF/VI、FF/UMEC/VI と UMEC/VI の双方の比較に基づき、目標症例数を算出した。FF/UMEC/VI 群における中等度又は重度の COPD 増悪の年間発現率が UMEC/VI 群に比べて 15%低下、FF/VI 群に比べて 12%低下することの検出力を 90%とするため、FF/UMEC/VI 群及び FF/VI 群にそれぞれ 4000 例、UMEC/VI 群に 2000 例を無作為割付けすることとした。症例数の計算は負の二項回帰に基づいて行い、単独の試験により有効性を検証する場合に必要な規制要件を満たすために両側 1%有意水準を用いた。負の二項分布モデルの分散パラメータ推定値は 0.75 であり、これは TORCH 試験[Calverley, 2007]でフルチカゾンプロピオン酸エステル／サルメテロールを投与したときにみられた値及び FF/VI 増悪プログラム[Dransfield, 2013]における分散と同様であった。

13.1. 解析対象集団

4 つの解析対象集団を定義した。解析対象集団は相互に排他的なものではなかった。

- 全被験者（ASE）集団：本試験のデータベースに記録が存在するすべての被験者で構成され、スクリーニングを終了した被験者及びスクリーニングを終了してはいないが同意書に署名した被験者の双方が含まれた。
- Intent-to-Treat（ITT）集団：無作為割付けされたすべての被験者で構成された。ただし、誤って無作為割付けされ、治験薬の投与を受けなかった被験者は除いた。スクリーニング脱落又は前観察期間脱落と記録されたが無作為割付けされ、治験薬の投与を受けなかった被験者は、誤って無作為化されたとみなした。無作為化番号を割り当てられたその他の被験者は、無作為化されたとみなした。
- 投与前心電図集団：ITT 集団のうち、心電図サブスタディに参加した米国の一部の実施医療機関で投与 4 週目の投与前に心電図検査を実施したすべての被験者で構成された。この解析対象集団の目的は、FF/UMEC/VI が 4 週間投与後の血中濃度最低（トラフ）時に心電図検査値、特に心拍数に及ぼす影響を評価し、血中濃度最高（ピーク）時の値と比較することであった。
- TDI 集団：ITT 集団のうち、投与 1 日目に投与前 BDI 評価を完了したすべての被験者で構成された。翻訳版が利用可能であることを条件とするため、BDI/TDI 評価はベルギー、カナダ、チェコ共和国、デンマーク、ドイツ、オランダ、ポーランド、スペイン、英国及び米国の一部の実施医療機関に限り実施した。

13.2. 有効性の解析

主要な集計及び解析はITT集団を対象とした。一部の集計及び解析は投与前心電図集団でも実施した。TDIの集計及び解析はTDI集団を対象とした。

すべての評価項目の主要解析では治療期間中のデータのみを使用した。有効性の感度分析の一部及び後観察期間中に収集したデータの表示では、被験者が治験薬の投与を中止した後に収集したデータも含めた。

有効性の解析における期間の取り扱いは以下の通りとした。

【COPD増悪】

- 治療開始前：投与開始前
- 治療期間中：治験薬投与開始日から投与終了／中止日+1日まで
- 治療期間後／後観察期間：投与終了／中止日+2日から試験完結日（投与完了例では安全性追跡調査日、投与中止例では最終電話連絡日、最終来院日又は追跡不能となった日のうち最も遅い日）まで

【全死因死亡】

- 投与開始前：投与開始日より前
- 治療期間中：投与開始日から投与終了／中止日+7日まで
- 治療期間後：
  - 治験薬の投与を中止したが、投与52週目の来院を行った被験者：投与中止日+7日の翌日から投与52週目の来院日+7日まで
  - 治験の投与を中止し、投与52週目の来院前に試験を中止した被験者：投与中止日+7日の翌日から投与52週目の来院予定日（無作為割付け日+52週間）+7日まで
- 試験終了後：
  - 治験薬の投与を完了した被験者：投与終了日+7日の翌日以降
  - 治験薬の投与を中止したが、投与52週目の来院を行った被験者：投与52週目の来院日+7日の翌日以降
  - 治験薬の投与を中止し、投与52週目の来院前に試験を中止した被験者：投与52週目の来院予定日+7日の翌日以降

13.2.1. 多重比較の調整

単独の試験で有効性の確証に要求される規制要件を満たすために、本試験では有意水準を1%として検出力を有するよう設定した。本報告書における主要評価項目、副次評価項目及びその他の評価項目の比較では両側5%有意水準を用いた（すなわち、5%有意水準において統計学的有意差を評価した）。

主要評価項目の2つの群間比較（FF/UMEC/VI群とFF/VI群の比較、FF/UMEC/VI群とUMEC/VI群の比較）の多重性を調整するため、Truncation parameterをγ=0.6とした Truncated Hochberg法[Dmitrienko, 2008]を使用した。双方の比較において未調整p値がα=0.04の水準で有意である場合、どちらの比較も統計学的に有意であると判定した。いずれかの比較のp値が0.04を上回った場合は、もう一方の比較の未調整p値が0.025未満の場合に、後者の比較が統計学的に有意であると判定した。

主要な 2 つの比較のうち少なくとも一方が統計学的に有意であった場合に、すべての副次評価項目及びその他の評価項目における治療群の比較について p 値から推論を行うこととした。更に、すべての評価項目における UMEC/VI 群と FF/VI 群の比較について推論を行うこととした。

主要な 2 つの比較の双方が統計学的に有意であった場合、これらの副次及びその他の評価項目における比較は未調整 p 値が 0.05 未満の場合に有意であると判定することとした。主要な 2 つの比較の一方のみが統計学的に有意であった場合、副次及びその他の評価項目における比較は未調整 p 値が 0.01 未満の場合に有意であると判定することとした。主要な 2 つの比較のいずれも統計学的に有意とみなされなかった場合、副次及びその他の評価項目における比較は記述的に示すのみとした。

更に、主要な副次評価項目の群間比較に関しては、階層法を用いて閉手順により多重性を調整した。副次評価項目を 2 つのブロック［肺機能及び症状に関する 2 つの比較（ブロック 1）、初回発現までの時間に関する 2 つの比較（ブロック 2）］に分類し、逐次的に比較を行った（図 2）。

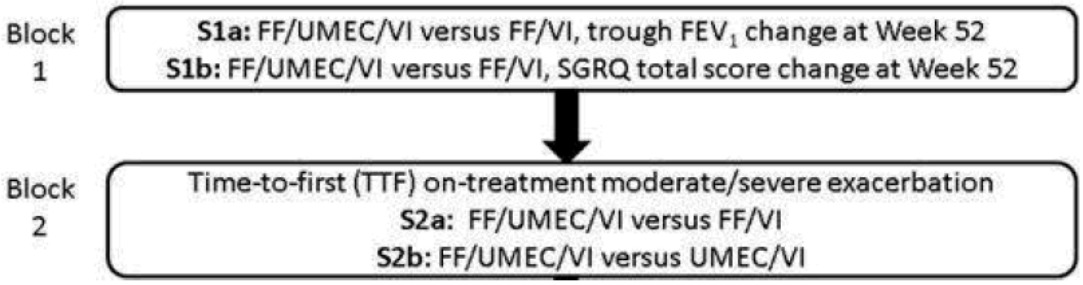


図 2　副次評価項目の階層

各ブロックの比較についても、主要評価項目と同様に Truncated Hochberg 法を用いて多重性の調整を行った。Truncation parameter は最初のブロックで γ=0.6、次のブロックで γ=1 とした。

前のブロックで少なくとも 1 つの比較で有意と判定された場合のみ、次のブロックでの推論を行った。例えば、主要評価項目の 2 つの群間比較のうち 1 つ以上で有意と判定された場合に、ブロック 1 の評価項目の比較を行うこととした。更に、ブロック 1 の評価項目（S1a 及び S1b）のうち 1 つ以上で有意と判定された場合に、ブロック 2（S2a 及び S2b）の評価項目の比較を行うこととした。

副次評価項目の階層の各ブロックの有意水準は、前のステップで 1 つの比較のみが有意であったか、又は双方の比較が有意であったかにより決定した。

13.2.2.　主要評価項目の主要解析

中等度又は重度の COPD 増悪の年間発現率に関する主要解析は、負の二項分布を仮定した一般化線形モデルを用いて行った。主要解析は ITT 集団で治療期間中に報告されたデータのみを用いた。共変量は治療群、性別、増悪歴（中等度又は重度の増悪が 1 回以下、2 回以

上）、スクリーニング時の喫煙状況、地域、スクリーニング時の気管支拡張薬使用後の FEV_1 の予測値に対する割合とした。

モデルにより推定した COPD 増悪の発現率及び 95%信頼区間（CI）、対比較として治療群間の率比、増悪率の減少及び 95%CI を示した。また、すべての対比較において調整後 p 値（Hochberg 法により多重性を調整）と未調整 p 値を示した。

13.2.3. 主要評価項目の感度分析及び裏付けとなる解析

逸脱過分散補正を用いた Poisson 回帰モデルにより、治療期間中の中等度又は重度の COPD 増悪に関して補助的な解析を行った。

更に、主要評価項目の主要解析に対する欠測値の影響を評価するため、以下の感度分析を行った。

- 治療期間中のデータのみを使用し、jump to reference（J2R）多重代入法により欠測値を補完した解析。FF/VI 群を参照群とした場合及び UMEC/VI 群を参照群とした場合。
- 治療期間中及び治療期間後の両データを含めた解析。
- 治療期間中及び治療期間後の両データを含め、J2R 多重代入法により欠測値を補完した解析。FF/VI 群を参照群とした場合及び UMEC/VI 群を参照群とした場合。

13.2.4. 副次評価項目

FEV_1 トラフ値及び SGRQ に関しては治療期間後のデータは収集しておらず、これらの解析は治療期間中のデータのみを用いた。FEV_1 トラフ値のベースラインからの変化量及び SGRQ 総スコアのベースラインからの変化量は反復測定混合モデル解析（MMRM）を用いて別々に解析した。最小二乗平均値、ベースラインからの変化量の最小二乗平均値を標準誤差（SE）及び 95%CI とともに治療群毎に算出した。群間差の推定値と SE 及び 95%CI、未調整 p 値を算出した。また、欠測値を J2R 多重代入法により補完した感度分析を行った（FF/VI を参照群とした場合及び UMEC/VI 群を参照群とした場合）。

治療期間中の中等度又は重度の COPD 増悪の初回発現までの期間は Cox 比例ハザードモデルを用いて解析した。すべての対比較に対してハザード比とリスク減少を 95%CI とともに示し、また、調整後 p 値、未調整 p 値を示した。カプランマイヤー曲線を作成し、中等度又は重度の COPD 増悪の経時的な累積発現率を治療群毎に示した。治療期間中に COPD 増悪が認められなかった被験者は、治験薬投与終了／中止日+1 日又は死亡日のいずれか早い日で打切りとした。

これらの解析を好酸球数のサブグループ（150 /μL 未満、150 /μL 以上）毎に行った。また、以下の感度分析を行った。

- 治療期間中及び治療期間後の中等度又は重度の COPD 増悪の初回発現までの時間
- 治療期間中の中等度又は重度の COPD 増悪の初回発現又は早期投与中止までの期間

13.2.5. 階層に含めなかった副次評価項目

重度の COPD 増悪の年間発現率は主要評価項目と同様の方法で解析した。中等度又は重度の COPD 増悪の年間発現率の血中好酸球数サブグループ別解析も主要評価項目と同様の方法で解析したが、血中好酸球数サブグループ、血中好酸球数サブグループと治療群の交互作用もモデルに加えた。

13.2.6. その他の有効性評価項目

その他の有効性評価項目の解析では未調整 p 値のみ示した。

治療期間中の COPD 増悪の初回発現までの時間に関するその他の解析は Cox 比例ハザードモデルを用いて行った。また、血中好酸球数サブグループ別の解析では、血中好酸球数サブグループ、血中好酸球数サブグループと治療群の交互作用もモデルに加えた。

再発イベントに対する Andersen-Gill 回帰モデルを用いて、COPD 増悪（2 回目以降を含む）までの時間に関する解析を行った。各比較におけるハザード比とリスク減少を 95%CI とともに示し、p 値についても示した。

COPD 増悪の年間発現率に関するその他の解析は、主要解析と同様に負の二項分布を仮定した一般化線形モデルを使用した。また、血中好酸球数サブグループ別の解析では、血中好酸球数サブグループ、血中好酸球数サブグループと治療群の交互作用もモデルに加えた。

治療期間中及び治療期間後の死因の要約を作成した。Cox 比例ハザードモデルを用いて全死因死亡までの時間の解析を行った。死亡日は死因となった事象の発現日ではなく実際の死亡日に基づいた。死亡しなかった被験者は以下の日で打切りとした。

【治療期間中の死亡】

- 試験を完了した被験者：試験完結日又は投与終了／中止日+7 日のうちいずれか早い日
- 治療期間後又は試験終了後に死亡した被験者：投与終了／中止日+7 日
- 試験を中止し、生存状況のデータが得られた被験者：最終の生存確認日又は投与終了／中止日+7 日のうちいずれか早い日
- 試験を中止し、投与 52 週目の来院予定日の生存状況のデータが得られなかった被験者：試験完結日又は投与終了／中止日+7 日のうちいずれか早い日

【治療期間中及び治療期間後の死亡】

- 試験を完了した被験者：試験完結日又は投与終了／中止日+7 日のうちいずれか早い日
- 治験薬の投与を中止したが、投与 52 週目の来院を行った被験者：試験完結日又は投与 52 週目の来院日+7 日のうちいずれか早い日
- 治験の投与を中止し、投与 52 週目の来院前に試験を中止したが、生存状況のデータが得られた被験者：最終の生存確認日又は投与 52 週目の来院予定日+7 日のうちいずれか早い日

- 治験の投与を中止し、投与 52 週目の来院前に試験を中止し、生存状況のデータが得られなかったか、試験終了後に死亡が報告された被験者：試験完結日又は投与 52 週目の来院予定日+7 日のうちいずれか早い日

FEV_1 トラフ値、気管支拡張薬投与後の FEV_1、FVC トラフ値、気管支拡張薬投与後の FVC、SGRQ 総スコア、CAT スコア、TDI、救済薬の 1 日当たりの使用回数、救済薬の未使用日数の割合、平均夜間覚醒回数の解析は MMRM モデルを用いた。血中好酸球数サブグループ別の解析では、FEV_1 トラフ値、SGRQ 総スコア、CAT スコア、TDI Focal Score のモデルに血中好酸球数サブグループ、血中好酸球数サブグループと治療群の交互作用を加えた。

FEV_1 トラフ値がベースラインから 100 mL 以上増加した被験者の割合を、Logit link 関数を用いた一般化線形混合モデルにより解析した。共変量は治療群、スクリーニング時の喫煙状況、地域、来院日、ベースライン値、ベースラインと来院日、治療群と来院日の交互作用とした。各来院日における FEV_1 トラフ値がベースラインから 100 mL 以上増加した被験者、増加しなかった被験者の割合を算出し、各比較におけるオッズ比及び 95%CI、未調整 p 値を算出した。

以下の評価項目では、あらかじめ規定したカットオフ値に基づき奏効例を定義し、上述の FEV_1 トラフ値がベースラインから 100 mL 以上増加した被験者の割合と同様の方法で解析した。

- SGRQ 総スコア：ベースラインから 4 点以上減少
- TDI focal score：1 点以上
- CAT スコア：ベースラインから 2 点以上減少

また SGRQ 総スコアに基づく中等度の奏効例、主要な奏効例の解析では、投与 52 週目の SGRQ 総スコアのベースラインからの変化量の平均値（すべての群を併合）の整数部分よりカットオフ値を決定した。

- 中等度の奏効例：被験者による COPD の症状の変化の評価で投与 52 週目に「改善した」と回答した被験者における SGRQ 総スコアのベースラインからの変化量の平均値
- 主要な奏効例：被験者による COPD の症状の変化の評価で投与 52 週目に「大幅に改善した」と回答した被験者における SGRQ 総スコアのベースラインからの変化量の平均値

サルブタモールに対する可逆性は各来院日の FEV_1 から算出した。

FEV_1 可逆性（mL）＝サルブタモール投与後の FEV_1（mL）－サルブタモール投与前の FEV_1（mL）

13.3. 安全性の解析

有害事象の集計はITT集団を対象とした。心電図の集計はITT集団の他に投与前心電図集団における結果も記載した。

各治療群における有害事象を発現した被験者の割合は国際医薬用語集（MedDRA）Ver.20.0の器官別大分類（SOC）及び基本語（PT）を用いて要約した。以下の有害事象データを要約した：治療期間中のすべての有害事象、治療期間中のよくみられた有害事象、治療期間中の治験薬と因果関係のある有害事象、治療開始前の重篤な有害事象（すべての事象、死亡に至った事象、試験中止に至った事象）、治療期間中の重篤な有害事象（死亡に至った事象、死亡以外の事象、治験薬と因果関係がある事象）、後観察期間の重篤な有害事象（すべての事象、死亡に至った事象）。期間の取り扱いはCOPD増悪と同じとした。

また、duration at riskで調整した有害事象の発現率についても算出した。duration at riskは以下のように定義した。

- 治療期間中：
  - 治験薬投与開始日から治験薬投与終了／中止日+1日、死亡日、試験完結日のうち最も早い日までの期間
- 後観察期間
  - 試験完結日が治験薬投与終了／中止日より遅い場合：治験薬投与終了／中止日-1日から試験完結日までの期間
  - 試験完結日が欠測で最終連絡日が投与終了／中止日より遅い場合：治験薬投与終了／中止日から最終連絡日までの期間
  - それ以外：0日

重篤な有害事象についてはCECが判定を行い、表 2に基づき分類した。判定された重篤な有害事象とeCRFで収集した重篤な有害事象の双方について報告した。

表 2　　重篤な有害事象の主な原因の分類

Primary Serious Adverse Report	Subcategory
心血管系	突然死（死亡のみ） 心筋梗塞／虚血性心疾患 うっ血性心不全 脳卒中 　出血性卒中 　血栓塞栓性卒中 　分類不能の脳卒中 その他の心血管系の要因
呼吸器系	COPD の増悪 　肺炎の兆候あり 　肺炎の兆候なし 肺炎／COPD 増悪以外の気道感染 喘息関連の疾患 肺塞栓症 その他の呼吸器系の要因
癌	肺癌 乳癌 結腸直腸癌 原発巣不明の癌 その他の癌の要因
その他	該当せず
不明	情報不足 特定できず

注目すべき有害事象を表 3 のように定義し、事象グループとサブグループの集計を行った。肺炎グループに該当する事象の初回発現までの時間、心血管系グループに該当する事象の初回発現までの時間（すべての事象、死亡又は入院／入院延長に至った事象）の解析は Cox 比例ハザードモデルを用いた。イベントが発現しなかった被験者は、投与終了／中止日+1 日又は死亡日のいずれか早い日で打切りとした。

更に、以下のイベントの初回発現までの時間についても解析を行った。

- 肺炎グループに該当する事象、あるいは中等度又は重度の増悪
- 重度の COPD 増悪、あるいは死亡又は入院／入院延長に至った肺炎グループに該当する事象
- 重度の COPD 増悪、あるいは死亡又は入院／入院延長に至った心血管系グループに該当する事象、あるいは死亡又は入院／入院延長に至った肺炎グループに該当する事象

表 3　注目すべき有害事象

注目すべき有害事象グループ	サブグループ	サブ SMQ
副腎抑制 [1]		
抗コリン作動性症候群（SMQ）		
喘息／気管支痙攣（SMQ）		
心血管系作用	不整脈	不整脈に関連する臨床検査､徴候および症状（SMQ）
		非特異的徐脈性不整脈用語（SMQ）
		伝導障害（SMQ）
		洞結節機能障害（SMQ）
		非特異的不整脈用語（SMQ）
		上室性頻脈性不整脈（SMQ）
		非特異的頻脈性不整脈用語（SMQ）
		心室性頻脈性不整脈（SMQ）
	心不全（SMQ）	
	虚血性心疾患（SMQ）	
	高血圧（SMQ）	
	中枢神経系出血および脳血管性疾患（SMQ）	
眼への作用	緑内障（SMQ）	
	水晶体障害（SMQ）	
骨ミネラル濃度の減少及び関連した骨折 [2]		
カリウムへの作用 [1]		
消化管の閉塞（SMQ）		
高血糖／糖尿病の発症（SMQ）		
過敏症 [1]		
局所ステロイド作用 [1]		
肺炎 [1]		
肺炎を除く下気道感染 [1]		
振戦 [1]		
尿閉 [1]		

MedDRA Ver.20.0/MedDRA J Ver.20.0
1. Selected PTs
2. Osteoporosis/osteopenia SMQ plus selected PTs
SMQ =Standardized MedDRA Queries

臨床検査値、バイタルサイン（脈拍数、収縮期及び拡張期血圧）、心電図［PR 間隔、QTc（B）、QTc（F）、心拍数］について要約した。

13.4. ヘルスアウトカムズの解析

EQ-5D-5L は効用値と visual analogue scale（VAS）の 2 つのスコアで要約した。効用値スコアでは、質問票に記録された健康状態は項目毎に各段階に重みづけを行う計算式を用いて 1 つの要約指数に換算した。この計算式は、当該国の一般住民集団から得られた EQ-5D-5L の健康状態の評価に基づいている。計算式で用いる重みづけは、本試験に参加した国すべてで明らかになっているわけではなかった。したがって、効用値スコアの計算には EuroQol ウェブサイト[EuroQol, 2016]に発表されているイングランドでの重みづけを用いた。

治療期間中の予定外の医療資源の利用状況及びCOPDに関連した予定外の医療資源の利用状況を、ITT集団を対象として要約した。対象としたパラメータは、種類別［往診（日中）、往診（夜間）、一般診療室／開業医受診、救急／外来受診、緊急救命室受診］の受診回数、集中治療室の入室日数、一般病棟の入院日数であった。

13.5. 治験実施計画書で計画した解析の変更

治験実施計画書では、FF/UMEC/VI群とFF/VI群又はUMEC/VI群の比較のみを記載していたが、加えてUMEC/VI群とFF/VI群の比較についてもすべての評価項目で行うこととした。この変更は事前に計画したものであり、解析計画書に記載した。

14. 治験対象集団の結果

14.1. 被験者の内訳

合計で 10,367 例の被験者が無作為割付けされたが、12 例の被験者の割付けに誤りがあったため（これらの被験者はスクリーニング脱落とした。なお、これらの 12 例の被験者は、治験薬の投与はされていない）、10,355 例の被験者が ITT 集団に含まれた。米国の被験者が最も多く（2406 例、23%）、次いでドイツ（1187 例、11%）、アルゼンチン（972 例、9%）、中国（535 例、5%）及びスペイン（499 例、5%）であった。実施医療機関当たりの ITT 集団の被験者数は 1～52 例であった。

被験者の大多数（77%）が治験薬の投与を完了し、88%の被験者が試験を完了した（表 4）。23%の被験者が治験薬の投与を中止し、主な中止理由は有害事象（7%）、被験者又は代諾者の判断（7%）及び効果不十分（6%）であった。12%の被験者が試験を中止し、主な中止理由は、同意の撤回（6%）及び有害事象（4%）であった。

治験薬の投与を中止した被験者の割合は、FF/UMEC/VI 群（18%）で FF/VI 群（25%）及び UMEC/VI 群（27%）よりも低かった。有害事象又は効果不十分のために治験薬の投与を中止した被験者の割合は、FF/UMEC/VI 群（有害事象：6%；効果不十分：4%）で FF/VI 群（有害事象：8%；効果不十分：8%）及び UMEC/VI 群（有害事象：9%；効果不十分：8%）よりも低かった。治験薬の投与を中止した被験者の割合は、試験期間を通して FF/UMEC/VI 群で FF/VI 群又は UMEC/VI 群より低かった（図 3）。

試験を中止した被験者の割合は、FF/UMEC/VI 群（11%）で、FF/VI 群（13%）及び UMEC/VI 群（14%）よりやや低かった。中止理由はいずれの治療群でも同様であった。試験を中止した被験者の割合は、試験期間を通して FF/UMEC/VI 群で FF/VI 群又は UMEC/VI 群よりやや低かった（図 4）。

表 4　被験者の内訳（ITT）

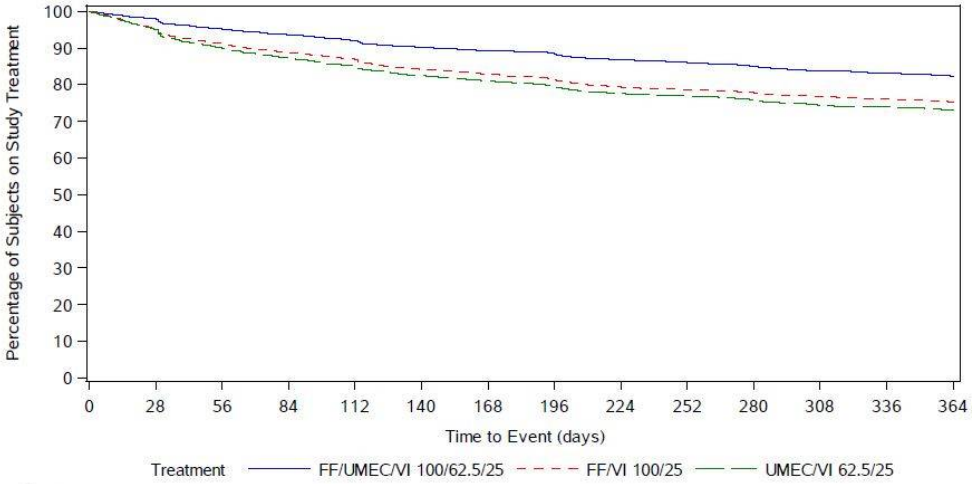
Status	Number (%) of Subjects			
	FF/UMEC/VI 100/62.5/25 N=4151	FF/VI 100/25 N=4134	UMEC/VI 62.5/25 N=2070	Total N=10,355
Study Treatment Completion Status				
Completed [1]	3393 (82)	3094 (75)	1504 (73)	7991 (77)
Prematurely discontinued	758 (18)	1040 (25)	566 (27)	2364 (23)
Adverse event	249 (6)	325 (8)	186 (9)	760 (7)
Lack of efficacy	163 (4)	313 (8)	172 (8)	648 (6)
Protocol deviation	32 (<1)	41 (<1)	19 (<1)	92 (<1)
Noncompliance with study treatment	22 (<1)	22 (<1)	12 (<1)	56 (<1)
Noncompliance with daily diary	11 (<1)	10 (<1)	6 (<1)	27 (<1)
Subject reached protocol defined stopping criteria	4 (<1)	1 (<1)	2 (<1)	7 (<1)
Liver chemistry	0	0	0	0
Pregnancy	0	0	0	0
QTc	4 (<1)	1 (<1)	2 (<1)	7 (<1)
Study closed/terminated	5 (<1)	2 (<1)	5 (<1)	12 (<1)
Lost to follow-up	21 (<1)	25 (<1)	14 (<1)	60 (<1)
Investigator discretion	33 (<1)	36 (<1)	15 (<1)	84 (<1)
Decision by subject or proxy	250 (6)	296 (7)	153 (7)	699 (7)
Subject relocated	31 (<1)	31 (<1)	20 (<1)	82 (<1)
Frequency of visits	8 (<1)	13 (<1)	6 (<1)	27 (<1)
Burden of procedures	51 (1)	49 (1)	38 (2)	138 (1)
Other	155 (4)	203 (5)	94 (5)	452 (4)
Unknown [2]	1 (<1)	1 (<1)	0	2 (<1)
Study Completion Status				
Completed [3]	3714 (89)	3598 (87)	1775 (86)	9087 (88)
Prematurely withdrawn	437 (11)	536 (13)	295 (14)	1268 (12)
Adverse event	162 (4)	180 (4)	111 (5)	453 (4)
Outcome non-fatal	77 (2)	89 (2)	53 (3)	219 (2)
Outcome fatal	85 (2)	91 (2)	58 (3)	234 (2)
Study closed/terminated	5 (<1)	2 (<1)	4 (<1)	11 (<1)
Lost to follow-up	30 (<1)	36 (<1)	22 (1)	88 (<1)
Investigator discretion	47 (1)	57 (1)	28 (1)	132 (1)
Withdrew consent	192 (5)	261 (6)	130 (6)	583 (6)
Subject relocated	20 (<1)	27 (<1)	14 (<1)	61 (<1)
Frequency of visits	9 (<1)	8 (<1)	6 (<1)	23 (<1)
Burden of procedures	44 (1)	64 (2)	30 (1)	138 (1)
Other	123 (3)	177 (4)	86 (4)	386 (4)
Unknown [4]	1 (<1)	0	0	1 (<1)

Source: CTT116855 CSR Table 1.03, Table 1.04

1. A subject was considered to have completed study treatment if they did not prematurely discontinue study treatment and attended the Week 52 Visit.
2. Two subjects did not complete the study treatment period but the reason for non-completion was not entered into the eCRF.
3. A subject was considered to have completed the study if they either attended the Week 52 Visit or had a phone contact at Week 52.
4. One subject did not complete the study but reason for non-completion was not entered in the eCRF.

Note: Subjects may have only 1 primary reason for study treatment discontinuation or study withdrawal. Subject may have had more than 1 subreason underneath the primary reason and were not required to indicate subreasons; therefore, the percentages may not sum to 100%.

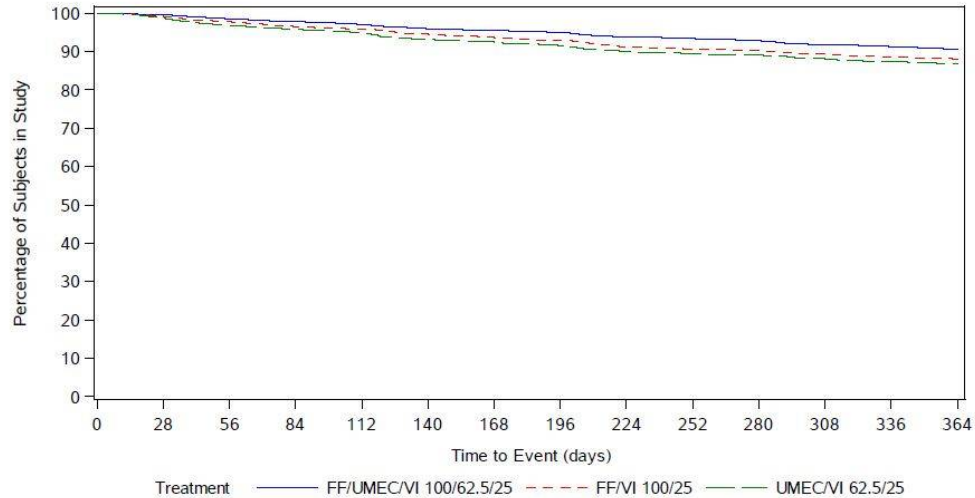
Note: One subject randomised to FF/UMEC/VI completed the study but was reported as prematurely withdrawn in the eCRF in error. This subject is summarised as “Prematurely withdrawn,” primary reason: Investigator discretion.



Number of Subjects on Treatment														
FF/UMEC/VI 100/62.5/25	4151	4067	3954	3887	3821	3745	3707	3677	3605	3572	3529	3478	3450	2460
FF/VI 100/25	4134	3948	3773	3674	3595	3481	3430	3375	3283	3251	3217	3176	3144	2219
UMEC/VI 62.5/25	2070	1969	1864	1810	1766	1709	1677	1646	1608	1590	1571	1539	1529	1089

Source: CTT116855 CSR Figure 1.01
Note: Kaplan-Meier estimate of time to premature discontinuation of study treatment. Subjects are represented from their Day 1 date to the date of last dose of study treatment (or date of death). Subjects that completed the treatment period per protocol were censored at the earliest of date of last dose of study treatment and Day 365.

図 3　治験薬の投与中止までの時間のカプランマイヤー曲線（ITT）



Number of Subjects Remaining in Study														
FF/UMEC/VI 100/62.5/25	4151	4136	4091	4061	4031	3984	3965	3944	3897	3878	3855	3810	3789	3632
FF/VI 100/25	4134	4102	4043	3988	3963	3909	3874	3840	3773	3751	3730	3691	3663	3477
UMEC/VI 62.5/25	2070	2047	2007	1983	1965	1929	1915	1895	1866	1854	1846	1825	1806	1721

Source: CTT116855 CSR Figure 1.03
Note: Kaplan-Meier estimate of time to study withdrawal. Subjects are represented from their Day 1 date to the date of early withdrawal from the study (or date of death). Subjects that completed the study were censored at the earliest of date of completion and Day 365.

図 4　試験中止までの時間のカプランマイヤー曲線（ITT）

14.2. 解析対象集団

合計で 10,367 例の被験者が無作為化され、盲検下で治験薬を投与された（表 5）。このうち 12 例の被験者は誤って無作為化され、スクリーニング脱落例として記録されたことか

ら、これらを除いた 10,355 例の被験者が ITT 集団に含まれた。被験者は 2:2:1 の比で FF/UMEC/VI 群（4151 例）、FF/VI 群（4134 例）及び UMEC/VI 群（2070 例）に無作為に割り付けられた。

表 5　解析対象集団（ITT）

Population	Number (%) of Subjects			
	FF/UMEC/VI 100/62.5/25	FF/VI 100/25	UMEC/VI 62.5/25	Total
Randomised, N	4155	4139	2073	10,367
ITT[1], N	4151	4134	2070	10,355
Pre-dose ECG[2, 3]	367 (9)	332 (8)	157 (8)	856 (8)
TDI[3,4]	2029 (49)	2014 (49)	1015 (49)	5058 (49)
Eosinophil subgroup[3]				
n	4143	4125	2065	10,333
<150 cells/μL	1844 (45)	1769 (43)	869 (42)	4482 (43)
≥150 cells/μL	2299 (55)	2356 (57)	1196 (58)	5851 (57)

Source: CTT116855 CSR Table 1.01
1. The ITT Population included all randomised subjects, excluding those randomised in error that did not receive study treatment.
2. The ECG Population included ITT subjects from sites included in the ECG substudy that have a pre-dose ECG assessment at Week 4.
3. Percentages were based on the number of subjects in the ITT Population.
4. The TDI Population included ITT subjects who completed a BDI assessment on Day 1.

本試験中に、臨床検査施設で医薬品の臨床試験の実施の基準（GCP）の遵守に関する問題が認められた。2016 年 10 月 1 日～2017 年 1 月 13 日に本試験で使用している臨床検査施設のうちの 1 施設で、処理された検体における血清クレアチニン増加の割合が高かったことを受け、GlaxoSmithKline（GSK）の調査が開始された。この施設では、北米と南米、更にアジアの一部の実施医療機関からの検体が処理されていた。この異常値の根本的な原因として、濃縮洗剤の入った洗浄槽から出た滓のために、分光光度計用キュベットの洗浄が断続的に不十分であったことが特定された。同じ設備を用いて測定した他の被検物質への影響は認められなかった。被験者の安全性及びデータの完全性への重大な影響はないと判断された。

また、本試験では、試験実施中に実施医療機関 7 施設で GCP の遵守に関する問題が特定された。

- 施設番号 [redacted]：この実施医療機関は multi-functional team による原因評価後に試験が終了された。GSK が実施中の他の試験の評価により、必須文書への治験責任医師の代理署名の偽装、スタッフへのコンタクト不足、原因評価の際の治験責任医師による妨害が認められた。この調査の一環として規制当局及び倫理委員会に通知し、この実施医療機関における本試験を含む進行中の全ての GSK 試験を終了させた。

- 施設番号 [redacted]：実施医療機関の査察で、本試験参加中に受刑者となった被験者の試験継続に関連した重大な所見が特定された。治験責任医師は、試験参加後に受刑者となった被験者の試験継続に関する法律の要件を知らなかった。法律に従い、実施医療機関では直ちにその被験者の試験参加を中止した。この実施医療機関に対するモニタリング

を強化し、再トレーニングを行うことにより、本実施医療機関は本試験への参加継続が許可された。

- 施設番号 [redacted]：実施医療機関の調査で、治験責任医師は必要なアクションを完了していたが、治験を実施するための十分な時間を有していないという懸案は妥当であると結論づけられた。患者の安全性及びデータの完全性に関する懸念はなかったものの、治験責任医師は今後新たに開始される GSK 試験から除外される可能性がある。

- 施設番号 [redacted]：GSK が実施している他の試験で、肺機能検査データの完全性について、フローボリューム曲線の努力非依存性部分の形状について問題が提起された。実施医療機関の査察では、肺機能検査に関する問題は立証されず、疑問が生じることもなかったが、原資料の記載や記録の保存に関する他の問題が発覚した。患者の安全性に関する問題は認められなかった。この調査の一環として規制当局および倫理委員会に通知し、治験責任医師及び治験分担医師は 将来の GSK 試験から除外されることが予想される。

- 施設番号 [redacted]：この実施医療機関において、医療上の不正行為がみられたことから、本試験を含めた評価が開始された。2 つの重要な所見（適切な表記法を用いずにさかのぼって入力されたデータの証拠、治験責任医師が提供した情報と、評価中にレビューされた文書との不整合）がみられた。実施医療機関で実施した評価に基づき、実施医療機関について規制当局に報告し、治験責任医師及び実施医療機関を将来の GSK 試験から除外することとした。

- 施設番号 [redacted]：治験責任医師の管理不足及び不遵守により、調査が開始された。調査の結果、治験責任医師の管理、患者の安全性及びスタッフのトレーニングの確保に関して重大な問題があると結論付けられた。3 例の被験者は試験を中止し、実施医療機関において試験を終了させた。本件について規制当局及び倫理委員会に通知した。

- 施設番号 [redacted]：他の GSK 試験から肺機能検査データの完全性に関する問題が提起された。本試験の GSK の査察では、他の GSK 試験から提示された肺機能検査に関する問題は立証されず、疑問が生じることもなかった。他の GSK 試験に組入れられた被験者は試験を中止し、この実施医療機関の試験を終了させた。本試験の被験者はこの調査前に既に試験を完了していたため、措置は講じられなかった。この調査の一環として規制当局及び倫理委員会に通知し、治験責任医師及びスパイロメトリーの検査技師を将来の GSK 試験から除外することとした。

これらの実施医療機関の被験者のうち、ITT の定義に合致した被験者はすべて ITT 集団に含めた。これらの実施医療機関の被験者数の合計が、解析計画書で事前に規定されている基準である ITT 集団全体の 2%を超えなかったため、感度分析は実施しなかった。

14.3. 人口統計学的及び他の基準値の特性

14.3.1. 人口統計学的特性

ITT 集団：人口統計学的特性は各治療群で同様であった（表 6）。本試験の被験者集団は主に白人（白人／白色人種／ヨーロッパ系統：77%）であり、非ヒスパニック又はラテン系（84%）であり、大半が男性（66%）であった。平均年齢は 65.3 歳、平均 BMI は 26.62 kg/m^2 であった。

ITT 集団の好酸球数サブグループ：ベースライン時の好酸球数が 150/μL 以上である被験者のサブグループと 150/μL 未満であるサブグループの人口統計学的特性は、ITT 集団全体と概ね同様であった。UMEC/VI 群における男性の割合が、150/μL 以上のサブグループ（70%）に対して 150/μL 未満のサブグループ（59%）で低かった点を除き、いずれの好酸球数サブグループにおいても人口統計学的特性のプロファイルは同様であった。このサブグループ間の男性の割合の差は、FF/UMEC/VI 群（<150/μL：65%、≥150/μL：68%）及び FF/VI 群（<150/μL：64%、≥150/μL：68%）ではみられなかった。その他の人口統計学的特性は各治療群で概ね同様であった。

投与前心電図集団：投与前心電図集団の人口統計学的特性は各治療群で概ね同様であった。

TDI 集団：TDI 集団の人口統計学的特性は各治療群で概ね同様であった。なお、TDI 集団の人口統計学的特性には、北米及び欧州の実施医療機関で評価されたことが反映されていたが、ITT 集団と比較して臨床的に関連のある差はみられなかった。

表 6　人口統計学的特性（ITT）

Demographic Characteristic	FF/UMEC/VI 100/62.5/25 N=4151	FF/VI 100/25 N=4134	UMEC/VI 62.5/25 N=2070	Total N=10,355
Gender, n (%)				
n	4151	4134	2070	10,355
Male	2766 (67)	2748 (66)	1356 (66)	6870 (66)
Female	1385 (33)	1386 (34)	714 (34)	3485 (34)
Age[1], years				
n	4151	4134	2070	10,355
Mean	65.3	65.3	65.2	65.3
SD	8.24	8.30	8.26	8.27
Median	65.0	66.0	65.0	65.0
Q1, Q3	60.0, 71.0	59.0, 71.0	60.0, 71.0	60.0, 71.0
Min, Max	4[redacted], 9[redacted]	4[redacted], 9[redacted]	4[redacted], 9[redacted]	4[redacted], 9[redacted]
Age Group (years), n (%)				
≤64[2]	1886 (45)	1876 (45)	962 (46)	4724 (46)
65-74	1700 (41)	1693 (41)	832 (40)	4225 (41)
75-84	530 (13)	537 (13)	261 (13)	1328 (13)
≥85	35 (<1)	28 (<1)	15 (<1)	78 (<1)
Race, n (%)				
n	4151	4133	2070	10,354
American Indian or Alaskan Native	87 (2)	86 (2)	45 (2)	218 (2)
Asian – Central/South Asian	6 (<1)	3 (<1)	1 (<1)	10 (<1)
Asian – East Asian	362 (9)	374 (9)	177 (9)	913 (9)
Asian – Japanese	151 (4)	152 (4)	82 (4)	385 (4)
Asian – South East Asian	149 (4)	147 (4)	75 (4)	371 (4)
Black or African American	122 (3)	99 (2)	43 (2)	264 (3)
Native Hawaiian or other Pacific Islander	2 (<1)	3 (<1)	2 (<1)	7 (<1)
White – Arabic/North African	31 (<1)	45 (1)	24 (1)	100 (<1)
White – White/Caucasian/European	3200 (77)	3179 (77)	1604 (77)	7983 (77)
Mixed Asian	0	0	0	0
Mixed White	0	0	0	0
Multiple	41 (<1)	45 (1)	17 (<1)	103 (<1)
Ethnicity, n (%)				
n	4151	4133	2070	10,354
Not Hispanic/Latino	3490 (84)	3471 (84)	1732 (84)	8693 (84)
Hispanic/Latino	661 (16)	662 (16)	338 (16)	1661 (16)
BMI, kg/m^2				
n	4148	4134	2070	10,352
Mean	26.61	26.66	26.58	26.62
SD	6.216	6.081	5.873	6.094
Median	25.79	25.98	25.86	25.88
Q1, Q3	22.15, 30.09	22.48, 29.96	22.46, 29.97	22.35, 30.02
Min, Max	12.4, 66.0	12.6, 59.3	13.9, 52.1	12.4, 66.0

Source: CTT116855 CSR Table 1.13

1. Only year of birth was collected. Age was derived at the date of the Pre-screening Visit. Day and month of birth were imputed as 30 June.

2. Subjects in this age group had to be 40 to 64 years old to participate in this study.

14.3.2. ベースライン時の疾患特性

14.3.2.1. スクリーニング時の COPD の罹病期間

ITT 集団：スクリーニング時の COPD の罹病期間は各治療群で同程度であった（表 7）。また、スクリーニング時において、ほとんどの被験者の COPD の罹病期間は 1～15 年間であった（1 年以上 5 年未満：32%、5 年以上 10 年未満：33%、10 年以上 15 年未満：18%）。

表 7　スクリーニング時の COPD の罹病期間（ITT）

Duration of COPD	FF/UMEC/VI 100/62.5/25 N=4151	FF/VI 100/25 N=4134	UMEC/VI 62.5/25 N=2070	Total N=10,355
n	4151	4134	2069	10,354
<1 year	213 (5)	212 (5)	117 (6)	542 (5)
≥1 to <5 years	1350 (33)	1292 (31)	705 (34)	3347 (32)
≥5 to <10 years	1370 (33)	1400 (34)	654 (32)	3424 (33)
≥10 to <15 years	747 (18)	761 (18)	363 (18)	1871 (18)
≥15 to <20 years	269 (6)	280 (7)	146 (7)	695 (7)
≥20 to <25 years	117 (3)	112 (3)	53 (3)	282 (3)
≥25 years	85 (2)	77 (2)	31 (1)	193 (2)

n (%)
Source: CTT116855 CSR Table 1.42

ITT 集団の好酸球数サブグループ：スクリーニング時点での COPD の罹病期間は各好酸球数サブグループで同程度であり、ITT 集団の COPD の罹病期間と類似していた（表 8）。また、各好酸球数サブグループの各治療群で、スクリーニング時点での COPD の罹病期間は同程度であった。

表 8　各好酸球数サブグループにおけるスクリーニング時の COPD の罹病期間（ITT）

	FF/UMEC/VI 100/62.5/25 N=4151	FF/VI 100/25 N=4134	UMEC/VI 62.5/25 N=2070	Total N=10,355
Eosinophil subgroup:<150/μL				
Number of subjects in subgroup	1844	1769	869	4482
Duration of COPD				
n	1844	1769	868	4481
<1 year	88 (5)	88 (5)	51 (6)	227 (5)
≥1 to <5 years	607 (33)	548 (31)	288 (33)	1443 (32)
≥5 to <10 years	618 (34)	608 (34)	292 (34)	1518 (34)
≥10 to <15 years	336 (18)	311 (18)	150 (17)	797 (18)
≥15 to <20 years	95 (5)	132 (7)	52 (6)	279 (6)
≥20 to <25 years	54 (3)	57 (3)	25 (3)	136 (3)
≥25 years	46 (2)	25 (1)	10 (1)	81 (2)
Eosinophil subgroup:≥150/μL				
Number of subjects in subgroup	2299	2356	1196	5851
Duration of COPD				
n	2299	2356	1196	5851
<1 year	125 (5)	123 (5)	66 (6)	314 (5)
≥1 to <5 years	739 (32)	742 (31)	416 (35)	1897 (32)
≥5 to <10 years	749 (33)	787 (33)	359 (30)	1895 (32)
≥10 to <15 years	411 (18)	449 (19)	213 (18)	1073 (18)
≥15 to <20 years	173 (8)	148 (6)	94 (8)	415 (7)
≥20 to <25 years	63 (3)	55 (2)	27 (2)	145 (2)
≥25 years	39 (2)	52 (2)	21 (2)	112 (2)

n (%)
Source: CTT116855 CSR Table 1.43

14.3.2.2.　スクリーニング時の COPD の重症度

ITT 集団：スクリーニング時の COPD の重症度は各治療群で同様であった。多くの被験者の重症度は GOLD グレード 3 であり（48%）、82%の被験者でサルブタモールに対する可逆性

はみられなかった（表 9）。スクリーニング時の CAT スコアの平均値は 20.1 点であった。大半の被験者（70%）では、スクリーニング前の 12 ヵ月間に中等度の COPD 増悪が 2 回以上又は重度の COPD 増悪が 1 回以上みられた。スクリーニング前の 12 ヵ月間に中等度の COPD 増悪が 2 回以上あるいは重度の COPD 増悪が 1 回以上みられた GOLD グレード 1 又は 2 の被験者は 36%、中等度の COPD 増悪が 2 回以上あるいは重度の COPD 増悪が 1 回以上みられた GOLD グレード 3 又は 4 の被験者は 35%、中等度の COPD 増悪が 2 回未満であり重度の COPD 増悪がみられなかった GOLD グレード 3 又は 4 の被験者は 29%、中等度の COPD 増悪が 2 回未満であり重度の COPD 増悪がみられなかった GOLD グレード 1 又は 2 の被験者は 1%未満であった。

ITT 集団の好酸球数サブグループ：スクリーニング時の COPD の重症度及び CAT スコアは、各好酸球数サブグループで同程度であり、ITT 集団と類似していた。各好酸球数サブグループの各治療群で、スクリーニング時の COPD の重症度及び CAT スコアは同程度であった。

表 9　スクリーニング時の COPD の重症度及び CAT スコア（ITT）

COPD Severity	FF/UMEC/VI 100/62.5/25 N=4151	FF/VI 100/25 N=4134	UMEC/VI 62.5/25 N=2070	Total N=10,355
GOLD Grade, n (%)				
n	4145	4133	2069	10,347
1 (mild; % predicted FEV_1 ≥80%)	10 (<1)	8 (<1)	4 (<1)	22 (<1)
2 (moderate; 50% ≤% predicted FEV_1 <80%)	1535 (37)	1455 (35)	729 (35)	3719 (36)
3 (severe; 30% ≤% predicted FEV_1 <50%)	1934 (47)	2031 (49)	1017 (49)	4982 (48)
4 (very severe; % predicted FEV_1 <30%)	666 (16)	639 (15)	319 (15)	1624 (16)
Reversible to salbutamol[1], n (%)				
n	4144	4133	2068	10,345
Yes	734 (18)	810 (20)	366 (18)	1910 (18)
No	3410 (82)	3323 (80)	1702 (82)	8435 (82)
Exacerbation History[2,3], n (%)				
n	4151	4134	2070	10,355
<2 moderate and no severe	1198 (29)	1242 (30)	616 (30)	3056 (30)
≥2 moderate or ≥1 severe	2953 (71)	2892 (70)	1454 (70)	7299 (70)
GOLD Grade/Exacerbation History[2,3], n (%)				
n	4145	4133	2069	10,347
Grade 1/2 with <2 moderate and no severe	17 (<1)	21 (<1)	10 (<1)	48 (<1)
Grade 1/2 with ≥2 moderate or ≥1 severe	1528 (37)	1442 (35)	723 (35)	3693 (36)
Grade 3/4 with <2 moderate and no severe	1180 (28)	1220 (30)	606 (29)	3006 (29)
Grade 3/4 with ≥2 moderate or ≥1 severe	1420 (34)	1450 (35)	730 (35)	3600 (35)
CAT Score				
n	4142	4124	2061	10,327
Mean	20.1	20.1	20.2	20.1
SD	6.10	6.13	6.16	6.12
Median	20.0	19.0	20.0	20.0
Q1, Q3	15.0, 24.0	15.0, 24.0	15.0, 24.0	15.0, 24.0
Min, Max	1, 40	0, 40	0, 40	0, 40

Source: CTT116855 CSR Table 1.53, Table 1.56

1. Reversible was defined as an increase in FEV_1 of ≥12% and ≥200 mL following administration of salbutamol. Not reversible was an increase in FEV_1 of <200 mL or a ≥200 mL increase that was <12% of the pre-salbutamol FEV_1.

2. Moderate/severe exacerbations in the past year.

3. Moderate exacerbation: required treatment with oral/systemic corticosteroids and/or antibiotics (not involving hospitalisation or resulting in death); Severe exacerbation: required hospitalisation or resulted in death.

14.3.2.3. スクリーニング時の COPD 増悪歴

ITT 集団：COPD 増悪歴は各治療群で同様であった（表 10）。スクリーニング前の 12 ヵ月間に中等度又は重度の COPD 増悪が 2 回以上みられた被験者は 55%、1 回みられた被験者は 45%であった。ITT 集団の 9 例（FF/UMEC/VI 群で 2 例、FF/VI 群で 5 例及び UMEC/VI 群で 2 例）では、スクリーニング前の 12 ヵ月間に中等度又は重度の COPD 増悪はみられなかった。また、重度の COPD 増悪が 1 回以上みられた被験者は 26%であった。全身性／経口ステロイド薬又は抗菌薬を要する COPD 増悪がみられた被験者の割合は、各治療群で同程度であった。

ITT 集団の好酸球数サブグループ：スクリーニング時の COPD 増悪歴は、各好酸球数サブグループで同様であり、ITT 集団と類似していた。また、各好酸球数サブグループの各治療群で、スクリーニング時の COPD の増悪歴は同様であった。

表 10 スクリーニング時の COPD 増悪歴（ITT）

COPD Exacerbations reported in the 12 months prior to Screening	Number (%) of Subjects			
	FF/UMEC/VI 100/62.5/25 N=4151	FF/VI 100/25 N=4134	UMEC/VI 62.5/25 N=2070	Total N=10,355
Moderate COPD exacerbations, n	4151	4134	2070	10,355
0	766 (18)	792 (19)	378 (18)	1936 (19)
1	1418 (34)	1421 (34)	703 (34)	3542 (34)
2	1622 (39)	1584 (38)	795 (38)	4001 (39)
≥3	345 (8)	337 (8)	194 (9)	876 (8)
≥2	1967 (47)	1921 (46)	989 (48)	4877 (47)
Severe COPD exacerbations, n	4151	4134	2070	10,355
0	3064 (74)	3065 (74)	1555 (75)	7684 (74)
1	940 (23)	921 (22)	439 (21)	2300 (22)
2	112 (3)	121 (3)	66 (3)	299 (3)
≥3	35 (<1)	27 (<1)	10 (<1)	72 (<1)
≥2	147 (4)	148 (4)	76 (4)	371 (4)
Total Moderate/Severe exacerbations, n	4151	4134	2070	10,355
0	2 (<1)	5 (<1)	2 (<1)	9 (<1)
1	1853 (45)	1907 (46)	931 (45)	4691 (45)
2	1829 (44)	1768 (43)	890 (43)	4487 (43)
≥3	467 (11)	454 (11)	247 (12)	1168 (11)
≥2	2296 (55)	2222 (54)	1137 (55)	5655 (55)

Source: CTT116855 CSR Table 1.44
Note: Moderate COPD exacerbation: required treatment with oral/systemic corticosteroids and/or antibiotics (not involving hospitalisation); Severe COPD exacerbation: required hospitalisation.

14.3.2.4. 喫煙歴及び喫煙状況

ITT 集団：スクリーニング時における喫煙歴及び喫煙状況は、すべての治療群で同程度であった（表 11）。合計では、被験者の喫煙歴は平均 38.8 年、平均 46.6 pack-years であった。被験者の 35%は現喫煙者であった。

ITT 集団の好酸球数サブグループ：好酸球数サブグループにおけるスクリーニング時の喫煙歴及び喫煙状況は同程度であり、ITT 集団全体と類似していた。各好酸球数サブグループ内におけるスクリーニング時の喫煙歴及び喫煙状況は、すべての治療群で同程度であった。

投与前心電図集団：投与前に心電図検査を受けた集団内でのスクリーニング時の喫煙歴はすべての治療群で同程度であったが、現喫煙者の割合は UMEC/VI 群（47%）で FF/UMEC/VI 群（37%）及び FF/VI 群（39%）より高かった。

表 11　喫煙歴及び喫煙状況（ITT）

Smoking History	FF/UMEC/VI 100/62.5/25 N=4151	FF/VI 100/25 N=4134	UMEC/VI 62.5/25 N=2070	Total N=10,355
Smoking status, n (%)				
n	4151	4134	2070	10,355
Current smoker	1436 (35)	1423 (34)	728 (35)	3587 (35)
Former smoker	2715 (65)	2711 (66)	1342 (65)	6768 (65)
Years smoked				
n	4151	4134	2070	10,355
Mean	38.8	38.9	38.8	38.8
SD	10.96	10.82	10.81	10.87
Median	40.0	40.0	40.0	40.0
Q1, Q3	30.0, 46.0	30.0, 46.0	31.0, 46.0	30.0, 46.0
Min, Max	5, 71	8, 70	6, 70	5, 71
Number of pack years[1]				
n	4151	4134	2070	10,355
Mean	46.7	46.4	47.0	46.6
SD	26.73	26.15	27.41	26.64
Median	40.0	40.0	41.0	40.0
Q1, Q3	30.0, 57.0	30.0, 57.0	30.0, 58.0	30.0, 57.0
Min, Max	10, 271	5, 240	10, 250	5, 271

Source: CTT116855 CSR Table 1.34, Table 1.37
1. Pack years= (Number of cigarettes smoked per day/20) x number of years smoked
Note: Former smokers were defined as subjects who had not smoked for >6 months prior to the visit.

14.3.2.5.　スクリーニング時の肺機能検査値

ITT 集団：スクリーニング時の肺機能検査値は各治療群で同程度であった（表 12）。気管支拡張薬投与後の平均 FEV_1 値は 1.272 L、平均 FVC 値は 2.726 L であり、FEV_1/FVC 比の平均値は 0.470 であった。気管支拡張薬投与後の FEV_1 予測値に対する割合の平均値は 45.5%であり、サルブタモールに対する可逆性の平均値は 10.44%であった。

ITT 集団の好酸球数サブグループ：スクリーニング時の肺機能検査値は各好酸球数サブグループで同程度であり、ITT 集団と類似していた。また、各好酸球数サブグループの各治療群で、スクリーニング時の肺機能検査値は同程度であった。

表 12　スクリーニング時の肺機能検査値（ITT）

Lung Function Measures	FF/UMEC/VI 100/62.5/25 N=4151	FF/VI 100/25 N=4134	UMEC/VI 62.5/25 N=2070	Total N=10,355
Pre-bronchodilator				
FEV_1 (L), n	4146	4133	2069	10,348
Mean	1.170	1.163	1.167	1.166
SD	0.4680	0.4681	0.4643	0.4673
Median	1.100	1.090	1.090	1.090
Q1, Q3	0.810, 1.460	0.820, 1.420	0.810, 1.430	0.810, 1.440
Min, Max	0.28, 3.24	0.23, 3.37	0.21, 3.36	0.21, 3.37
FVC (L), n	4146	4133	2069	10,348
Mean	2.540	2.537	2.529	2.537
SD	0.7935	0.8056	0.7717	0.7940
Median	2.460	2.440	2.460	2.450
Q1, Q3	1.950, 3.050	1.960, 3.050	1.970, 3.020	1.960, 3.040
Min, Max	0.55, 5.79	0.48, 7.64	0.66, 5.36	0.48, 7.64
FEV_1/FVC ratio, n	4146	4133	2069	10,348
Mean	0.462	0.461	0.464	0.462
SD	0.1188	0.1192	0.1213	0.1195
Median	0.456	0.455	0.457	0.456
Q1, Q3	0.371, 0.551	0.373, 0.548	0.373, 0.556	0.372, 0.551
Min, Max	0.17, 1.00	0.11, 1.00	0.19, 0.94	0.11, 1.00
% predicted FEV_1, n	4144	4133	2068	10,345
Mean	41.9	41.6	41.8	41.8
SD	14.58	14.45	14.36	14.48
Median	40.4	40.1	40.4	40.3
Q1, Q3	30.7, 52.0	30.6, 50.8	30.5, 51.9	30.6, 51.5
Min, Max	10, 98	7, 100	11, 85	7, 100
Post-bronchodilator				
FEV_1 (L), n	4145	4133	2069	10,347
Mean	1.275	1.272	1.268	1.272
SD	0.4881	0.4864	0.4812	0.4860
Median	1.210	1.210	1.200	1.200
Q1, Q3	0.900, 1.580	0.910, 1.550	0.910, 1.550	0.910, 1.560
Min, Max	0.32, 3.24	0.29, 3.51	0.28, 3.42	0.28, 3.51
FVC (L), n	4145	4133	2069	10,347
Mean	2.728	2.731	2.710	2.726
SD	0.8191	0.8274	0.8022	0.8190
Median	2.650	2.640	2.630	2.650
Q1, Q3	2.120, 3.240	2.140, 3.230	2.130, 3.240	2.130, 3.240
Min, Max	0.74, 6.13	0.51, 6.60	0.80, 5.64	0.51, 6.60
FEV_1/FVC ratio, n	4145	4133	2069	10,347
Mean	0.470	0.469	0.472	0.470
SD	0.1189	0.1191	0.1221	0.1196
Median	0.467	0.464	0.462	0.465
Q1, Q3	0.379, 0.562	0.379, 0.561	0.379, 0.564	0.379, 0.562
Min, Max	0.15, 0.89	0.14, 0.86	0.17, 0.95	0.14, 0.95
% predicted FEV_1, n	4145	4133	2069	10,347
Mean	45.7	45.5	45.4	45.5
SD	14.98	14.78	14.68	14.84
Median	44.5	44.3	44.1	44.3
Q1, Q3	34.2, 56.7	34.2, 55.9	34.4, 56.2	34.2, 56.2
Min, Max	11, 98	10, 100	14, 83	10, 100
% reversibility to salbutamol, n	4144	4133	2068	10,345
Mean	10.36	10.81	9.89	10.44
SD	12.374	12.555	12.046	12.386
Median	8.14	8.70	7.80	8.33
Q1, Q3	2.58, 15.94	2.52, 16.89	2.24, 15.57	2.47, 16.34
Min, Max	-58.6, 119.6	-53.3, 124.8	-55.4, 121.0	-58.6, 124.8

Lung Function Measures	FF/UMEC/VI 100/62.5/25 N=4151	FF/VI 100/25 N=4134	UMEC/VI 62.5/25 N=2070	Total N=10,355
Reversibility to salbutamol (mL), n	4144	4133	2068	10,345
Mean	105.9	109.2	100.8	106.2
SD	129.33	132.01	125.31	129.64
Median	90.0	90.0	90.0	90.0
Q1, Q3	30.0, 160.0	30.0, 170.0	20.0, 160.0	30.0, 170.0
Min, Max	-670, 1040	-1670, 1460	-620, 750	-1670, 1460

Source: CTT116855 CSR Table 1.50

14.3.2.6. 合併症及び既往歴並びに心血管系疾患のリスク因子

14.3.2.6.1. 合併症

ITT 集団：試験組入れ時、COPD に加えて合併症を有していた被験者は 68%であった（表 13）。多くみられた合併症は、高血圧（51%）、高コレステロール血症（31%）、糖尿病（15%）、及び冠動脈疾患（9%）であった。試験組入れ時に合併症を有していた被験者の割合は、すべての治療群で同程度であった。

ITT 集団の好酸球数サブグループ：各好酸球数サブグループで試験組入れ時に合併症を有していた被験者の割合は同程度であり、ITT 集団全体と類似していた。各好酸球数サブグループ内で合併症を有していた被験者の割合は、すべての治療群で同程度であった。

投与前心電図集団：投与前に心電図検査を受けた集団では、高血圧を有する被験者の割合が FF/UMEC/VI 群（54%）で FF/VI 群（62%）及び UMEC/VI 群（66%）より低かった点を除き、試験組入れ時に合併症を有していた被験者の割合はすべての治療群で同程度であった。

表 13 いずれかの治療群で 5%以上の被験者にみられた合併症の分類（ITT）

Current Medical Conditions	Number (%) of Subjects			
	FF/UMEC/VI 100/62.5/25 N=4151	FF/VI 100/25 N=4134	UMEC/VI 62.5/25 N=2070	Total N=10,355
Any condition	2766 (67)	2824 (68)	1422 (69)	7012 (68)
Cardiac Disorders	656 (16)	636 (15)	328 (16)	1620 (16)
Coronary artery disease	387 (9)	365 (9)	200 (10)	952 (9)
Arrhythmia	197 (5)	198 (5)	87 (4)	482 (5)
Vascular Disorders	2087 (50)	2170 (52)	1086 (52)	5343 (52)
Hypertension	2061 (50)	2138 (52)	1079 (52)	5278 (51)
Metabolism and Nutrition Disorders	1700 (41)	1667 (40)	856 (41)	4223 (41)
Hypercholesterolaemia	1285 (31)	1258 (30)	639 (31)	3182 (31)
Diabetes mellitus	629 (15)	631 (15)	306 (15)	1566 (15)
Osteoporosis	279 (7)	287 (7)	162 (8)	728 (7)
Eye Disorders	313 (8)	312 (8)	150 (7)	775 (7)
Cataract	241 (6)	236 (6)	117 (6)	594 (6)

Source: CTT116855 CSR Table 1.22

14.3.2.6.2. 既往歴

ITT 集団：既往歴を有する被験者は 41%であった。多くみられた既往歴は肺炎（23%）、白内障（9%）、心筋梗塞（7%）であった。これらの既往歴を有する被験者の割合はすべての治療群で同程度であった。

ITT 集団の好酸球数サブグループ：各好酸球数サブグループで既往歴を有していた被験者の割合は同程度であり、ITT 集団全体と類似していた。各好酸球数サブグループ内で既往歴を有していた被験者の割合は、すべての治療群で同程度であった。

投与前心電図集団：投与前に心電図検査を受けた集団では、肺炎の既往歴を有する被験者の割合が UMEC/VI 群（37%）で FF/UMEC/VI 群（44%）及び FF/VI 群（45%）より低かった。それ以外の既往歴を有していた被験者の割合は同程度であった。

14.3.2.6.3. スクリーニング時の心血管系疾患のリスク因子

ITT 集団：心血管系リスク因子を有していた被験者の割合は、すべての治療群で同程度であった（表 14）。合計で、心血管系リスク因子を有する被験者は 68%、2 つ以上のリスク因子を有する被験者は 40%であった。多くみられた心血管系リスク因子は高血圧（53%）、高コレステロール血症（33%）、糖尿病（15%）、及び冠動脈疾患（12%）であった。早発性冠動脈疾患、心筋梗塞、又は脳卒中の家族歴（一親等血縁者に限定）を有する被験者は全体の 11～16%であり、その割合はすべての治療群で同程度であった。

ITT 集団の好酸球数サブグループ：各好酸球数サブグループにおける心血管系リスク因子及びその家族歴は同程度であり、ITT 集団全体と類似していた。各好酸球数サブグループ内で心血管系リスク因子及びその家族歴を有していた被験者の割合は、すべての治療群で同程度であった。

投与前心電図集団：投与前に心電図検査を受けた集団では、高血圧の既往歴又は合併症を有する被験者の割合が FF/UMEC/VI 群（57%）で FF/VI 群（63%）及び UMEC/VI 群（68%）より低かった。その他の心血管系リスク因子を有する被験者の割合はすべての治療群で同程度であった。早発性冠動脈疾患、心筋梗塞、又は脳卒中の家族歴（一親等血縁者に限定）を有する被験者の割合は、脳卒中の家族歴を有する被験者の割合が FF/UMEC/VI 群（18%）で FF/VI 群（23%）及び UMEC/VI 群（26%）より低かったが、その他はすべての治療群で同程度であった。

表 14　心血管系疾患のリスク因子（ITT）

CV Risk Parameter	Number (%) of Subjects			
	FF/UMEC/VI 100/62.5/25 N=4151	FF/VI 100/25 N=4134	UMEC/VI 62.5/25 N=2070	Total N=10,355
CV Risk Factors[1]				
Any CV Risk Factor				
n	4151	4134	2070	10,355
Yes	2786 (67)	2812 (68)	1414 (68)	7012 (68)
No	1365 (33)	1322 (32)	656 (32)	3343 (32)
No. of CV Risk Factors				
n	4151	4134	2070	10,355
0	1365 (33)	1322 (32)	656 (32)	3343 (32)
1	1147 (28)	1158 (28)	580 (28)	2885 (28)
≥2	1639 (39)	1654 (40)	834 (40)	4127 (40)
CV Risk Factor				
Hypertension	2132 (51)	2207 (53)	1107 (53)	5446 (53)
Hypercholesterolemia	1354 (33)	1332 (32)	681 (33)	3367 (33)
Diabetes mellitus	641 (15)	645 (16)	313 (15)	1599 (15)
Coronary artery disease	510 (12)	488 (12)	254 (12)	1252 (12)
Arrhythmia	335 (8)	323 (8)	158 (8)	816 (8)
Angina pectoris	291 (7)	307 (7)	139 (7)	737 (7)
Myocardial infarction	270 (7)	274 (7)	137 (7)	681 (7)
Congestive heart failure	223 (5)	192 (5)	124 (6)	539 (5)
Cerebrovascular accident	199 (5)	165 (4)	94 (5)	458 (4)
Vascular disease[2]	133 (3)	148 (4)	61 (3)	342 (3)
Family History of CV Risk Factors[3]				
Premature CAD (premature = women <65 years, men <55 years)				
n	4151	4134	2070	10,355
Yes	432 (10)	430 (10)	234 (11)	1096 (11)
No	3160 (76)	3097 (75)	1529 (74)	7786 (75)
Unknown	559 (13)	607 (15)	307 (15)	1473 (14)
Myocardial Infarction				
n	4151	4134	2070	10,355
Yes	651 (16)	673 (16)	361 (17)	1685 (16)
No	3004 (72)	2954 (71)	1431 (69)	7389 (71)
Unknown	496 (12)	507 (12)	278 (13)	1281 (12)
Stroke				
n	4151	4134	2070	10,355
Yes	448 (11)	464 (11)	230 (11)	1142 (11)
No	3191 (77)	3150 (76)	1565 (76)	7906 (76)
Unknown	512 (12)	520 (13)	275 (13)	1307 (13)

Source: CTT116855 CSR Table 1.28, Table 1.31
1.Includes past or current medical conditions recorded at Screening.
2.Carotid or aorto-femoral
3.History in first degree relatives only (biological mother or father, brother or sister, son or daughter)

14.4. 前治療及び併用療法

14.4.1. COPD 治療薬

スクリーニング時の COPD 治療薬の併用

被験者は、スクリーニング開始前の 3 ヵ月間に COPD 維持療法を受けており、前観察期間中にその治療を継続していることが求められた。

ITT 集団：スクリーニング時に各 COPD 治療薬を併用していた被験者の割合は、各治療群で同程度であった（表 15）。スクリーニング時の主な COPD 治療薬の併用は、Inhaled

corticosteroid（ICS）＋LABA＋LAMA（34%）、ICS＋LABA（26%）、LABA＋LAMA（8%）、及び LAMA（7%）であった。また、ICS のみを使用した被験者は 3%、LABA のみを使用した被験者は 2%、ICS＋LAMA を使用した被験者は 1%未満であった。

ITT 集団の好酸球数サブグループ：スクリーニング時に COPD 治療薬を併用していた被験者の割合は、各好酸球数サブグループで同程度であり、ITT 集団と類似していた。各好酸球数サブグループの各治療群で、スクリーニング時に COPD 治療薬を併用していた被験者の割合は各治療群で同程度であった。

表 15　スクリーニング時の COPD 治療薬の併用（ITT）

Medication Combination[1]	Number (%) of Subjects			
	FF/UMEC/VI 100/62.5/25 N=4151	FF/VI 100/25 N=4134	UMEC/VI 62.5/25 N=2070	Total N=10,355
ICS + LABA + LAMA	1396 (34)	1433 (35)	734 (35)	3563 (34)
ICS + LABA	1103 (27)	1067 (26)	523 (25)	2693 (26)
LABA + LAMA	330 (8)	308 (7)	163 (8)	801 (8)
LAMA	273 (7)	331 (8)	140 (7)	744 (7)
ICS + LABA + LAMA + Xanthine	142 (3)	88 (2)	67 (3)	297 (3)
ICS	109 (3)	109 (3)	55 (3)	273 (3)
ICS + LABA + Xanthine	109 (3)	103 (2)	51 (2)	263 (3)
LABA	98 (2)	105 (3)	42 (2)	245 (2)
ICS + LABA + LAMA + PDE4 Inhibitors	39 (<1)	41 (<1)	21 (1)	101 (<1)
ICS + LAMA	42 (1)	36 (<1)	18 (<1)	96 (<1)
LABA + LAMA + Xanthine	23 (<1)	16 (<1)	15 (<1)	54 (<1)
Xanthine	16 (<1)	24 (<1)	7 (<1)	47 (<1)
ICS + Xanthine	16 (<1)	18 (<1)	5 (<1)	39 (<1)
LAMA + Xanthine	14 (<1)	15 (<1)	4 (<1)	33 (<1)
LABA + LAMA + PDE4 Inhibitors	8 (<1)	7 (<1)	9 (<1)	24 (<1)
LABA + Xanthine	10 (<1)	5 (<1)	5 (<1)	20 (<1)
ICS + LABA + PDE4 Inhibitors	8 (<1)	7 (<1)	1 (<1)	16 (<1)
ICS + LABA + LAMA + PDE4 Inhibitors + Xanthine	4 (<1)	1 (<1)	4 (<1)	9 (<1)
ICS + LAMA + Xanthine	1 (<1)	3 (<1)	1 (<1)	5 (<1)
ICS + LAMA +PDE4 Inhibitors	2 (<1)	2 (<1)	0	4 (<1)
PDE4 Inhibitors	1 (<1)	3 (<1)	0	4 (<1)
LABA + PDE4 Inhibitors	1 (<1)	1 (<1)	1 (<1)	3 (<1)
LAMA + PDE4 Inhibitors	1 (<1)	0	2 (<1)	3 (<1)
ICS + LABA + PDE4 Inhibitors + Xanthine	0	0	1 (<1)	1 (<1)
No selected RMC medication combination[2]	405 (10)	411 (10)	201 (10)	1017 (10)
No COPD medication reported[3]	314 (8)	316 (8)	159 (8)	789 (8)
Other combination of RMC	91 (2)	95 (2)	42 (2)	228 (2)

Source: CTT116855 CSR Table 1.67

Note: Summary included all COPD medications taken on the day of the Screening Visit, excluding medications that stopped on the day of the Screening Visit.

1. COPD RMC combination based on the individual RMC and any combination of the RMCs: ICS, LABA, LAMA, Xanthine and PDE4 Inhibitors. Any other combination of RMC and no COPD medication reported within the specified time window are also summarised.

2. Any other combination of RMC or no COPD medication reported.

3. The vast majority of these subjects were taking COPD medication that stopped on or shortly prior to Screening. However, there were 12 subjects who did not record any COPD medication.

COPD 増悪の治療以外の目的で使用した COPD 治療薬

試験で提供したサルブタモールは、併用薬として記録しなかった。各期間に各クラスの COPD 治療薬を使用した被験者の割合は、すべての治療群で同程度であった。

ITT 集団：治療期間中に COPD 増悪の治療以外の目的で COPD 治療薬を使用した被験者の割合は、FF/UMEC/VI 群及び FF/VI 群で各 21%、UMEC/VI 群で 22%であった。治療期間中に使用の報告が多かったクラスの COPD 治療薬は、粘液溶解薬（各群 7%）、酸素（FF/UMEC/VI 群 7%、FF/VI 群 7%、UMEC/VI 群 8%）、及び短時間作用性 β_2 刺激薬（FF/UMEC/VI 群 5%、FF/VI 群 4%、UMEC/VI 群 4%）であった。

COPD 増悪のために使用した併用薬

ITT 集団：治療期間中に COPD 増悪の治療のために他剤を併用した被験者の割合は、FF/UMEC/VI 群で 46%、FF/VI 群で 48%、UMEC/VI 群で 47%であった（表 16）。使用の報告が多かった併用薬は、抗感染症薬（FF/UMEC/VI 群 40%、FF/VI 群 41%、UMEC/VI 群 38%）及びステロイド薬（FF/UMEC/VI 群 37%、FF/VI 群 39%、UMEC/VI 群 41%）であった。各クラスの併用薬を使用した被験者の割合は、すべての治療群で同程度であった。

表 16　COPD 増悪のために使用した併用薬（ITT）

Respiratory Class	Number (%) of Subjects		
	FF/UMEC/VI 100/62.5/25 N=4151	FF/VI 100/25 N=4134	UMEC/VI 62.5/25 N=2070
Any medication	1926 (46)	1993 (48)	980 (47)
Anti-infective (antibiotics, antifungals, antivirals, antiseptics)	1670 (40)	1700 (41)	788 (38)
Corticosteroid – systemic, oral, parenteral and intra-articular	1535 (37)	1628 (39)	842 (41)
Other medication given for exacerbation	536 (13)	577 (14)	258 (12)
Short-acting beta-2 agonist	417 (10)	466 (11)	236 (11)
Mucolytics	384 (9)	423 (10)	173 (8)
Short-acting anticholinergic	320 (8)	354 (9)	190 (9)
Corticosteroid – inhaled	158 (4)	165 (4)	107 (5)
Xanthine	150 (4)	172 (4)	81 (4)
Oxygen	93 (2)	103 (2)	52 (3)
Long-acting beta2 agonist	97 (2)	86 (2)	61 (3)
Corticosteroid – depot	96 (2)	78 (2)	46 (2)
Long-acting anticholinergic	41 (<1)	51 (1)	37 (2)
Corticosteroid – other	37 (<1)	41 (<1)	16 (<1)
Leukotriene receptor antagonist	29 (<1)	34 (<1)	13 (<1)
Nedocromil or cromolyn sodium	2 (<1)	5 (<1)	3 (<1)
PDE4 inhibitors	5 (<1)	3 (<1)	1 (<1)
Not coded[1]	1 (<1)	0	1 (<1)

Source: CTT116855 CSR Table 1.65

1. “Not coded” medications represent medications that were not coded at the time the database was frozen. The “Not coded” reported medications in FF/UMEC/VI and UMEC/VI were both Alocin.

Note: Combination products were included in all applicable respiratory classes.

14.4.2. 治験薬の投与中止時に併用していた COPD 治療薬

ITT 集団：治験薬を投与中止した被験者のうち、各治療群で相当数の被験者（FF/UMEC/VI 群：34%、FF/VI 群：41%、UMEC/VI 群：39%）が、投与中止後に ICS＋LABA＋LAMA を使用していた（表 17）。

表 17 治験薬を投与中止した被験者の投与中止後における COPD 治療薬の使用（ITT）

Medication combination at treatment discontinuation[1]	Number (%) of Subjects			
	FF/UMEC/VI 100/62.5/25 N=4151	FF/VI 100/25 N=4134	UMEC/VI 62.5/25 N=2070	Total N=10,355
Number of subjects that prematurely discontinued study treatment	758	1040	566	2364
No selected RMC medication combination[2]	202 (27)	227 (22)	116 (20)	545 (23)
No COPD medication reported	119 (16)	132 (13)	56 (10)	307 (13)
Other combination of RMC	83 (11)	95 (9)	60 (11)	238 (10)
ICS + LABA + LAMA	257 (34)	425 (41)	219 (39)	901 (38)
ICS + LABA	129 (17)	153 (15)	108 (19)	390 (16)
LABA + LAMA	49 (6)	76 (7)	35 (6)	160 (7)
LAMA	32 (4)	54 (5)	18 (3)	104 (4)
ICS + LABA + LAMA + Xanthine	28 (4)	27 (3)	14 (2)	69 (3)
ICS + LABA + Xanthine	11 (1)	12 (1)	11 (2)	34 (1)
ICS	10 (1)	8 (<1)	12 (2)	30 (1)
ICS + LABA + LAMA + PDE4 Inhibitors	8 (1)	15 (1)	6 (1)	29 (1)
LABA	6 (<1)	11 (1)	4 (<1)	21 (<1)
ICS + LAMA	6 (<1)	4 (<1)	6 (1)	16 (<1)
LABA + LAMA + Xanthine	6 (<1)	3 (<1)	5 (<1)	14 (<1)
Xanthine	4 (<1)	6 (<1)	2 (<1)	12 (<1)
ICS + Xanthine	1 (<1)	4 (<1)	4 (<1)	9 (<1)
ICS + LABA + PDE4 Inhibitors	4 (<1)	4 (<1)	0	8 (<1)
ICS + LABA + LAMA + PDE4 Inhibitors + Xanthine	1 (<1)	2 (<1)	3 (<1)	6 (<1)
LABA + LAMA + PDE4 Inhibitors	1 (<1)	3 (<1)	1 (<1)	5 (<1)
LAMA + Xanthine	0	3 (<1)	2 (<1)	5 (<1)
LAMA + PDE4 Inhibitors	2 (<1)	1 (<1)	0	3 (<1)
ICS + LAMA + Xanthine	1 (<1)	0	0	1 (<1)
LABA + PDE4 Inhibitors	0	1 (<1)	0	1 (<1)
LABA + Xanthine	0	1 (<1)	0	1 (<1)

Source: CTT116855 CSR Table 1.71
1. COPD RMC combination based on the individual RMC and any combination of the RMCs: ICS, LABA, LAMA, Xanthine, and PDE4 Inhibitors.
2. Any other combination of RMC or no COPD medication reported.
Note: Denominator of percentage is the number of subjects that prematurely discontinued study treatment.
Note: Summary includes COPD medications that were being taken between treatment discontinuation and treatment discontinuation + 14 days (inclusive) for subjects that prematurely discontinued study treatment.

全被験者（治験薬の投与を完了した被験者及び早期に中止した被験者を含む）のうち治験薬の投与中止後 14 日間の間に維持療法又は COPD 増悪のため COPD 治療薬を併用した被験者は 69%であった。中止後に使用が多かった COPD 治療薬の併用は、ICS + LABA + LAMA（25%）、ICS + LABA（17%）、及び LABA + LAMA（9%）であった。また、各 COPD 治療薬を併用していた被験者の割合は、すべての治療群で同程度であった。

14.4.3. COPD 治療薬以外の薬剤

ITT 集団：治療期間中に COPD 治療以外の薬剤を使用していた被験者の割合は、FF/UMEC/VI 群で 88%、FF/VI 群で 87%、UMEC/VI 群で 87%であった。治療期間中に使用

の報告が多かった併用薬は、アセチルサリチル酸（各群 24%）、アセトアミノフェン（FF/UMEC/VI 群及び FF/VI 群各 17%、UMEC/VI 群 16%）、オメプラゾール（FF/UMEC/VI 群 13%、FF/VI 群 12%、UMEC/VI 群 12%）、及びシンバスタチン（FF/UMEC/VI 群 11%、FF/VI 群 10%、UMEC/VI 群 11%）であった。

治験薬投与が終了するまでのいずれかの時点でインフルエンザワクチン又は肺炎球菌ワクチンの接種を受けた被験者の割合は、FF/UMEC/VI 群で 17%、FF/VI 群で 16%、及び UMEC/VI 群で 16%であった。肺炎球菌ワクチンの接種を受けた被験者の割合は各群で 8%、インフルエンザワクチンの接種を受けた被験者の割合は、FF/UMEC/VI 群で 16%、FF/VI 群で 15%、及び UMEC/VI 群で 14%であった。

14.5. 治療の遵守状況

ITT 集団：服薬遵守率の平均値は全体で 98.23%であった（表 18）。大半の被験者（81%）の服薬遵守率は「95%以上、105%以下」であった。服薬遵守率が「80%以上、95%未満」の被験者は 15%であり、「80%未満」あるいは「105%超、120%以下」の被験者はわずかであった（いずれも 2%）。服薬遵守率の平均値は各治療群で同程度であった。

表 18　　服薬遵守率（ITT）

Treatment compliance	Number (%) of Subjects			
	FF/UMEC/VI 100/62.5/25 N=4151	FF/VI 100/25 N=4134	UMEC/VI 62.5/25 N=2070	Total N=10,355
Overall compliance				
n	3667	3675	1816	9158
Mean (%)	98.42	98.22	97.87	98.23
(SD)	(35.379)	(12.777)	(10.701)	(24.277)
Median	99.18	99.18	99.18	99.18
Q1, Q3	96.99, 100.00	96.70, 100.00	96.69, 100.27	96.73, 100.00
Min, Max	18.8, 2200.0	8.5, 600.0	33.3, 400.0	8.5, 2200.0
Category , n (%)				
<80%	67 (2)	65 (2)	48 (3)	180 (2)
≥80% to <95%	517 (14)	556 (15)	274 (15)	1347 (15)
≥95% to ≤105%	3017 (82)	2941 (80)	1438 (79)	7396 (81)
>105% to ≤120%	55 (1)	90 (2)	43 (2)	188 (2)

Source: CTT116855 CSR Table 1.75
Note: High compliance values may be due to the imputation of missing treatment stop dates with the date study treatment was last known to be taken in the denominator of the calculation.

15. 有効性の結果

15.1. UMEC/VI 群又は FF/VI 群に対する FF/UMEC/VI 群の有効性

主要評価項目及び重要な副次評価項目の治療群間の比較に関する多重性は Hochberg 法を用いて調整した。すべての主要評価項目及び重要な副次評価項目において、p<0.001（多重性に関して調整後）で統計学的に有意性が達成され、未調整及び調整後の p 値に差はみられなかった（表 19）。したがって、本文中では、すべての p 値を「p=0.XXX」と表示し、調整に関しては記載しない。その他のすべての治療群の比較では、5%の有意水準を用いて統計学的に有意な差を評価した（多重性に関して未調整）。

表 19　主要及び重要な副次評価項目における FF/UMEC/VI 群と FF/VI 群又は UMEC/VI 群の比較の解析に関する階層の検定結果の要約（ITT）

	FF/UMEC/VI 100/62.5/25 N=4151	FF/VI 100/25 N=4134	UMEC/VI 62.5/25 N=2070
Primary Efficacy Endpoint			
Rate of Moderate/Severe Exacerbations			
n	4145	4133	2069
Model-estimated exacerbation rate[1]	0.91	1.07	1.21
FF/UMEC/VI vs Column			
Rate ratio	-	0.85	0.75
95% CI	-	(0.80, 0.90)	(0.70, 0.81)
Unadjusted p-value	-	<0.001	<0.001
Adjusted p-value[2]	-	<0.001	<0.001
Percentage reduction in rate[3]	-	15%	25%
95% CI	-	(10%, 20%)	(19%, 30%)
Key Secondary Efficacy Endpoints			
LS Mean Change from Baseline Trough FEV_1 at Week 52 (FF/UMEC/VI vs FF/VI only) [4]			
n with analysable data at Week 52	3366	3060	1490
LS mean (SE)	1.274 (0.0042)	1.177 (0.0044)	1.220 (0.0063)
LS mean change from Baseline (SE)	0.094 (0.0042)	-0.003 (0.0044)	0.040 (0.0063)
FF/UMEC/VI vs Column			
Difference (SE)	-	0.097 (0.0061)	0.054 (0.0076)
95% CI	-	(0.085, 0.109)	(0.039, 0.069)
Unadjusted p-value	-	<0.001	<0.001
Adjusted p-value[5]	-	<0.001	-
LS Mean Change from Baseline SGRQ Total Score at Week 52 (FF/UMEC/VI vs FF/VI only) [4]			
n with analysable data at Week 52	3318	3026	1470
LS mean (SE)	45.0 (0.23)	46.8 (0.24)	46.8 (0.35)
LS mean change from Baseline (SE)	-5.5 (0.23)	-3.7 (0.24)	-3.7 (0.35)
FF/UMEC/VI vs Column			
Difference (SE)	-	-1.8 (0.34)	-1.8 (0.42)
95% CI	-	(-2.4, -1.1)	(-2.6, -1.0)
Unadjusted p-value	-	<0.001	<0.001
Adjusted p-value[5]	-	<0.001	-
Time to First On-treatment Moderate or Severe Exacerbation			
n with event	1959	2039	1036
Probability of exacerbation (%)[6]	49.9	53.7	53.3
95% CI	(48.3, 51.5)	(52.1, 55.4)	(51.0, 55.6)
FF/UMEC/VI vs Column			
Hazard ratio[7]	-	0.85	0.84
95% CI	-	(0.80, 0.91)	(0.78, 0.91)
Percentage reduction in risk[8]	-	14.8%	16.0%
95% CI	-	(9.3%, 19.9%)	(9.4%, 22.1%)
Unadjusted p-value	-	<0.001	<0.001
Adjusted p-value[2]	-	<0.001	<0.001

Source: CTT116855 CSR Table 2.004, Table 2.012, Table 2.041, Table 2.061

1. Analysis performed using a generalised linear model assuming a negative binomial distribution and covariates of treatment group, gender, exacerbation history (≤1, ≥2 moderate/severe), smoking status (Screening), geographical region, and post-bronchodilator percent predicted FEV_1 (Screening).
2. The adjusted p-values should be compared against a reference level of 0.05 in order to infer statistical significance for either of the comparisons.
3. Percentage reduction in rate was calculated as (1-rate ratio)*100.
4. Analysis performed using a repeated measures model with covariates of treatment group, smoking status (Screening), geographical region, visit, Baseline, Baseline-by-visit and treatment group-by-visit interactions.
5. The adjusted p-value at Week 52 should be compared against a reference level of 0.05 in order to infer statistical significance for the comparisons of FF/UMEC/VI vs FF/VI.
6. Probability of having event, 95% CI, first quartile and median time to onset are taken from the Kaplan-Meier estimates.
7. Hazard ratio and 95% CI were from a Cox proportional hazards model with covariates of treatment group, gender, exacerbation history (≤1, ≥2 moderate/severe), smoking status (Screening), geographical region, and post bronchodilator percent predicted FEV_1 (Screening).
8. Percentage reduction in risk was calculated as (1-hazard ratio)*100.

15.1.1. COPD 増悪

15.1.1.1. 主要評価項目

15.1.1.1.1. 中等度又は重度の COPD 増悪の年間発現率（FF/UMEC/VI 群の FF/VI 群又は UMEC/VI 群との比較）

治療期間中の中等度又は重度の COPD 増悪の年間発現率に関して、負の二項分布を仮定した一般化線形モデルを用いて解析を行った。推定モデルにおける年間発現率は、FF/UMEC/VI 群で 0.91、FF/VI 群で 1.07、UMEC/VI 群で 1.21 であった（表 20）。治療期間中の中等度又は重度の COPD 増悪の推定モデルにおける年間発現率に関して、FF/UMEC/VI 群では、FF/VI 群と比較して 15%（FF/VI 群に対する FF/UMEC/VI 群の発現率の比：0.85、95%CI：0.80, 0.90、p<0.001）、UMEC/VI 群と比較して 25%（UMEC/VI 群に対する FF/UMEC/VI 群の発現率の比：0.75、95%CI：0.70, 0.81、p<0.001）の統計学的に有意な低下がみられた（表 20、図 5）。

表 20 治療期間中の中等度又は重度の COPD 増悪に関する解析（FF/UMEC/VI 群の FF/VI 群又は UMEC/VI 群との比較）（Negative Binomial Model）（ITT）

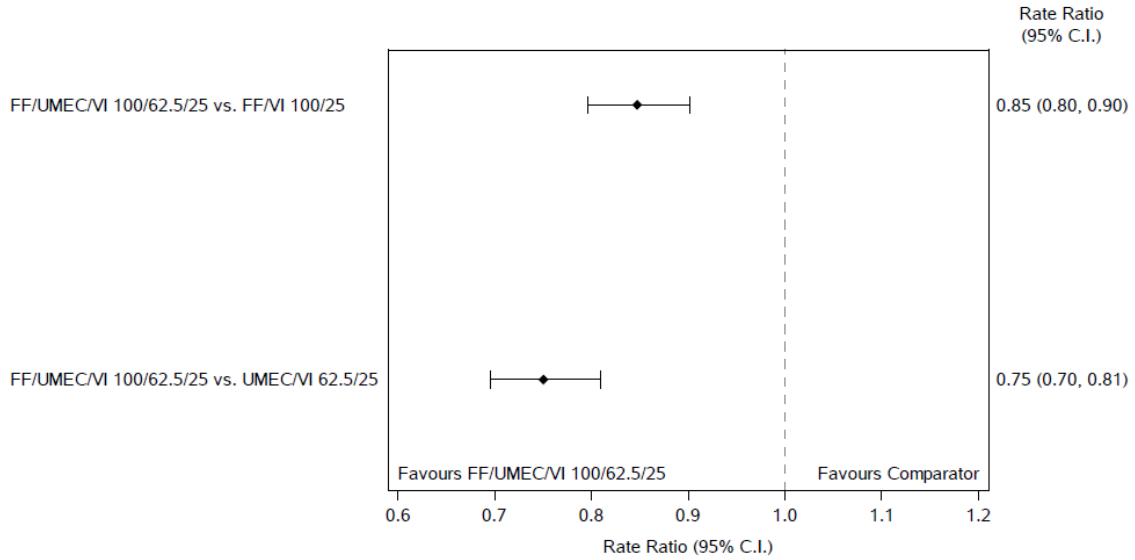
	FF/UMEC/VI 100/62.5/25 N=4151	FF/VI 100/25 N=4134	UMEC/VI 62.5/25 N=2070
Number of subjects	4145	4133	2069
Model estimated exacerbation rate	0.91	1.07	1.21
95% CI	(0.87, 0.95)	(1.02, 1.12)	(1.14, 1.29)
FF/UMEC/VI vs Column			
Rate ratio	-	0.85	0.75
95% CI	-	(0.80, 0.90)	(0.70, 0.81)
Unadjusted p-value[1]	-	<0.001	<0.001
Adjusted p-value[1]	-	<0.001	<0.001
Percentage reduction in rate[2]	-	15%	25%
95% CI	-	(10%, 20%)	(19%, 30%)

Source: CTT116855 CSR Table 2.004

1. The adjusted and unadjusted p-values should be compared against a reference level of 0.05 in order to infer statistical significance for either of the comparisons.

2. Percentage reduction in rate was calculated as (1-rate ratio)*100.

Note: Analysis performed using a generalised linear model assuming a negative binomial distribution and covariates of treatment group, gender, exacerbation history (≤1, ≥2 moderate/severe), smoking status (Screening), geographical region, post-bronchodilator percent predicted FEV_1 (Screening).



Source: CTT116855 CSR Figure 2.01
Note: Analysis performed using a generalised linear model assuming a negative binomial distribution and covariates of treatment group, gender, exacerbation history (≤1, ≥2 moderate/severe), smoking status (Screening), geographical region, and post-bronchodilator percent predicted FEV_1 (Screening).

図 5　治療期間中の中等度又は重度の COPD 増悪の調整した発現率の比（FF/UMEC/VI 群の FF/VI 群又は UMEC/VI 群との比較）（ITT）

治療期間中の中等度又は重度の COPD 増悪が多数みられた後、又は治療期間中の中等度又は重度の COPD 増悪が短期間においてみられた後に、早期に投与中止した被験者ではモデルには完全には適合しなかった。主要評価項目の感度分析及び治療期間中の中等度又は重度の COPD 増悪までの時間の解析の結果から、これらの結果の頑健性が示されたが、治療効果の大きさにばらつきがみられた。

裏付けとなる解析及び交互作用

治療期間中の中等度又は重度の COPD 増悪の Poisson Model 解析

主要な解析は Poisson 分布を仮定した一般化線形モデルを用いた結果（治療期間中の中等度又は重度の COPD 増悪の推定モデルにおける年間発現率：FF/UMEC/VI 群で 0.88、FF/VI 群で 1.02、UMEC/VI 群で 1.10）により支持された。治療期間中の中等度又は重度の COPD 増悪の推定モデルにおける年間発現率に関して、FF/UMEC/VI 群では、FF/VI 群と比較して 14%、UMEC/VI 群と比較して 20%の統計学的に有意な低下がみられた（FF/VI 群に対する FF/UMEC/VI 群の発現率の比：0.86、95%CI：0.82, 0.90、p<0.001、UMEC/VI 群に対する FF/UMEC/VI 群の発現率の比：0.80、95%CI：0.75, 0.84、p<0.001）。

交互作用

主要評価項目における治療の効果が、以下の主要な解析モデルの因子の影響を受けるかどうかを調査するために、ITT 集団を対象に評価した。

因子：性別、COPD 増悪歴（過去 1 年以内の 1 回以下の中等度又は重度の COPD 増悪／過去 1 年以内の 2 回以上の中等度又は重度の COPD 増悪）、スクリーニング時の喫煙歴、地域又はスクリーニング時の気管支拡張薬投与後の FEV_1 予測値に対する割合

p<0.10 の場合、交互作用が有意であると判断した。

主要評価項目において、治療群と COPD 増悪歴及び治療群とスクリーニング時の喫煙歴との間に有意な交互作用が認められた（p=0.010 及び p=0.023）。更に、各サブグループの各区分で同様の解析を実施した。

COPD 増悪歴の区分（過去 1 年以内の 1 回以下の中等度又は重度の COPD 増悪／過去 1 年以内の 2 回以上の中等度又は重度の COPD 増悪）で、主要評価項目の解析を COPD 増悪歴の区分で実施した結果、いずれの区分においても、治療期間中の中等度又は重度の COPD 増悪の年間発現率は、FF/VI 群及び UMEC/VI 群と比べて、FF/UMEC/VI 群で有意に低下した。

一方、過去 1 年以内に 2 回以上の中等度又は重度の COPD 増悪がみられた被験者における UMEC/VI 群に対する FF/UMEC/VI 群の改善は、過去 1 年以内に 1 回以下の中等度又は重度の COPD 増悪がみられた被験者に対して大きかった。対照的に、過去 1 年以内に 2 回以上の中等度又は重度の COPD 増悪がみられた被験者における FF/VI 群に対する FF/UMEC/VI 群の改善は、過去 1 年以内に 1 回以下の中等度又は重度の COPD 増悪がみられた被験者に対して小さかった。

主要評価項目の解析を喫煙状況の区分（喫煙歴あり／現喫煙者）で実施した結果、いずれの区分においても、治療期間中の中等度又は重度の COPD 増悪の年間発現率は、FF/VI 群及び UMEC/VI 群と比べて、FF/UMEC/VI 群で有意に低下した一方、現喫煙者に対して、喫煙歴ありの被験者では UMEC/VI 群よりも FF/UMEC/VI 群で効果がみられた。

欠測値に対する主要な解析の感度分析

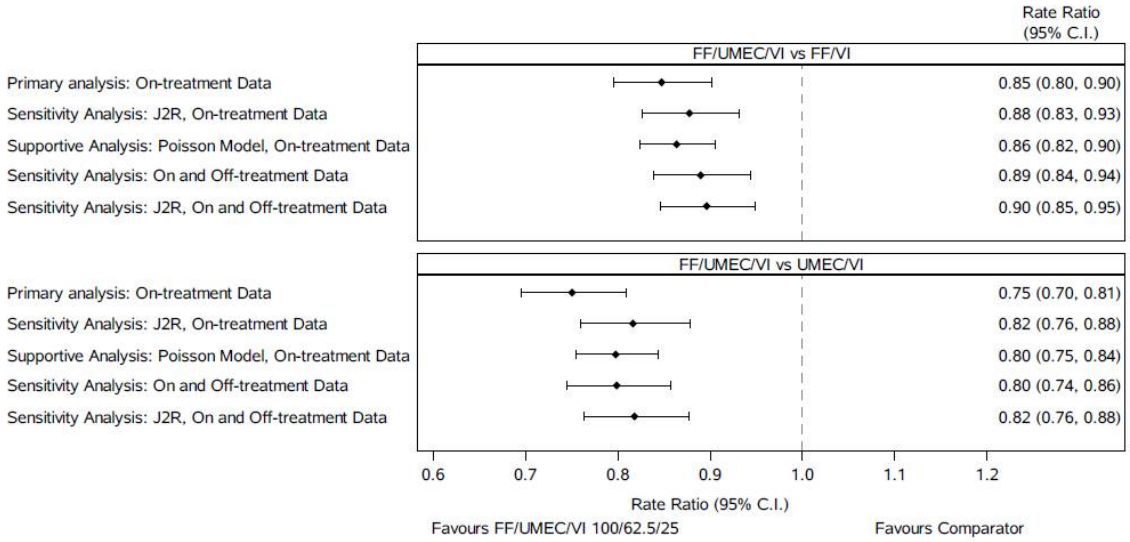
欠測値の影響を検討するために、治療期間中及び治療期間後の両データを用いて感度分析を実施した。同様に、治療期間中のデータを用いた J2R 解析、治療期間中及び治療期間後の両データを用いた J2R 解析を実施した。この評価項目の治療期間後のデータには、治験薬を投与中止したが試験を継続した被験者の治験薬投与中止後のデータも含めた。

治験薬の投与を中止した被験者に対し、治療期間後のデータの収集のために試験継続を促し、治験責任（分担）医師の判断により COPD 治療薬を投与した（表 17）。

FF/UMEC/VI 群では、治療期間中及び治療期間後の中等度又は重度の COPD 増悪の推定モデルにおける年間発現率に関して、FF/VI 群と比較して 11%（FF/VI 群に対する FF/UMEC/VI 群の発現率の比：0.89、95%CI：0.84, 0.94、p<0.001）、UMEC/VI 群と比較して 20%（UMEC/VI 群に対する FF/UMEC/VI 群の発現率の比：0.80、95%CI：0.74, 0.86、p<0.001）の統計学的に有意な低下がみられた。

すべての感度分析

すべての裏付けとなる分析及び感度分析において、FF/UMEC/VI 群では FF/VI 群及び UMEC/VI 群と比較して統計学的に有意な結果（すべて p<0.001）が認められた。この結果から、治療期間中のデータのみを用いた主要な解析結果が支持され、欠測値の影響に対する主要な解析結果の頑健性が示された（図 6）。



Source: CTT116855 CSR Figure 2.03
Note: Analyses performed using a generalised linear model assuming a negative binomial distribution (or Poisson distribution for the supportive analysis) and covariates of treatment group, gender, exacerbation history (≤1, ≥2 moderate/severe), smoking status (Screening), geographical region, and post-bronchodilator percent predicted FEV_1 (Screening).

図 6　治療期間中の中等度又は重度の COPD 増悪の調整した発現率の比及び関連する感度分析のフォレストプロット（ITT）

15.1.1.2.　副次評価項目

15.1.1.2.1.　治療期間中の中等度又は重度の COPD 増悪の初回発現までの時間（FF/UMEC/VI 群の FF/VI 群又は UMEC/VI 群との比較）

治療期間中に中等度又は重度の COPD 増悪がみられた被験者の割合は、いずれの治療群においても 50%以下であった。治療期間中の中等度又は重度の COPD 増悪の初回発現までの時間（第一四分位）は、FF/VI 群（81 日間）及び UMEC/VI 群（73 日間）と比較して FF/UMEC/VI 群（112 日間）で長かった（表 21 及び図 7）。初回発現までの時間の解析結果から、中等度又は重度の COPD の増悪リスクに関して、FF/UMEC/VI 群では、FF/VI 群と比較して 14.8%［Hazard ratio（HR）：0.85、95%CI：0.80, 0.91、p<0.001］、UMEC/VI 群と比較して 16.0%（HR：0.84、95%CI：0.78, 0.91、p<0.001）の統計学的に有意な低下がみられた。

表 21　治療期間中の中等度又は重度の COPD 増悪の初回発現までの時間（FF/UMEC/VI 群の FF/VI 群又は UMEC/VI 群との比較）（ITT）

	FF/UMEC/VI 100/62.5/25 N=4151	FF/VI 100/25 N=4134	UMEC/VI 62.5/25 N=2070
Number of subjects with event (%)	1959 (47)	2039 (49)	1036 (50)
Number of subjects without an event (censored) (%)	2192 (53)	2095 (51)	1034 (50)
Probability of having event (%)	49.9%	53.7%	53.3%
95% CI	(48.3%, 51.5%)	(52.1%, 55.4%)	(51.0%, 55.6%)
First quartile time to onset (days)	112	81	73
Median time to onset (days)	NA	NA	306
FF/UMEC/VI vs Column			
Hazard ratio[1]	-	0.85	0.84
95% CI	-	(0.80, 0.91)	(0.78, 0.91)
Percentage reduction in risk[2]	-	14.8%	16.0%
95% CI	-	(9.3%, 19.9%)	(9.4%, 22.1%)
Unadjusted p-value	-	<0.001	<0.001
Adjusted p-value	-	<0001	<0.001

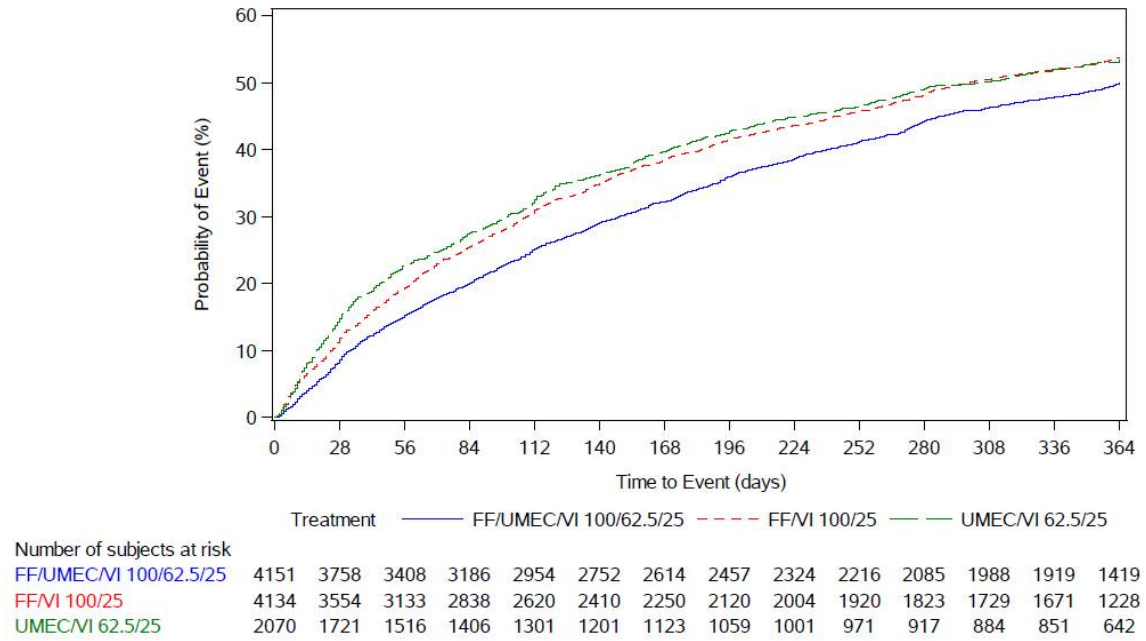
Source: CTT116855 CSR Table 2.012

1. Hazard ratio and 95% CI were from a Cox proportional hazards model with covariates of treatment group, gender, exacerbation history (≤1, ≥2 moderate/severe), smoking status (Screening), geographical region, and post bronchodilator percent predicted FEV_1 (Screening).

2. Percentage reduction in risk was calculated as (1-hazard ratio)*100.

Note: Probability of having event, 95% CI, first quartile and median time to onset were taken from the Kaplan Meier estimates. If <25% (and <50%) of subjects experienced the event within a treatment, then first quartile (and median) time to onset are displayed as NA (not applicable) for that treatment.

Note: The adjusted p-values should be compared against a reference level of 0.05 in order to infer statistical significance for either of the comparisons.



Source: CTT116855 CSR Figure 2.04

図 7　治療期間中の中等度又は重度の COPD 増悪の初回発現までの時間に関するカプランマイヤー曲線（ITT）

15.1.1.2.2. 治療期間中の重度の COPD 増悪の年間発現率（FF/UMEC/VI 群の FF/VI 群又は UMEC/VI 群との比較）

52 週間の治療期間を通した重度の COPD 増悪の発現率は、FF/UMEC/VI 群及び FF/VI 群で 11%、UMEC/VI 群で 13%であった（表 22）。Duration at risk で調整した治療期間中の重度の COPD 増悪の 1000 人年当たりの発現率は、FF/VI 群（168.3/1000 人・年）又は UMEC/VI 群（201.4/1000 人・年）よりも FF/UMEC/VI 群（150.7/1000 人・年）で低かった。重度の COPD 増悪がみられた被験者のうち、大部分の被験者では 1 回のみの発現であった。

表 22 治療期間中にみられた重度の COPD 増悪（ITT）

On-treatment Exacerbations	FF/UMEC/VI 100/62.5/25 N=4151		FF/VI 100/25 N=4134		UMEC/VI 62.5/25 N=2070	
Total duration at risk (subject-years)	3714.9		3457.9		1698.3	
Subjects with a severe exacerbation	n (%)	Rate [#]	n (%)	Rate [#]	n (%)	Rate [#]
	447 (11)	150.7 [560]	461 (11)	168.3 [582]	272 (13)	201.4 [342]
Total number of severe exacerbations/subject, n (%)						
n	4151		4134		2070	
0	3704 (89)		3673 (89)		1798 (87)	
1	361 (9)		373 (9)		221 (11)	
2	67 (2)		64 (2)		35 (2)	
≥3	19 (<1)		24 (<1)		16 (<1)	
Subjects with ≥2 severe exacerbations, n (%)	86 (2)		88 (2)		51 (2)	

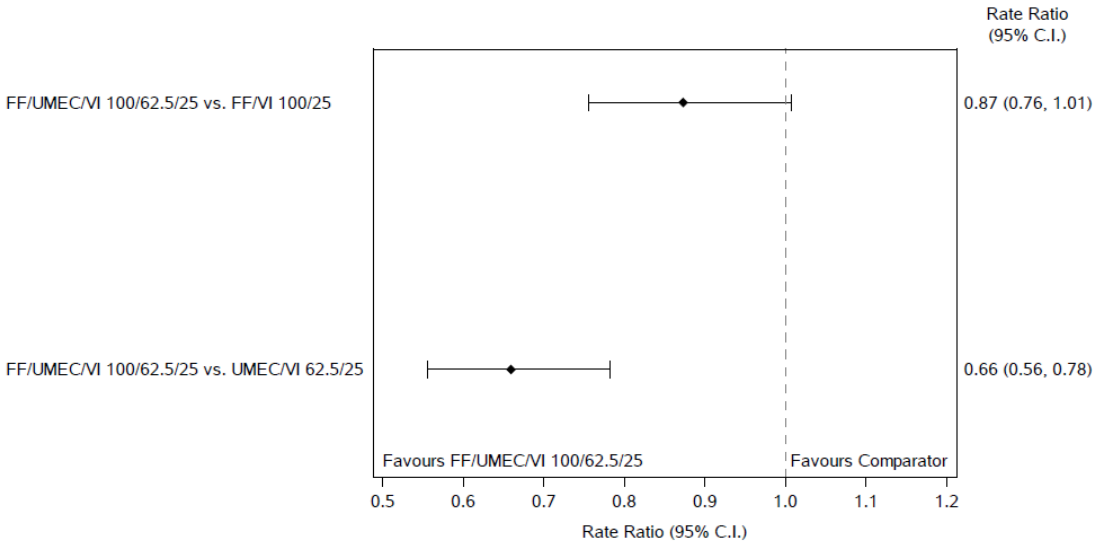
Source: CTT116855 CSR Table 2.018
Note, #=Number of exacerbations.
Note: Rate was event rate per 1000 subject-years, calculated as the number of events x 1000, divided by the total duration at risk.
Note: Severe exacerbations were defined as exacerbations that required hospitalisation or resulted in death.

推定モデルにおける治療期間中の重度の COPD 増悪の年間発現率は、FF/UMEC/VI 群で 0.13、FF/VI 群で 0.15、UMEC/VI 群で 0.19 であった（表 23）。治療期間中の重度の COPD 増悪の推定モデルにおける年間発現率に関して、FF/UMEC/VI 群では、UMEC/VI 群と比較して 34%の統計学的に有意な低下がみられた（UMEC/VI 群に対する FF/UMEC/VI 群の発現率の比：0.66、95%CI：0.56, 0.78、p<0.001）（表 23 及び図 8）。また、FF/VI 群と比較して、FF/UMEC/VI 群では 13%の低下がみられたものの（FF/VI 群に対する FF/UMEC/VI 群の発現率の比：0.87、95%CI：0.76, 1.01、p=0.064）、統計学的に有意な差はみられなかった。

表 23　治療期間中の重度の COPD 増悪に関する年間発現率の解析
（FF/UMEC/VI 群の FF/VI 群又は UMEC/VI 群との比較）
（Negative Binomial Model）（ITT）

	FF/UMEC/VI 100/62.5/25 N=4151	FF/VI 100/25 N=4134	UMEC/VI 62.5/25 N=2070
Number of subjects	4145	4133	2069
Model estimated exacerbation rate	0.13	0.15	0.19
95% CI	(0.12, 0.14)	(0.13, 0.16)	(0.17, 0.22)
FF/UMEC/VI vs Column			
Rate ratio	-	0.87	0.66
95% CI	-	(0.76, 1.01)	(0.56, 0.78)
p-value	-	0.064	<0.001
Percentage reduction in rate[1]	-	13%	34%
95% CI	-	(-1%, 24%)	(22%, 44%)

Source: CTT116855 CSR Table 2.019
1 Percentage reduction in rate was calculated as (1-rate ratio)*100.
Note: Analysis performed using a generalised linear model assuming a negative binomial distribution and covariates of treatment group, gender, exacerbation history (≤1, ≥2 moderate/severe), smoking status (Screening), geographical region, and post-bronchodilator percent predicted FEV_1 (Screening).

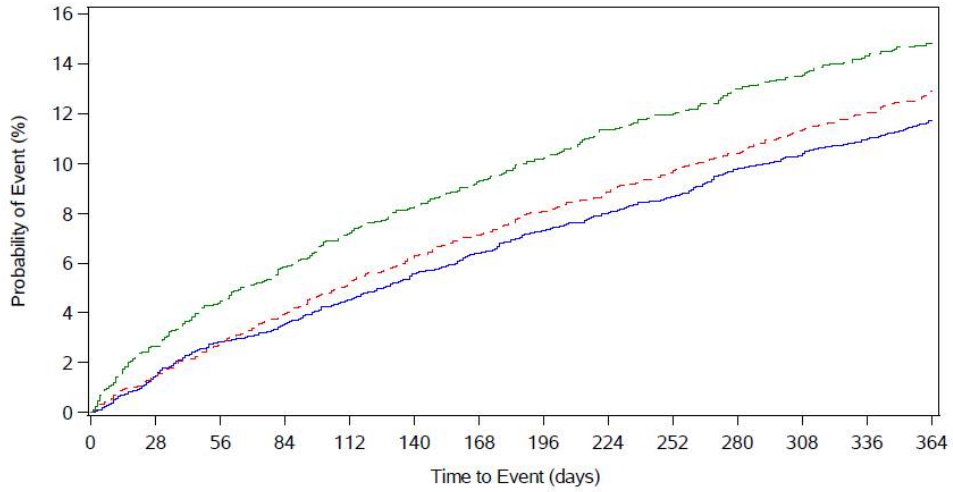


Source: CTT116855 CSR Figure 2.16
Note: Analysis performed using a generalised linear model assuming a negative binomial distribution and covariates of treatment group, gender, exacerbation history (≥1, ≤2 moderate/severe), smoking status (Screening), geographical region, and post-bronchodilator percent predicted FEV_1 (Screening).

図 8　治療期間中の重度の COPD 増悪の調整した発現率の比（ITT）

15.1.1.2.3.　治療期間中の重度の COPD 増悪の初回発現までの時間（FF/UMEC/VI 群の FF/VI 群又は UMEC/VI 群との比較）

初回発現までの時間の解析結果から、重度の COPD の増悪リスクに関して、FF/UMEC/VI 群では、UMEC/VI 群と比較して 25.1%（HR：0.75、95%CI：0.64, 0.87、p<0.001）の統計学的に有意な低下がみられた（図 9）。また、FF/VI 群と比較して、FF/UMEC/VI 群で 11.2%の低下がみられたものの（HR：0.89、95%CI：0.78, 1.01、p=0.073）、統計学的に有意ではなかった。



Number of subjects at risk

FF/UMEC/VI 100/62.5/25	4151	4023	3866	3780	3692	3587	3529	3469	3386	3336	3270	3209	3167	2367
FF/VI 100/25	4134	3910	3702	3570	3467	3335	3260	3185	3083	3032	2982	2923	2880	2162
UMEC/VI 62.5/25	2070	1937	1813	1744	1689	1626	1586	1549	1495	1473	1444	1412	1393	1046

Source: CTT116855 CSR Figure 2.25

図 9　治療期間中の重度の COPD 増悪の初回発現までの時間に関するカプランマイヤー曲線（ITT）

15.1.1.3.　その他の評価項目

15.1.1.3.1.　治療期間中の COPD 増悪の年間発現率（軽度、中等度又は重度の COPD 増悪、中等度の COPD 増悪、治療を要する中等度又は重度の COPD 増悪）（FF/UMEC/VI 群の FF/VI 群又は UMEC/VI 群との比較）

治療期間中の COPD 増悪（軽度、中等度又は重度の COPD 増悪、中等度の COPD 増悪、全身性／経口ステロイド薬を要する中等度又は重度の COPD 増悪、抗菌薬を要する中等度又は重度の COPD 増悪）の年間発現率に関するその他の解析において、FF/VI 群（すべて p<0.001）又は UMEC/VI 群（すべて p<0.001）と比較して、FF/UMEC/VI 群で統計学的に有意な低下がみられた。

軽度、中等度又は重度の COPD 増悪

すべての COPD 増悪の推定モデルにおける年間発現率に関して、FF/UMEC/VI 群では、FF/VI 群と比較して 16%（FF/VI 群に対する FF/UMEC/VI 群の発現率の比：0.84、95%CI：0.79, 0.89、p<0.001）、UMEC/VI 群と比較して 25%（UMEC/VI 群に対する FF/UMEC/VI 群の発現率の比：0.75、95%CI：0.70, 0.81、p<0.001）の統計学的に有意な低下がみられた（表 24）。これらの結果は、軽度の COPD 増悪の発現率が低かったことにより、主要評価項目の解析結果と同様であった。

中等度の COPD 増悪

治療期間中の中等度の COPD 増悪の推定モデルにおける年間発現率に関して、FF/UMEC/VI 群では、FF/VI 群と比較して 16%（FF/VI 群に対する FF/UMEC/VI 群の発現率

の比：0.84、95%CI：0.79, 0.90、p<0.001）、UMEC/VI 群と比較して 23%（UMEC/VI 群に対する FF/UMEC/VI 群の発現率の比：0.77、95%CI：0.71, 0.84、p<0.001）の統計学的に有意な低下がみられた（表 24）。

全身性／経口ステロイド薬を要する中等度又は重度の COPD 増悪

全身性／経口ステロイド薬を要する治療期間中の中等度又は重度の COPD 増悪の推定モデルにおける年間発現率に関して、FF/UMEC/VI 群では、FF/VI 群と比較して 17%（FF/VI 群に対する FF/UMEC/VI 群の発現率の比：0.83、95%CI：0.77, 0.89、p<0.001）、UMEC/VI 群と比較して 33%（UMEC/VI 群に対する FF/UMEC/VI 群の発現率の比：0.67、95%CI：0.62, 0.73、p<0.001）の統計学的に有意な低下がみられた（表 24）。

抗菌薬を要する中等度又は重度の COPD 増悪

抗菌薬を要する治療期間中の中等度又は重度の COPD 増悪の推定モデルにおける年間発現率に関して、FF/UMEC/VI 群では、FF/VI 群と比較して 13%（FF/VI 群に対する FF/UMEC/VI 群の発現率の比：0.87、95%CI：0.82, 0.93、p<0.001）、UMEC/VI 群と比較して 13%（UMEC/VI 群に対する FF/UMEC/VI 群の発現率の比：0.87、95%CI：0.80, 0.94、p<0.001）の統計学的に有意な低下がみられた（表 24）。

表 24　治療期間中の COPD 増悪の年間発現率（軽度、中等度又は重度の COPD 増悪、中等度の COPD 増悪、治療を要する中等度又は重度の COPD 増悪）（FF/UMEC/VI 群の FF/VI 群又は UMEC/VI 群との比較）（Negative Binomial Model）（ITT）

	FF/UMEC/VI 100/62.5/25 N=4151	FF/VI 100/25 N=4134	UMEC/VI 62.5/25 N=2070
Mild/moderate/severe			
Number of subjects	4145	4133	2069
Model estimated exacerbation rate	1.05	1.25	1.40
95% CI	(1.01, 1.10)	(1.20, 1.31)	(1.32, 1.49)
FF/UMEC/VI vs Column			
Rate ratio	-	0.84	0.75
95% CI	-	(0.79, 0.89)	(0.70, 0.81)
p-value	-	<0.001	<0.001
Percentage reduction in rate[1]	-	16%	25%
95% CI	-	(11%, 21%)	(19%, 30%)
Moderate			
Number of subjects	4145	4133	2069
Model estimated exacerbation rate	0.75	0.89	0.97
95% CI	(0.71, 0.79)	(0.85, 0.93)	(0.91, 1.04)
FF/UMEC/VI vs Column			
Rate ratio	-	0.84	0.77
95% CI	-	(0.79, 0.90)	(0.71, 0.84)
p-value	-	<0.001	<0.001
Percentage reduction in rate[1]	-	16%	23
95% CI	-	(10%, 21%)	(16%, 29%)
Requiring systemic/oral corticosteroids (with or without an antibiotic)			
Number of subjects	4145	4133	2069
Model estimated exacerbation rate	0.71	0.86	1.06

	FF/UMEC/VI 100/62.5/25 N=4151	FF/VI 100/25 N=4134	UMEC/VI 62.5/25 N=2070
95% CI	(0.68, 0.75)	(0.82, 0.91)	(0.99, 1.13)
FF/UMEC/VI vs Column			
Rate ratio	-	0.83	0.67
95% CI	-	(0.77, 0.89)	(0.62, 0.73)
p-value	-	<0.001	<0.001
Percentage reduction in rate[1]	-	17%	33%
95% CI	-	(11%, 23%)	(27%, 38%)
Requiring antibiotics (with or without a systemic/oral corticosteroid)			
Number of subjects	4145	4133	2069
Model estimated exacerbation rate	0.75	0.86	0.86
95% CI	(0.72, 0.79)	(0.82, 0.90)	(0.81, 0.93)
FF/UMEC/VI vs Column			
Rate ratio	-	0.87	0.87
95% CI	-	(0.82, 0.93)	(0.80, 0.94)
p-value	-	<0.001	<0.001
Percentage reduction in rate[1]	-	13%	13%
95% CI	-	(7%, 18%)	(6%, 20%)

Source: CTT116855 CSR Table 2.022, Table 2.024, Table 2.026, Table 2.028
1. Percentage reduction in rate was calculated as (1-rate ratio)*100.
Note: Analysis performed using a generalised linear model assuming a negative binomial distribution and covariates of treatment group, gender, exacerbation history (≤1, ≥2 moderate/severe), smoking status (Screening), geographical region, and post-bronchodilator percent predicted FEV_1 (Screening).

15.1.1.3.2. 治療期間中の COPD 増悪（軽度、中等度又は重度の COPD 増悪、中等度の COPD 増悪、治療を要する COPD 増悪）の初回発現までの時間

治療期間中の COPD 増悪（軽度、中等度又は重度の COPD 増悪、中等度の CODP 増悪、全身性／経口ステロイド薬を要する中等度又は重度の COPD 増悪、抗菌薬を要する中等度又は重度の COPD 増悪）の初回発現までの時間の解析から、抗菌薬を要する中等度又は重度の COPD の増悪リスクに関する FF/UMEC/VI 群の UMEC/VI 群との比較（7.6%の増悪リスクの低下、p=0.059）を除いて、FF/VI 群（すべて p<0.001）又は UMEC/VI 群と比較して、FF/UMEC/VI 群では統計学的に有意な低下がみられた（表 25）。

軽度、中等度又は重度の COPD 増悪

治療期間中の COPD 増悪（軽度、中等度又は重度）がみられた被験者の割合は、FF/UMEC/VI 群で 50%、FF/VI 群で 52%及び UMEC/VI 群で 53%であった。治療期間中の軽度、中等度又は重度の COPD 増悪の初回発現までの時間（第一四分位）は、FF/VI 群（67 日間）及び UMEC/VI 群（55 日間）よりも FF/UMEC/VI 群（98 日間）で長かった。COPD 増悪の初回発現までの時間の解析から、軽度、中等度又は重度の COPD の増悪リスクに関して、FF/UMEC/VI 群では、FF/VI 群と比較して 15.3%（FF/VI 群に対する FF/UMEC/VI 群の HR：0.85、95%CI：0.80, 0.90、p<0.001）、UMEC/VI 群と比較して 15.5%（UMEC/VI 群に対する FF/UMEC/VI 群の HR：0.84、95%CI：0.78, 0.91、p<0.001）の統計学的に有意な低下がみられた（表 25）。

中等度の COPD 増悪

治療期間中の中等度の COPD 増悪がみられた被験者の割合は、FF/UMEC/VI 群で 41%、FF/VI 群及び UMEC/VI 群で各 43%であった。治療期間中の中等度の COPD 増悪の初回発現までの時間（第一四分位）は、FF/VI 群（102 日間）及び UMEC/VI 群（100 日間）よりも FF/UMEC/VI 群（139 日間）で長かった。COPD 増悪の初回発現までの時間の解析から、中等度の COPD の増悪リスクに関して、FF/UMEC/VI 群では、FF/VI 群と比較して 14.9%（FF/VI 群に対する FF/UMEC/VI 群の HR：0.85、95%CI：0.80, 0.91、p<0.001）、UMEC/VI 群と比較して 13.5%（UMEC/VI 群に対する FF/UMEC/VI 群の HR：0.87、95%CI：0.80, 0.94、p<0.001）の統計学的に有意な低下がみられた（表 25、図 10）。

全身性／経口ステロイド薬を要する中等度又は重度の COPD 増悪

治療期間中の全身性／経口ステロイド薬を要する中等度又は重度の COPD 増悪がみられた被験者の割合は、FF/UMEC/VI 群で 39%、FF/VI 群で 42%及び UMEC/VI 群で 44%であった。治療期間中の全身性／経口ステロイド薬を要する中等度又は重度の COPD 増悪の初回発現までの時間（第一四分位）は、FF/VI 群（109 日間）及び UMEC/VI 群（96 日間）よりも FF/UMEC/VI 群（150 日間）で長かった。COPD 増悪の初回発現までの時間の解析から、全身性／経口ステロイド薬を要する中等度又は重度の COPD の増悪リスクに関して、FF/UMEC/VI 群では、FF/VI 群と比較して 16.0%（FF/VI 群に対する FF/UMEC/VI 群の HR：0.84、95%CI：0.78, 0.90、p<0.001）、UMEC/VI 群と比較して 21.4%（UMEC/VI 群に対する FF/UMEC/VI 群の HR：0.79、95%CI：0.72, 0.85、p<0.001）の統計学的に有意な低下がみられた（表 25）。

抗菌薬を要する中等度又は重度の COPD 増悪

治療期間中の抗菌薬を要する中等度又は重度の COPD 増悪がみられた被験者の割合は、FF/UMEC/VI 群で 42%、FF/VI 群で 43%及び UMEC/VI 群で 41%であった。治療期間中の抗菌薬を要する中等度又は重度の COPD 増悪の初回発現までの時間（第一四分位）は、FF/VI 群及び UMEC/VI 群（いずれも 109 日間）よりも FF/UMEC/VI 群（139 日間）で長かった。COPD 増悪の初回発現までの時間の解析から、抗菌薬を要する中等度又は重度の COPD の増悪リスクに関して、FF/UMEC/VI 群では、FF/VI 群と比較して 12.3%（FF/VI 群に対する FF/UMEC/VI 群の HR：0.88、95%CI：0.82, 0.94、p<0.001）の統計学的に有意な低下がみられた。また、UMEC/VI 群と比較して、FF/UMEC/VI 群で 7.6%の低下がみられたものの、統計学的に有意ではなかった（p=0.059）（表 25）。

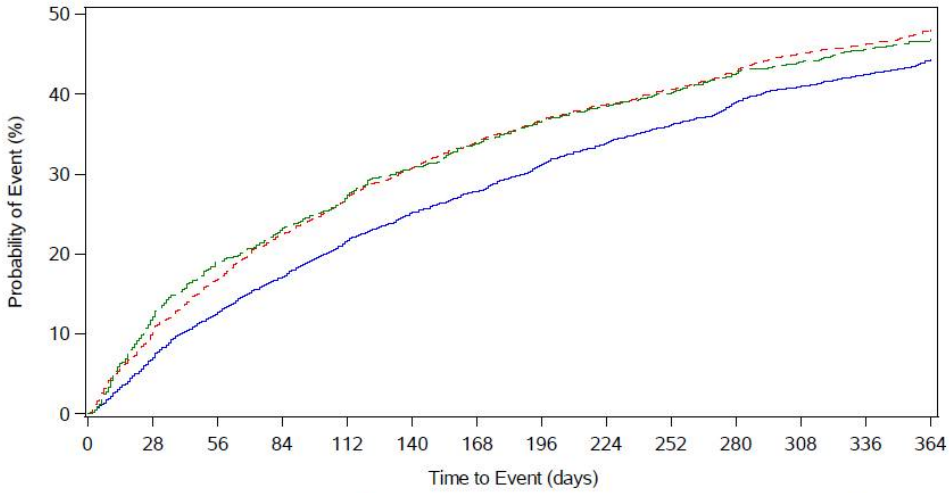
表 25　治療期間中の COPD 増悪（軽度、中等度又は重度の COPD 増悪、中等度の COPD 増悪、治療を要する中等度又は重度の COPD 増悪）の初回発現までの時間の解析（FF/UMEC/VI 群の FF/VI 群又は UMEC/VI 群との比較）（ITT）

Severity or Treatment of Exacerbation	FF/UMEC/VI 100/62.5/25 N=4151	FF/VI 100/25 N=4134	UMEC/VI 62.5/25 N=2070
Mild/Moderate/Severe			
FF/UMEC/VI vs Column	4145	4133	2069
Hazard ratio	-	0.85	0.84
95% CI	-	(0.80, 0.90)	(0.78, 0.91)
Percentage reduction in risk[1]	-	15.3%	15.5%
95% CI	-	(10.0%, 20.2%)	(9.1%, 21.5%)
p-value	-	<0.001	<0.001
Moderate			
FF/UMEC/VI vs Column	4145	4133	2069
Hazard ratio	-	0.85	0.87
95% CI	-	(0.80, 0.91)	(0.80, 0.94)
Percentage reduction in risk[1]	-	14.9%	13.5%
95% CI	-	(9.1%, 20.4%)	(6.1%, 20.2%)
p-value	-	<0.001	<0.001
Requiring Systemic/Oral Corticosteroids			
FF/UMEC/VI vs Column	4145	4133	2069
Hazard ratio	-	0.84	0.79
95% CI	-	(0.78, 0.90)	(0.72, 0.85)
Percentage reduction in risk[1]	-	16.0%	21.4%
95% CI	-	(10.2%, 21.5%)	(14.8%, 27.5%)
p-value	-	<0.001	<0.001
Requiring Antibiotics			
FF/UMEC/VI vs Column	4145	4133	2069
Hazard ratio	-	0.88	0.92
95% CI	-	(0.82, 0.94)	(0.85, 1.00)
Percentage reduction in risk[1]	-	12.3%	7.6%
95% CI	-	(6.3%, 18.0%)	(-0.3%, 14.9%)
p-value	-	<0.001	0.059

Sources: CTT116855 CSR Table 2.035, Table 2.036, Table 2.037, Table 2.038

1. Percentage reduction in risk was calculated as (1-hazard ratio)*100.

Note: Hazard ratio and 95% C.I were from a Cox proportional hazards model with covariates of treatment group, gender, exacerbation history (≤1, ≥2 moderate/severe), smoking status (Screening), geographical region, and post bronchodilator percent predicted FEV_1 (Screening).



Number of subjects at risk														
FF/UMEC/VI 100/62.5/25	4151	3806	3490	3276	3056	2867	2741	2596	2454	2353	2229	2128	2057	1524
FF/VI 100/25	4134	3598	3201	2922	2716	2509	2356	2232	2117	2037	1946	1852	1795	1328
UMEC/VI 62.5/25	2070	1756	1561	1454	1359	1260	1187	1124	1070	1038	984	946	916	691

Source: CTT116855 CSR Figure 2.19

図 10　治療期間中の中等度の COPD 増悪の初回発現までの時間に関するカプランマイヤー曲線（ITT）

15.1.1.3.3.　治療期間中の COPD 増悪の発現までの時間

初回及びその後に発現した各 COPD 増悪（中等度又は重度、重度のみ）の増悪リスクに対する治療効果を検討するために、各 COPD 増悪の発現までの時間を評価した。

COPD 増悪の発現までの時間の各解析結果から、初回及びその後の中等度又は重度の COPD の増悪リスクに関して、FF/UMEC/VI 群では、FF/VI 群と比較して 13.7%（HR：0.86、95%CI：0.81, 0.92、p<0.001）、UMEC/VI 群と比較して 20.5%（HR：0.79、95%CI：0.73, 0.86、p<0.001）の統計学的に有意な低下がみられた（表 26）。

COPD 増悪の発現までの時間の各解析から、初回及びその後の重度の COPD の増悪リスクに関して、FF/UMEC/VI 群では、UMEC/VI 群と比較して 25.2%（HR：0.75、95%CI：0.64, 0.88、p<0.001）の統計学的に有意な低下がみられた（表 26）。また、FF/VI 群と比較して、FF/UMEC/VI 群で 12.0%の低下がみられたものの、統計学的に有意ではなく（p=0.068）、重度の COPD 増悪の年間発現率の結果と一致した。

表 26　治療期間中の COPD 増悪の発現までの時間の解析
（FF/UMEC/VI 群の FF/VI 群又は UMEC/VI 群との比較）（ITT）

Severity of Exacerbation	FF/UMEC/VI 100/62.5/25 N=4151	FF/VI 100/25 N=4134	UMEC/VI 62.5/25 N=2070
Moderate/severe			
Number of subjects	4145	4130	2069
FF/UMEC/VI vs Column			
Hazard ratio	-	0.86	0.79
95% CI	-	(0.81, 0.92)	(0.73, 0.86)
Percentage reduction in risk[1]	-	13.7%	20.5%
95% CI	-	(8.2%, 18.8%)	(14.0%, 26.6%)
p-value	-	<0.001	<0.001
Severe			
Number of subjects	4145	4132	2069
FF/UMEC/VI vs Column			
Hazard ratio	-	0.88	0.75
95% CI	-	(0.77, 1.01)	(0.64, 0.88)
Percentage reduction in risk[1]	-	12.0%	25.2%
95% CI	-	(-1.0%, 23.4%)	(12.0%, 36.3%)
p-value	-	0.068	<0.001

Sources: CTT116855 CSR Table 2.031, Table 2.032
1. Percentage reduction in risk was calculated as (1-hazard ratio)*100.
Note: Hazard ratio and 95% CI were from an Andersen-Gill regression model for recurrent events with covariates of treatment group, gender, exacerbation history (≤1, ≥2 moderate/severe), smoking status (Screening), geographical region, and post-bronchodilator percent predicted FEV_1 (Screening).

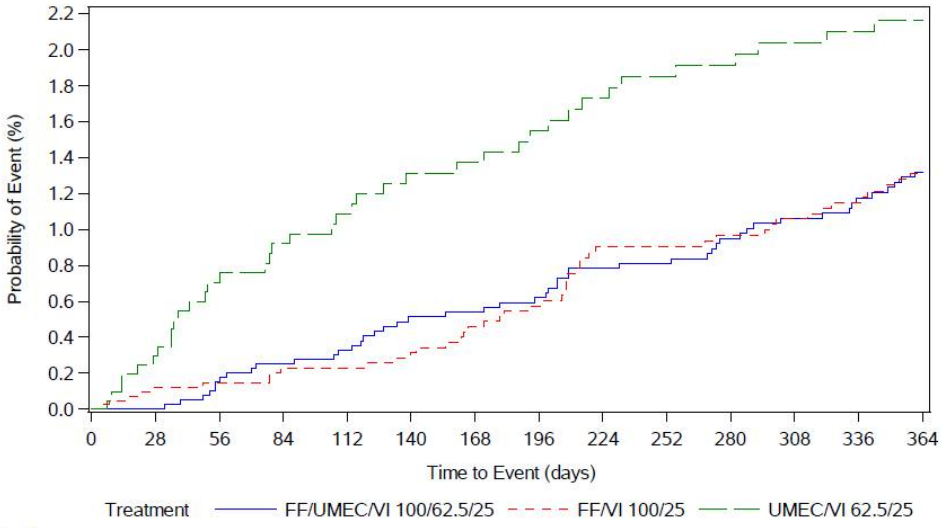
15.1.2.　全死因死亡率

15.1.2.1.　治療期間中の全死因死亡に至るまでの時間

治療期間中の全死因死亡率の解析には治療期間の終了日以降 7 日間に発現した死亡も含め、実際の死亡日に基づき解析を実施した。投与 52 週時点より前に、23%の被験者が治験薬を中止した（表 4）。

治療期間中の死亡例の割合は、FF/UMEC/VI 群で 1.20%、FF/VI 群で 1.19%及び UMEC/VI 群で 1.88%であった。治療群を通して、主な死因は心血管系（突然死を含む）及び呼吸器系疾患（治療群を通して、すべて 1%未満）であった。COPD に関連すると判定された死亡は、FF/UMEC/VI 群で死亡例 50 例のうち 18 例、FF/VI 群で 49 例のうち 14 例、UMEC/VI 群で 39 例のうち 15 例であった。

FF/UMEC/VI 群では、UMEC/VI 群と比較して、治療期間中の全死因死亡のリスクに統計学的に有意な低下がみられた（HR：0.58、95%CI：0.38, 0.88、p=0.011）。FF/UMEC/VI 群及び FF/VI 群との比較では、治療期間中の全死因死亡のリスクは同程度であった（HR：0.95、95%CI：0.64, 1.40、p=0.780、5.5%のリスクの低下に相当）（図 11）。



Number of subjects at risk														
FF/UMEC/VI 100/62.5/25	4151	4082	3968	3898	3838	3752	3714	3690	3613	3581	3545	3486	3454	3346
FF/VI 100/25	4134	3984	3798	3694	3619	3496	3443	3391	3291	3258	3230	3182	3152	3044
UMEC/VI 62.5/25	2070	1993	1880	1820	1769	1713	1685	1656	1612	1595	1578	1548	1531	1485

Source: CTT116855 CSR Figure 2.50
Note: On-treatment deaths were defined as those that occurred between study treatment start date and 7 days after study treatment stop date (inclusive).

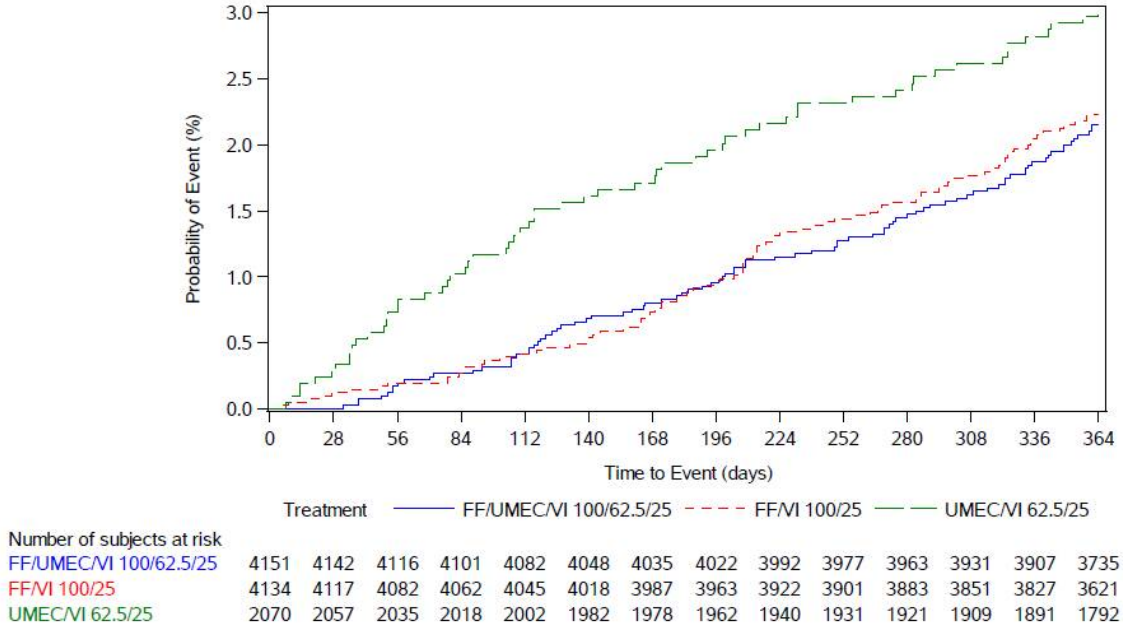
図 11　治療期間中の全死因死亡までの時間に関する
カプランマイヤー曲線（ITT）

15.1.2.2.　全死因死亡に至るまでの時間（治療期間後のデータも含む）

全死因死亡の治療期間後のデータには、試験継続にかかわらず、治験薬の投与中止後の被験者から収集したデータを含めた。治療期間中及び治療期間後のデータを解析対象とした場合、投与 52 週目において生存状態のデータが収集できた被験者は 9781 例（94%）であった。

FF/UMEC/VI 群では、UMEC/VI 群と比較して、治療期間中及び治療期間後の全死因死亡のリスクに有意な低下がみられた（HR：0.71、95%CI：0.51, 0.99、p=0.043、28.6%のリスクの低下に相当）。FF/UMEC/VI 群及び FF/VI 群との比較では、全死因死亡のリスクは同程度であった（HR：0.90、95%CI：0.67, 1.20、p=0.458）（図 12）。

治療期間中及び治療期間後の全死因死亡のデータを解析対象とした場合、FF/UMEC/VI 群では、UMEC/VI 群と比較して、全死因死亡のリスクの有意な低下が維持され、治療効果の頑健性が示された。



Source: CTT116855 CSR Figure 2.52
Note: On- and off-treatment deaths were defined as those that occurred between study treatment start date and 7 days after study treatment stop date (inclusive) for study treatment completers or up to the projected Week 52 date plus 7 days for subjects that prematurely discontinued study treatment.

図 12　治療期間中及び治療期間後の全死因死亡までの時間に関するカプランマイヤー曲線（ITT）

15.1.3.　肺機能

15.1.3.1.　FEV1 トラフ値

15.1.3.1.1.　ベースライン時の FEV1 値

ベースライン時の FEV_1 値は治療群を通して同程度であった（表 27）。

表 27　ベースライン時の気管支拡張薬投与前の FEV1 値（L）（ITT）

	FF/UMEC/VI 100/62.5/25 N=4151	FF/VI 100/25 N=4134	UMEC/VI 62.5/25 N=2070
n	4138	4127	2068
Mean	1.170	1.172	1.173
SD	0.4787	0.4755	0.4727
Median	1.100	1.090	1.100
Q1, Q3	0.810, 1.450	0.820, 1.440	0.820, 1.440
Min, Max	0.28, 4.20	0.29, 3.21	0.33, 3.70

Source: CTT116855 CSR Table 2.039

15.1.3.1.2.　FEV1 トラフ値のベースラインからの変化量の最小二乗平均値

投与 52 週目の FEV_1 トラフ値のベースラインからの変化量の最小二乗平均値に関する FF/UMEC/VI 群の FF/VI 群との比較は副次評価項目として設定し、FF/UMEC/VI 群の UMEC/VI 群との比較はその他の評価項目として設定した。

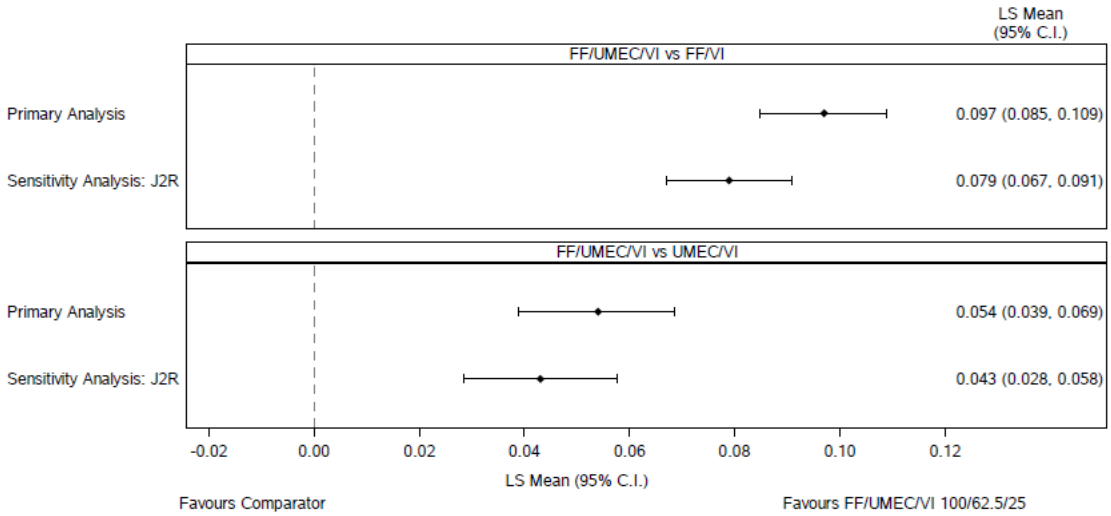
投与 52 週目の FEV_1 トラフ値のベースラインからの変化量の最小二乗平均値に関して、FF/UMEC/VI 群では、FF/VI 群（治療群間の差：0.097 L、95%CI：0.085, 0.109、p<0.001）及び UMEC/VI 群（治療群間の差：0.054 L、95%CI：0.039, 0.069、p<0.001）と比較して、統計学的に有意な改善がみられた（表 28）。投与 52 週目の FEV_1 トラフ値のベースラインからの変化量の最小二乗平均値は、FF/UMEC/VI 群（0.094 L）及び UMEC/VI 群（0.040 L）に対して特に FF/VI 群（-0.003 L）で低値を示した（図 14）。

表 28　投与 52 週目の FEV1 トラフ値（L）のベースラインからの変化量の最小二乗平均値（FF/UMEC/VI 群の FF/VI 群又は UMEC/VI 群との比較）（ITT）

	FF/UMEC/VI 100/62.5/25 N=4151	FF/VI 100/25 N=4134	UMEC/VI 62.5/25 N=2070
Number of subjects with analysable data at Week 52	3366	3060	1490
LS Mean (SE)	1.274 (0.0042)	1.177 (0.0044)	1.220 (0.0063)
95% CI	(1.265, 1.282)	(1.168, 1.185)	(1.208, 1.232)
LS Mean Change from baseline (SE)	0.094 (0.0042)	-0.003 (0.0044)	0.040 (0.0063)
95% CI	(0.086, 0.102)	(-0.012, 0.006)	(0.028, 0.052)
FF/UMEC/VI vs Column			
Difference (SE)	-	0.097 (0.0061)	0.054 (0.0076)
95% CI	-	(0.085, 0.109)	(0.039, 0.069)
Unadjusted p-value	-	<0.001	<0.001
Adjusted p-value[1]	-	<0.001	-

Source: CTT116855 CSR Table 2.041
1. The adjusted p-value at Week 52 should be compared against a reference level of 0.05 in order to infer statistical significance for the comparison of FF/UMEC/VI vs FF/VI.
Note: Analysis performed using a repeated measures model with covariates of treatment group, smoking status (Screening), geographical region, visit, baseline, baseline-by-visit and treatment group-by-visit interactions.

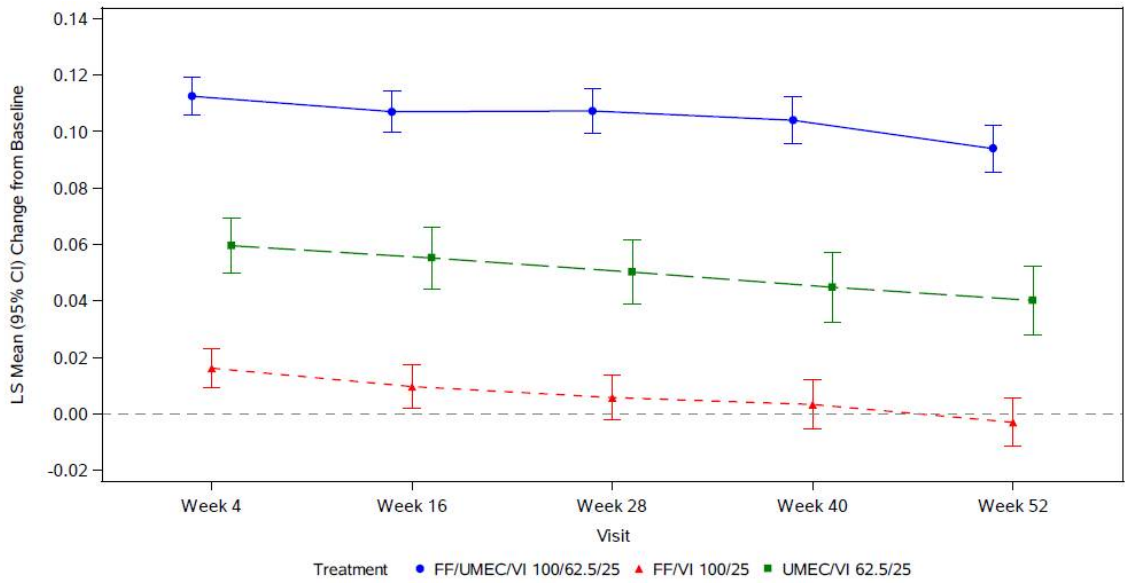
この重要な副次評価項目の裏付けとして、FF/VI 群又は UMEC/VI 群を参照群として欠測データを補完するため J2R 仮定を用いる感度分析を行った。FF/UMEC/VI 群では、FF/VI 群（治療群間の差：0.079 L、p<0.001）及び UMEC/VI 群（治療群間の差：0.043 L、p<0.001）と比較して、統計学的に有意な改善がみられた（図 13）。



Source: CTT116855 CSR Figure 2.32
Note: Analysis performed using a repeated measures model with covariates of treatment group, smoking status (Screening), geographical region, visit, baseline, and baseline-by-visit and treatment group-by visit interactions.
Note: Sensitivity analysis performed using an analysis of covariance model with covariates of treatment group, smoking status (Screening), geographical region, and baseline. For the sensitivity analysis, all missing data following the last non-missing on-treatment assessment is imputed.

図 13　投与 52 週目の FEV1 トラフ値（L）のベースラインからの変化量の最小二乗平均値（95%CI）の治療群間の差及び感度分析のフォレストプロット（ITT）

FEV_1 トラフ値のベースラインからの変化量の最小二乗平均値に関して、FF/UMEC/VI 群では FF/VI 群及び UMEC/VI 群と比較して、最初の評価時点（投与 4 週目）で統計学的に有意な改善が認められ、投与 52 週を通したすべての評価時点で維持された（すべて $p<0.001$）（図 14）。



Source: CTT116855 CSR Figure 2.29
Note: Analysis performed using a repeated measures model with covariates of treatment group, smoking status (Screening), geographical region, visit, baseline, and baseline-by-visit and treatment group-by visit interactions.

図 14　FEV1 トラフ値（L）のベースラインからの変化量の最小二乗平均値（95%CI）（ITT）

15.1.3.1.3.　FEV1 トラフ値がベースラインから 100 mL 以上増加した被験者の割合

投与 52 週目において、FF/UMEC/VI 群（38%）では、FF/VI 群（23%）及び UMEC/VI 群（27%）と比較して、FEV_1 トラフ値がベースラインから 100 mL 以上増加した被験者の割合が高かった（表 29）。増加しなかった被験者に対する増加した被験者の割合のオッズは、FF/UMEC/VI 群で、FF/VI 群（オッズ比：2.07、95%CI：1.88, 2.28、p<0.001）及び UMEC/VI 群（オッズ比：1.64、95%CI：1.46, 1.84、p<0.001）と比較して統計学的に有意に高かった。

表 29　FEV1 トラフ値がベースラインから 100 mL 以上増加した被験者の割合の要約及び解析（FF/UMEC/VI 群の FF/VI 群又は UMEC/VI 群との比較）（ITT）

Week 52	Number (%) of Subjects		
	FF/UMEC/VI 100/62.5/25 N=4151	FF/VI 100/25 N=4134	UMEC/VI 62.5/25 N=2070
n	4138	4127	2068
Increase[1], n (%)	1561 (38)	939 (23)	561 (27)
No increase, n (%)	2577 (62)	3188 (77)	1507 (73)
FF/UMEC/VI vs Column			
Odds ratio	-	2.07	1.64
95% CI	-	(1.88, 2.28)	(1.46, 1.84)
p-value	-	<0.001	<0.001

Source: CTT116855 CSR Table 2.049
1. Increase was defined as a trough FEV_1 of ≥100 mL above baseline. No increase was defined as a trough FEV_1 <100 mL above baseline or a missing trough FEV_1 with no subsequent non-missing on-treatment trough FEV_1 assessments. The classification was not derived if baseline trough FEV_1 was missing or if the trough FEV_1 value was missing but subsequent on-treatment trough FEV_1 assessments were present.
Note: Analysis performed using a generalised linear mixed model with a logit link function and covariates of treatment group, smoking status (Screening), geographical region, visit, baseline, and baseline-by-visit and treatment-by-visit interactions.

治療期間を通した各評価時点で、100 mL 以上増加しなかった被験者に対する増加した被験者の割合のオッズは、FF/VI 群及び UMEC/VI 群と比較して、FF/UMEC/VI 群で統計学的に有意であった（FF/VI 群に対するオッズ比の範囲：2.07～2.34、UMEC/VI 群に対するオッズ比の範囲：1.56～1.77、すべて p<0.001）。

15.1.3.1.4. 気管支拡張薬投与後の FEV1 値のベースラインからの変化量の最小二乗平均値

投与 52 週目の気管支拡張薬投与後の FEV_1 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 群（治療群間の差：0.110 L、95%CI：0.099, 0.122、p<0.001）及び UMEC/VI 群（治療群間の差：0.039 L、95%CI：0.025, 0.053、p<0.001）と比較して、FF/UMEC/VI 群で統計学的に有意な改善がみられた。

FF/UMEC/VI 群の気管支拡張薬投与後の FEV_1 値のベースラインからの変化量の最小二乗平均値に、治療期間を通して各評価時点で、FF/VI 群及び UMEC/VI 群と比較して統計学的に有意な改善が認められ（すべて p<0.001）、治療群間の差は投与 52 週目でみられた治療群間の差と概ね同程度であった（FF/VI 群との治療群間の差の範囲：0.099 L～0.113 L、UMEC/VI 群との治療群間の差の範囲：0.039 L～0.044 L）。

15.1.3.2. FVC

15.1.3.2.1. ベースライン時の FVC

ベースライン時の FVC はすべての治療群で同程度であった（表 30）。

表 30 ベースライン時の FVC（L）（ITT）

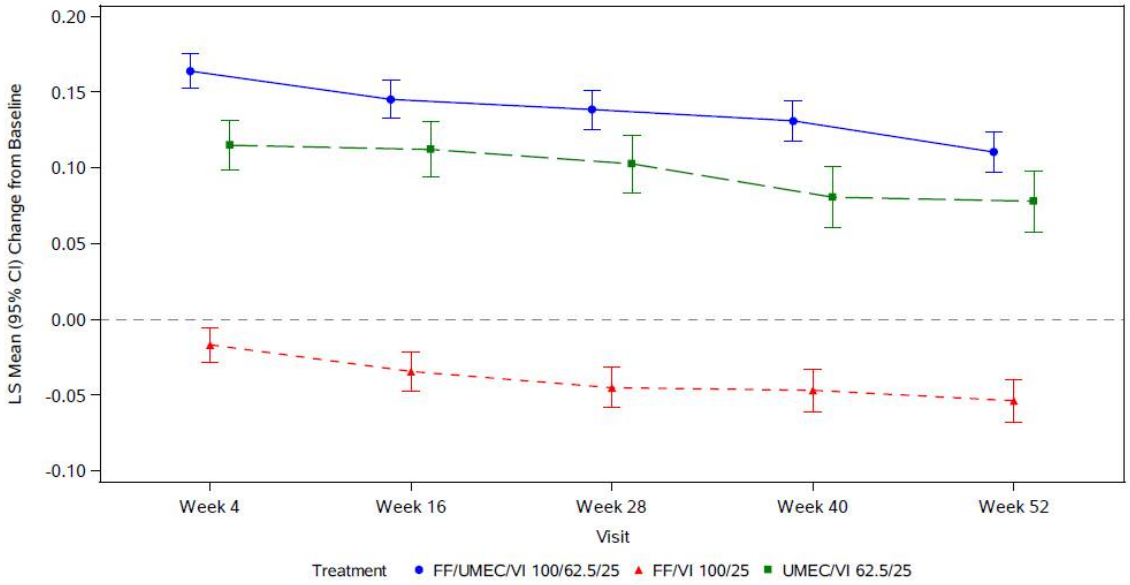
	FF/UMEC/VI 100/62.5/25 N=4151	FF/VI 100/25 N=4134	UMEC/VI 62.5/25 N=2070
n	4138	4127	2068
Mean	2.532	2.547	2.530
SD	0.7979	0.8117	0.7850
Median	2.460	2.450	2.450
Q1, Q3	1.950, 3.030	1.960, 3.050	1.950, 3.030
Min, Max	0.46, 6.10	0.48, 6.18	0.63, 5.74

Source: CTT116855 CSR Table 2.054

15.1.3.2.2. FVC 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

投与 52 週目における FF/UMEC/VI 群の FVC トラフ値のベースラインからの変化量の最小二乗平均値に、FF/VI 群（治療群間の差：0.164 L、95%CI：0.144, 0.184、p<0.001）及び UMEC/VI 群（治療群間の差：0.032 L、95%CI：0.008, 0.057、p=0.009）と比較して統計学的に有意な改善が認められた。

治療期間を通した各評価時点のいずれにおいても、FVC トラフ値のベースラインからの変化量の最小二乗平均値に関して、FF/VI 群及び UMEC/VI 群と比較して、FF/UMEC/VI 群で統計学的に有意な改善が認められた（FF/VI 群ではすべて p<0.001、UMEC/VI 群では p≤0.009）（図 15）。



Source: CTT116855 CSR Figure 2.36
Note: Analysis performed using a repeated measures model with covariates of treatment group, smoking status (Screening), geographical region, visit, baseline, baseline-by-visit, and treatment group-by-visit interactions.

図 15　FVC トラフ値（L）のベースラインからの変化量の最小二乗平均値（95%CI）（ITT）

15.1.3.2.3.　気管支拡張薬投与後の FVC

投与 52 週目における FF/UMEC/VI 群の気管支拡張薬投与後の FVC のベースラインからの変化量の最小二乗平均値に、FF/VI 群と比較して統計学的に有意な改善がみられた（治療群間の差：0.176 L、95%CI：0.157, 0.195、p<0.001）。UMEC/VI 群との FF/UMEC/VI 群の治療群間の差は 0.023 L で、統計学的に有意ではなかった（p=0.056）。

FF/VI 群と比較して FF/UMEC/VI 群では、気管支拡張薬投与後の FVC のベースラインからの変化量の最小二乗平均値に、治療期間を通した各評価時点で、統計学的に有意な改善がみられた（治療群間の差の範囲：0.173 L～0.187 L、すべて p<0.001）。UMEC/VI 群と比較して FF/UMEC/VI 群では、気管支拡張薬投与後の FVC のベースラインからの変化量の最小二乗平均値に、投与 4 週目（治療群間の差：0.038 L、p<0.001）及び投与 16 週目（治療群間の差：0.028 L、p=0.010）で統計学的に有意な改善がみられたものの、投与 28 週目以降では治療群間に有意な差はみられなかった。

15.1.4.　SGRQ 総スコア

15.1.4.1.　SGRQ 総スコア

15.1.4.1.1.　ベースライン時の SGRQ 総スコア

ベースライン時の SGRQ 総スコアは、治療群を通して同程度であった（表 31）。

表 31　ベースライン時の SGRQ 総スコア（ITT）

	FF/UMEC/VI 100/62.5/25 N=4151	FF/VI 100/25 N=4134	UMEC/VI 62.5/25 N=2070
n	4108	4092	2050
Mean	50.8	50.7	50.2
SD	16.81	17.02	16.69
Median	50.5	50.8	50.3
Q1, Q3	38.4, 63.3	38.2, 63.1	38.1, 61.8
Min, Max	3, 93	3, 93	7, 93

Source: CTT116855 CSR Table 2.059
Note: Baseline was defined as the score recorded prior to dosing on Day 1.

15.1.4.1.2.　SGRQ 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

投与 52 週目における SGRQ 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関して、FF/UMEC/VI 群の FF/VI 群との比較は副次評価項目とし、FF/UMEC/VI 群の UMEC/VI 群との比較はその他の評価項目とした。

投与 52 週目における SGRQ 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、FF/UMEC/VI 群では臨床的に意義のある改善（-5.5 点）がみられた（MCID：ベースラインからの 4 点以上の減少）。FF/VI 群及び UMEC/VI 群の投与 52 週目における SGRQ 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、MCID に近い値を示した（いずれの治療群でも-3.7 点）（表 32）。

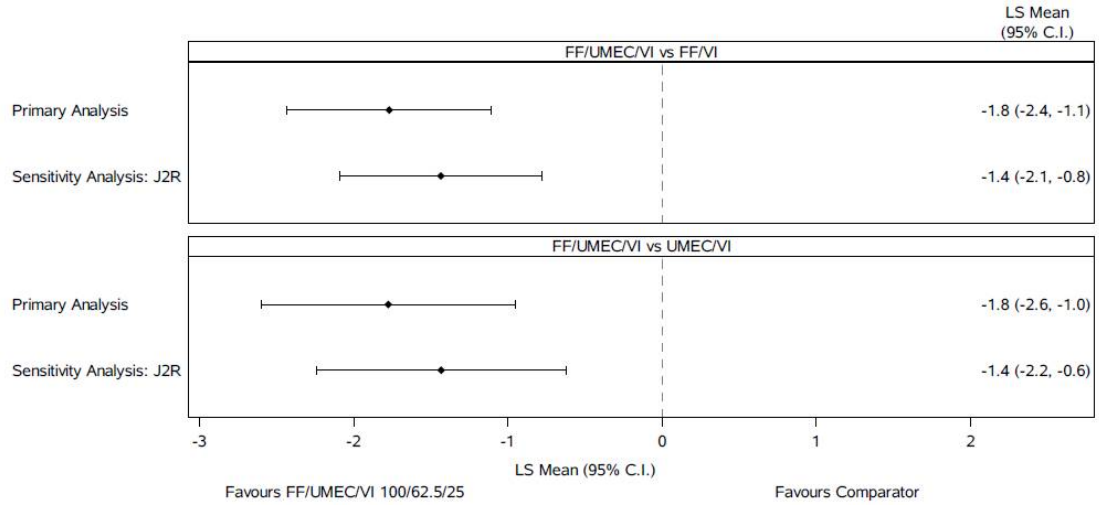
投与 52 週目における SGRQ 総スコアのベースラインからの変化量の最小二乗平均値に、FF/UMEC/VI 群では、FF/VI 群（治療群間の差：-1.8 点、95%CI：-2.4, -1.1、p<0.001）及び UMEC/VI 群（治療群間の差：-1.8 点、95%CI：-2.6, -1.0、p<0.001）と比較して、統計学的に有意な改善がみられた（表 32）。

表 32　投与 52 週目における SGRQ 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（FF/UMEC/VI 群の FF/VI 群又は UMEC/VI 群との比較）（ITT）

	FF/UMEC/VI 100/62.5/25 N=4151	FF/VI 100/25 N=4134	UMEC/VI 62.5/25 N=2070
n analysable data	3987	3870	1931
Number of subjects with analysable data at Week 52	3318	3026	1470
LS Mean (SE)	45.0 (0.23)	46.8 (0.24)	46.8 (0.35)
95% CI	(44.5, 45.4)	(46.3, 47.2)	(46.1, 47.4)
LS Mean change from baseline (SE)	-5.5 (0.23)	-3.7 (0.24)	-3.7 (0.35)
95% CI	(-5.9, 5.0)	(-4.2, -3.2)	(-4.4, 3.0)
FF/UMEC/VI vs Column			
Difference (SE)	-	-1.8 (0.34)	-1.8 (0.42)
95% CI	-	(-2.4, -1.1)	(-2.6, -1.0)
Unadjusted p-value	-	<0.001	<0.001
Adjusted p-value[1]	-	<0.001	-

Source: CTT116855 CSR Table 2.061
1. The adjusted p-value at Week 52 should be compared against a reference level of 0.05 in order to infer statistical significance for the comparison of FF/UMEC/VI vs FF/VI.
Note: Analysis performed using a repeated measures model with covariates of treatment group, smoking status (Screening), geographical region, visit, baseline, baseline-by-visit and treatment group-by-visit interactions.

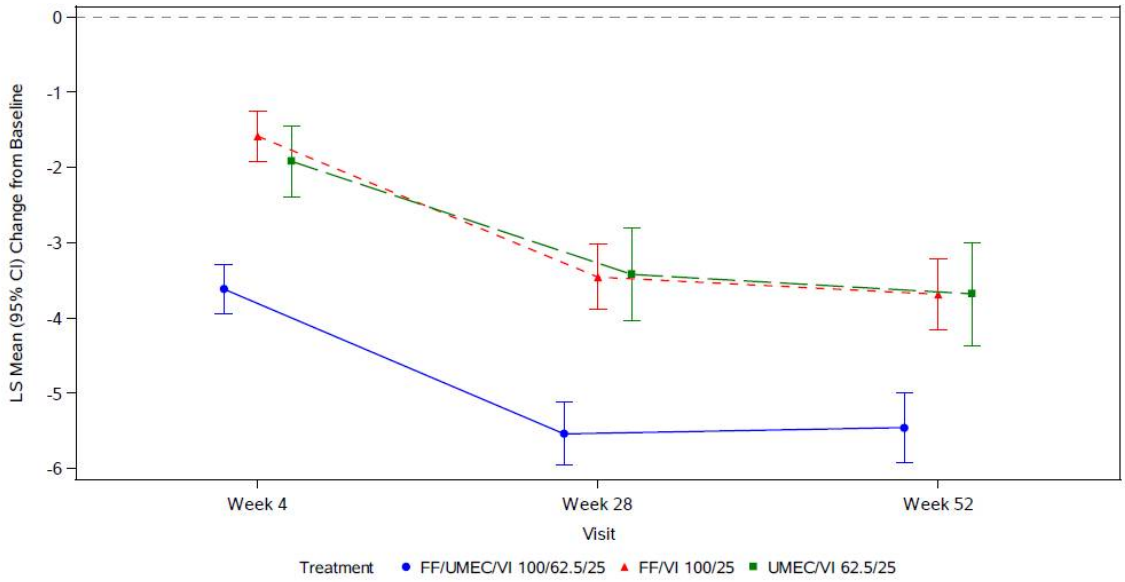
この重要な副次評価項目の裏付けとして、FF/VI 群又は UMEC/VI 群を参照群として欠測データを補完するため J2R 仮定を用いる感度分析を行った。FF/UMEC/VI 群では、FF/VI 群（治療群間の差：-1.4 点、p<0.001）及び UMEC/VI 群（治療群間の差：-1.4 点、p<0.001）と比較して、投与 52 週目における SGRQ 総スコアのベースラインからの変化量の最小二乗平均値で統計学的に有意な改善がみられた（図 16）。



Source: CTT116855 CSR Figure 2.47
Note: Primary analysis performed using a repeated measures model with covariates of treatment group, smoking status (Screening), geographical region, visit, baseline, baseline-by-visit and treatment group-by-visit interactions.
Note: Sensitivity analysis performed using an ANCOVA model with covariates of treatment group, smoking status (Screening), geographical region and baseline. For the sensitivity analysis, all missing data following the last non missing on-treatment assessment was imputed.

図 16　投与 52 週目の SGRQ 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（95%CI）の治療群間の差及び感度分析のフォレストプロット（ITT）

FF/VI 群及び UMEC/VI 群と比較して、FF/UMEC/VI 群では、SGRQ 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、治療期間を通してすべての評価時点で統計学的に有意な改善がみられた（すべて p<0.001）。投与 4 週目に対して投与 28 週目で、SGRQ 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大きな改善がみられ、すべての治療群で、投与 28 週目以降投与 52 週目までその改善が維持された（図 17）。



Source: CTT116855 CSR Figure 2.44
Note: Analysis performed using a repeated measures model with covariates of treatment group, smoking status (Screening), geographical region, visit, baseline, baseline-by-visit and treatment group-by-visit interactions.

図 17　治療期間を通した SGRQ 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（95%CI）（ITT）

15.1.4.1.3.　SGRQ 総スコアに基づく奏効例

レスポンダーの解析では、SGQR 総スコアのベースラインからの 4 点以上の減少を奏効と定義した。

投与 52 週目において、FF/UMEC/VI 群（1723 例、42%）の SGRQ 総スコアに基づく奏効例の割合は、FF/VI 群（1390 例、34%）及び UMEC/VI 群（696 例、34%）と比較して高かった（表 33）。投与 52 週目の非奏効例に対する奏効例のオッズは、FF/VI 群（オッズ比：1.41、95% CI：1.29, 1.55、p<0.001）及び UMEC/VI 群（オッズ比：1.41、95% CI：1.26, 1.57、p<0.001）と比較して、FF/UMEC/VI 群で統計学的に有意に高かった。

また、投与 4 週目及び投与 28 週目においても、非奏効例に対する奏効例のオッズは、FF/VI 群（オッズ比：1.42 及び 1.47、いずれも p<0.001）及び UMEC/VI 群（オッズ比：1.38 及び 1.49、いずれも p<0.001）と比較して、FF/UMEC/VI 群で統計学的に有意に高かった。

表 33　投与 52 週目の SGRQ 総スコアに基づく奏効例の割合の解析（FF/UMEC/VI 群の FF/VI 群又は UMEC/VI 群との比較）（ITT）

	FF/UMEC/VI 100/62.5/25 N=4151	FF/VI 100/25 N=4134	UMEC/VI 62.5/25 N=2070
n	4108	4092	2050
Responder[1], n (%)	1723 (42)	1390 (34)	696 (34)
Non-responder, n (%)	2385 (58)	2702 (66)	1354 (66)
FF/UMEC/VI vs Column			
Odds ratio	-	1.41	1.41
95% CI	-	(1.29, 1.55)	(1.26, 1.57)
p-value	-	<0.001	<0.001

Source: CTT116855 CSR Table 2.069
1. Response was defined as an SGRQ Total Score of 4 units below baseline or lower. Non-response was defined as an SGRQ Total Score higher than 4 units below baseline or a missing SGRQ Total Score with no subsequent non-missing on-treatment scores. Subjects did not have a responder status derived if baseline SGRQ Total Score was missing. Subjects did not have a responder status derived at particular visits where the SGRQ Total Score was missing but subsequent on-treatment SGRQ Total Scores were present.
Note: Analysis performed using a generalised linear mixed model with a logit link function and covariates of treatment group, smoking status (Screening), geographical region, visit, baseline, baseline-by-visit and treatment group-by-visit interactions.

15.1.4.1.4.　SGRQ 総スコアに基づく主要又は中等度の奏効例

SGRQ 総スコアのベースラインからの変化量を、COPD の重症度評価質問票に基づき要約し、その結果から主要又は中等度の奏効例に関するカットオフを決定した。COPD 重症度評価スケールを固定し（治療群を統合）、主要な奏効は SGRQ 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が 14 点以上の減少、中等度の奏効は 8 点以上、14 点未満とした。

投与 52 週目において、FF/UMEC/VI 群（1298 例、32%）の SGRQ 総スコアに基づく主要又は中等度の奏効例の割合は、FF/VI 群（1034 例、25%）及び UMEC/VI 群（495 例、24%）と比較して高かった（表 34）。投与 52 週目の中等度より低い奏効例に対する主要又は中等度の奏効例のオッズは、FF/VI 群（オッズ比：1.38、95% CI：1.25, 1.52、p<0.001）及び UMEC/VI 群（オッズ比：1.45、95% CI：1.29, 1.64、p<0.001）と比較して、FF/UMEC/VI 群で統計学的に有意に高かった。

また、投与 4 週目及び投与 28 週目におけるオッズにおいても、FF/VI 群（オッズ比：1.41 及び 1.49、いずれも p<0.001）及び UMEC/VI 群（オッズ比：1.39 及び 1.45、いずれも p<0.001）と比較して、FF/UMEC/VI 群で統計学的に有意に高かった。

表 34　投与 52 週目の SGRQ 総スコアに基づく主要又は中等度の奏効例の割合（FF/UMEC/VI 群の FF/VI 群又は UMEC/VI 群との比較）（ITT）

	FF/UMEC/VI 100/62.5/25 N=4151	FF/VI 100/25 N=4134	UMEC/VI 62.5/25 N=2070
n	4108	4092	2050
Major/moderate responder[1], n (%)	1298 (32)	1034 (25)	495 (24)
Major responder	749 (18)	609 (15)	291 (14)
Moderate responder	549 (13)	425 (10)	204 (10)
Less than moderate responder, n (%)	2810 (68)	3058 (75)	1555 (76)
FF/UMEC/VI vs Column			
Odds ratio	-	1.38	1.45
95% CI	-	(1.25, 1.52)	(1.29, 1.64)
p-value	-	<0.001	<0.001

Source: CTT116855 CSR Table 2.071
1. Major response= CFB in SGRQ Total Score ≤-14.　Moderate response=CFB in SGRQ total score >-14 and ≤-8. Less than moderate response=CFB in SGRQ Total Score >-8 or a missing SGRQ Total Score with no subsequent non-missing on-treatment scores.　The classification was not derived if baseline SGRQ Total Score was missing or if the SGRQ Total Score was missing but subsequent on-treatment SGRQ Total Scores were present.
Note: Analysis performed using a generalised linear mixed model with a logit link function and covariates of treatment group, smoking status (Screening), geographical region, visit, baseline, baseline-by-visit and treatment group-by-visit interactions.
CFB=change from baseline

15.1.4.1.5.　SGRQ 総スコアに基づく主要な奏効例

投与 52 週目において、FF/UMEC/VI 群の SGRQ 総スコアに基づく主要な奏効例の割合（749 例、18%）は、FF/VI 群（609 例、15%）及び UMEC/VI 群（291 例、14%）と比較して高かった。投与 52 週目の主要より低い奏効例に対する主要な奏効例のオッズは、FF/VI 群及び UMEC/VI 群と比較して、FF/UMEC/VI 群で統計学的に有意に高かった（FF/VI 群に対するオッズ比：1.29、95% CI：1.15, 1.45、p<0.001、UMEC/VI 群に対するオッズ比：1.35、95% CI：1.16, 1.56、p<0.001）。

15.1.5.　CAT スコア

15.1.5.1.　ベースライン時の CAT スコア

ベースライン時の CAT スコアは治療群を通して同程度であった（表 35）。

表 35　ベースライン時の CAT スコア（ITT）

	FF/UMEC/VI 100/62.5/25 N=4151	FF/VI 100/25 N=4134	UMEC/VI 62.5/25 N=2070
n	4076	4047	2034
Mean	18.2	18.3	18.1
SD	6.98	6.99	6.88
Median	18.0	18.0	18.0
Q1, Q3	13.0, 23.0	13.0, 23.0	13.0, 23.0
Min, Max	0, 40	0, 40	0, 40

Source: CTT116855 CSR Table 2.090
Note: Baseline was defined as the score recorded prior to dosing on Day 1.
Note: CAT scores could range from 0 to 40 with higher scores indicating greater disease impact.

15.1.5.2. CAT スコアのベースラインからの変化量の最小二乗平均値

CAT スコアの臨床的に意義のある改善（MCID）は、ベースラインからの 2 点以上の減少と定義した。

投与 52 週目における CAT スコアのベースラインからの変化量の最小二乗平均値に、FF/UMEC/VI 群で臨床的に意義のある改善（-2 点）がみられた。FF/VI 群及び UMEC/VI 群の投与 52 週目における CAT スコアのベースラインからの変化量の最小二乗平均値は、MCID に近い値を示した（FF/VI 群：-1.5 点、UMEC/VI 群：-1.6 点）（表 36）。

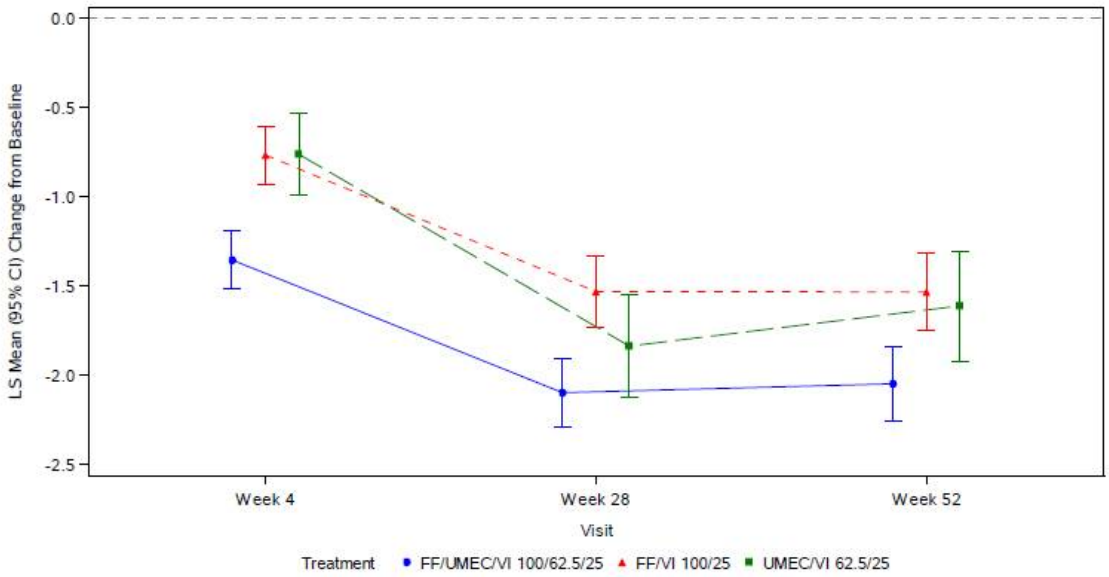
投与 52 週目における CAT スコアのベースラインからの変化量の最小二乗平均値に、FF/VI 群（治療群間の差：-0.5 点、95%CI：-0.8, -0.2、p<0.001）及び UMEC/VI 群（治療群間の差：-0.4 点、95%CI：-0.8, -0.1、p=0.021）と比較して、FF/UMEC/VI 群で統計学的に有意な改善がみられた。

表 36 投与 52 週目の CAT スコアのベースラインからの変化量の最小二乗平均値の解析（FF/UMEC/VI 群の FF/VI 群又は UMEC/VI 群との比較）（ITT）

	FF/UMEC/VI 100/62.5/25 N=4151	FF/VI 100/25 N=4134	UMEC/VI 62.5/25 N=2070
n analysable data	3951	3821	1909
Number of subjects with analysable data at Week 52	3270	2979	1451
LS Mean (SE)	16.1 (0.11)	16.6 (0.11)	16.6 (0.16)
95% CI	(15.9, 16.3)	(16.4, 16.9)	(16.3, 16.9)
LS Mean change from baseline (SE)	-2.0 (0.11)	-1.5 (0.11)	-1.6 (0.16)
95% CI	(-2.3, -1.8)	(-1.7, -1.3)	(-1.9, -1.3)
FF/UMEC/VI vs Column			
Difference (SE)	-	-0.5 (0.15)	-0.4 (0.19)
95% CI	-	(-0.8, -0.2)	(-0.8, -0.1)
p-value	-	<0.001	0.021

Source: CTT116855 CSR Table 2.094
Note: Analysis performed using a repeated measures model with covariates of treatment group, smoking status (Screening), geographical region, visit, baseline, baseline-by-visit, and treatment group-by-visit interactions.

投与 28 週目の UMEC/VI 群との比較を除き（p=0.139）、他のすべての評価時点で CAT スコアのベースラインからの変化量の最小二乗平均値に、FF/VI 群及び UMEC/VI 群と比較して、FF/UMEC/VI 群で統計学的に有意な改善がみられた（p≤0.021）（図 18）。



Source: CTT116855 CSR Figure 2.57
Note: Analysis performed using a repeated measures model with covariates of treatment group, smoking status (Screening), geographical region, visit, baseline, baseline-by-visit, and treatment group-by-visit interactions.

図 18　CAT スコアのベースラインからの変化量の最小二乗平均値（95%CI）（ITT）

15.1.5.3.　CAT スコアに基づく奏効例

投与 52 週目において、FF/UMEC/VI 群の CAT スコアに基づく奏効例の割合（1698 例、42%）は、FF/VI 群（1491 例、37%）及び UMEC/VI 群（730 例、36%）と比較して高かった（表 37）。投与 52 週目の CAT スコアに基づく非奏効例に対する奏効例のオッズは、FF/VI 群及び UMEC/VI 群と比較して、FF/UMEC/VI 群で統計学的に有意に高かった（FF/VI 群に対するオッズ比：1.24、95% CI：1.14, 1.36、p<0.001、UMEC/VI 群のオッズ比：1.28、95% CI：1.15, 1.43、p<0.001）。

また、投与 4 週目及び投与 28 週目においても、非奏効例に対する奏効例のオッズは、FF/VI 群及び UMEC/VI 群と比較して、FF/UMEC/VI 群で統計学的に有意に高かった（FF/VI 群に対するオッズ比：1.27 及び 1.30、いずれも p<0.001、UMEC/VI 群に対するオッズ比：1.30 及び 1.32、いずれも p<0.001）。

表 37　投与 52 週目の CAT スコアに基づく奏効例の割合の解析
（FF/UMEC/VI 群の FF/VI 群又は UMEC/VI 群との比較）（ITT）

	FF/UMEC/VI 100/62.5/25 N=4151	FF/VI 100/25 N=4134	UMEC/VI 62.5/25 N=2070
n	4076	4047	2034
Responder[1], n (%)	1698 (42)	1491 (37)	730 (36)
Non-responder, n (%)	2378 (58)	2556 (63)	1304 (64)
FF/UMEC/VI vs Column			
Odds ratio	-	1.24	1.28
95% CI	-	(1.14, 1.36)	(1.15, 1.43)
p-value	-	<0.001	<0.001

Source: CTT116855 CSR Table 2.096
1. Response was defined as a CAT score of 2 units below baseline or lower. Non-response was defined as a CAT score higher than 2 units below baseline or a missing CAT score with no subsequent non-missing on-treatment scores. The classification was not derived if CAT score was missing but subsequent on treatment CAT scores were present.
Note: Analysis performed using a generalised linear mixed model with a logit link function and covariates of treatment group, smoking status (Screening), geographical region, visit, baseline, baseline-by-visit, and treatment group-by-visit interactions.

15.1.6. BDI Focal Score/TDI Focal Score

TDI 集団は、投与 1 日目に投与前の BDI 評価を完了した特定の医療機関における 5058 例の被験者とした。本項で示すすべての解析は TDI 集団で実施した。

15.1.6.1. BDI Focal Score

BDI Focal Score は治療群を通して同程度であった（表 38）。

表 38　BDI Focal Score（TDI）

	FF/UMEC/VI 100/62.5/25 N=2029	FF/VI 100/25 N=2014	UMEC/VI 62.5/25 N=1015
n	2029	2014	1015
Mean	5.9	5.9	5.9
SD	1.94	1.98	1.99
Median	6.0	6.0	6.0
Q1, Q3	5.0, 7.0	5.0, 7.0	5.0, 7.0
Min, Max	0, 12	0, 12	0, 12

Source: CTT116855 CSR Table 2.073

15.1.6.2. TDI Focal Score

TDI Focal Score の低値は、ベースラインと比較した呼吸困難の重症化を示している。臨床的に意義のある呼吸困難の改善は、評価時点における TDI Focal Score が 1 点以上と定義した。

投与 52 週目において、FF/UMEC/VI 群、FF/VI 群及び UMEC/VI 群の TDI focal score の最小二乗平均値は、いずれも MCID に近かった（それぞれ 0.98 点、0.71 点及び 0.89 点）（表 39）。

投与 52 週目の TDI focal score の最小二乗平均値において、FF/UMEC/VI 群では FF/VI 群と比較して統計学的に有意な改善（0.27 点、95% CI：0.04, 0.49、p=0.020）が認められた。また、投与 52 週目の FF/UMEC/VI 群における UMEC/VI 群との治療群間の差は 0.09 点で、統計学的に有意ではなかった（p=0.522）。

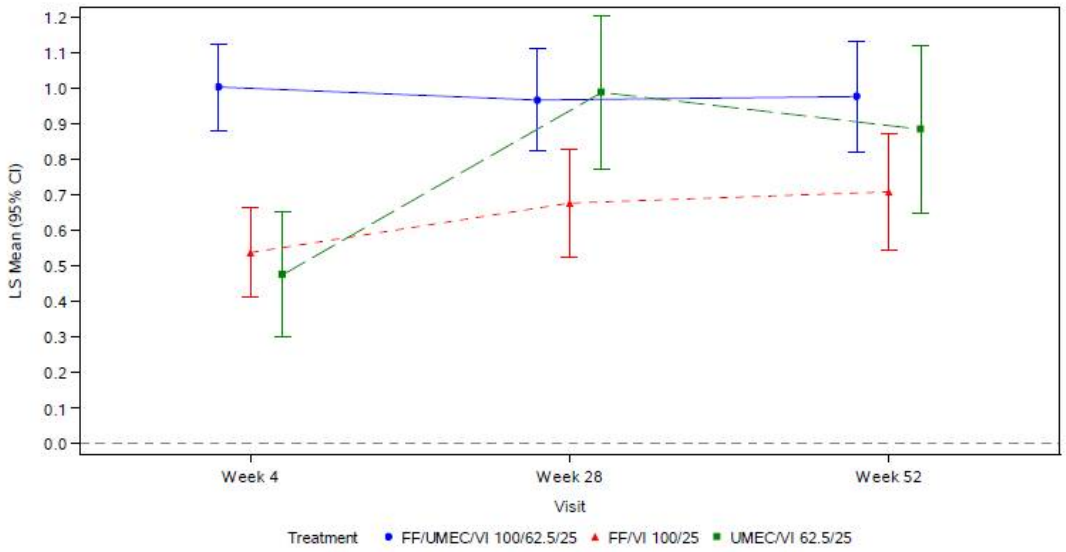
表 39　投与 52 週目における TDI Focal Score の最小二乗平均値（FF/UMEC/VI 群の FF/VI 群又は UMEC/VI 群との比較）（TDI）

	FF/UMEC/VI 100/62.5/25 N=2029	FF/VI 100/25 N=2014	UMEC/VI 62.5/25 N=1015
n analysable data	1959	1861	930
Number of subjects with analysable data at Week 52	1549	1392	670
LS Mean (SE)	0.98 (0.079)	0.71 (0.083)	0.89 (0.120)
95% CI	(0.82, 1.13)	(0.55, 0.87)	(0.65, 1.12)
FF/UMEC/VI vs Column			
Difference (SE)	-	0.27 (0.115)	0.09 (0.144)
95% CI	-	(0.04, 0.49)	(-0.19, 0.37)
p-value	-	0.020	0.522

Source: CTT116855 CSR Table 2.077
Note: Analysis performed using a repeated measures model with covariates of treatment group, smoking status (Screening), geographical region, visit, BDI focal score, BDI focal score-by-visit, and treatment group-by-visit interactions.

投与 4 週目及び投与 28 週目の TDI focal score の最小二乗平均値においても、FF/UMEC/VI 群では FF/VI 群と比較して統計学的に有意な改善が認められた（いずれも $p \leq 0.006$）（図 19）。

また、投与 4 週目の TDI focal score の最小二乗平均値において、FF/UMEC/VI 群では、UMEC/VI 群と比較して、統計学的に有意な改善が認められた（$p<0.001$）が、投与 28 週目では統計学的に有意な改善は認められなかった（$p=0.872$）。



Source: CTT116855 CSR Figure 2.54
Note: Analysis performed using a repeated measures model with covariates of treatment group, smoking status (Screening), geographical region, visit, BDI focal score, BDI focal score by visit and treatment group by visit interactions.

図 19　TDI focal score の最小二乗平均値（95%CI）（TDI）

15.1.6.3. TDI focal score に基づく奏効例

投与 52 週目において、FF/UMEC/VI 群の TDI focal score に基づく奏効例の割合（730 例、36%）は、FF/VI 群（591 例、29%）及び UMEC/VI 群（302 例、30%）と比較して高かった（表 40）。

投与 52 週目の TDI focal score に基づく非奏効例に対する奏効例のオッズは、FF/VI 群及び UMEC/VI 群と比較して、FF/UMEC/VI 群で統計学的に有意に高かった（FF/VI 群に対するオッズ比：1.36、95% CI：1.19, 1.55、p<0.001、UMEC/VI 群に対するオッズ比：1.33、95% CI：1.13, 1.57、p<0.001）。

表 40 投与 52 週目の TDI focal score に基づく奏効例の割合の解析（FF/UMEC/VI 群の FF/VI 群又は UMEC/VI 群との比較）（TDI）

	FF/UMEC/VI 100/62.5/25 N=2029	FF/VI 100/25 N=2014	UMEC/VI 62.5/25 N=1015
n	2029	2014	1015
Responder[1], n (%)	730 (36)	591 (29)	302 (30)
Non-responder, n (%)	1299 (64)	1423 (71)	713 (70)
FF/UMEC/VI vs Column			
Odds ratio	-	1.36	1.33
95% CI	-	(1.19, 1.55)	(1.13, 1.57)
p-value	-	<0.001	<0.001

Source: CTT116855 CSR Table 2.080

1. Response was defined as a TDI focal score of at least 1 unit. Non-response was defined as a TDI focal score of less than 1 unit or a missing TDI focal score with no subsequent non-missing on-treatment scores. The classification was not derived if BDI focal score was missing or if the TDI focal score was missing but subsequent on-treatment TDI focal scores were present.

Note: Analysis performed using a generalised linear mixed model with a logit link function and covariates of treatment group, smoking status (Screening), geographical region, visit, BDI focal score, BDI focal score-by-visit, and treatment group-by-visit interactions.

投与 4 週目及び投与 28 週目においても、TDI focal score に基づく非奏効例に対する奏効例のオッズは FF/VI 群及び UMEC/VI 群と比較して、FF/UMEC/VI 群で統計学的に有意に高かった（FF/VI 群に対するオッズ比：1.46 及び 1.36、いずれも p<0.001、UMEC/VI 群に対するオッズ比：1.41 及び 1.20、いずれも p≤0.027）。

15.1.6.4. TDI focal score に基づく主要又は中等度の奏効例

主要な奏効は TDI focal score が 7 点以上と定義した。中等度の奏効は TDI focal score が 4 点以上 7 点未満と定義した。投与 52 週目において、TDI focal score の主要な奏効の基準を満たした被験者はわずかであった（各治療群の 2%）。

投与 52 週目において、FF/UMEC/VI 群における TDI focal score に基づく主要又は中等度の奏効例の割合（282 例、14%）は、FF/VI 群（221 例、11%）及び UMEC/VI 群（125 例、12%）と比較して高かった（表 41）。

投与 52 週目の主要又は中等度より低い奏効例に対する主要又は中等度の奏効例のオッズは、FF/VI 群（オッズ比：1.31、95% CI：1.08, 1.58、p=0.005）と比較して、FF/UMEC/VI 群で統計学的に有意に高かった。投与 4 週目及び投与 28 週目においても同様な結果がみられた（オッズ比：1.40 及び 1.29、いずれも p≤0.008）。

投与 52 週目の主要又は中等度より低い奏効例に対する主要又は中等度の奏効例のオッズは、UMEC/VI 群と比較して、FF/UMEC/VI 群で高かったものの、統計学的に有意ではなかった（オッズ比：1.15、95% CI：0.92, 1.44、p=0.222）（表 41）。また、投与 28 週目においても有意ではなかった（オッズ比：1.02、p=0.882）。一方、投与 4 週目の主要又は中等度より低い奏効例に対する主要又は中等度の奏効例のオッズは、UMEC/VI 群と比較して、FF/UMEC/VI 群で統計学的に有意な差がみられた（オッズ比：1.57、p<0.001）。

表 41　投与 52 週目の TDI focal score に基づく主要な又は中等度の奏効例の割合（FF/UMEC/VI 群の FF/VI 群又は UMEC/VI 群との比較）（TDI）

	FF/UMEC/VI 100/62.5/25 N=2029	FF/VI 100/25 N=2014	UMEC/VI 62.5/25 N=1015
n	2029	2014	1015
Responder[1], n (%)	282 (14)	221 (11)	125 (12)
Major responder, n (%)	50 (2)	43 (2)	20 (2)
Moderate responder, n (%)	232 (11)	178 (9)	105 (10)
Less than moderate responder, n (%)	1747 (86)	1793 (89)	890 (88)
FF/UMEC/VI vs Column			
Odds ratio	-	1.31	1.15
95% CI	-	(1.08, 1.58)	(0.92, 1.44)
p-value	-	0.005	0.222

Source: CTT116855 CSR Table 2.082
1. Major response was defined as a TDI focal score of at least 7 units. Moderate response was defined as a TDI focal score of at least 4 units and less than 7 units. Less than moderate response was defined as a TDI focal score of less than 4 units or a missing TDI focal score with no subsequent non missing on treatment scores. The classification was not derived if BDI focal score was missing or if the TDI focal score was missing but subsequent on-treatment TDI focal scores were present.
Note: Analysis performed using a generalised linear mixed model with a logit link function and covariates of treatment group, smoking status (Screening), geographical region, visit, BDI focal score, BDI focal score-by-visit, and treatment group-by-visit interactions.

15.1.7. 救済薬の使用

15.1.7.1. 救済薬の 1 日当たりの使用回数

15.1.7.1.1. ベースライン時の救済薬の 1 日当たりの使用回数

ベースライン時の救済薬の 1 日当たりの使用回数は、治療群を通して同程度であった（表 42）。

表 42　ベースライン時の救済薬の 1 日当たりの使用回数（ITT）

Baseline Mean Number of Occasions of Rescue Medication Use per Day	FF/UMEC/VI 100/62.5/25 N=4151	FF/VI 100/25 N=4134	UMEC/VI 62.5/25 N=2070
n	4018	3985	2002
Mean	1.55	1.64	1.55
SD	1.924	1.964	1.868
Median	0.93	1.00	1.00
Q1, Q3	0.00, 2.36	0.07, 2.50	0.00, 2.29
Min, Max	0.0, 17.9	0.0, 16.0	0.0, 12.3

Source: CTT116855 CSR Table 2.102
Note: Baseline was defined as the mean percentage of days symptoms stopped usual activities from Day -13 to Day 1. Baseline was only calculated if 7 or more non-missing days were present.

15.1.7.1.2. 救済薬の使用回数のベースラインからの変化量の最小二乗平均値

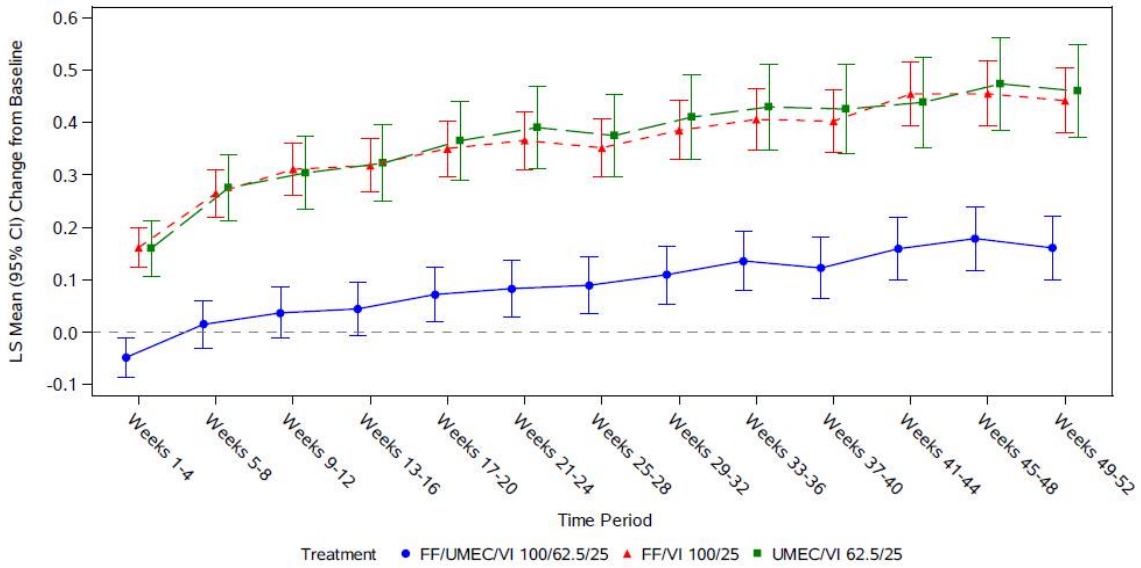
投与 49 週目から投与 52 週目における、救済薬の 1 日当たりの使用回数のベースラインからの変化量の最小二乗平均値は、FF/VI 群（治療群間の差：-0.28 回／日、95% CI：-0.37, -0.19、p<0.001）及び UMEC/VI 群（治療群間の差：-0.30 回／日、95% CI：-0.41, -0.19、p<0.001）と比較して、FF/UMEC/VI 群で統計学的に有意な減少がみられた（表 43）。

表 43 投与 49 週目から投与 52 週目における救済薬の 1 日当たりの使用回数の解析（FF/UMEC/VI 群の FF/VI 群又は UMEC/VI 群との比較）（ITT）

Mean Number of Occasions of Rescue Medication Use per Day (Weeks 49 to 52)	FF/UMEC/VI 100/62.5/25 N=4151	FF/VI 100/25 N=4134	UMEC/VI 62.5/25 N=2070
Number subjects with analysable data	3322	3002	1462
LS Mean (SE)	1.75 (0.031)	2.03 (0.032)	2.05 (0.045)
95% CI	(1.69, 1.81)	(1.97, 2.09)	(1.96, 2.14)
LS Mean Change from baseline (SE)	0.16 (0.031)	0.44 (0.032)	0.46 (0.045)
95% CI	(0.10, 0.22)	(0.38, 0.50)	(0.37, 0.55)
FF/UMEC/VI vs Column			
Difference (SE)	-	-0.28 (0.044)	-0.30 (0.055)
95% CI	-	(-0.37, -0.19)	(-0.41, -0.19)
p-value	-	<0.001	<0.001

Source: CTT116855 CSR Table 2.103
Note: Analysis performed using a repeated measures model with covariates of treatment group, smoking status (Screening), geographical region, 4-weekly time period, baseline, and baseline-by-4-weekly time period and treatment-group-by-4-weekly time period interactions.

52 週間の治療期間を通して、3 つのすべての治療群で救済薬の使用回数がベースラインからわずかに増加したものの、4 週間毎の期間において、FF/VI 群及び UMEC/VI 群と比較して、FF/UMEC/VI 群で統計学的に有意な減少がみられた（すべて p<0.001）（図 20）。



Source: CTT116855 CSR Figure 2.60
Note: Analysis performed using a repeated measures model with covariates of treatment group, smoking status (Screening), geographical region, 4-weekly time period, baseline, and baseline-by-4-weekly time period and treatment-group-by 4-weekly time period interactions.

図 20 4 週間毎の救済薬の 1 日当たりの使用回数のベースラインからの変化量の最小二乗平均値（95%CI）（ITT）

15.1.7.2. 救済薬の未使用日数の割合

15.1.7.2.1. ベースライン時の救済薬の未使用日数の割合

FF/UMEC/VI 群（32.1%）のベースライン時の救済薬の未使用日数の割合（中央値）は、FF/VI 群（23.1%）又は UMEC/VI 群（28.6%）よりも高かった（表 44）。

表 44 ベースライン時の救済薬の未使用日数の割合（ITT）

Percentage of Rescue-free Days	FF/UMEC/VI 100/62.5/25 N=4151	FF/VI 100/25 N=4134	UMEC/VI 62.5/25 N=2070
n	4018	3985	2002
Mean	45.6	43.3	44.6
SD	42.95	43.09	42.85
Median	32.1	23.1	28.6
Q1, Q3	0.0, 100.0	0.0, 92.9	0.0, 100.0
Min, Max	0, 100	0, 100	0, 100

Source: CTT116855 CSR Table 2.104
Note: Baseline was defined as the mean number of occasions of rescue use from Day -13 to Day 1. Baseline was only calculated if 7 or more non-missing days were present.

15.1.7.2.2. 救済薬の未使用日数の割合のベースラインからの変化量の最小二乗平均値

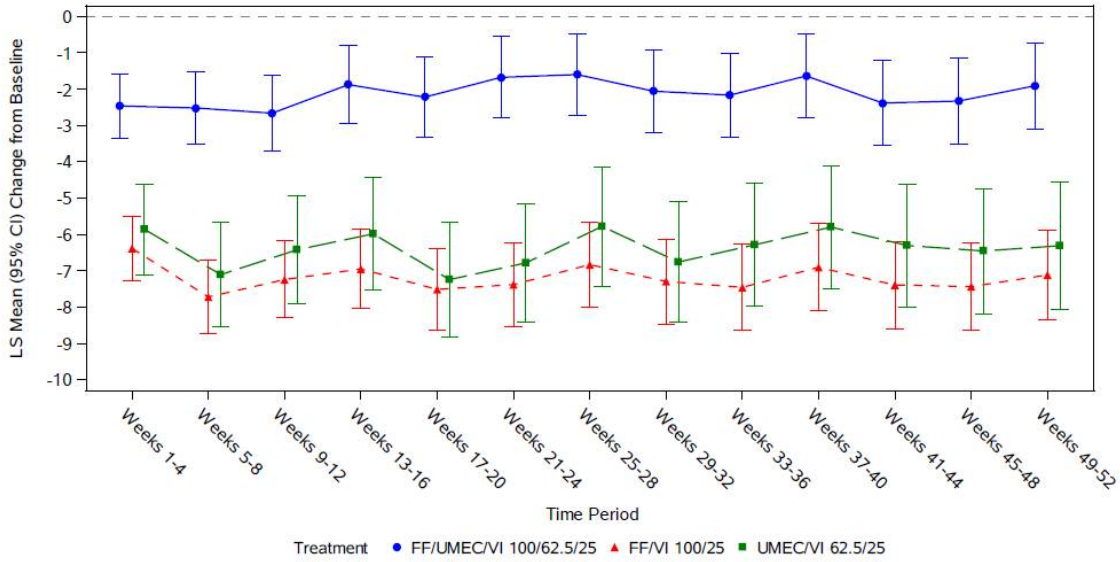
投与 49 週目から投与 52 週目における、救済薬の未使用日数の割合のベースラインからの変化量の最小二乗平均値は、FF/VI 群（-7.1%、治療群間の差：5.2%、95%CI：3.5, 6.9、p<0.001）及び UMEC/VI 群（-6.3%、治療群間の差：4.4%、95%CI：2.3, 6.5、p<0.001）と比較して、FF/UMEC/VI 群（-1.9%）で小さかった（表 45）。

表 45　投与 49 週目から投与 52 週目における救済薬の未使用日数の割合の解析（FF/UMEC/VI 群の FF/VI 群又は UMEC/VI 群との比較）（ITT）

Percentage of Rescue–free Days (Weeks 49 to 52)	FF/UMEC/VI 100/62.5/25 N=4151	FF/VI 100/25 N=4134	UMEC/VI 62.5/25 N=2070
n	3322	3002	1462
LS Mean (SE)	42.5 (0.61)	37.3 (0.62)	38.1 (0.89)
95% CI	(41.4, 43.7)	(36.1, 38.6)	(36.4, 39.9)
LS Mean Change from baseline (SE)	-1.9 (0.61)	-7.1 (0.62)	-6.3 (0.89)
95% CI	(-3.1, -0.7)	(-8.3, -5.9)	(-8.0, -4.6)
FF/UMEC/VI vs Column			
Difference (SE)	-	5.2 (0.87)	4.4 (1.07)
95% CI	-	(3.5, 6.9)	(2.3, 6.5)
p-value	-	<0.001	<0.001

Source: CTT116855 CSR Table 2.105
Note: Analysis performed using a repeated measures model with covariates of treatment group, smoking status (Screening), geographical region, 4-weekly time period, baseline, and baseline-by-4-weekly time period and treatment-group-by 4-weekly time period interactions.

治療期間を通した 4 週間毎の期間において、FF/VI 群及び UMEC/VI 群と比較して、FF/UMEC/VI 群で救済薬の未使用日数の割合の統計学的に有意な差がみられた（すべて p<0.001）（図 21）。



Source: CTT116855 CSR Figure 2.63
Note: Analysis performed using a repeated measures model with covariates of treatment group, smoking status (Screening), geographical region, 4-weekly time period, baseline, and baseline-by-4-weekly time period and treatment-group-by-4-weekly time period interactions.

図 21　4 週間毎の救済薬の未使用日数の割合のベースラインからの変化量の最小二乗平均値（95%CI）（ITT）

15.1.8. COPD による夜間覚醒

15.1.8.1. ベースライン時の COPD による夜間覚醒

ベースライン時の COPD による一晩当たりの平均夜間覚醒回数は、治療群を通して同程度であった（表 46）。

表 46 ベースライン時の COPD による夜間覚醒（ITT）

Nighttime Awakenings per Night Due to COPD	FF/UMEC/VI 100/62.5/25 N=4151	FF/VI 100/25 N=4134	UMEC/VI 62.5/25 N=2070
n	4018	3985	2002
Mean	0.69	0.70	0.69
SD	0.972	0.976	0.962
Median	0.21	0.21	0.21
Q1, Q3	0.00, 1.10	0.00, 1.14	0.00, 1.09
Min, Max	0.0, 8.8	0.0, 12.2	0.0, 7.3

Source: CTT116855 CSR Table 2.106
Note: Baseline is defined as the mean number of nighttime awakenings per night from day -13 to day 1. Baseline is only calculated if 7 or more non-missing days are present.

15.1.8.2. COPD の症状による一晩当たりの平均夜間覚醒回数のベースラインからの変化量の最小二乗平均値

投与 49 週目から投与 52 週目における、一晩当たりの平均夜間覚醒回数のベースラインからの変化量の最小二乗平均値に、FF/UMEC/VI 群で、FF/VI 群（治療群間の差：-0.05 回、p=0.005）及び UMEC/VI 群（治療群間の差：-0.10 回、p<0.001）と比較して統計学的に有意な減少がみられた（表 47）。

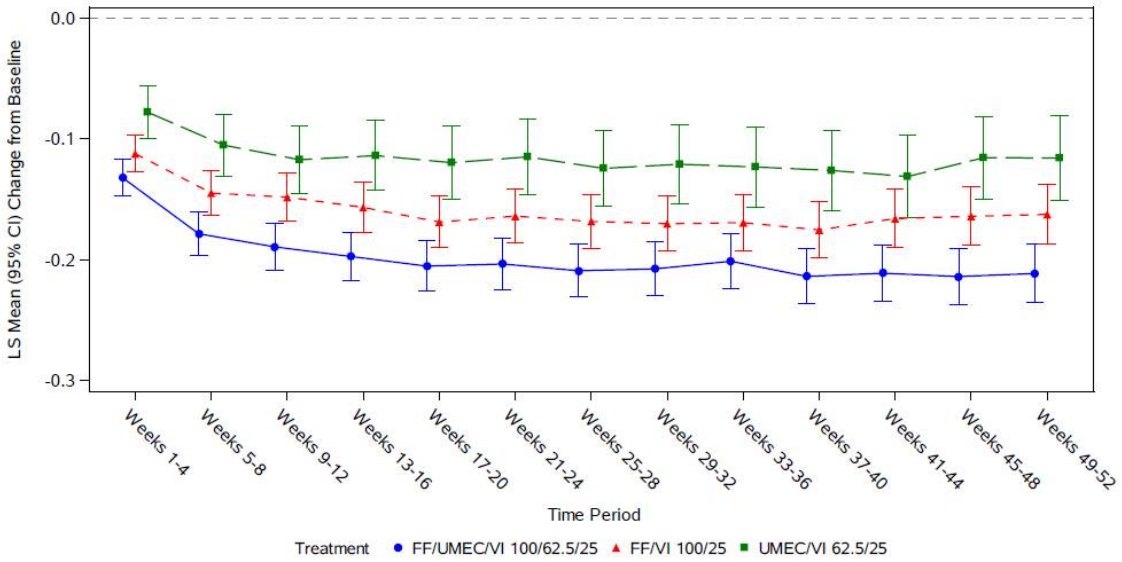
表 47 投与 49 週目から投与 52 週目における COPD による一晩当たりの平均夜間覚醒回数の解析（FF/UMEC/VI 群の FF/VI 群又は UMEC/VI 群との比較）（ITT）

Nighttime Awakenings per Night Due to COPD (Weeks 49 to 52)	FF/UMEC/VI 100/62.5/25 N=4151	FF/VI 100/25 N=4134	UMEC/VI 62.5/25 N=2070
n	3322	3002	1462
LS Mean (SE)	0.48 (0.012)	0.53 (0.013)	0.58 (0.018)
95% CI	(0.46, 0.51)	(0.51, 0.56)	(0.54, 0.61)
LS Mean Change from baseline (SE)	-0.21 (0.012)	-0.16 (0.013)	-0.12 (0.018)
95% CI	(-0.24, -0.19)	(-0.19, -0.14)	(-0.15, -0.08)
FF/UMEC/VI vs Column			
Difference (SE)	-	-0.05 (0.018)	-0.10 (0.022)
95% CI	-	(-0.08, -0.01)	(-0.14, -0.05)
p-value	-	0.005	<0.001

Source: CTT116855 CSR Table 2.107
Note: Analysis performed using a repeated measures model with covariates of treatment group, smoking status (Screening), geographical region, 4-weekly time period, baseline, baseline-by-4-weekly time period, and treatment group-by-4-weekly time period interactions.

4 週間毎の期間における一晩当たりの平均夜間覚醒回数のベースラインからの変化量の最小二乗平均値に関して、投与 1 週目から投与 4 週目（p=0.070）及び投与 33 週目から投与 36 週目（p=0.056）の期間を除き、FF/VI 群と比較して、FF/UMEC/VI 群で統計学的に有意な減

少がみられた（p≤0.021）（図 22）。UMEC/VI 群との比較では、すべての 4 週間毎の期間において、FF/UMEC/VI 群で統計学的に有意な減少がみられた（すべて p<0.001）。



Source: CTT116855 CSR Figure 2.66
Note: Analysis performed using a repeated measures model with covariates of treatment group, smoking status (Screening), geographical region, 4-weekly time period, baseline, baseline-by-4-weekly time period, and treatment group-by-4-weekly time period interactions.

図 22　4 週間毎の一晩当たりの平均夜間覚醒回数のベースラインからの変化量の最小二乗平均値（95%CI）（ITT）

15.1.9.　サブグループ解析

好酸球数のサブグループを対象とした解析として、ベースライン時の 2 つの好酸球数カテゴリー（<150/μL、≥150/μL）による結果を示す。

本試験の主要評価項目である治療期間中の中等度又は重度の COPD 増悪の推定モデルにおける年間発現率及び副次評価項目である中等度又は重度の COPD 増悪の初回発現までの時間に関して、ITT 集団のうちベースライン時の好酸球数が 150/μL 以上である被験者集団を対象に有効性を評価した。主要な比較として、これらの評価項目に関する FF/UMEC/VI 群と UMEC/VI 群の比較を行ったが、副次的な比較として FF/UMEC/VI 群と FF/VI 群の比較も行った。また、ベースライン時の血中好酸球数が 150/μL 未満の被験者集団においても群間比較を行った。

好酸球数サブグループにおける治療期間中の中等度又は重度の COPD 増悪の年間発現率

ベースライン時の好酸球数カテゴリーにかかわらず、投与 52 週目の治療期間中の中等度又は重度の COPD 増悪の推定モデルにおける年間発現率に関して、FF/UMEC/VI 群で FF/VI 群（いずれも p≤0.003）及び UMEC/VI 群（いずれも p≤0.034）と比較して統計学的に有意な低下がみられた（表 48）。FF/UMEC/VI 群と FF/VI 群の比較では、ベースライン時の好酸球数が 150/μL 未満のサブグループ（発現率の低下の割合：20%、発現率の比：0.80、95% CI：0.73, 0.88、p<0.001）において、ベースライン時の好酸球数が 150/μL 以上のサブグルー

プ（発現率の低下の割合：12%、発現率の比：0.88、95% CI：0.81, 0.96、p=0.003）より大きな低下がみられた。FF/UMEC/VI 群と UMEC/VI 群の比較では、ベースライン時の好酸球数が 150/μL 以上のサブグループ（発現率の低下の割合：32%、発現率の比：0.68、95% CI：0.62, 0.75、p<0.001）において、ベースライン時の好酸球数が 150/μL 未満のサブグループ（発現率の減少の割合：12%、発現率の比：0.88、95% CI：0.78, 0.99、p=0.034）より大きな低下がみられた。

好酸球数サブグループにおける中等度又は重度の COPD 増悪の初回発現までの時間

ベースライン時の好酸球数が 150/μL 未満又は 150/μL 以上の被験者のサブグループのいずれにおいても、中等度又は重度の COPD 増悪の初回発現までの時間（第一四分位）は、FF/VI 群（83 日間及び 81 日間）及び UMEC/VI 群（98 日間及び 55 日間）と比較して、FF/UMEC/VI 群（それぞれ 118 日間及び 107 日間）で長かった（図 23）。

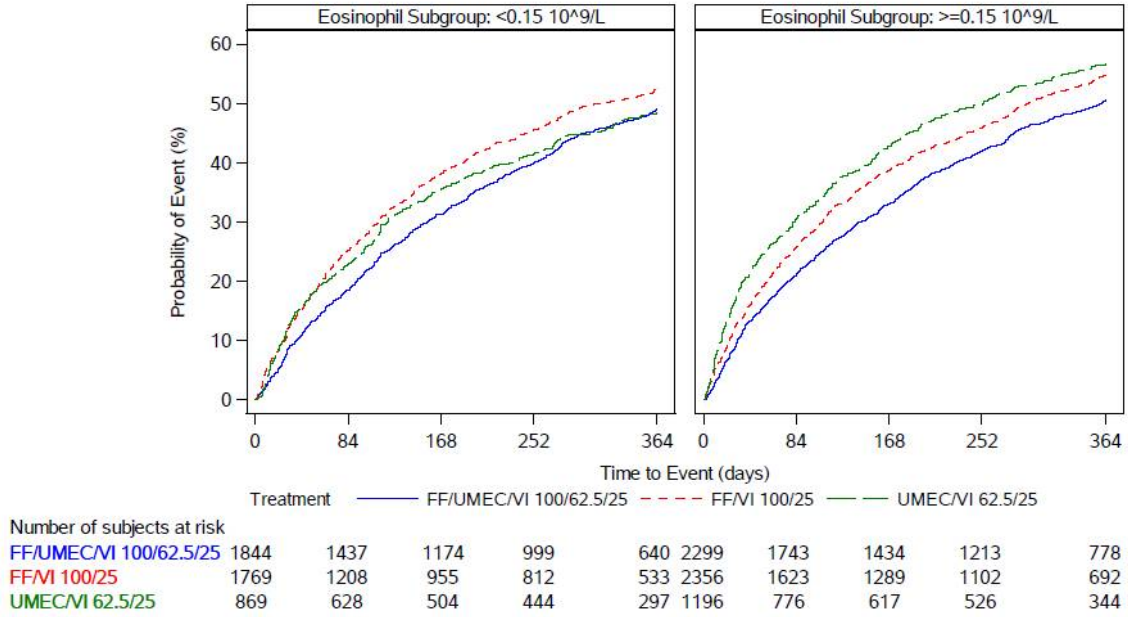
COPD 増悪の初回発現までの時間の解析結果から、ベースライン時の好酸球数が 150/μL 以上の被験者のサブグループにおいて、FF/UMEC/VI 群の中等度又は重度の COPD の増悪リスクに、FF/VI 群と比較して 15.0%の低下がみられ（HR：0.85、95% CI：7.8, 21.7、p<0.001）、また UMEC/VI 群と比較して 23.2%の低下がみられ（HR：0.77、95% CI：15.4, 30.4、p<0.001）、いずれも統計学的に有意に低下した。ベースライン時の好酸球数が 150/μL 未満の被験者のサブグループでは、FF/UMEC/VI 群の中等度又は重度の増悪リスクに、FF/VI 群と比較して 14.6%の統計学的に有意な低下がみられたが（HR：0.85、95% CI：6.1, 22.3、p<0.001）、UMEC/VI 群との比較では、FF/UMEC/VI 群の増悪リスクに統計学的に有意な低下（4.0%）はみられなかった（HR：0.96、95% CI：-8.2, 14.8、p=0.503）。

表 48　好酸球数サブグループにおける副次評価項目の解析結果の要約（ITT）

	ITT Population			Eosinophil count <150 cells/μL			Eosinophil count ≥150 cells/μL		
	FF/UMEC/VI 100/62.5/25 N=4151	FF/VI 100/25 N=4134	UMEC/VI 62.5/25 N=2070	FF/UMEC/VI 100/62.5/25 N=1844	FF/VI 100/25 N=1769	UMEC/VI 62.5/25 N=869	FF/UMEC/VI 100/62.5/25 N=2299	FF/VI 100/25 N=2356	UMEC/VI 62.5/25 N=1196
Rate of Moderate/Severe Exacerbations									
Number of subjects	4145	4133	2069	1841	1769	869	2296	2355	1195
Model-estimated exacerbation rate[1]	0.91	1.07	1.21	0.85	1.06	0.97	0.95	1.08	1.39
95% CI	(0.87, 0.95)	(1.02, 1.12)	(1.14, 1.29)	(0.80, 0.91)	(0.99, 1.14)	(0.88, 1.07)	(0.90, 1.01)	(1.02, 1.14)	(1.29, 1.51)
FF/UMEC/VI vs Column									
Rate ratio	-	0.85	0.75	-	0.80	0.88	-	0.88	0.68
95% CI	-	(0.80, 0.90)	(0.70, 0.81)	-	(0.73, 0.88)	(0.78, 0.99)	-	(0.81, 0.96)	(0.62, 0.75)
p-value[2]	-	<0.001	<0.001	-	<0.001	0.034	-	0.003	<0.001
Percentage reduction in rate[3]	-	15%	25%	-	20%	12%	-	12%	32%
95% CI	-	(10%, 20%)	(19%, 30%)	-	(12%, 27%)	(1%, 22%)	-	(4%, 19%)	(25%, 38%)
Time to First On-treatment Moderate/Severe Exacerbation									
Number of subjects with event	1959	2039	1036	852	845	394	1104	1193	639
Probability of exacerbation (%)[4]	49.9	53.7	53.3	49.0	52.5	48.4	50.6	54.8	56.7
95% CI	(48.3, 51.5)	(52.1, 55.4)	(51.0, 55.6)	(46.7, 51.4)	(50.1, 55.0)	(45.0, 52.0)	(48.5, 52.7)	(52.6, 56.9)	(53.8, 59.7)
FF/UMEC/VI vs Column									
Hazard ratio[5]	-	0.85	0.84	-	0.85	0.96	-	0.85	0.77
95% CI	-	(0.80, 0.91)	(0.78, 0.91)	-	(0.78, 0.94)	(0.85, 1.08)	-	(0.78, 0.92)	(0.70, 0.85)
Percentage reduction in risk[6]	-	14.8%	16.0%	-	14.6%	4.0%	-	15.0%	23.2%
95% CI	-	(9.3%, 19.9%)	(9.4%, 22.1%)	-	(6.1%, 22.3%)	(-8.2%, 14.8%)	-	(7.8%, 21.7%)	(15.4%, 30.4%)
p-value	-	<0.001	<0.001	-	0.001	0.503	-	<0.001	<0.001

Sources: CTT116855 CSR Table 2.004, Table 2.012, Table 2.016, Table 2.017

1. Analysis for the exacerbation rate was performed using a generalised linear model assuming a negative binomial distribution and covariates of treatment group, gender, exacerbation history (≤1, ≥2 moderate/severe), smoking status (Screening), geographical region, and post-bronchodilator percent predicted FEV_1 (Screening) for the ITT Population. When analysed by baseline blood eosinophil count, eosinophil subgroup and eosinophil subgroup by treatment interaction were added to the model.
2. The p-values should be compared against a reference level of 0.05 in order to infer statistical significance for either of the comparisons.
3. Percentage reduction in rate was calculated as (1-rate ratio)*100.
4. Probability of having event, 95% CI, first quartile and median time to onset were taken from the Kaplan-Meier estimates.
5. Hazard ratio and 95% CI was from a Cox proportional hazards model with covariates of treatment group, gender, exacerbation history (≤1, ≥2 moderate/severe), smoking status (Screening), geographical region, post-bronchodilator percent predicted FEV_1 (Screening) and treatment group by eosinophil subgroup interaction.
6. Percentage reduction in risk was calculated as (1-hazard ratio)*100.



Source: CTT116855 CSR Figure 2.12

図 23　好酸球数サブグループにおける治療期間中の中等度又は重度の COPD 増悪の初回発現までの時間に関するカプランマイヤー曲線（ITT）

15.2. FF/VI 群に対する UMEC/VI 群の有効性

治験実施計画書初版では目的として設定しなかったが、予め計画した解析により、COPD 増悪の発現がみられた被験者における 2 つの配合剤の長期投与時の有効性を評価した（UMEC/VI 群と FF/VI 群の比較）。治療期間は 52 週間であり、これらのデータから、増悪リスクのある COPD の被験者集団における 2 剤の配合剤に関する追加の知見及び相対的な評価が示された。

中等度又は重度の COPD 増悪の年間発現率

中等度又は重度の COPD 増悪の推定モデルにおける年間発現率において、FF/VI 群と比較して、UMEC/VI 群で統計学的に有意な増加がみられた（発現率の比：1.13、95% CI：1.05, 1.22、p=0.002）。これは、UMEC/VI 群と比較した FF/VI 群の中等度又は重度の COPD 増悪の推定モデルにおける年間発現率の 11.5%の低下に相当する（表 49）。

中等度又は重度の COPD 増悪の初回発現までの時間

COPD 増悪の初回発現までの時間の解析結果から、UMEC/VI 群では、FF/VI 群と比較して、同程度の中等度又は重度の COPD の増悪リスクが示された（-1.4%のリスクの低下、HR：1.01、95% CI：0.94, 1.09、p=0.708）（表 49）。

投与 52 週目の FEV1 トラフ値のベースラインからの変化量の最小二乗平均値

投与 52 週目の FEV_1 トラフ値のベースラインからの変化量の最小二乗平均値において、FF/VI 群と比較して、UMEC/VI 群で統計学的に有意な改善がみられた（治療群間の差：0.043 L、95% CI：0.028, 0.058、p<0.001）。FEV_1 トラフ値のベースラインからの変化量の最小二乗平均値における統計学的に有意な改善は、治療期間の各評価時点でみられ（治療群間の差の範囲：0.041～0.046 L、すべて p<0.001）、この集団における 2 剤の配合剤のベネフィットが示された（表 49）。

投与 52 週目の SGRQ 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

投与 52 週目の SGRQ 総スコアの UMEC/VI 群と FF/VI 群の比較では、有意な治療群間の差はみられなかった（表 49）。投与 52 週目より前の評価時点においても、SGRQ 総スコアに、UMEC/VI 群では FF/VI 群との有意な群間差はみられなかった。

表 49　UMEC/VI 群と FF/VI 群の比較に関する重要な評価項目の解析結果の要約（ITT）

	FF/UMEC/VI 100/62.5/25 N=4151	FF/VI 100/25 N=4134	UMEC/VI 62.5/25 N=2070
Rate of Moderate/Severe Exacerbations			
Number of subjects	4145	4133	2069
Model-estimated exacerbation rate[1]	0.91	1.07	1.21
95% CI	(0.87, 0.95)	(1.02, 1.12)	(1.14, 1.29)
UMEC/VI vs Column			
Rate ratio	-	1.13	-
95% CI	-	(1.05, 1.22)	-
p-value	-	0.002	-
Percentage reduction in rate[2]	-	-13%	-
95% CI	-	(-22%, -5%)	-
LS Mean Change from Baseline Trough FEV_1 at Week 52			
n at Baseline	4138	4127	2068
Mean (SD) at Baseline	1.170 (0.4787)	1.172 (0.4755)	1.173 (0.4727)
n with analysable data at Week 52	3366	3060	1490
LS mean (SE)	1.274 (0.0042)	1.177 (0.0044)	1.220 (0.0063)
LS mean change from baseline (SE)	0.094 (0.0042)	-0.003 (0.0044)	0.040 (0.0063)
UMEC/VI vs Column[3]			
Difference (SE)	-	0.043 (0.0077)	-
95% CI	-	(0.028, 0.058)	-
p-value	-	<0.001	-
LS Mean Change from Baseline SGRQ Total Score at Week 52			
n at Baseline	4108	4092	2050
Mean (SD) at Baseline	50.8 (16.81)	50.7 (17.02)	50.2 (16.69)
n with analysable data at Week 52	3318	3026	1470
LS mean (SE)	45.0 (0.23)	46.8 (0.24)	46.8 (0.35)
LS mean change from baseline (SE)	-5.5 (0.23)	-3.7 (0.24)	-3.7 (0.35)
UMEC/VI vs Column			
Difference (SE)	-	0.0 (0.43)	-
95% CI	-	(-0.8, 0.8)	-
p-value	-	0.989	-
Time to First On-treatment Moderate or Severe Exacerbation			
Number of subjects with event	1959	2039	1036
Probability of exacerbation (%)[4]	49.9	53.7	53.3
95% CI	(48.3, 51.5)	(52.1, 55.4)	(51.0, 55.6)
UMEC/VI vs Column			
Hazard ratio[5]	-	1.01	-

	FF/UMEC/VI 100/62.5/25 N=4151	FF/VI 100/25 N=4134	UMEC/VI 62.5/25 N=2070
95% CI	-	(0.94, 1.09)	-
Percentage reduction in risk[6]	-	-1.4%	-
95% CI	-	(-9.3%, 5.9%)	-
p-value	-	0.708	-

Sources: CTT116855 CSR Table 2.004, Table 2.012, Table 2.039, Table 2.041, Table 2.059, Table 2.061
1. Analysis for the exacerbation rate was performed using a generalised linear model assuming a negative binomial distribution and covariates of treatment group, gender, exacerbation history (≤1, ≥2 moderate/severe), smoking status (Screening), geographical region, post-bronchodilator percent predicted FEV_1 (Screening).
2. Percentage reduction in rate was calculated as (1-rate ratio)*100.
3. Analysis performed using a repeated measures model with covariates of treatment group, smoking status (Screening), geographical region, visit, baseline, baseline-by-visit and treatment group-by-visit interactions.
4. Probability of having an event , 95%CI were taken from Kaplan-Meier estimates.
5. Hazard ratio and 95% CI was from a Cox proportional hazards model with covariates of treatment group, gender, exacerbation history (≤1, ≥2 moderate/severe), smoking status (Screening), geographical region, post-bronchodilator percent predicted FEV_1 (Screening).
6. Percentage reduction in risk was calculated as (1-hazard ratio)*100.

16. 安全性の結果

16.1. 治験薬の曝露

ITT 集団の治験薬の曝露状況を表 50 に示す。

ITT 集団：曝露期間の平均日数は FF/UMEC/VI 群（325.9 日）で FF/VI 群（304.5 日）及び UMEC/VI 群（298.7 日）よりも長かった。曝露期間が 51～53 週間であった被験者の割合は、FF/UMEC/VI 群、FF/VI 群及び UMEC/VI 群それぞれで 76%、69%及び 68%であった。52 週間の試験期間を通して曝露期間別で被験者の割合は FF/UMEC/VI 群で FF/VI 群及び UMEC/VI 群より高い割合であった。

ITT 集団の好酸球数サブグループ：曝露期間の平均日数は、ITT 集団と同様であった。ベースラインの好酸球数が 150/μL 未満のサブグループの曝露期間の平均日数は FF/UMEC/VI 群で 325.8 日、FF/VI 群で 298.9 日及び UMEC/VI 群で 304.4 日であり、ベースラインの好酸球数が 150/μL 以上のサブグループでは、FF/UMEC/VI 群で 326.0 日、FF/VI 群で 308.8 日及び UMEC/VI 群で 294.8 日であった。いずれのサブグループでも、曝露期間の平均日数は FF/VI 群及び UMEC/VI 群より FF/UMEC/VI 群で長かった。

表 50　治験薬の曝露状況（ITT）

Treatment Exposure	FF/UMEC/VI 100/62.5/25 N=4151	FF/VI 100/25 N=4134	UMEC/VI 62.5/25 N=2070
Total Treatment Exposure			
Subject-years	3703.6	3446.8	1692.7
Exposure (days)			
n	4151	4134	2070
Mean	325.9	304.5	298.7
(SD)	(94.94)	(116.19)	(120.82)
Median	365.0	364.0	364.0
Q1, Q3	358.0, 365.0	353.0, 365.0	295.0, 365.0
Length of Exposure, n (%)			
≥1 day	4151 (100)	4134 (100)	2070 (100)
≥4 weeks	4067 (98)	3948 (96)	1969 (95)
≥8 weeks	3954 (95)	3773 (91)	1864 (90)
≥12 weeks	3887 (94)	3674 (89)	1810 (87)
≥16 weeks	3821 (92)	3595 (87)	1766 (85)
≥20 weeks	3745 (90)	3481 (84)	1709 (83)
≥24 weeks	3707 (89)	3430 (83)	1677 (81)
≥28 weeks	3677 (89)	3375 (82)	1646 (80)
≥32 weeks	3605 (87)	3283 (79)	1608 (78)
≥36 weeks	3572 (86)	3251 (79)	1590 (77)
≥40 weeks	3529 (85)	3217 (78)	1571 (76)
≥44 weeks	3478 (84)	3176 (77)	1539 (74)
≥48 weeks	3450 (83)	3144 (76)	1529 (74)
≥52 weeks	2460 (59)	2219 (54)	1089 (53)
51-53 weeks	3155 (76)	2869 (69)	1399 (68)

Source: CTT116855 CSR Table 3.001

16.2. 有害事象

16.2.1. 有害事象の概略

有害事象の概略を表 51 に示す。

治療期間中の有害事象、duration at risk で調整した有害事象（1000 人・年当たりの発現率）、治験薬と因果関係のある有害事象［治験責任（分担）医師による判定］、重篤な有害事象、CEC 判定された重篤な有害事象の発現割合は、全体的に FF/UMEC/VI 群、FF/VI 群及び UMEC/VI 群で同程度であった。治験薬の投与中止又は試験中止に至った有害事象の発現割合は 6～9%で、FF/UMEC/VI 群の duration at risk で調整した有害事象の発現率（92.1/1000 人・年）は FF/VI 群（128.7/1000 人・年）及び UMEC/VI 群（144.3/1000 人・年）と比較して低かった。治療期間中に発現した死亡に至った有害事象割合は各群で 2%であり、duration at risk で調整した有害事象の発現率は FF/UMEC/VI 群で 26.4/1000 人・年、FF/VI 群で 27.8/1000 人・年、UMEC/VI 群で 38.3/1000 人・年であった。死亡に至った有害事象の duration at risk で調整した発現率は FF/UMEC/VI 群及び FF/VI 群よりも UMEC/VI 群で高く、これは全死因死亡率の結果と一致している（15.1.2.）。治験薬と因果関係のある死亡に至った有害事象の発現例数は FF/UMEC/VI 群及び FF/VI 群で各 3 例（各 1%未満）、UMEC/VI 群で 1 例（1%未満）であった。

表 51　有害事象の概略（ITT）

On-treatment Adverse Event Type	FF/UMEC/VI 100/62.5/25 N=4151		FF/VI 100/25 N=4134		UMEC/VI 62.5/25 N=2070	
	n (%)	Rate [#][1]	n (%)	Rate [#][1]	n (%)	Rate [#][1]
Total duration at risk (subject-years)	3714.9		3457.9		1698.3	
Any AE	2897 (70)	2628.6 [9765]	2800 (68)	2593.7 [8969]	1429 (69)	2580.3 [4382]
Drug-related[2]	478 (12)	181.7 [675]	492 (12)	207.9 [719]	214 (10)	175.5 [298]
Led to permanent discontinuation of study treatment or withdrawal from study	252 (6)	92.1 [342]	327 (8)	128.7 [445]	187 (9)	144.3 [245]
Any SAE	895 (22)	431.8 [1604]	850 (21)	423.7 [1465]	470 (23)	443.4 [753]
Drug-related[2]	64 (2)	21.8 [81]	57 (1)	21.1 [73]	27 (1)	22.4 [38]
Non-fatal	847 (20)	405.4 [1506]	801 (19)	395.9 [1369]	433 (21)	405.1 [688]
Fatal[3]	68 (2)	26.4 [98]	76 (2)	27.8 [96]	49 (2)	38.3 [65]
Drug-related[2] fatal	3 (<1)	1.3 [5]	3 (<1)	0.9 [3]	1 (<1)	1.2 [2]
Any adjudicated serious adverse report	891 (21)	323.3 [1201]	850 (21)	326.8 [1130]	469 (23)	353.9 [601]
Non-fatal	834 (20)	304.5 [1131]	791 (19)	304.2 [1052]	429 (21)	324.4 [551]
Fatal[4]	70 (2)	18.8 [70]	78 (2)	22.6 [78]	50 (2)	29.4 [50]

Source: CTT116855 CSR Table 3.007
1. Rate was event rate per 1000 subject-years, calculated as the number of events x 1000, divided by the total duration at risk.
#=number of events
2. Investigator's judgement of causality.
3. For the fatal SAEs, the on-treatment study phase was defined as: Treatment start date ≤ SAE onset date with a fatal outcome ≤ Treatment stop date +1 day.
4. For the adjudicated fatal serious adverse reports, the on-treatment study phase was defined as: Treatment start date ≤ SAE Onset date determined by the independent adjudication committee ≤ Treatment stop date + 7 days.
Note: The AE table includes on-treatment AEs and some of the study withdrawals are due to post-treatment AEs and therefore would be included in the disposition table but not the AE table.
AE=Adverse Event, SAE=Serious Adverse Event

16.2.2.　治療期間中によくみられた有害事象

治療期間中の有害事象及び治験薬と因果関係がある有害事象の要約を表 CTT116855-1 に示す。

SOC 別

治療期間中によくみられた有害事象の SOC は「感染症および寄生虫症」であり、その発現割合及び duration at risk で調整した発現率は UMEC/VI 群［38%（784 例）、797.9/1000 人・年］と比較して FF/UMEC/VI 群［43%（1804 例）、858.2/1000 人・年］及び FF/VI 群［41%（1690 例）、859.5/1000 人・年］で高かった。次に多かった有害事象の SOC は「呼吸器、胸郭および縦隔障害」で、いずれの群でも同程度の発現割合であった（FF/UMEC/VI 群及び FF/VI 群各 24%、UMEC/VI 群 25%）。また、duration at risk で調整した発現率は、UMEC/VI 群（462.2/1000 人・年）と比較して FF/UMEC/VI 群（407.8/1000 人・年）及び FF/VI 群（423.4/1000 人・年）で低かった。その他の 1%以上に発現した SOC はすべての群で同程度であった。

PT 別

よくみられた有害事象（PT）はウイルス性上気道感染及び慢性閉塞性肺疾患であった（表 52）。ウイルス性上気道感染の発現割合及び duration at risk で調整した発現率はいずれの群でも同程度であった［FF/UMEC/VI 群 13%（191.9/1000 人・年）、FF/VI 群 12%（190.3/1000 人・年）、UMEC/VI 群 11%（186.7/1000 人・年）］。慢性閉塞性肺疾患の発現割合は、FF/UMEC/VI 群及び FF/VI 群でそれぞれ 11%、UMEC/VI 群で 13%であり、duration at risk で調整した発現率は FF/VI 群（172.1/1000 人・年）及び UMEC/VI 群（207.3/1000 人・年）と比較して FF/UMEC/VI 群（152.9/1000 人・年）で低かった。肺炎及び口腔カンジダ症については UMEC/VI 群と比較して ICS が含まれる FF/UMEC/VI 群及び FF/VI 群の発現割合が高かった。肺炎及び口腔カンジダ症の詳細については 16.6.1.及び 16.8.3.でそれぞれ記載した。

表 52　治療期間中のいずれかの治療群で上位 10 事象であった有害事象（ITT）

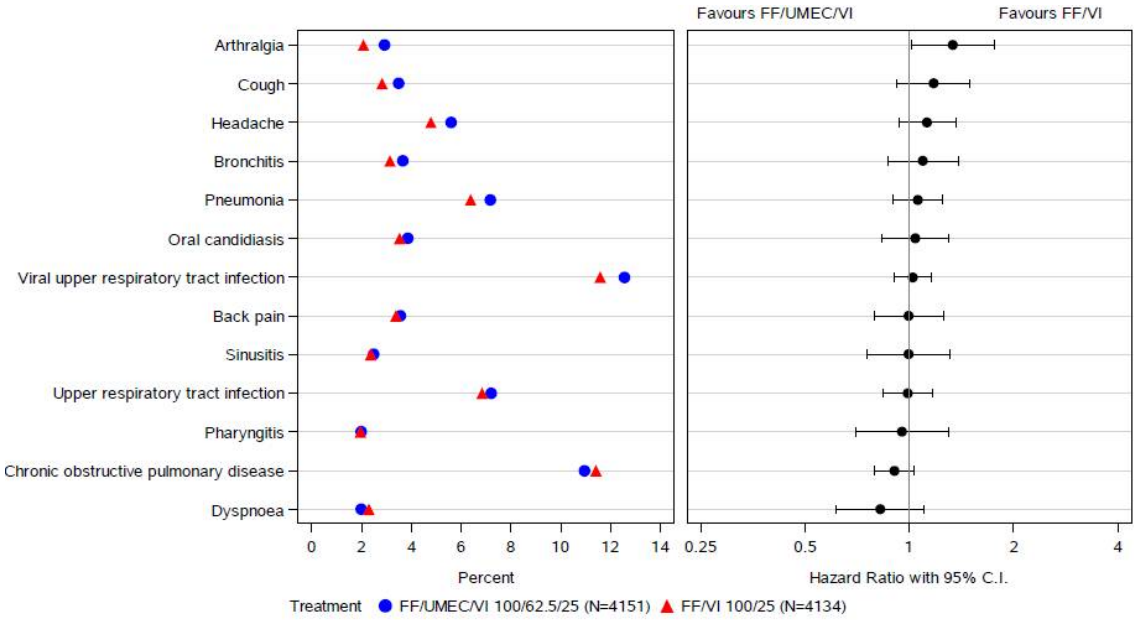
有害事象 PT	FF/UMEC/VI 100/62.5/25 N=4151		FF/VI 100/25 N=4134		UMEC/VI 62.5/25 N=2070	
	n (%)	Rate [#][1]	n (%)	Rate [#][1]	n (%)	Rate [#][1]
Total duration at risk (subject-years)	3714.9		3457.9		1698.3	
ウイルス性上気道感染	521 (13)	191.9 [713]	479 (12)	190.3 [658]	223 (11)	186.7 [317]
慢性閉塞性肺疾患	455 (11)	152.9 [568]	472 (11)	172.1 [595]	279 (13)	207.3 [352]
上気道感染	299 (7)	108.5 [403]	283 (7)	111.0 [384]	117 (6)	95.4 [162]
肺炎	298 (7)	88.6 [329]	264 (6)	86.8 [300]	93 (4)	57.7 [98]
頭痛	233 (6)	103.6 [385]	198 (5)	96.3 [333]	103 (5)	83.0 [141]
背部痛	148 (4)	49.0 [182]	140 (3)	48.0 [166]	83 (4)	59.5 [101]
気管支炎	152 (4)	47.1 [175]	130 (3)	47.1 [163]	73 (4)	50.6 [86]
口腔カンジダ症	161 (4)	54.6 [203]	146 (4)	50.9 [176]	41 (2)	29.4 [50]
咳嗽	145 (3)	45.2 [168]	117 (3)	37.0 [128]	58 (3)	44.2 [75]
関節痛	122 (3)	36.6 [136]	86 (2)	27.8 [96]	46 (2)	34.2 [58]
副鼻腔炎	104 (3)	32.0 [119]	98 (2)	33.3 [115]	45 (2)	27.7 [47]
呼吸困難	82 (2)	26.6 [99]	95 (2)	31.8 [110]	52 (3)	37.1 [63]
咽頭炎	82 (2)	29.1 [108]	81 (2)	25.7 [89]	48 (2)	34.7 [59]

Source: CTT116855 CSR Table 3.012
MedDRA Ver.20.0/MedDRA J Ver.20.0
1. Rate was event rate per 1000 subject-years, calculated as the number of events x 1000, divided by the total duration at risk.
#=number of events
PT=Preferred Term

治療期間中のよくみられた有害事象の発現割合について治療群の結果の比較及びそのハザード比を図 24（FF/UMEC/VI 群対 FF/VI 群）及び図 25（FF/UMEC/VI 群対 UMEC/VI 群）にそれぞれ示す。

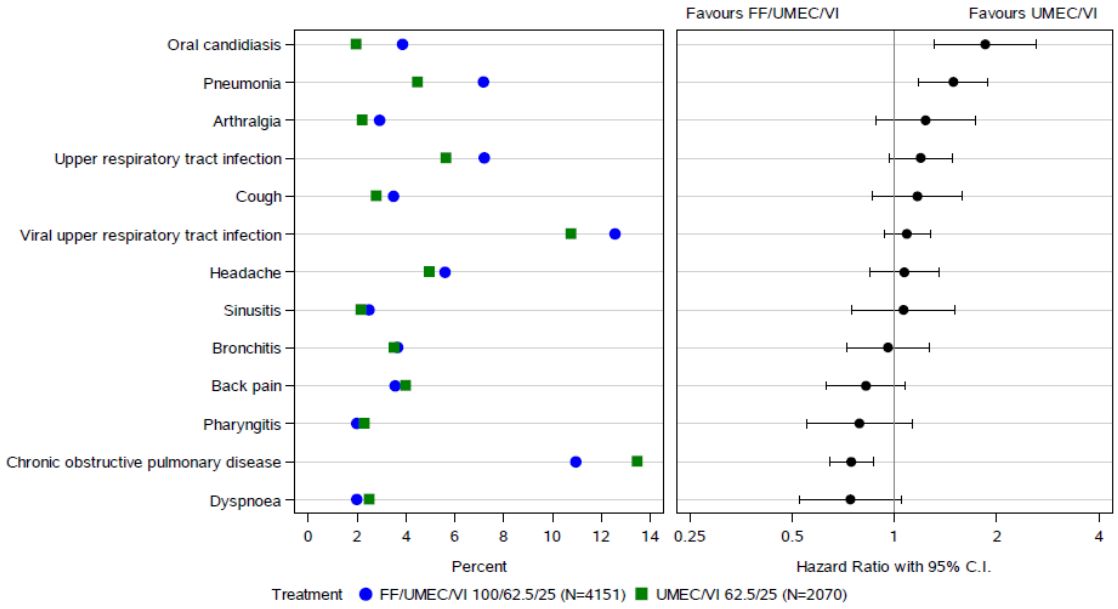
FF/UMEC/VI 群及び FF/VI 群の比較では、発現割合の高かった有害事象（ウイルス性上気道感染、慢性閉塞性肺疾患、上気道感染及び肺炎）の発現リスクは両治療群で同様であった（図 24）。関節痛の発現割合は低かったが、FF/VI 群と比較して FF/UMEC/VI 群の発現リスクは高かった。FF/UMEC/VI 群及び UMEC/VI 群の比較では、慢性閉塞性肺疾患の発現リスクは FF/UMEC/VI 群の方が低かった。また、肺炎及び口腔カンジダ症の発現リスクは

FF/UMEC/VI 群と比較して UMEC/VI 群の方が低く、これは ICS のクラスエフェクトとして予測されるものであった。



Source: CTT116855 Additional Anaylysis Figure 3.01
Note: Hazard ratio and 95% CI are from a Cox proportional Hazards model with a covariate of treatment group.

図 24　　治療期間中の上位 10 事象の有害事象、FF/UMEC/VI 群対 FF/VI 群（ITT）



Source: CTT116855 Additional Analysis Figure 3.02
Note: Hazard ratio and 95% CI are from a Cox proportional Hazards model with a covariate of treatment group.

図 25　　治療期間中の上位 10 事象の有害事象、FF/UMEC/VI 群対 UMEC/VI 群（ITT）

16.2.3. 発現時期別有害事象（投与開始から 6 ヵ月以内及び 6 ヵ月超）

各治療群で、6 ヵ月以内に発現した有害事象と比較して 6 ヵ月超で発現した有害事象の発現割合及び duration at risk で調整した発現率に増加はみられなかった。いずれの治療期間でも治療群間で同程度の有害事象の発現割合及び発現率であった（6 ヵ月以内：FF/UMEC/VI 群 57%、2972.3/1000 人・年、FF/VI 群 55%、2959.6/1000 人・年、UMEC/VI 群 57%、3008.0/1000 人・年、6 ヵ月超：FF/UMEC/VI 群 48%、2255.6 /1000 人・年、FF/VI 群 49%、2180.8/1000 人・年、UMEC/VI 群 47%、2092.8/1000 人・年）。

16.2.4. 治療期間中の治験薬と因果関係がある有害事象

治療期間中の治験薬と因果関係があると治験責任（分担）医師より判定された有害事象の発現割合は、治療群を通して同程度であった（表 53）。いずれかの治療群において 1%以上で発現した有害事象は口腔カンジダ症及び肺炎であった。治験薬と因果関係がある口腔カンジダ症及び肺炎の duration at risk で調整した発現率は、ICS が含まれる治療群（FF/UMEC/VI 群及び FF/VI 群）の方が UMEC/VI 群よりも高かった。

表 53　治療期間中のいずれの群で 1%以上に発現した治験薬と因果関係のある有害事象（ITT）

SOC PT	FF/UMEC/VI 100/62.5/25 N=4151		FF/VI 100/25 N=4134		UMEC/VI 62.5/25 N=2070	
	n (%)	Rate [#][2]	n (%)	Rate [#][2]	n (%)	Rate [#][2]
治験薬と因果関係のある有害事象[1]	478 (12)	181.7 [675]	492 (12)	207.9 [719]	214 (10)	175.5 [298]
感染症および寄生虫症	223 (5)	74.3 [276]	228 (6)	78.4 [271]	76 (4)	53.0 [90]
口腔カンジダ症	100 (2)	35.5 [132]	96 (2)	32.1 [111]	27 (1)	20.6 [35]
肺炎	44 (1)	13.5 [50]	35 (<1)	10.4 [36]	14 (<1)	8.2 [14]

Source: CTT116855 CSR Table 3.010
MedDRA Ver.20.0/MedDRA J Ver.20.0
1. Investigator's assessment of causality.
2. Rate was event rate per 1000 subject-years, calculated as the number of events x 1000, divided by the total treatment exposure.
#=number of events

16.3. 死亡

治療期間中の死亡に至った有害事象

治療期間中に発現した死亡に至った有害事象の発現割合は各治療群で 2%であり、duration at risk で調整した発現率は FF/UMEC/VI 群で 26.4/1000 人・年、FF/VI 群で 27.8/1000 人・年、UMEC/VI 群で 38.3/1000 人・年であった（表 54）。最も多くみられた治療期間中に発現した死亡に至った有害事象は慢性閉塞性肺疾患（各群で 1%未満）であり、duration at risk で調整した発現率は FF/UMEC/VI 群で 3.5/1000 人・年、FF/VI 群で 6.4/1000 人・年、UMEC/VI 群で 6.5/1000 人・年であった。

SOC の「心臓障害」の発現割合はいずれの群でも 1%未満で、duration at risk で調整した発現率は UMEC/VI 群（7.7/1000 人・年）と比較して FF/UMEC/VI 群（4.8 /1000 人・年）及び FF/VI 群（4.6/1000 人・年）で低かった。

肺炎の発現割合もいずれの群で1%未満であり、duration at risk で調整した発現率はFF/UMEC/VI 群で 2.7/1000 人・年、FF/VI 群で 1.4/1000 人・年、UMEC/VI 群で 1.8/1000 人・年であった。これらの治療期間中に発現した死亡に至った肺炎はすべて治験責任（分担）医師より報告されたものであり、単一の PT（肺炎）として報告されたものである。

表 54　治療期間中の死亡に至った有害事象（ITT）

Fatal SAE SOC PT	FF/UMEC/VI 100/62.5/25 N=4151		FF/VI 100/25 N=4134		UMEC/VI 62.5/25 N=2070	
	n (%)	Rate [#][1]	n (%)	Rate [#][1]	n (%)	Rate [#][1]
Any Fatal SAE	68 (2)	26.4 [98]	76 (2)	27.8 [96]	49 (2)	38.3 [65]
呼吸器、胸郭および縦隔障害	21 (<1)	6.7 [25]	27 (<1)	9.3 [32]	18 (<1)	13.0 [22]
慢性閉塞性肺疾患	13 (<1)	3.5 [13]	22 (<1)	6.4 [22]	11 (<1)	6.5 [11]
急性呼吸不全	4 (<1)	1.1 [4]	3 (<1)	0.9 [3]	4 (<1)	2.4 [4]
呼吸不全	3 (<1)	0.8 [3]	4 (<1)	1.2 [4]	1 (<1)	0.6 [1]
肺塞栓症	1 (<1)	0.3 [1]	0	0	3 (<1)	1.8 [3]
呼吸停止	1 (<1)	0.3 [1]	0	0	1 (<1)	0.6 [1]
急性肺水腫	0	0	0	0	1 (<1)	0.6 [1]
息詰まり	0	0	1 (<1)	0.3 [1]	0	0
慢性呼吸不全	1 (<1)	0.3 [1]	0	0	0	0
低酸素症	0	0	1 (<1)	0.3 [1]	0	0
特発性肺線維症	0	0	1 (<1)	0.3 [1]	0	0
誤嚥性肺炎	1 (<1)	0.3 [1]	0	0	0	0
肺水腫	0	0	0	0	1 (<1)	0.6 [1]
呼吸窮迫	1 (<1)	0.3 [1]	0	0	0	0
心臓障害	15 (<1)	4.8 [18]	16 (<1)	4.6 [16]	13 (<1)	7.7 [13]
心肺停止	4 (<1)	1.1 [4]	4 (<1)	1.2 [4]	5 (<1)	2.9 [5]
心停止	4 (<1)	1.1 [4]	1 (<1)	0.3 [1]	2 (<1)	1.2 [2]
心不全	1 (<1)	0.3 [1]	3 (<1)	0.9 [3]	0	0
心筋梗塞	2 (<1)	0.5 [2]	0	0	2 (<1)	1.2 [2]
心房細動	2 (<1)	0.5 [2]	0	0	1 (<1)	0.6 [1]
うっ血性心不全	0	0	1 (<1)	0.3 [1]	1 (<1)	0.6 [1]
心原性ショック	1 (<1)	0.3 [1]	1 (<1)	0.3 [1]	0	0
冠動脈不全	0	0	1 (<1)	0.3 [1]	1 (<1)	0.6 [1]
心室細動	1 (<1)	0.3 [1]	1 (<1)	0.3 [1]	0	0
急性心筋梗塞	0	0	1 (<1)	0.3 [1]	0	0
冠動脈硬化症	0	0	0	0	1 (<1)	0.6 [1]
心障害	0	0	1 (<1)	0.3 [1]	0	0
急性心不全	0	0	1 (<1)	0.3 [1]	0	0
心肺不全	1 (<1)	0.3 [1]	0	0	0	0
うっ血性心筋症	0	0	1 (<1)	0.3 [1]	0	0
虚血性心筋症	1 (<1)	0.3 [1]	0	0	0	0
左室不全	1 (<1)	0.3 [1]	0	0	0	0
感染症および寄生虫症	12 (<1)	4.0 [15]	9 (<1)	3.5 [12]	8 (<1)	6.5 [11]
肺炎	10 (<1)	2.7 [10]	5 (<1)	1.4 [5]	3 (<1)	1.8 [3]
肺結核	0	0	1 (<1)	0.3 [1]	1 (<1)	0.6 [1]
敗血症	0	0	1 (<1)	0.3 [1]	1 (<1)	0.6 [1]
敗血症性ショック	1 (<1)	0.3 [1]	0	0	1 (<1)	0.6 [1]
尿路感染	0	0	1 (<1)	0.3 [1]	1 (<1)	0.6 [1]
H1N1 インフルエンザ	1 (<1)	0.3 [1]	0	0	0	0
C 型肝炎	0	0	1 (<1)	0.3 [1]	0	0

Fatal SAE SOC PT	FF/UMEC/VI 100/62.5/25 N=4151		FF/VI 100/25 N=4134		UMEC/VI 62.5/25 N=2070	
	n (%)	Rate [#][1]	n (%)	Rate [#][1]	n (%)	Rate [#][1]
感染性静脈瘤	0	0	0	0	1 (<1)	0.6 [1]
インフルエンザ	0	0	1 (<1)	0.3 [1]	0	0
院内感染	0	0	1 (<1)	0.3 [1]	0	0
真菌性肺炎	0	0	0	0	1 (<1)	0.6 [1]
ブドウ球菌性肺炎	1 (<1)	0.3 [1]	0	0	0	0
術後創感染	0	0	1 (<1)	0.3 [1]	0	0
敗血症症候群	1 (<1)	0.3 [1]	0	0	0	0
ブドウ球菌感染	0	0	0	0	1 (<1)	0.6 [1]
重複感染	0	0	0	0	1 (<1)	0.6 [1]
結核	1 (<1)	0.3 [1]	0	0	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態	7 (<1)	1.9 [7]	11 (<1)	3.2 [11]	5 (<1)	2.9 [5]
死亡	3 (<1)	0.8 [3]	5 (<1)	1.4 [5]	2 (<1)	1.2 [2]
突然死	3 (<1)	0.8 [3]	2 (<1)	0.6 [2]	0	0
多臓器機能不全症候群	0	0	2 (<1)	0.6 [2]	1 (<1)	0.6 [1]
心突然死	0	0	1 (<1)	0.3 [1]	2 (<1)	1.2 [2]
無力症	1 (<1)	0.3 [1]	0	0	0	0
治癒不良	0	0	1 (<1)	0.3 [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）	12 (<1)	3.5 [13]	6 (<1)	1.7 [6]	5 (<1)	4.1 [7]
腺癌	1 (<1)	0.3 [1]	0	0	2 (<1)	1.2 [2]
脳新生物	2 (<1)	0.5 [2]	1 (<1)	0.3 [1]	0	0
遠隔転移を伴う肺癌	1 (<1)	0.3 [1]	1 (<1)	0.3 [1]	0	0
肺の悪性新生物	0	0	1 (<1)	0.3 [1]	1 (<1)	0.6 [1]
膵癌	2 (<1)	0.5 [2]	0	0	0	0
膀胱癌	0	0	1 (<1)	0.3 [1]	0	0
結腸癌	0	0	0	0	1 (<1)	0.6 [1]
肝血管肉腫	1 (<1)	0.3 [1]	0	0	0	0
遠隔転移を伴う肝癌	1 (<1)	0.3 [1]	0	0	0	0
肝新生物	0	0	1 (<1)	0.3 [1]	0	0
喉頭扁平上皮癌	1 (<1)	0.3 [1]	0	0	0	0
肺腺癌	1 (<1)	0.3 [1]	0	0	0	0
中枢神経系転移	0	0	0	0	1 (<1)	0.6 [1]
リンパ節転移	0	0	0	0	1 (<1)	0.6 [1]
非小細胞肺癌	0	0	1 (<1)	0.3 [1]	0	0
食道癌	0	0	0	0	1 (<1)	0.6 [1]
小細胞肺癌	1 (<1)	0.3 [1]	0	0	0	0
遠隔転移を伴う小細胞肺癌	1 (<1)	0.3 [1]	0	0	0	0
肺扁平上皮癌	1 (<1)	0.3 [1]	0	0	0	0
神経系障害	3 (<1)	1.3 [5]	8 (<1)	2.3 [8]	2 (<1)	1.2 [2]
脳血管発作	2 (<1)	0.5 [2]	3 (<1)	0.9 [3]	1 (<1)	0.6 [1]
虚血性脳卒中	0	0	2 (<1)	0.6 [2]	0	0
脳幹卒中	0	0	1 (<1)	0.3 [1]	0	0
脳出血	0	0	1 (<1)	0.3 [1]	0	0
脳血管障害	1 (<1)	0.3 [1]	0	0	0	0
不全片麻痺	1 (<1)	0.3 [1]	0	0	0	0
代謝性脳症	0	0	1 (<1)	0.3 [1]	0	0
失神	0	0	0	0	1 (<1)	0.6 [1]
一過性脳虚血発作	1 (<1)	0.3 [1]	0	0	0	0

Fatal SAE SOC PT	FF/UMEC/VI 100/62.5/25 N=4151		FF/VI 100/25 N=4134		UMEC/VI 62.5/25 N=2070	
	n (%)	Rate [#][1]	n (%)	Rate [#][1]	n (%)	Rate [#][1]
傷害、中毒および処置合併症	5 (<1)	1.3 [5]	3 (<1)	0.9 [3]	0	0
頭蓋脳損傷	1 (<1)	0.3 [1]	1 (<1)	0.3 [1]	0	0
多発性外傷	1 (<1)	0.3 [1]	1 (<1)	0.3 [1]	0	0
アルコール中毒	1 (<1)	0.3 [1]	0	0	0	0
化学性腹膜炎	0	0	1 (<1)	0.3 [1]	0	0
異物誤嚥	1 (<1)	0.3 [1]	0	0	0	0
下肢骨折	1 (<1)	0.3 [1]	0	0	0	0
腎および尿路障害	3 (<1)	0.8 [3]	4 (<1)	1.2 [4]	1 (<1)	0.6 [1]
腎不全	2 (<1)	0.5 [2]	1 (<1)	0.3 [1]	0	0
急性腎障害	0	0	1 (<1)	0.3 [1]	1 (<1)	0.6 [1]
慢性腎臓病	0	0	1 (<1)	0.3 [1]	0	0
末期腎疾患	0	0	1 (<1)	0.3 [1]	0	0
蛋白尿	1 (<1)	0.3 [1]	0	0	0	0
血管障害	1 (<1)	0.3 [1]	3 (<1)	0.9 [3]	1 (<1)	0.6 [1]
大動脈瘤破裂	1 (<1)	0.3 [1]	0	0	0	0
末梢動脈閉塞	0	0	1 (<1)	0.3 [1]	0	0
末梢性虚血	0	0	1 (<1)	0.3 [1]	0	0
出血性ショック	0	0	1 (<1)	0.3 [1]	0	0
静脈瘤性潰瘍	0	0	0	0	1 (<1)	0.6 [1]
胃腸障害	1 (<1)	0.3 [1]	1 (<1)	0.3 [1]	1 (<1)	0.6 [1]
腸閉塞	0	0	0	0	1 (<1)	0.6 [1]
腸管穿孔	1 (<1)	0.3 [1]	0	0	0	0
上部消化管出血	0	0	1 (<1)	0.3 [1]	0	0
免疫系障害	0	0	0	0	2 (<1)	1.2 [2]
アナフィラキシー反応	0	0	0	0	1 (<1)	0.6 [1]
アナフィラキシーショック	0	0	0	0	1 (<1)	0.6 [1]
代謝および栄養障害	2 (<1)	0.5 [2]	0	0	0	0
低ナトリウム血症	2 (<1)	0.5 [2]	0	0	0	0
精神障害	2 (<1)	0.5 [2]	0	0	0	0
自殺既遂	1 (<1)	0.3 [1]	0	0	0	0
精神状態変化	1 (<1)	0.3 [1]	0	0	0	0
血液およびリンパ系障害	1 (<1)	0.3 [1]	0	0	0	0
白血球増加症	1 (<1)	0.3 [1]	0	0	0	0

Source: CTT116855 CSR Table 3.023
MedDRA Ver.20.0/MedDRA J Ver.20.0
1. Rate was event rate per 1000 subject-years, calculated as the number of events x 1000, divided by the total treatment exposure.
#=number of events

治療期間中の治験薬と因果関係がある死亡に至った有害事象

治療期間中に治験薬と因果関係があると治験責任（分担）医師から判定された死亡に至った有害事象の発現割合は低く、すべての治療群を通して同様であった（FF/UMEC/VI 群 3 例、1%未満、FF/VI 群 3 例、1%未満、UMEC/VI 群 1 例、1%未満）。

後観察期間中に発現した死亡に至った有害事象

治療期間終了から 2 日以上経過後かつ被験者が試験を終了する前に発現した死亡に至った有害事象を表 55 に示す。被験者が試験を終了後かつ投与 52 週目に相当する時点より前に発現した死亡例は、死亡に至った有害事象には含めず、有効性評価項目の全死因死亡率の件

数にのみ含めた（15.1.2.）。後観察期間に発現した死亡に至った有害事象は、治療期間中に被験者が受けた治療群に基づいて集計したが、後観察期間中は被験者が他の薬剤の投与を受けた可能性もあった。

後観察期間中の死亡に至った有害事象の発現割合は、各治療群で 1%未満であり、duration at risk で調整した発現率は FF/UMEC/VI 群（112.7/1000 人・年）及び FF/VI 群（93.7/1000 人・年）で UMEC/VI 群（68.7/1000 人・年）と比較して高かった（表 55）。よくみられた後観察期間中の死亡に至った有害事象は敗血症であったが、その発現割合は 1%未満であり、duration at risk で調整した発現率は FF/UMEC/VI 群（19.3/1000 人・年）で FF/VI 群（4.3/1000 人・年）及び UMEC/VI 群（4.0/1000 人・年）と比較して高かった。発現例数が少なかったため、これらの事象の解釈には注意を要する。

表 55　後観察期間中の死亡に至った有害事象（ITT）

Fatal SAE SOC PT	FF/UMEC/VI 100/62.5/25 N=4151		FF/VI 100/25 N=4134		UMEC/VI 62.5/25 N=2070	
	n (%)	Rate [#][1]	n (%)	Rate [#][1]	n (%)	Rate [#][1]
Any fatal SAE	28 (<1)	112.7 [35]	28 (<1)	93.7 [44]	14 (<1)	68.7 [17]
呼吸器、胸郭および縦隔障害	6 (<1)	19.3 [6]	11 (<1)	27.7 [13]	4 (<1)	16.2 [4]
慢性閉塞性肺疾患	4 (<1)	12.9 [4]	6 (<1)	12.8 [6]	1 (<1)	4.0 [1]
呼吸不全	1 (<1)	3.2 [1]	3 (<1)	6.4 [3]	1 (<1)	4.0 [1]
急性呼吸不全	1 (<1)	3.2 [1]	2 (<1)	4.3 [2]	1 (<1)	4.0 [1]
慢性呼吸不全	0	0	1 (<1)	2.1 [1]	0	0
肺ヘルニア	0	0	0	0	1 (<1)	4.0 [1]
気胸	0	0	1 (<1)	2.1 [1]	0	0
感染症および寄生虫症	8 (<1)	32.2 [10]	7 (<1)	14.9 [7]	5 (<1)	24.2 [6]
敗血症	6 (<1)	19.3 [6]	2 (<1)	4.3 [2]	1 (<1)	4.0 [1]
肺炎	1 (<1)	3.2 [1]	1 (<1)	2.1 [1]	3 (<1)	12.1 [3]
敗血症性ショック	1 (<1)	3.2 [1]	2 (<1)	4.3 [2]	1 (<1)	4.0 [1]
気管支肺アスペルギルス症	0	0	1 (<1)	2.1 [1]	0	0
下気道感染	0	0	1 (<1)	2.1 [1]	0	0
肺膿瘍	1 (<1)	3.2 [1]	0	0	0	0
ブドウ球菌性肺炎	1 (<1)	3.2 [1]	0	0	0	0
術後創感染	0	0	0	0	1 (<1)	4.0 [1]
心臓障害	8 (<1)	25.8 [8]	6 (<1)	17.0 [8]	3 (<1)	12.1 [3]
心停止	3 (<1)	9.7 [3]	3 (<1)	6.4 [3]	2 (<1)	8.1 [2]
心筋梗塞	2 (<1)	6.4 [2]	1 (<1)	2.1 [1]	1 (<1)	4.0 [1]
冠動脈硬化症	1 (<1)	3.2 [1]	0	0	0	0
心臓瘤	0	0	1 (<1)	2.1 [1]	0	0
心不全	1 (<1)	3.2 [1]	0	0	0	0
うっ血性心不全	0	0	1 (<1)	2.1 [1]	0	0
心肺停止	1 (<1)	3.2 [1]	0	0	0	0
冠動脈疾患	0	0	1 (<1)	2.1 [1]	0	0
心室細動	0	0	1 (<1)	2.1 [1]	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態	4 (<1)	12.9 [4]	4 (<1)	8.5 [4]	0	0
死亡	2 (<1)	6.4 [2]	2 (<1)	4.3 [2]	0	0
多臓器機能不全症候群	1 (<1)	3.2 [1]	2 (<1)	4.3 [2]	0	0
突然死	1 (<1)	3.2 [1]	0	0	0	0
良性、悪性および詳細不明の新	1 (<1)	3.2 [1]	3 (<1)	6.4 [3]	2 (<1)	8.1 [2]

Fatal SAE SOC PT	FF/UMEC/VI 100/62.5/25 N=4151		FF/VI 100/25 N=4134		UMEC/VI 62.5/25 N=2070	
	n (%)	Rate [#][1]	n (%)	Rate [#][1]	n (%)	Rate [#][1]
生物（嚢胞およびポリープを含む）						
肺の悪性新生物	0	0	2 (<1)	4.3 [2]	0	0
胆管細胞癌	0	0	0	0	1 (<1)	4.0 [1]
遠隔転移を伴う新生物	1 (<1)	3.2 [1]	0	0	0	0
食道扁平上皮癌	0	0	0	0	1 (<1)	4.0 [1]
小細胞肺癌	0	0	1 (<1)	2.1 [1]	0	0
腎および尿路障害	1 (<1)	3.2 [1]	3 (<1)	8.5 [4]	1 (<1)	4.0 [1]
急性腎障害	1 (<1)	3.2 [1]	2 (<1)	4.3 [2]	0	0
慢性腎臓病	0	0	1 (<1)	2.1 [1]	0	0
腎不全	0	0	0	0	1 (<1)	4.0 [1]
腎尿細管壊死	0	0	1 (<1)	2.1 [1]	0	0
神経系障害	1 (<1)	3.2 [1]	2 (<1)	4.3 [2]	1 (<1)	4.0 [1]
脳損傷	0	0	1 (<1)	2.1 [1]	0	0
脳梗塞	1 (<1)	3.2 [1]	0	0	0	0
虚血性脳卒中	0	0	1 (<1)	2.1 [1]	0	0
尿毒症性脳症	0	0	0	0	1 (<1)	4.0 [1]
血液およびリンパ系障害	2 (<1)	6.4 [2]	0	0	0	0
播種性血管内凝固	1 (<1)	3.2 [1]	0	0	0	0
汎血球減少症	1 (<1)	3.2 [1]	0	0	0	0
傷害、中毒および処置合併症	1 (<1)	3.2 [1]	1 (<1)	2.1 [1]	0	0
肋骨骨折	0	0	1 (<1)	2.1 [1]	0	0
交通事故	1 (<1)	3.2 [1]	0	0	0	0
胃腸障害	0	0	1 (<1)	2.1 [1]	0	0
大腸穿孔	0	0	1 (<1)	2.1 [1]	0	0
代謝および栄養障害	1 (<1)	3.2 [1]	0	0	0	0
悪液質	1 (<1)	3.2 [1]	0	0	0	0
精神障害	0	0	1 (<1)	2.1 [1]	0	0
自殺既遂	0	0	1 (<1)	2.1 [1]	0	0

Source: CTT116855 CSR Table 3.027
MedDRA Ver.20.0/MedDRA J Ver.20.0
1. Rate was event rate per 1000 subject-years, calculated as the number of events x 1000, divided by the total treatment exposure.
#=number of events

16.3.1. CEC 判定された死亡に至った有害事象

重篤な有害事象の報告では、少なくとも 1 件の重篤な有害事象が含まれており、また同一の医学的事象に臨床的に関連した複数の事象が含まれている可能性があった。治療期間中及び後観察期間中に発現した有害事象による死亡例の報告すべてについて CEC が判定を行い、各報告について主要な死因を決定し、その主要な死因の発現日で分類した（13.3.）。そのため、表 54 に示した死亡に至った有害事象と CEC 判定された死亡に至った有害事象の発現例数又は件数は異なっている。

CEC 判定された死亡に至った有害事象（治療期間中）の発現割合は、すべての治療群で 2%であった（表 56）。CEC 判定された死亡に至った有害事象の duration at risk で調整した発現率は、FF/UMEC/VI 群（18.8/1000 人・年）で FF/VI 群（22.6/1000 人・年）及び UMEC/VI 群（29.4/1000 人・年）と比較して低く、これは死因の大部分である心血管系及び

呼吸器系の割合が FF/UMEC/VI 群では FF/VI 群及び UMEC/VI 群と比較して低かったことに起因した。

CEC 判定された死亡に至った重篤な有害事象（後観察期間中）の発現例数は、FF/UMEC/VI 群で 20 例（1%未満）、FF/VI 群で 16 例（1%未満）、UMEC/VI 群で 10 例（1%未満）であった。

表 56　CEC 判定された死亡に至った有害事象（ITT）

Fatal Serious Adverse Report Category-Subcategory	FF/UMEC/VI 100/62.5/25 N=4151		FF/VI 100/25 N=4134		UMEC/VI 62.5/25 N=2070	
	n (%)	Rate [#][1]	n (%)	Rate [#][1]	n (%)	Rate [#][1]
治療期間						
Total duration at risk (subject-years)	3714.9		3457.9		1698.3	
合計	70 (2)	18.8 [70]	78 (2)	22.6 [78]	50 (2)	29.4 [50]
心血管系	20 (<1)	5.4 [20]	27 (<1)	7.8 [27]	16 (<1)	9.4 [16]
突然死（死亡のみ）	12 (<1)	3.2 [12]	16 (<1)	4.6 [16]	11 (<1)	6.5 [11]
心筋梗塞／虚血性心疾患	1 (<1)	0.3 [1]	2 (<1)	0.6 [2]	1 (<1)	0.6 [1]
うっ血性心不全	0	0	2 (<1)	0.6 [2]	1 (<1)	0.6 [1]
脳卒中	3 (<1)	0.8 [3]	7 (<1)	2.0 [7]	1 (<1)	0.6 [1]
出血性卒中	1 (<1)	0.3 [1]	2 (<1)	0.6 [2]	0	0
血栓塞栓性脳卒中	0	0	1 (<1)	0.3 [1]	0	0
分類不能の脳卒中	2 (<1)	0.5 [2]	4 (<1)	1.2 [4]	1 (<1)	0.6 [1]
その他の心血管系の要因	4 (<1)	1.1 [4]	0	0	2 (<1)	1.2 [2]
呼吸器系	20 (<1)	5.4 [20]	22 (<1)	6.4 [22]	14 (<1)	8.2 [14]
COPD の増悪	17 (<1)	4.6 [17]	17 (<1)	4.9 [17]	12 (<1)	7.1 [12]
肺炎の兆候あり	8 (<1)	2.2 [8]	7 (<1)	2.0 [7]	7 (<1)	4.1 [7]
肺炎の兆候なし	9 (<1)	2.4 [9]	10 (<1)	2.9 [10]	5 (<1)	2.9 [5]
肺炎／COPD の増悪以外の気道感染	3 (<1)	0.8 [3]	1 (<1)	0.3 [1]	2 (<1)	1.2 [2]
その他の呼吸器系の要因	0	0	4 (<1)	1.2 [4]	0	0
癌	12 (<1)	3.2 [12]	7 (<1)	2.0 [7]	5 (<1)	2.9 [5]
肺癌	7 (<1)	1.9 [7]	4 (<1)	1.2 [4]	2 (<1)	1.2 [2]
結腸直腸癌	0	0	0	0	1 (<1)	0.6 [1]
原発巣不明の癌	1 (<1)	0.3 [1]	1 (<1)	0.3 [1]	0	0
その他の癌の要因	4 (<1)	1.1 [4]	2 (<1)	0.6 [2]	2 (<1)	1.2 [2]
不明	11 (<1)	3.0 [11]	10 (<1)	2.9 [10]	11 (<1)	6.5 [11]
情報不足	9 (<1)	2.4 [9]	7 (<1)	2.0 [7]	7 (<1)	4.1 [7]
特定できず	2 (<1)	0.5 [2]	3 (<1)	0.9 [3]	4 (<1)	2.4 [4]
後観察期間						
Total duration at risk (subject-years)	310.5		469.8		247.6	
合計	20 (<1)	64.4 [20]	16 (<1)	34.1 [16]	10 (<1)	40.4 [10]
心血管系	8 (<1)	25.8 [8]	4 (<1)	8.5 [4]	4 (<1)	16.2 [4]
突然死（死亡のみ）	6 (<1)	19.3 [6]	2 (<1)	4.3 [2]	3 (<1)	12.1 [3]
心筋梗塞／虚血性心疾患	1 (<1)	3.2 [1]	1 (<1)	2.1 [1]	0	0
脳卒中	1 (<1)	3.2 [1]	0	0	0	0
血栓塞栓性脳卒中	1 (<1)	3.2 [1]	0	0	0	0
その他の心血管系の要因	0	0	1 (<1)	2.1 [1]	1 (<1)	4.0 [1]
呼吸器系	6 (<1)	19.3 [6]	4 (<1)	8.5 [4]	4 (<1)	16.2 [4]
COPD の増悪	5 (<1)	16.1 [5]	4 (<1)	8.5 [4]	3 (<1)	12.1 [3]
肺炎の兆候あり	1 (<1)	3.2 [1]	0	0	1 (<1)	4.0 [1]
肺炎の兆候なし	4 (<1)	12.9 [4]	4 (<1)	8.5 [4]	2 (<1)	8.1 [2]

Fatal Serious Adverse Report Category-Subcategory	FF/UMEC/VI 100/62.5/25 N=4151		FF/VI 100/25 N=4134		UMEC/VI 62.5/25 N=2070	
	n (%)	Rate [#][1]	n (%)	Rate [#][1]	n (%)	Rate [#][1]
その他の呼吸器系の要因	1 (<1)	3.2 [1]	0	0	1 (<1)	4.0 [1]
癌	1 (<1)	3.2 [1]	1 (<1)	2.1 [1]	2 (<1)	8.1 [2]
肺癌	0	0	1 (<1)	2.1 [1]	0	0
原発巣不明の癌	1 (<1)	3.2 [1]	0	0	0	0
その他の癌の要因	0	0	0	0	2 (<1)	8.1 [2]
不明	2 (<1)	6.4 [2]	4 (<1)	8.5 [4]	0	0
情報不足	2 (<1)	6.4 [2]	4 (<1)	8.5 [4]	0	0

Source: CTT116855 CSR Table 3.030, Table 3.033
1. Rate was event rate per 1000 subject-years, calculated as the number of events x 1000, divided by the total duration at risk.
#=number of events
Note: Fatal SAE reports were categorised by the adjudicators based on the primary cause of death.
Note: Indeterminate=unable to determine based on evidence available; Inadequate information=not enough information available to determine.

16.4. 重篤な有害事象

治療期間中の重篤な有害事象

治療期間中の重篤な有害事象（死亡及び死亡以外）の発現割合は治療群を通して同程度であった（FF/UMEC/VI 群 22%、FF/VI 群 21%、UMEC/VI 群 23%）（表 57）。治療期間中によくみられた重篤な有害事象（死亡及び死亡以外）は慢性閉塞性肺疾患（FF/UMEC/VI 群 11%、FF/VI 群 11%、UMEC/VI 群 13%）及び肺炎（FF/UMEC/VI 群 4%、FF/VI 群 4%、UMEC/VI 群 3%）であった。肺炎の duration at risk で調整した発現率は UMEC/VI 群（32.4/1000 人・年）に比べて FF/UMEC/VI 群（53.3/1000 人・年）及び FF/VI 群（47.7/1000 人・年）で高かった。治験薬と因果関係のある治療期間中の重篤な有害事象の発現割合は全体的に低く、治療群を通して同程度であった（FF/UMEC/VI 群 2%、FF/VI 群 1%、UMEC/VI 群 1%）（表 51）。

表 57　治療期間中のいずれかの群で 1%以上に発現した重篤な有害事象（ITT）

SAE SOC PT	FF/UMEC/VI 100/62.5/25 N=4151		FF/VI 100/25 N=4134		UMEC/VI 62.5/25 N=2070	
	n (%)	Rate [#][1]	n (%)	Rate [#][1]	n (%)	Rate [#][1]
Total duration at risk (subject-years)	3714.9		3457.9		1698.3	
Any SAE	895 (22)	431.8 [1604]	850 (21)	423.7 [1465]	470 (23)	443.4 [753]
呼吸器、胸郭および縦隔障害	482 (12)	179.3 [666]	486 (12)	191.7 [663]	290 (14)	227.9 [387]
慢性閉塞性肺疾患	443 (11)	149.1 [554]	450 (11)	164.5 [569]	269 (13)	198.4 [337]
感染症および寄生虫症	263 (6)	88.3 [328]	254 (6)	88.8 [307]	98 (5)	68.9 [117]
肺炎	184 (4)	53.3 [198]	152 (4)	47.7 [165]	54 (3)	32.4 [55]

Source: CTT116855 CSR Table 3.021
MedDRA Ver.20.0/MedDRA J Ver.20.0
1. Rate was event rate per 1000 subject-years, calculated as the number of events x 1000, divided by the total treatment exposure.
#=number of events

後観察期間中の重篤な有害事象

後観察期間中に発現した重篤な有害事象の発現割合は治療群を通して同程度であった（FF/UMEC/VI 群 3%、FF/VI 群 4%、UMEC/VI 群 4%）。1%以上で発現した後観察期間中の

重篤な有害事象は慢性閉塞性肺疾患であり、治療群を通して同程度であった（FF/UMEC/VI 群 1%、FF/VI 群 2%、UMEC/VI 群 2%）。

16.4.1. 治療期間中の死亡以外の重篤な有害事象

治療期間中に発現した死亡以外の重篤な有害事象の発現割合は、すべての治療群で同程度であり（FF/UMEC/VI 群 20%、FF/VI 群 19%、UMEC/VI 群 21%）、duration at risk で調整した発現率は FF/UMEC/VI 群で 405.4/1000 人・年、FF/VI 群で 395.9/1000 人・年、UMEC/VI 群で 405.1/1000 人・年であった（表 58）。よくみられた治療期間中の死亡以外の重篤な有害事象は慢性閉塞性肺疾患（FF/UMEC/VI 群 10%、FF/VI 群 11%、UMEC/VI 群 13%）及び肺炎（FF/UMEC/VI 群 4%、FF/VI 群 4%、UMEC/VI 群 2%）であった。慢性閉塞性肺疾患の duration at risk で調整した発現率は、FF/UMEC/VI 群（145.6/1000 人・年）及び FF/VI 群（158.2/1000 人・年）で UMEC/VI 群（192.0/1000 人・年）と比較して低かった。肺炎の duration at risk で調整した発現率は、ICS が含まれる FF/UMEC/VI 群（50.6/1000 人・年）及び FF/VI 群（46.3/1000 人・年）で UMEC/VI 群（30.6/1000 人・年）と比較して高かった。

表 58　治療期間中のいずれかの群で 1%以上に発現した死亡以外の重篤な有害事象（ITT）

Non fatal SAE (SOC or PT) SOC PT	FF/UMEC/VI 100/62.5/25 N=4151		FF/VI 100/25 N=4134		UMEC/VI 62.5/25 N=2070	
	n (%)	Rate [#][1]	n (%)	Rate [#][1]	n (%)	Rate [#][1]
Total duration at risk (subject-years)	3714.9		3457.9		1698.3	
Any Non-fatal SAE	847 (20)	405.4 [1506]	801 (19)	395.9 [1369]	433 (21)	405.1 [688]
呼吸器、胸郭および縦隔障害	465 (11)	172.6 [641]	469 (11)	182.5 [631]	277 (13)	214.9 [365]
慢性閉塞性肺疾患	431 (10)	145.6 [541]	435 (11)	158.2 [547]	261 (13)	192.0 [326]
感染症および寄生虫症	253 (6)	84.3 [313]	245 (6)	85.3 [295]	91 (4)	62.4 [106]
肺炎	175 (4)	50.6 [188]	147 (4)	46.3 [160]	51 (2)	30.6 [52]
心臓障害	99 (2)	36.3 [135]	81 (2)	25.2 [87]	49 (2)	34.7 [59]
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）	57 (1)	16.7 [62]	50 (1)	15.3 [53]	21 (1)	13.0 [22]
胃腸障害	51 (1)	15.9 [59]	52 (1)	16.8 [58]	17 (<1)	10.0 [17]
傷害、中毒および処置合併症	49 (1)	15.9 [59]	40 (<1)	13.9 [48]	14 (<1)	9.4 [16]
神経系障害	47 (1)	14.3 [53]	28 (<1)	8.4 [29]	13 (<1)	7.7 [13]

Source: CTT116855 CSR Table 3.022
MedDRA Ver.20.0/MedDRA J Ver.20.0
1. Rate was event rate per 1000 subject-years, calculated as the number of events x 1000, divided by the total duration at risk.
#=number of events.

16.4.2. CEC 判定された死亡以外の重篤な有害事象

重篤な有害事象の報告では、少なくとも 1 件の重篤な有害事象が含まれており、また同一の医学的事象に臨床的に関連した複数の事象を含まれている可能性があった。死亡以外の重篤な有害事象の発現例の報告すべてについて CEC が判定を行い、各有害事象の報告について主要かつ重篤な有害事象を決定した（13.3.）。そのため、表 58 に示した死亡以外の重篤な有害事象と CEC 判定された死亡以外の重篤な有害事象の発現例数及び件数は異なる。

治療期間中の CEC 判定された死亡以外の重篤な有害事象の発現割合は、すべての治療群で同程度であり（FF/UMEC/VI 群 20%、FF/VI 群 19%、UMEC/VI 群 21%）、duration at risk で調整した発現率は FF/UMEC/VI 群で 304.5/1000 人・年、FF/VI 群で 304.2/1000 人・年、UMEC/VI 群で 324.4/1000 人・年であった（表 59）。よくみられた治療期間中の CEC 判定された死亡以外の重篤な有害事象は、COPD の増悪（FF/UMEC/VI 群 11%、FF/VI 群 11%、UMEC/VI 群 13%）及び肺炎／COPD の増悪以外の気道感染（FF/UMEC/VI 群 1%、FF/VI 群 1%、UMEC/VI 群 1%未満）であった。COPD の増悪の duration at risk で調整した発現率は、FF/UMEC/VI 群で 156.1/1000 人・年、FF/VI 群で 173.2/1000 人・年、UMEC/VI 群で 199.6/1000 人・年であった。これらの COPD の増悪を発現した被験者では、2～3%に肺炎の兆候が認められ、その duration at risk で調整した発現率はすべての治療群で同程度であった。肺炎／COPD の増悪以外の気道感染の duration at risk で調整した発現率は、ICS が含まれる FF/UMEC/VI 群（17.2/1000 人・年）及び FF/VI 群（17.1/1000 人・年）で UMEC/VI 群（11.2/1000 人・年）と比較して高かった。心血管系の重篤な有害事象の発現割合はすべての治療群で 2～3%であり、duration at risk で調整した発現率は FF/UMEC/VI 群（36.9/1000 人・年）及び UMEC/VI 群（33.0/1000 人・年）で FF/VI 群（24.0/1000 人・年）と比較して高かった。

後観察期間中の CEC 判定された死亡以外の重篤な有害事象の発現割合は、すべての治療群で同程度であった（FF/UMEC/VI 群 2%、FF/VI 群 3%、UMEC/VI 群 3%）（表 59）。よくみられた後観察期間中の CEC 判定された死亡以外の重篤な有害事象は COPD の増悪であり、FF/UMEC/VI 群の 54 例（1%）、FF/VI 群の 87 例（2%）及び UMEC/VI 群の 49 例（2%）であった。

表 59　CEC 判定された死亡以外の重篤な有害事象（ITT）

Non-fatal Serious Adverse Report Category-Subcategory	FF/UMEC/VI 100/62.5/25 N=4151		FF/VI 100/25 N=4134		UMEC/VI 62.5/25 N=2070	
	n (%)	Rate [#][1]	n (%)	Rate [#][1]	n (%)	Rate [#][1]
治療期間						
Total duration at risk (subject-years)	3714.9		3457.9		1698.3	
合計	834 (20)	304.5 [1131]	791 (19)	304.2 [1052]	429 (21)	324.4 [551]
心血管系	115 (3)	36.9 [137]	78 (2)	24.0 [83]	53 (3)	33.0 [56]
心筋梗塞／虚血性心疾患	35 (<1)	10.2 [38]	24 (<1)	6.9 [24]	18 (<1)	11.2 [19]
うっ血性心不全	25 (<1)	8.6 [32]	17 (<1)	4.9 [17]	8 (<1)	5.9 [10]
脳卒中	15 (<1)	4.0 [15]	9 (<1)	2.9 [10]	2 (<1)	1.2 [2]
出血性卒中	1 (<1)	0.3 [1]	1 (<1)	0.3 [1]	0	0
血栓塞栓性脳卒中	7 (<1)	1.9 [7]	6 (<1)	2.0 [7]	2 (<1)	1.2 [2]
分類不能の脳卒中	7 (<1)	1.9 [7]	2 (<1)	0.6 [2]	0	0
その他の心血管系の要因	50 (1)	14.0 [52]	31 (<1)	9.3 [32]	25 (1)	14.7 [25]
呼吸器系	524 (13)	183.3 [681]	530 (13)	198.1 [685]	289 (14)	216.1 [367]
COPD の増悪	457 (11)	156.1 [580]	475 (11)	173.2 [599]	267 (13)	199.6 [339]
肺炎の兆候あり	115 (3)	35.5 [132]	123 (3)	38.2 [132]	51 (2)	34.7 [59]
肺炎の兆候なし	370 (9)	120.6 [448]	382 (9)	135.1 [467]	227 (11)	164.9 [280]
肺炎／COPD の増悪以外の気道感染	61 (1)	17.2 [64]	58 (1)	17.1 [59]	19 (<1)	11.2 [19]

Non-fatal Serious Adverse Report Category-Subcategory	FF/UMEC/VI 100/62.5/25 N=4151		FF/VI 100/25 N=4134		UMEC/VI 62.5/25 N=2070	
	n (%)	Rate [#][1]	n (%)	Rate [#][1]	n (%)	Rate [#][1]
肺塞栓症	6 (<1)	1.6 [6]	3 (<1)	0.9 [3]	2 (<1)	1.2 [2]
その他の呼吸器系の要因	26 (<1)	8.3 [31]	22 (<1)	6.9 [24]	7 (<1)	4.1 [7]
癌	46 (1)	12.4 [46]	45 (1)	13.6 [47]	19 (<1)	11.2 [19]
肺癌	17 (<1)	4.6 [17]	18 (<1)	5.2 [18]	3 (<1)	1.8 [3]
乳癌	3 (<1)	0.8 [3]	2 (<1)	0.6 [2]	2 (<1)	1.2 [2]
結腸直腸癌	2 (<1)	0.5 [2]	3 (<1)	0.9 [3]	2 (<1)	1.2 [2]
原発巣不明の癌	3 (<1)	0.8 [3]	0	0	0	0
その他の癌の要因	21 (<1)	5.7 [21]	22 (<1)	6.9 [24]	12 (<1)	7.1 [12]
不明	10 (<1)	2.7 [10]	5 (<1)	1.4 [5]	2 (<1)	1.2 [2]
情報不足	9 (<1)	2.4 [9]	4 (<1)	1.2 [4]	1 (<1)	0.6 [1]
特定できず	1 (<1)	0.3 [1]	1 (<1)	0.3 [1]	1 (<1)	0.6 [1]
後観察期間						
Total duration at risk (subject-years)	310.5		469.8		247.6	
合計	81 (2)	383.3 [119]	136 (3)	402.3 [189]	64 (3)	395.8 [98]
心血管系	9 (<1)	29.0 [9]	17 (<1)	38.3 [18]	5 (<1)	24.2 [6]
心筋梗塞／虚血性心疾患	3 (<1)	9.7 [3]	4 (<1)	8.5 [4]	4 (<1)	20.2 [5]
うっ血性心不全	3 (<1)	9.7 [3]	9 (<1)	19.2 [9]	0	0
脳卒中	2 (<1)	6.4 [2]	1 (<1)	2.1 [1]	0	0
血栓塞栓性脳卒中	1 (<1)	3.2 [1]	1 (<1)	2.1 [1]	0	0
分類不能の脳卒中	1 (<1)	3.2 [1]	0	0	0	0
その他の心血管系の要因	1 (<1)	3.2 [1]	4 (<1)	8.5 [4]	1 (<1)	4.0 [1]
呼吸器系	60 (1)	254.4 [79]	98 (2)	281.0 [132]	49 (2)	282.7 [70]
COPD の増悪	54 (1)	228.7 [71]	87 (2)	246.9 [116]	49 (2)	282.7 [70]
肺炎の兆候あり	8 (<1)	25.8 [8]	14 (<1)	31.9 [15]	12 (<1)	52.5 [13]
肺炎の兆候なし	49 (1)	202.9 [63]	75 (2)	215.0 [101]	42 (2)	230.2 [57]
肺炎／COPD の増悪以外の気道感染	5 (<1)	16.1 [5]	7 (<1)	14.9 [7]	0	0
肺塞栓症	0	0	1 (<1)	2.1 [1]	0	0
その他の呼吸器系の要因	3 (<1)	9.7 [3]	8 (<1)	17.0 [8]	0	0
癌	3 (<1)	9.7 [3]	5 (<1)	10.6 [5]	2 (<1)	8.1 [2]
肺癌	1 (<1)	3.2 [1]	2 (<1)	4.3 [2]	0	0
乳癌	0	0	0	0	1 (<1)	4.0 [1]
結腸直腸癌	0	0	0	0	1 (<1)	4.0 [1]
原発巣不明の癌	0	0	1 (<1)	2.1 [1]	0	0
その他の癌の要因	2 (<1)	6.4 [2]	2 (<1)	4.3 [2]	0	0
不明	2 (<1)	9.7 [3]	3 (<1)	6.4 [3]	1 (<1)	4.0 [1]
情報不足	2 (<1)	9.7 [3]	3 (<1)	6.4 [3]	1 (<1)	4.0 [1]

Source: CTT116855 CSR Table 3.029, Table 3.032
1. Rate was event rate per 1000 subject-years, calculated as the number of events x 1000, divided by the total duration at risk.
#=number of events
Note: The primary event for the serious adverse report was the event considered of greatest medical significance by the adjudicators.
Note: Indeterminate=unable to determine based on evidence available; Inadequate information=not enough information available to determine.

16.5. 治験中止又は治験薬投与中止に至った有害事象

治療期間中の治験薬の投与中止又は試験中止に至った有害事象の発現割合は、FF/UMEC/VI 群で 6%、FF/VI 群で 8%、UMEC/VI 群で 9%であり、duration at risk で調整した

発現率は FF/VI 群（128.7/1000 人・年）及び UMEC/VI 群（144.3/1000 人・年）と比較して FF/UMEC/VI 群（92.1/1000 人・年）で低かった（表 60）。

表 60　いずれかの治療群で 1%以上に発現した治療期間中の治験薬の投与中止又は試験中止に至った有害事象（ITT）

Adverse Events Leading to Discontinuation of Study Treatment or Withdrawal from the Study SOC PT	FF/UMEC/VI 100/62.5/25 N=4151		FF/VI 100/25 N=4134		UMEC/VI 62.5/25 N=2070	
	n (%)	Rate [#][1]	n (%)	Rate [#][1]	n (%)	Rate [#][1]
Any Adverse event leading to discontinuation of treatment or withdrawal from study	252 (6)	92.1 [342]	327 (8)	128.7 [445]	187 (9)	144.3 [245]
呼吸器、胸郭および縦隔障害	109 (3)	32.0 [119]	155 (4)	50.0 [173]	104 (5)	68.9 [117]
慢性閉塞性肺疾患	65 (2)	17.5 [65]	93 (2)	26.9 [93]	72 (3)	42.4 [72]

Source: CTT116855 CSR Table 3.011
MedDRA Ver.20.0/MedDRA J Ver. 20.0
1. Rate was event rate per 1000 subject-years, calculated as the number of events x 1000, divided by the total duration at risk.
#=number of events

16.6. 注目すべき有害事象

注目すべき有害事象の発現割合は、すべての治療群で概ね同程度であった（表 61）。注目すべき有害事象のうちでよくみられた事象グループは心血管系作用であり、同グループに該当する事象の発現割合（FF/UMEC/VI 群 11%、FF/VI 群 10%、UMEC/VI 群 11%）及び duration at risk で調整した発現率（FF/UMEC/VI 群 167.2/1000 人・年、FF/VI 群 157.0/1000 人・年、UMEC/VI 群 166.6/1000 人・年）はすべての治療群で同程度であった。次によくみられた注目すべき有害事象グループは局所ステロイド作用及び肺炎であり、これらのグループに該当する事象の発現割合は ICS が含まれる FF/UMEC/VI 群［337 例（8%）及び 317 例（8%）］と FF/VI 群［301 例（7%）及び 292 例（7%）］では同程度であり、UMEC/VI 群［108 例（5%）及び 97 例（5%）］と比較して高かった。注目すべき有害事象グループの局所ステロイド作用及び肺炎の duration at risk で調整した発現率は、FF/UMEC/VI 群（114.4/1000 人・年及び 95.8/1000 人・年）並びに FF/VI 群（107.3/1000 人・年及び 96.6/1000 人・年）で UMEC/VI 群（80.1/1000 人・年及び 61.2/1000 人・年）と比較して高かった。

その他の注目すべき有害事象グループの発現割合及び duration at risk で調整した発現率は、ICS が含まれる治療に関連する事象（眼への作用並びに骨ミネラル濃度の減少及び関連した骨折）を含め、すべての治療群で概ね同程度であった。

表 61　治療期間中の注目すべき有害事象（ITT）

注目すべき有害事象 グループ サブグループ	FF/UMEC/VI 100/62.5/25 N=4151		FF/VI 100/25 N=4134		UMEC/VI 62.5/25 N=2070	
	n (%)	Rate [#][1]	n (%)	Rate [#][1]	n (%)	Rate [#][1]
抗コリン作動性症候群（SMQ）	184 (4)	60.8 [226]	140 (3)	47.1 [163]	70 (3)	47.7 [81]
喘息／気管支痙攣（SMQ）	27 (<1)	7.5 [28]	34 (<1)	10.1 [35]	16 (<1)	9.4 [16]
心血管系作用	450 (11)	167.2 [621]	430 (10)	157.0 [543]	224 (11)	166.6 [283]
不整脈	153 (4)	50.9 [189]	161 (4)	51.5 [178]	81 (4)	51.2 [87]
心不全（SMQ）	138 (3)	42.5 [158]	126 (3)	42.8 [148]	68 (3)	44.8 [76]
中枢神経系出血および脳血管性疾患（SMQ）	41 (<1)	12.1 [45]	28 (<1)	9.3 [32]	11 (<1)	6.5 [11]
高血圧（SMQ）	113 (3)	35.5 [132]	115 (3)	35.0 [121]	54 (3)	34.2 [58]
虚血性心疾患（SMQ）	80 (2)	26.1 [97]	57 (1)	18.5 [64]	47 (2)	30.6 [52]
眼への作用	55 (1)	16.7 [62]	45 (1)	14.7 [51]	26 (1)	15.3 [26]
緑内障（SMQ）	45 (1)	13.2 [49]	40 (<1)	13.3 [46]	23 (1)	13.5 [23]
水晶体障害（SMQ）	38 (<1)	11.8 [44]	39 (<1)	12.4 [43]	20 (<1)	11.8 [20]
骨ミネラル濃度の減少及び関連した骨折	98 (2)	32.6 [121]	85 (2)	26.9 [93]	37 (2)	24.7 [42]
カリウムへの作用	34 (<1)	9.2 [34]	25 (<1)	7.5 [26]	8 (<1)	4.7 [8]
消化管の閉塞（SMQ）	9 (<1)	2.7 [10]	10 (<1)	2.9 [10]	2 (<1)	1.2 [2]
高血糖／糖尿病の発症（SMQ）	152 (4)	47.4 [176]	117 (3)	37.9 [131]	73 (4)	46.5 [79]
過敏症	196 (5)	61.4 [228]	195 (5)	64.8 [224]	95 (5)	59.5 [101]
局所ステロイド作用	337 (8)	114.4 [425]	301 (7)	107.3 [371]	108 (5)	80.1 [136]
肺炎	317 (8)	95.8 [356]	292 (7)	96.6 [334]	97 (5)	61.2 [104]
肺炎を除く下気道感染	200 (5)	63.0 [234]	199 (5)	69.7 [241]	108 (5)	76.0 [129]
振戦	8 (<1)	2.2 [8]	4 (<1)	1.2 [4]	6 (<1)	3.5 [6]
尿閉	8 (<1)	2.7 [10]	12 (<1)	3.5 [12]	9 (<1)	5.3 [9]

Source: CTT116855 CSR Table 3.034
MedDRA Ver.20.0/MedDRA J Ver.20.0
1. Rate was event rate per 1000 subject-years, calculated as the number of events x 1000, divided by the total duration at risk.
#=number of events

ITT 集団の好酸球数サブグループ：好酸球数サブグループ別の注目すべき有害事象の発現割合は、ITT 集団全体でのプロファイルと概ね類似していた。いずれのサブグループにおいても、最もよくみられた注目すべき有害事象グループは心血管系作用であり、同グループに該当する事象の発現割合はすべての治療群で 10～11%であった。注目すべき有害事象の局所ステロイド作用グループに該当する事象の発現割合は、FF/UMEC/VI 群で 8%、FF/VI 群で 7～8%、UMEC/VI 群で 5%であった。注目すべき有害事象の肺炎グループに該当する事象の発現割合は、FF/UMEC/VI 群で 8%、FF/VI 群で 7～8%、UMEC/VI 群で 5%であった。

治療期間中の死亡に至った注目すべき有害事象

治療期間中に発現した死亡に至った注目すべき有害事象の発現割合は低く、すべての治療群で概ね同程度であった（表 62）。死亡に至った注目すべき有害事象のうちよくみられた事象グループは心血管系作用であった。同グループに該当する事象の発現例数は FF/UMEC/VI 群で 21 例（1%未満）、FF/VI 群で 24 例（1%未満）、UMEC/VI 群で 19 例（1%未満）であり、よくみられた事象（サブグループ）は不整脈であった。心血管系作用グループの死亡に至った事象を duration at risk で調整した発現率は、FF/UMEC/VI 群及び

FF/VI 群で UMEC/VI 群と比較して低かった。死亡に至った注目すべき有害事象として次によくみられた事象グループは肺炎であり、同グループに該当する事象の発現例数は FF/UMEC/VI 群で 12 例（1%未満）、FF/VI 群で 5 例（1%未満）、UMEC/VI 群で 5 例（1%未満）であった。注目すべき有害事象グループである肺炎の死亡に至った事象を duration at risk で調整した発現率は、すべての治療群で同程度であった。

注目すべき有害事象の肺炎グループ内では、治療期間中に発現した死亡に至った肺炎（PT）の発現例数は FF/UMEC/VI 群で 10 例（1%未満）、FF/VI 群で 5 例（1%未満）、UMEC/VI 群で 3 例（1%未満）であった。FF/UMEC/VI 群では、死亡に至った事象（PT）として誤嚥性肺炎、ブドウ球菌性肺炎及び結核が各 1 例（1%未満）で報告された。FF/VI 群では、死亡に至った事象（PT）として肺結核が 1 例（1%未満）で報告された。UMEC/VI 群では、死亡に至った事象（PT）として肺結核及び真菌性肺炎が各 1 例（1%未満）で報告された。

表 62　　治療期間中の死亡に至った注目すべき有害事象（ITT）

注目すべき有害事象 グループ サブグループ	FF/UMEC/VI 100/62.5/25 N=4151		FF/VI 100/25 N=4134		UMEC/VI 62.5/25 N=2070	
	n (%)	Rate [#][1]	n (%)	Rate [#][1]	n (%)	Rate [#][1]
喘息／気管支痙攣（SMQ）	0	0	1 (<1)	0.3 [1]	0	0
心血管系作用	21 (<1)	7.0 [26]	24 (<1)	6.9 [24]	19 (<1)	11.2 [19]
不整脈	12 (<1)	3.8 [14]	9 (<1)	2.6 [9]	11 (<1)	6.5 [11]
心不全（SMQ）	4 (<1)	1.1 [4]	6 (<1)	1.7 [6]	3 (<1)	1.8 [3]
中枢神経系出血および脳血管性疾患（SMQ）	3 (<1)	1.3 [5]	7 (<1)	2.0 [7]	1 (<1)	0.6 [1]
虚血性心疾患（SMQ）	3 (<1)	0.8 [3]	2 (<1)	0.6 [2]	4 (<1)	2.4 [4]
骨ミネラル濃度の減少及び関連した骨折	1 (<1)	0.3 [1]	0	0	0	0
消化管の閉塞（SMQ）	0	0	0	0	1 (<1)	0.6 [1]
過敏症	0	0	0	0	2 (<1)	1.2 [2]
肺炎	12 (<1)	3.5 [13]	5 (<1)	1.7 [6]	5 (<1)	2.9 [5]

Source: CTT116855 CSR Table 3.043
MedDRA Ver.20.0/MedDRA J Ver.20.0
1. Rate was event rate per 1000 subject-years, calculated as the number of events x 1000, divided by the total duration at risk.
#=number of events

治療期間中の重篤な注目すべき有害事象

治療期間中の重篤な注目すべき有害事象としてよくみられた事象グループは肺炎であり、同グループに該当する事象の発現例数は FF/UMEC/VI 群で 200 例（5%）、FF/VI 群で 171 例（4%）、UMEC/VI 群で 57 例（3%）であった。注目すべき有害事象の肺炎グループに該当する重篤な有害事象を duration at risk で調整した発現率は、FF/UMEC/VI 群（58.7/1000 人・年）及び FF/VI 群（54.1/1000 人・年）で UMEC/VI 群（35.3/1000 人・年）と比較して高かった。治療期間中の重篤な注目すべき有害事象として次によくみられた事象グループは心血管系作用であり、同グループに該当する事象の発現例数は FF/UMEC/VI 群で 151 例（4%）、FF/VI 群で 119 例（3%）、UMEC/VI 群で 74 例（4%）であった。注目すべき有害事象の心血管系作用グループに該当する重篤な有害事象を duration at risk で調整した発現率は、

FF/UMEC/VI 群（54.1/1000 人・年）及び UMEC/VI 群（51.2/1000 人・年）で FF/VI 群（38.2/1000 人・年）と比較して高かった。

16.6.1. 肺炎

注目すべき有害事象の肺炎グループの事象及び治験責任（分担）医師が肺炎と報告した（eCRF の肺炎の報告用ページに記入された）事象それぞれの発現件数の要約を示し、注目すべき有害事象の肺炎グループに該当する重篤な有害事象についても示した。治験責任（分担）医師が肺炎と報告した事象は、X 線又は CT 画像によって確定診断された事象（浸潤が確認された事象）又はそうでないものに分類した。注目すべき有害事象の肺炎グループには、肺膿瘍及び結核などの PT も含まれているため、同グループの事象であっても治験責任（分担）医師が肺炎とみなさなかった可能性もあった。表 63 に示した肺炎の事象は、eCRF の肺炎用の報告ページで収集した事象であるため、その発現割合が表 61 の発現割合と一致しない場合がある。

16.6.1.1. 注目すべき有害事象の肺炎グループ

表 61 に示すように、注目すべき有害事象の肺炎グループに該当する事象の発現割合は、ICS が含まれる FF/UMEC/VI 群［317 例（8%）］及び FF/VI 群［292 例（7%）］で UMEC/VI 群［97 例（5%）］と比較して高かった。FF/UMEC/VI 群において注目すべき有害事象の肺炎グループで報告された事象（PT）は、肺炎（298 例）、肺臓炎（4 例）、肺結核及び誤嚥性肺炎（各 3 例）、細菌性肺炎、肺感染、結核、蓄膿、シュードモナス菌性肺炎及びブドウ球菌性肺炎（各 2 例）、並びにインフルエンザ性肺炎、壊死性肺炎、感染性胸水及びクレブシエラ菌性肺炎（各 1 例）であった。

16.6.1.2. 治療期間中の肺炎（eCRF の肺炎の報告用ページから収集した事象）

治療期間中の肺炎（eCRF の肺炎の報告用ページから収集した事象）の発現割合は、FF/UMEC/VI 群［312 例（8%）］及び FF/VI 群［282 例（7%）］で UMEC/VI 群［95 例（5%）］と比較して高かった（表 63）。これらのうち X 線又は CT 画像により肺炎と診断された被験者は、FF/UMEC/VI 群で 154 例（4%）、FF/VI 群で 147 例（4%）、UMEC/VI 群で 40 例（2%）であった（表 63）。

肺炎の総発現件数は、FF/UMEC/VI 群（346 件）及び FF/VI 群（319 件）で UMEC/VI 群（101 件）と比較して多かった（表 64）。入院に至った肺炎の発現割合は、すべての治療群で概ね同程度であった［FF/UMEC/VI 群で 346 件中 207 件（60%）、FF/VI 群で 319 件中 177 件（55%）、UMEC/VI 群で 101 件中 58 件（57%）］。X 線又は CT 画像で浸潤が認められた肺炎の発現割合は、FF/UMEC/VI 群で 48%（346 件中 166 件）、FF/VI 群で 49%（319 件中 156 件）、UMEC/VI 群で 40%（101 件中 40 件）であった。

表 63　　治療期間中の肺炎の発現割合（ITT）

Pneumonia Incidence	FF/UMEC/VI 100/62.5/25 N=4151		FF/VI 100/25 N=4134		UMEC/VI 62.5/25 N=2070	
	n (%)	Rate [#][1]	n (%)	Rate [#][1]	n (%)	Rate [#][1]
Total duration at risk (subject-years)	3714.9		3457.9		1698.3	
Subjects with pneumonia	312 (8)	93.1 [346]	282 (7)	92.3 [319]	95 (5)	59.5 [101]
Supported by X-ray/CT scan	154 (4)	44.7 [166]	147 (4)	45.1 [156]	40 (2)	23.6 [40]
Pneumonias/subject, n (%)						
0	3839 (92)		3852 (93)		1975 (95)	
1	284 (7)		250 (6)		89 (4)	
2	24 (<1)		28 (<1)		6 (<1)	
≥3	4 (<1)		4 (<1)		0	

Source: CTT116855 CSR Table 3.048
1. Rate was event rate per 1000 subject-years calculated as the number of events x 1000, divided by the total duration at risk.
Note: A chest X-ray/CT scan was associated with pneumonia if it was performed within the duration of the pneumonia or between -7 to +10 days (inclusive) of the date of onset.
Note: Pneumonia was supported by a chest X-ray/CT scan if there was an associated X-ray/CT scan that showed the presence of infiltrates.
Note: Summary only included pneumonia events reported on the pneumonia eCRF page.
#=number of events

表 64　治療期間中の肺炎の詳細（ITT）

Pneumonia Details	FF/UMEC/VI 100/62.5/25 N=4151	FF/VI 100/25 N=4134	UMEC/VI 62.5/25 N=2070
Total number of pneumonia events, n [1]	346	319	101
Onset within 14 days after onset of a moderate/severe exacerbation[2], n (%)	150 (43)	148 (46)	47 (47)
X-ray/CT scan performed, n (%)	284 (82)	263 (82)	73 (72)
Infiltrates	166 (48)	156 (49)	40 (40)
No infiltrates	118 (34)	107 (34)	33 (33)
Infiltrate status unknown	0	0	0
No imaging performed, n (%)	62 (18)	56 (18)	28 (28)
Hospitalised, n (%)	207 (60)	177 (55)	58 (57)
Infiltrates	102 (29)	96 (30)	22 (22)
No infiltrates	71 (21)	50 (16)	17 (17)
Infiltrate status unknown	0	0	0
No imaging performed	34 (10)	31 (10)	19 (19)
Fatal, n (%)	12 (3)	5 (2)	4 (4)
Infiltrates	6 (2)	3 (<1)	1 (<1)
No infiltrates	3 (<1)	0	0
Infiltrate status unknown	0	0	0
No imaging performed	3 (<1)	2 (<1)	3 (3)
Symptom(s) present, n (%)			
Increased cough	255 (74)	245 (77)	81 (80)
Increased sputum purulence	218 (63)	212 (66)	72 (71)
Crackles/rales	182 (53)	163 (51)	48 (48)
Worsening dyspnea	285 (82)	264 (83)	91 (90)
Pleural effusion	65 (19)	40 (13)	13 (13)
Hypoxemia	109 (32)	111 (35)	36 (36)
WBC count performed	232 (67)	197 (62)	57 (56)
Elevated WBC	168 (49)	145 (45)	43 (43)
BUN >19 mg/dL	58 (17)	54 (17)	19 (19)
Confusion	27 (8)	18 (6)	6 (6)
Inpatient when developed	77 (22)	64 (20)	16 (16)
Culture taken	146 (42)	115 (36)	32 (32)

Source: CTT116855 CSR Table 3.049
1. Table summarises event counts. Percentages were calculated using the number of pneumonias as the denominator.
2. Includes pneumonia with an onset date between the onset date of a moderate/severe COPD exacerbation and the onset date of a moderate/severe COPD exacerbation + 14 days (inclusive).
Note: A chest X-ray/CT scan was associated with pneumonia if it was performed within the duration of the pneumonia or between -7 to +10 days (inclusive) of the date of onset.
Note: Summary only includes pneumonia events reported on the Pneumonia eCRF page.
BUN=Blood Urea Nitrogen, WBC=white blood cell

16.6.1.3.　治療期間中の死亡又は入院／入院延長に至った肺炎

治療期間中に発現した死亡又は入院／入院延長に至った肺炎は、FF/UMEC/VI 群で 195 例（5%）、FF/VI 群で 165 例（4%）、UMEC/VI 群で 56 例（3%）に報告された。これらの被験者のうち X 線又は CT 画像により浸潤が確認され肺炎と診断された被験者は、FF/UMEC/VI 群で 99 例（2%）、FF/VI 群で 93 例（2%）、UMEC/VI 群で 22 例（1%）であった。

治療期間中の死亡又は入院／入院延長に至った肺炎の総発現件数は、FF/UMEC/VI 群（211 件）及び FF/VI 群（177 件）で UMEC/VI 群（58 件）と比較して多かった。いずれの治療群でもそのほとんどが入院に至った肺炎であった［FF/UMEC/VI 群で 211 件中 207 件（98%）、FF/VI 群で 177 件中 177 件（100%）、UMEC/VI 群で 58 件中 58 件（100%）］。

FF/UMEC/VI 群では 4 例が入院せずに死亡した。死亡に至った肺炎は、FF/UMEC/VI 群で 211 件中 12 件（6%）、FF/VI 群で 177 件中 5 件（3%）、UMEC/VI 群で 58 件中 4 件（7%）であった。

16.6.1.4. 注目すべき有害事象の肺炎グループの事象を発現した被験者の肺炎リスク因子

注目すべき有害事象の肺炎グループの事象を発現した被験者は FF/UMEC/VI 群で 317 例であり、その内訳は 65 歳以上が 68%、BMI 25 kg/m^2 未満が 52%、現喫煙者が 28%、試験開始前 12 ヵ月間に肺炎の既往歴があった被験者は 35%であった（表 65）。FF/VI 群では 292 例であり、65 歳以上が 70%、BMI 25 kg/m^2 未満が 56%、現喫煙者が 28%、試験開始前 12 ヵ月間に肺炎の既往歴があった被験者は 40%であった。UMEC/VI 群では 97 例であり、65 歳以上が 63%、BMI 25 kg/m^2 未満が 56%、現喫煙者が 35%、試験開始前 12 ヵ月間に肺炎の既往歴があった被験者は 38%であった。

ITT 集団全体における肺炎のリスク因子と比較したところ、注目すべき有害事象の肺炎グループの事象が発現した被験者は、いずれの治療群でも年齢が高く、肺炎の既往歴を有する割合が高く、BMI 25 kg/m^2 未満の者が多かった（表 65）。FF/UMEC/VI 群及び FF/VI 群で注目すべき有害事象の肺炎グループの事象が発現した被験者では、UMEC/VI 群の同被験者及び ITT 集団全体と比較して現喫煙者が少なかった。

表 65 注目すべき有害事象の肺炎グループの事象を発現した被験者の肺炎リスク因子（ITT）

Demographic Characteristic	FF/UMEC/VI 100/62.5/25 N=4151 n (%)	FF/VI 100/25 N=4134 n (%)	UMEC/VI 62.5/25 N=2070 n (%)	Baseline Total N=10,355 n (%)
Number of subjects with an on-treatment event in the Pneumonia AESI group	317	292	97	-
Gender				
n	317	292	97	10,355
Male	234 (74)	217 (74)	72 (74)	6870 (66)
Female	83 (26)	75 (26)	25 (26)	3485 (34)
Age Group, years				
n	317	292	97	10,355
<65	102 (32)	87 (30)	36 (37)	4724 (46)
≥65	215 (68)	205 (70)	61 (63)	5631 (54)
BMI category, kg/m^2				
n	317	292	97	10,352
≤21	73 (23)	83 (28)	23 (24)	1776 (17)
>21	244 (77)	209 (72)	74 (76)	8576 (83)
<25	166 (52)	164 (56)	54 (56)	4526 (44)
≥25	151 (48)	128 (44)	43 (44)	5826 (56)
Smoking Status at Screening				
n	317	292	97	10,355
Current smoker	90 (28)	82 (28)	34 (35)	3587 (35)
Former smoker	227 (72)	210 (72)	63 (65)	6768 (65)
Pneumonia History				
n	317	292	97	10,342
Past history of pneumonia	110 (35)	118 (40)	37 (38)	2343 (23)
No past history of pneumonia	207 (65)	174 (60)	60 (62)	7999 (77)

Demographic Characteristic	FF/UMEC/VI 100/62.5/25 N=4151 n (%)	FF/VI 100/25 N=4134 n (%)	UMEC/VI 62.5/25 N=2070 n (%)	Baseline Total N=10,355 n (%)
GOLD Grade at Screening				
n	316	292	97	10,347
1 (mild; % predicted FEV_1 ≥80%)	3 (<1)	0	0	22 (<1)
2 (moderate; 50% ≤% predicted FEV_1 <80%)	96 (30)	90 (31)	19 (20)	3719 (36)
3 (severe; 30% ≤% predicted FEV_1 <50%)	157 (50)	147 (50)	55 (57)	4982 (48)
4 (very severe; % predicted FEV_1 <30%)	60 (19)	55 (19)	23 (24)	1624 (16)

Source: CTT116855 CSR Table 1.40, Table 3.038
Note: Summary only included subjects with an on-treatment event in the Pneumonia AESI group.

16.6.1.5. 胸部画像検査

COPD の増悪と肺炎の臨床的特徴には共通する部分があり、CTT116855 試験では肺炎であることを確認するため、肺炎が疑われる被験者及び中等度／重度の COPD の増悪の被験者に胸部画像検査を実施することとしていた。肺炎が疑われる被験者で実施した胸部画像検査のデータを表 63 及び表 64 に示す。中等度／重度の COPD の増悪に対して実施した胸部画像検査のデータは、画像所見の評価に重要であり、肺炎の所見が示唆されている可能性がある。

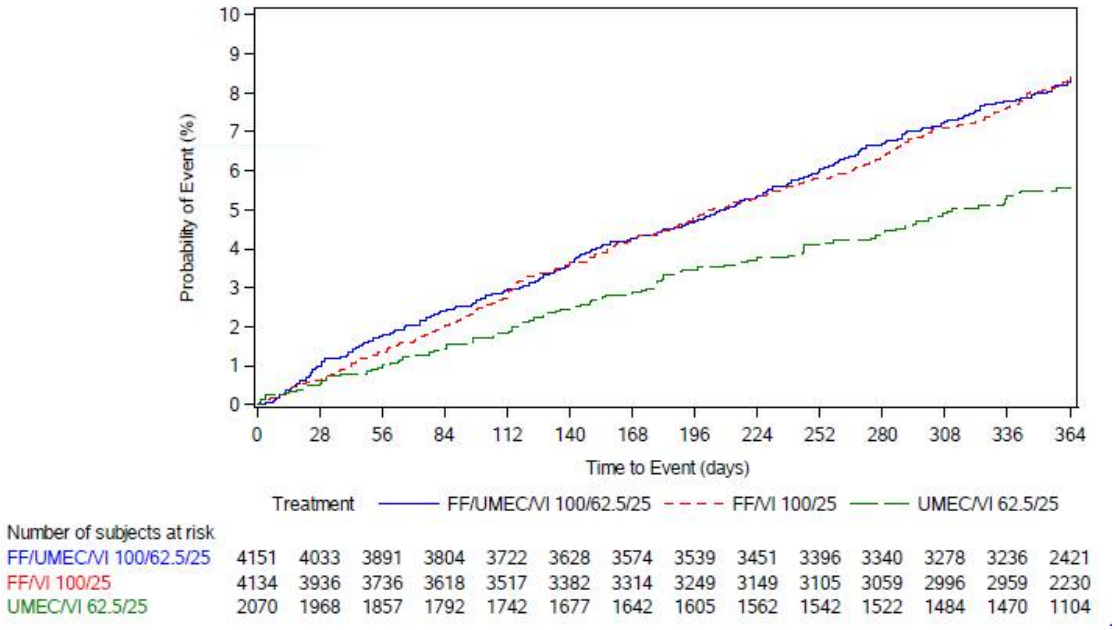
このデータについて以下に記載する。

FF/UMEC/VI 群では、治療期間中に中等度／重度の COPD の増悪が認められた 2226 例について X 線撮影又は CT スキャンを実施し、そのうち 420 例で浸潤が認められた。FF/VI 群では、治療期間中に中等度／重度の COPD の増悪が認められた 2377 例について X 線撮影又は CT スキャンを実施し、そのうち 382 例で浸潤が認められた。UMEC/VI 群では、治療期間中に中等度／重度の COPD の増悪が認められた 1260 例について X 線撮影又は CT スキャンを実施し、そのうち 183 例で浸潤が認められた。

16.6.1.6. 治療期間中の注目すべき有害事象の肺炎グループの事象の初回発現までの時間

投与 52 週目までの治療期間中における注目すべき有害事象の肺炎グループの事象の発現割合は、FF/UMEC/VI 群［317 例（8%）］及び FF/VI 群［292 例（7%）］で UMEC/VI 群［97 例（5%）］と比較して高かった（表 61）。初回発現までの時間について解析した結果、FF/UMEC/VI 群で治療期間中に注目すべき有害事象の肺炎グループの事象が発現するリスクは、FF/VI 群と同程度であった（HR：1.02、95% CI：0.87, 1.19、p=0.848）（表 66 及び図 26）。FF/UMEC/VI 群で治療期間中に注目すべき有害事象の肺炎グループの事象が発現するリスクは、UMEC/VI 群と比較して統計学的に有意に高かった（HR：1.53、95% CI：1.22, 1.92、p<0.001）。

UMEC/VI 群で治療期間中に注目すべき有害事象の肺炎グループの事象が発現するリスクは、FF/VI 群と比較して統計学的に有意に低かった（HR：0.66、95% CI：0.53, 0.84、p<0.001）（表 66 及び図 26）。



Source: CTT116855 CSR Figure 3.02

図 26　治療期間中の注目すべき有害事象の肺炎グループの事象の初回発現までの時間のカプランマイヤー曲線（ITT）

表 66　治療期間中の注目すべき有害事象の肺炎グループの事象の初回発現までの時間（ITT）

	FF/UMEC/VI 100/62.5/25 N=4151	FF/VI 100/25 N=4134	UMEC/VI 62.5/25 N=2070
Number subjects with event, n (%)	317 (8)	292 (7)	97 (5)
Number subjects censored, n (%)	3834 (92)	3842 (93)	1973 (95)
Probability of having event, %	8.3	8.4	5.6
95% CI	(7.5, 9.2)	(7.5, 9.4)	(4.6, 6.7)
First quartile time to onset (days)	NA	NA	NA
Median time to onset (days)	NA	NA	NA
FF/UMEC/VI vs. Column			
Hazard ratio	-	1.02	1.53
95% CI	-	(0.87, 1.19)	(1.22, 1.92)
Percentage reduction in risk	-	-1.6%	-52.7%
95% CI	-	(-19.1%, 13.4%)	(-91.7%, -21.7%)
p-value	-	0.848	<0.001
UMEC/VI vs. Column			
Hazard ratio	-	0.66	-
95% CI	-	(0.53, 0.84)	-
Percentage reduction in risk	-	33.5%	-
95% CI	-	(16.3%, 47.1%)	-
p-value	-	<0.001	-

Source: CTT116855 CSR Table 3.036

Note: Probability of having an event and first quartile and median time to onset are taken from the Kaplan-Meier estimates. If <25% (and <50%) of subjects experienced the event within a treatment, then first quartile and median time to onset were displayed as NA (not applicable) for that treatment. Hazard ratio and 95% CI are from a Cox proportional hazards model with covariates of treatment group and geographical region.

Note: Percentage reduction in risk was calculated as (1-hazard ratio)*100.

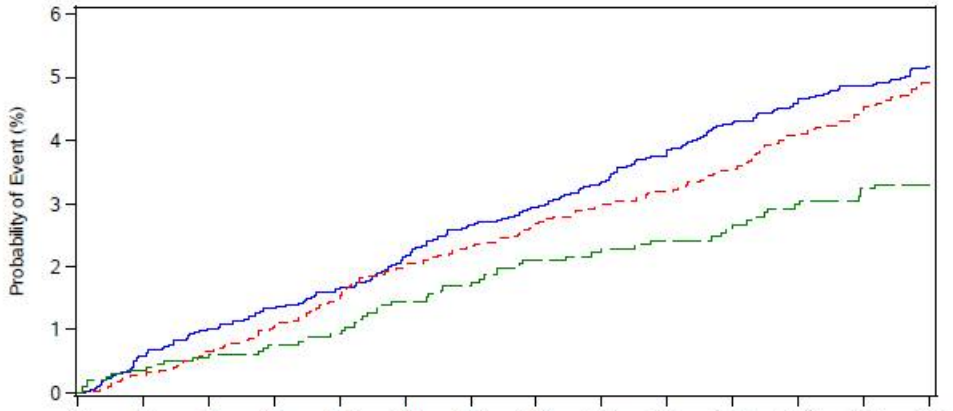
Note: Censored subject refers to a subject without an event.

ITT 集団の好酸球数サブグループ：事象の初回発現までの時間について解析した結果、好酸球数サブグループ別にみた治療期間中に注目すべき有害事象の肺炎グループの事象が発現するリスクのプロファイルは、ITT 集団全体でのプロファイルと概ね類似していた。好酸球数サブグループに関係なく、FF/UMEC/VI 群で注目すべき有害事象の肺炎グループの事象が発現するリスクは FF/VI 群と同程度であり、UMEC/VI 群と比較して高かった。

16.6.1.7. 治療期間中の死亡又は入院／入院延長に至った注目すべき有害事象の肺炎グループの事象の初回発現までの時間

治療期間中（投与 52 週目まで）の死亡又は入院／入院延長に至った注目すべき有害事象の肺炎グループの事象の発現割合は、FF/UMEC/VI 群［199 例（5%）］及び FF/VI 群［170 例（4%）］で UMEC/VI 群［57 例（3%）］と比較して高かった。事象の初回発現までの時間について解析した結果、FF/UMEC/VI 群で治療期間中の死亡又は入院／入院延長に至った注目すべき有害事象の肺炎グループの事象が発現するリスクは、FF/VI 群と比較して 9.6%上昇したが（HR：1.10、95% CI：0.89, 1.34、p=0.382）、統計学的に有意な差ではなかった（図 27）。FF/UMEC/VI 群で治療期間中の注目すべき有害事象の肺炎グループの死亡又は入院／入院延長に至った事象が発現するリスクは、UMEC/VI 群と比較して統計学的に有意に高かった（HR：1.62、95% CI：1.21, 2.17、p=0.001）。

UMEC/VI 群で治療期間中の注目すべき有害事象の肺炎グループの死亡又は入院／入院延長に至った事象が発現するリスクは、FF/VI 群と比較して統計学的に有意に低かった（HR：0.68、95% CI：0.50, 0.91、p=0.011）（図 27）。



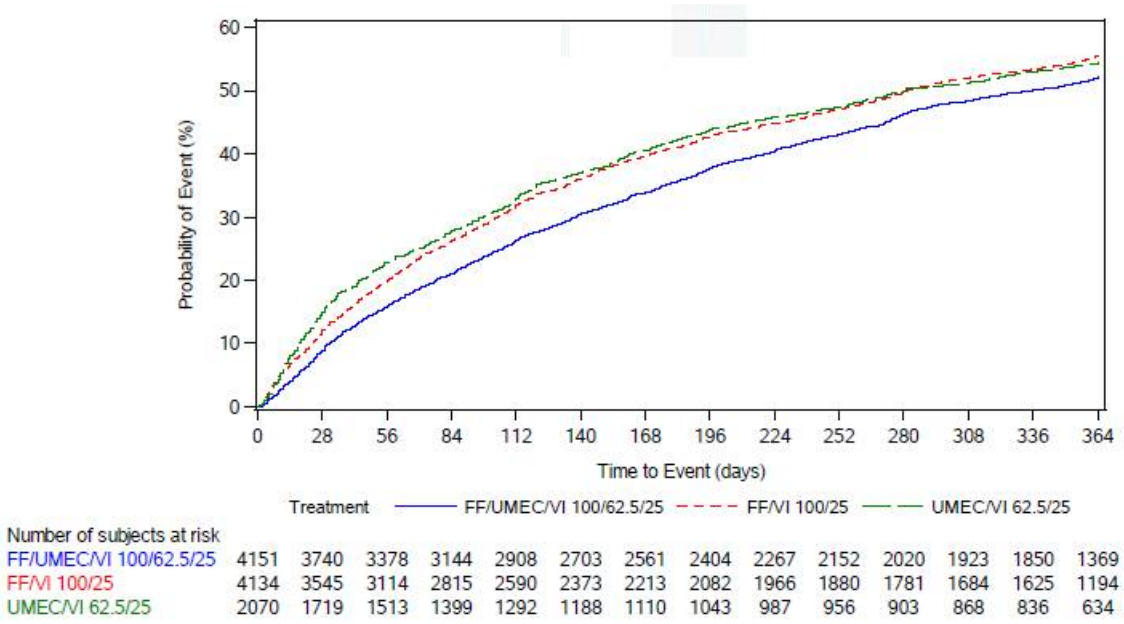
Source: CTT116855 CSR Figure 3.06

図 27 治療期間中の死亡又は入院／入院延長に至った注目すべき有害事象の肺炎グループの事象の初回発現までの時間のカプランマイヤー曲線（ITT）

16.6.1.8. 治療期間中の注目すべき有害事象の肺炎グループの事象あるいは中等度又は重度の COPD 増悪の初回発現までの時間

投与 52 週目までの治療期間中における注目すべき有害事象の肺炎グループの事象あるいは中等度／重度の増悪の発現割合は、FF/UMEC/VI 群［2053 例（49%）］で FF/VI 群［2106 例（51%）］及び UMEC/VI 群［1057 例（51%）］と比較して低かった。初回発現までの時間について解析した結果、FF/UMEC/VI 群で中等度／重度の増悪あるいは注目すべき有害事象の肺炎グループの事象の発現リスクは、FF/VI 群と比較して統計学的に有意に低く（HR：0.87、95% CI：0.82, 0.92、p<0.001）、UMEC/VI 群と比較しても統計学的に有意に低かった（HR：0.87、95% CI：0.81, 0.94、p<0.001）（図 28）。

初回発現までの時間について解析した結果、UMEC/VI 群で中等度／重度の増悪あるいは注目すべき有害事象の肺炎グループの事象の発現リスクは、FF/VI 群と同程度であった（HR：1.00、95% CI：0.93, 1.07、p=0.958）。



Number of subjects at risk														
FF/UMEC/VI 100/62.5/25	4151	3740	3378	3144	2908	2703	2561	2404	2267	2152	2020	1923	1850	1369
FF/VI 100/25	4134	3545	3114	2815	2590	2373	2213	2082	1966	1880	1781	1684	1625	1194
UMEC/VI 62.5/25	2070	1719	1513	1399	1292	1188	1110	1043	987	956	903	868	836	634

Source: CTT116855 CSR Figure 3.10

図 28 治療期間中の注目すべき有害事象の肺炎グループの事象あるいは中等度又は重度の COPD 増悪の初回発現までの時間のカプランマイヤー曲線（ITT）

16.6.2. 心血管系事象

表 61 に示したように、最もよくみられた注目すべき有害事象グループは心血管系作用であり、同グループに該当する事象の発現割合はすべての治療群で同程度であった（FF/UMEC/VI 群 11%、FF/VI 群 10%、UMEC/VI 群 11%）。心血管系作用のサブグループで最もよくみられた事象は不整脈（FF/UMEC/VI 群 4%、FF/VI 群 4%、UMEC/VI 群 4%）であり、続いて心不全（SMQ）（FF/UMEC/VI 群 3%、FF/VI 群 3%、UMEC/VI 群 3%）及び高血圧（SMQ）（FF/UMEC/VI 群 3%、FF/VI 群 3%、UMEC/VI 群 3%）であり、それぞれに該

当する事象の発現割合はすべての治療群で同じであった。また、これらの注目すべき有害事象の心血管系作用の duration at risk で調整した発現率は、すべての治療群で同程度であった。

虚血性心疾患（SMQ）の発現割合もすべての治療群で同程度であった（FF/UMEC/VI 群 2%、FF/VI 群 1%、UMEC/VI 群 2%）。ただし、duration at risk で調整した発現率は、FF/UMEC/VI 群（26.1/1000 人・年）及び UMEC/VI 群（30.6/1000 人・年）で FF/VI 群（18.5/1000 人・年）と比較して高かった。

16.6.2.1. Major Adverse Cardiac Events

MACE については解析計画書の定義に従い、広義と狭義の MACE を用いた 2 種類の解析を実施した。広義の MACE は、死亡以外の虚血性心疾患（SMQ）（心筋梗塞 SMQ 及びその他の虚血性心疾患 SMQ）、死亡以外の中枢神経系出血および脳血管性疾患（SMQ）、並びに CEC 判定された心血管系の死亡とした。心虚血事象全般ではなく心筋梗塞に関連する事象について検討するため、虚血性心疾患 SMQ の代わりに PT の「心筋梗塞」及び「急性心筋梗塞」に限定し、これに死亡以外の中枢神経系出血および脳血管性疾患 SMQ 及び CEC 判定された心血管系の死亡を加えて狭義の MACE と定義した。

広義及び狭義の両定義を使用した治療期間中の MACE の発現割合及び duration at risk で調整した発現率は、すべての治療群で同程度であった（表 67）。狭義の MACE を発現した被験者は、FF/UMEC/VI 群で 80 例（2%）、FF/VI 群で 60 例（1%）、UMEC/VI 群で 37 例（2%）であり、duration at risk で調整した発現率は FF/UMEC/VI 群で 22.3/1000 人・年、FF/VI 群で 18.8/1000 人・年、UMEC/VI 群で 22.4/1000 人・年であった。CEC 判定された心血管系の死亡は、FF/UMEC/VI 群で 20 例（1%未満）、FF/VI 群で 27 例（1%未満）、UMEC/VI 群で 16 例（1%未満）であった。CEC 判定された心血管系の死亡の duration at risk で調整した発現率は FF/UMEC/VI 群（5.4/1000 人・年）で FF/VI 群（7.8/1000 人・年）及び UMEC/VI 群（9.4/1000 人・年）と比較して低かった。死亡以外の中枢神経系出血および脳血管性疾患の duration at risk で調整した発現率は、FF/UMEC/VI 群（10.8/1000 人・年）で FF/VI 群（7.2/1000 人・年）及び UMEC/VI 群（5.9/1000 人・年）と比較して高かった。広義の MACE を発現した被験者は、FF/UMEC/VI 群で 133 例（3%）、FF/VI 群で 100 例（2%）、UMEC/VI 群で 66 例（3%）であり、duration at risk で調整した発現率は FF/UMEC/VI 群で 44.7/1000 人・年、FF/VI 群で 35.3/1000 人・年、UMEC/VI 群で 44.8/1000 人・年であった。

表 67　MACE（ITT）

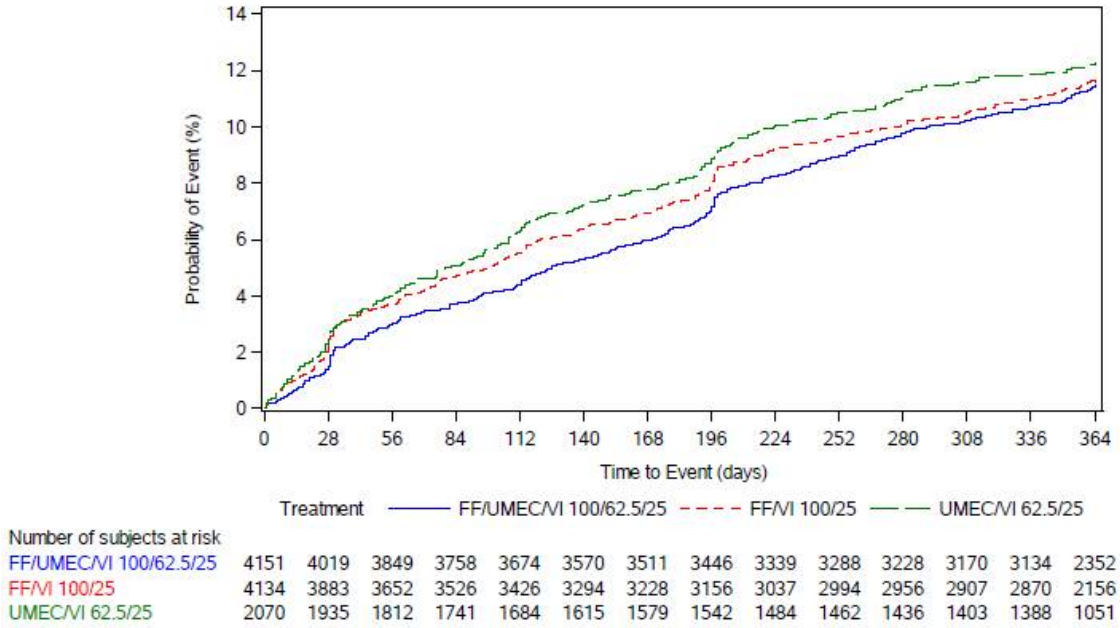
MACE	FF/UMEC/VI 100/62.5/25 N=4151		FF/VI 100/25 N=4134		UMEC/VI 62.5/25 N=2070	
	n (%)	Rate [#][1]	n (%)	Rate [#][1]	n (%)	Rate [#][1]
狭義						
Any MACE	80 (2)	22.3 [83]	60 (1)	18.8 [65]	37 (2)	22.4 [38]
CEC 判定された心血管系の死亡	20 (<1)	5.4 [20]	27 (<1)	7.8 [27]	16 (<1)	9.4 [16]
死亡以外の中枢神経系出血および脳血管性疾患（SMQ）	38 (<1)	10.8 [40]	21 (<1)	7.2 [25]	10 (<1)	5.9 [10]
死亡以外の心筋梗塞（PT）	9 (<1)	2.4 [9]	6 (<1)	1.7 [6]	5 (<1)	2.9 [5]
死亡以外の急性心筋梗塞（PT）	13 (<1)	3.8 [14]	7 (<1)	2.0 [7]	7 (<1)	4.1 [7]
広義						
Any MACE	133 (3)	44.7 [166]	100 (2)	35.3 [122]	66 (3)	44.8 [76]
CEC 判定された心血管系の死亡	20 (<1)	5.4 [20]	27 (<1)	7.8 [27]	16 (<1)	9.4 [16]
死亡以外の中枢神経系出血および脳血管性疾患（SMQ）	38 (<1)	10.8 [40]	21 (<1)	7.2 [25]	10 (<1)	5.9 [10]
死亡以外の心筋梗塞（SMQ）	49 (1)	14.0 [52]	29 (<1)	9.3 [32]	24 (1)	14.7 [25]
死亡以外のその他の虚血性心疾患（SMQ）	41 (<1)	14.5 [54]	32 (<1)	11.0 [38]	25 (1)	14.7 [25]

Source: CTT116855 CSR Table 3.046, Table 3.047
MedDRA Ver.20.0/MedDRA J Ver.20.0
1. Rate was event rate per 1000 subject-years, calculated as the number of events x 1000, divided by the total duration at risk
#=number of events

16.6.2.2.　治療期間中の注目すべき有害事象の心血管系作用グループの事象の初回発現までの時間

投与 52 週目までの治療期間中における注目すべき有害事象の心血管系作用グループの事象の発現割合は、FF/UMEC/VI 群［450 例（11%）］、FF/VI 群［430 例（10%）］及び UMEC/VI 群［224 例（11%）］で同程度であった（表 61）。事象の初回発現までの時間について解析した結果、FF/UMEC/VI 群の治療期間の注目すべき有害事象の心血管系作用グループの事象が発現するリスクは FF/VI 群と同程度であり（HR：0.98、95% CI：0.85, 1.11、p=0.711）、UMEC/VI 群と比較しても同程度であった（HR：0.92、95% CI：0.78, 1.08、p=0.317）（図 29）。

また、UMEC/VI 群と FF/VI 群でも事象の初回発現までの時間について解析した結果、UMEC/VI 群の治療期間中の注目すべき有害事象の心血管系作用グループの事象が発現するリスクは、FF/VI 群と同程度であった（HR：1.06、95% CI：0.90, 1.24、p=0.490）



Source: CTT116855 CSR Figure 3.04

図 29　治療期間中の注目すべき有害事象の心血管系作用グループの事象の初回発現までの時間のカプランマイヤー曲線（ITT）

16.6.2.3.　治療期間中の死亡又は入院／入院延長に至った注目すべき有害事象の心血管系作用グループの事象の初回発現までの時間

投与 52 週目までの治療期間中に発現した死亡又は入院／入院延長に至った注目すべき有害事象の心血管系作用グループの事象の発現割合はすべての治療群で同程度であった（FF/UMEC/VI 群 4%、FF/VI 群 3%、UMEC/VI 群 3%）。

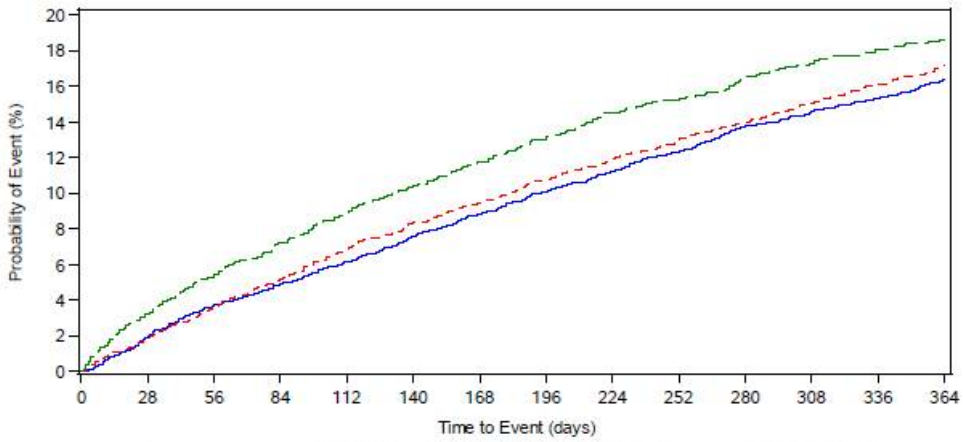
事象の初回発現までの時間について解析した結果、FF/UMEC/VI 群の治療期間中に注目すべき有害事象の心血管系作用グループの入院又は入院期間の延長あるいは死亡に至った事象が発現するリスクは、FF/VI 群と同程度であり（HR：1.19、95% CI：0.93, 1.51、p=0.167）、UMEC/VI 群と比較しても同程度であった（HR：0.96、95% CI：0.72, 1.27、p=0.760）。

UMEC/VI 群と FF/VI 群でも事象の初回発現までの時間について解析した結果、UMEC/VI 群で治療期間中に注目すべき有害事象の心血管系作用の死亡又は入院／入院延長に至った事象が発現するリスクは、FF/VI 群と同程度であった（HR：1.24、95% CI：0.92, 1.66、p=0.153）。

16.6.2.4. 治療期間中の重度の COPD 増悪、死亡又は入院／入院延長に至った注目すべき有害事象の心血管系作用グループの事象、死亡又は入院／入院延長に至った注目すべき有害事象の肺炎グループの事象の初回発現までの時間

投与 52 週目までの治療期間中の重度の COPD 増悪、注目すべき有害事象の心血管系作用グループ又は肺炎グループの死亡又は入院／入院延長に至った事象の発現割合は、FF/UMEC/VI 群［631 例（15%）］及び FF/VI 群［618 例（15%）］で UMEC/VI 群［345 例（17%）］と比較して低かった。事象の初回発現までの時間について解析した結果、FF/UMEC/VI 群の治療期間中の重度の COPD 増悪若しくは注目すべき有害事象の心血管系作用グループ又は肺炎グループの死亡又は入院／入院延長に至った事象が発現するリスクは、FF/VI 群と同程度であった（HR：0.94、95% CI：0.84, 1.05、p=0.276）（図 30）。FF/UMEC/VI 群の治療期間中の重度の COPD 増悪若しくは注目すべき有害事象の心血管系作用グループ又は肺炎グループの死亡又は入院／入院延長に至った事象が発現するリスクは、UMEC/VI 群と比較して統計学的に有意に低かった（HR：0.84、95% CI：0.74, 0.96、p=0.009）。

UMEC/VI 群と FF/VI 群についても事象の初回発現までの時間について解析した結果、UMEC/VI 群で治療期間中の重度の COPD 増悪若しくは注目すべき有害事象の心血管系作用グループ又は肺炎グループの死亡又は入院／入院延長に至った事象が発現するリスクは、FF/VI 群と比較して高かった（HR：1.12、95% CI：0.98, 1.28、p=0.092）。



Number of subjects at risk														
FF/UMEC/VI 100/62.5/25	4151	4006	3840	3739	3645	3526	3458	3389	3296	3231	3158	3097	3052	2279
FF/VI 100/25	4134	3898	3676	3537	3417	3278	3198	3114	3010	2954	2901	2839	2795	2096
UMEC/VI 62.5/25	2070	1931	1807	1731	1673	1603	1560	1521	1463	1439	1409	1372	1356	1019

Source: CTT116855 CSR Figure 3.14

図 30　治療期間中の重度の COPD 増悪、死亡又は入院／入院延長に至った注目すべき有害事象の心血管系作用グループの事象、死亡又は入院／入院延長に至った注目すべき有害事象の肺炎グループの事象の初回発現までの時間のカプランマイヤー曲線（ITT）

16.6.3. 骨ミネラル濃度の減少及び関連した骨折

本試験では骨ミネラル濃度を測定しなかった。注目すべき有害事象グループである骨ミネラル濃度の減少及び関連した骨折に該当する事象に関する情報は、eCRF の有害事象／重篤な有害事象の報告ページ及び eCRF の骨折の報告ページを用いて収集したデータから把握した。eCRF に骨折の報告ページを特別に設けた目的は、本ページでしか得られない可能性のある骨折に関する追加の臨床情報を得ることであった。表 68 に示す骨折は eCRF の骨折報告ページで収集した事象であるため、その発現割合は eCRF の有害事象／重篤な有害事象の報告ページで収集したデータに基づいている表 61 の発現割合と一致しない場合がある。治験依頼者によって分類された注目すべき有害事象の骨ミネラル濃度の減少及び関連した骨折グループに該当する事象は、治験責任（分担）医師の判定では骨折とみなされず、骨折の報告ページに記載されなかった場合もあると考えられた。

治療期間中の注目すべき有害事象の骨ミネラル濃度の減少及び関連した骨折グループの事象の発現割合は、各治療群で 2%であった（表 61）。

治療期間中の骨折の発現割合は、すべての治療群で同程度であった（FF/UMEC/VI 群 2%、FF/VI 群 2%、UMEC/VI 群 1%）。骨折の duration at risk で調整した発現率は、FF/UMEC/VI 群（23.7/1000 人・年）及び FF/VI 群（20.5/1000 人・年）で UMEC/VI 群（18.8/1000 人・年）と比較して高かったが、この差は主に外傷性骨折の発現の差によるものであった（表 68）。

表 68　治療期間中の骨折（ITT）

Bone Fractures	FF/UMEC/VI 100/62.5/25 N=4151		FF/VI 100/25 N=4134		UMEC/VI 62.5/25 N=2070	
	n (%)	Rate [#][1]	n (%)	Rate [#][1]	n (%)	Rate [#][1]
Total duration at risk (subject–years)	3714.9		3457.9		1698.3	
n with ≥1 bone fracture incident[2]	80 (2)	23.7 [88]	68 (2)	20.5 [71]	31 (1)	18.8 [32]
Incidents/subject, n (%)						
0	4071 (98)		4066 (98)		2039 (99)	
1	72 (2)		65 (2)		30 (1)	
≥2	8 (<1)		3 (<1)		1 (<1)	
Fracture incident[3], n (%)						
Non-traumatic	20 (23)		23 (32)		16 (50)	
Traumatic	68 (77)		48 (68)		16 (50)	
n with ≥1 bone fracture	80 (2)	25.3 [94]	68 (2)	20.8 [72]	31 (1)	20.0 [34]
Fracture location[4,5], n (%)						
Ankle joint	6 (6)		4 (6)		0	
Arm	5 (5)		5 (7)		2 (6)	
Cervical vertebra	0		1 (1)		0	
Chest	0		1 (1)		2 (6)	
Facial bone	1 (1)		3 (4)		0	
Finger	2 (2)		1 (1)		1 (3)	
Foot	3 (3)		5 (7)		6 (18)	
Hand	3 (3)		8 (11)		1 (3)	
Hip	5 (5)		3 (4)		3 (9)	
Leg	10 (11)		12 (17)		3 (9)	
Lumbar vertebra	8 (9)		7 (10)		1 (3)	

Bone Fractures	FF/UMEC/VI 100/62.5/25 N=4151		FF/VI 100/25 N=4134		UMEC/VI 62.5/25 N=2070	
	n (%)	Rate [#][1]	n (%)	Rate [#][1]	n (%)	Rate [#][1]
Pelvis	3 (3)		2 (3)		1 (3)	
Rib	22 (23)		10 (14)		7 (21)	
Sacral vertebra	1 (1)		0		0	
Shoulder	4 (4)		5 (7)		0	
Thoracic vertebra	4 (4)		2 (3)		1 (3)	
Toe	4 (4)		1 (1)		3 (9)	
Wrist joint	13 (14)		2 (3)		3 (9)	

Source: CTT116855 CSR Table 3.055
1. Rate was event rate per 1000 subject-years calculated as the number of fracture incidents (or bone fractures) x 1000, divided by the total duration at risk.
2. If a subject suffered fractures in multiple locations with the same date of fracture, this was considered to be one fracture incident.
3. Percentages calculated using the number of bone fracture incidents as the denominator.
4. Percentages calculated using the number of bone fractures as the denominator.
5. Fracture locations are only displayed for those locations where there is at least one fracture in any treatment group.
#=number of fracture incidents (or bone fractures)

16.7. 臨床検査値の評価

16.7.1. 血液生化学検査

被験者は血液生化学検査前に空腹時採血を必須としなかった。血液生化学検査項目の平均値は全体的にすべての治療群で同程度であった。ベースラインからの変化量の平均値は試験期間を通してすべての治療群で軽微であった。ベースライン後のいずれかの時点（治療期間中の予定及び予定外の来院を含む）において基準値外に変化した被験者の割合はすべての治療群で概ね同程度であり、被験者の割合が高かった項目はグルコース高値（FF/UMEC/VI 群 27%、FF/VI 群 29%、UMEC/VI 群 27%）、クレアチニン低値（FF/UMEC/VI 群 22%、FF/VI 群 24%、UMEC/VI 群 22%）、重炭酸塩低値（FF/UMEC/VI 群 16%、FF/VI 群 15%、UMEC/VI 群 18%）及びγグルタミルトランスフェラーゼ高値（FF/UMEC/VI 群 14%、FF/VI 群 13%、UMEC/VI 群 16%）であった。

ベースライン後の基準値外への変化

血液生化学的検査値が基準値より増加又は減少した被験者の割合は、すべての治療群で概ね同程度であった（表 69）。ベースライン後のいずれかの来院時に基準値から外れた被験者の割合が最も多かった検査項目は、グルコース値の増加であった。グルコース値の変化はすべての治療群で同様であり、また被験者が採血前に必ずしも空腹状態でなかった点に注意すべきである。

表 69　ベースライン後のいずれかの時点において基準値外に変化した血液生化学的検査項目（いずれかの治療群で 2%超）（ITT）

Clinical Chemistry Parameter	Change from Baseline	Number (%) of Subjects		
		FF/UMEC/VI 100/62.5/25 N=4151	FF/VI 100/25 N=4134	UMEC/VI 62.5/25 N=2070
Alanine aminotransferase (IU/L)	To High	131 (3)	115 (3)	63 (4)
Aspartate aminotransferase (IU/L)	To High	99 (3)	86 (2)	53 (3)
Alkaline phosphatase (IU/L)	To High	167 (4)	136 (4)	65 (4)
Calcium (mmol/L)	To High	97 (3)	92 (3)	48 (3)
Chloride (mmol/L)	To High	207 (5)	164 (5)	93 (5)
Creatine kinase (IU/L)	To High	271 (7)	234 (7)	143 (8)
Creatinine (µmol/L)	To Low	344 (9)	380 (11)	148 (9)
Carbon dioxide (mmol/L)	To Low	516 (14)	442 (13)	288 (17)
Gamma glutamyl transferase (IU/L)	To High	218 (6)	192 (5)	120 (7)
Glucose (mmol/L)	To Low	107 (3)	114 (3)	55 (3)
	To High	618 (16)	625 (18)	299 (17)
Potassium (mmol/L)	To High	153 (4)	156 (4)	79 (5)
Phosphate (mmol/L)	To Low	143 (4)	141 (4)	93 (5)
	To High	222 (6)	229 (7)	104 (6)
Sodium (mmol/L)	To Low	148 (4)	129 (4)	68 (4)
Urate (µmol/L)	To Low	166 (4)	181 (5)	89 (5)
	To High	202 (5)	166 (5)	101 (6)
Urea (mmol/L)	To High	132 (4)	133 (4)	78 (5)

Source: CTT116855 CSR Table 3.062
Note: Includes labs performed at scheduled, unscheduled, and study treatment discontinuation visits. Subjects could have values that fall in more than one category.
IU=International Units;

肝機能検査

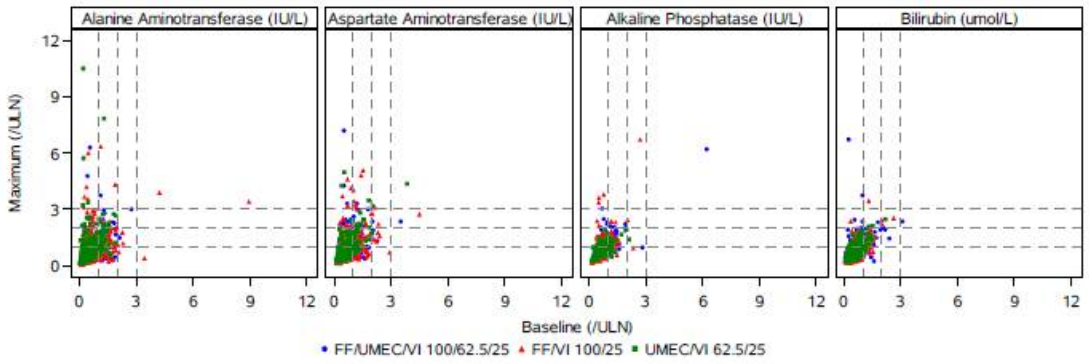
いずれの治療群でも、ALT 又は AST が基準値上限（ULN）の 3 倍超、あるいはアルカリホスファターゼ又はビリルビンが ULN の 2 倍超になった被験者はごく少数であった（図 31）。

肝機能モニタリング事象の中止基準に該当した被験者は 3 例であり、その内訳は各治療群で 1 例であった。この 3 例の肝機能モニタリング事象はいずれも治療期間中に発現していた。重篤な有害事象の肝機能モニタリング事象は 2 例で報告された。6[redacted] 歳の白人男性で重篤な有害事象として肝酵素上昇が報告されたが、治験薬との因果関係はないと治験責任（分担）医師により判断され、転帰は回復／消失であった。7[redacted] 歳のアジア人男性で、重篤な有害事象として胆石症が報告されたが、治験薬との因果関係はないと治験責任（分担）医師により判断され、転帰は回復／消失であった。もう 1 例の肝機能モニタリング事象は重篤な有害事象ではなく、これについて以下に記載する。

UMEC/VI 群の 5[redacted] 歳の男性が、[redacted] 年 2 月 22 日（投与 52 週目の来院時）に肝機能検査値による中止基準に該当した。スクリーニング来院（ 前年* 2 月 9 日）の時点で、同被験者の ALT は正常（11 IU/L、基準値：0～48）、AST は正常（14 IU/L、基準値：0～42）、アルカリホスファターゼも正常であった（54 IU/L、基準値：20～125）。肝機能検査値による投与中止基準に該当する事象の発現前後に同被験者で報告された有害事象は、ゆるい便（ 同年* 2 月 17 日～ 同年* 2 月 23 日）、回転性めまい（ 同年* 2 月 17 日～ 同年* 2 月 28 日）、頭痛（ 同年* 2 月 17 日～ 同年* 2 月 26 日）、上腹部痛（ 同年* 2 月 17 日～

*新薬承認情報提供時に置き換え

同年* 2 月 26 日）及び ALT 増加（505 IU/L）（ 同年* 2 月 22 日～ 同年* 3 月 2 日）であった。同被験者への治験薬の投与を中止した。この肝機能モニタリング事象に関して重篤な有害事象としての報告はなかった。治験責任（分担）医師は、これらの有害事象のいずれも治験薬との因果関係はないと判断した。有害事象の転帰はすべて回復／消失であった。この被験者は平均 20 単位／週の飲酒をしていた。肝臓既往歴の報告はなかった。



Source: CTT116855 CSR Figure 3.18
Note: Included data from scheduled, unscheduled, and study treatment discontinuation visits.
Note: Threshold values, which might be considered as potential values of clinical concern were: 3x ULN for alanine aminotransferase and 2x ULN for bilirubin.
Note: Excluded Subject [redacted] with a maximum/ULN of Alanine aminotransferase (IU/L)=1.92, Aspartate aminotransferase (IU/L)=3.40, Alkaline phosphatase (IU/L)=2.69, and Bilirubin (µmol/L)=22.95

図 31　肝機能検査のベースラインとベースライン後最大値のトレリス表示（ITT）

16.7.2.　血液学的検査

血液学的検査項目の平均値は、試験期間を通じてすべての治療群で概ね同程度であった。血液学的検査項目のベースラインからの変化量の平均値は、試験期間を通じてすべての治療群で軽微であった。ベースライン後のいずれかの来院時において基準値外に変化した被験者の割合は、すべての治療群で概ね同程度であり、項目別で同被験者の割合が高かったのはヘマトクリット高値（各治療群 33%）、好中球百分率高値及び分葉核好中球百分率高値（FF/UMEC/VI 群各 26%、FF/VI 群各 27%、UMEC/VI 群各 24%）、白血球数高値（FF/UMEC/VI 群 22%、FF/VI 群 23%、UMEC/VI 群 22%）、リンパ球百分率低値（FF/UMEC/VI 群 21%、FF/VI 群 21%、UMEC/VI 群 19%）、好中球数高値及び分葉核好中球数高値（FF/UMEC/VI 群各 20%、FF/VI 群各 19%、UMEC/VI 群各 19%）及び好酸球数低値（各治療群 19%）であった。

ベースライン後の基準値外への変化

血液学的検査値が基準値より増加又は減少した被験者の割合は、すべての治療群で概ね同程度であった（表 70）。ベースライン後のいずれかの来院時に基準値から外れた被験者の割合が最も多かった検査項目は好中球百分率の増加、分葉核好中球百分率の増加、ヘマトクリット値の増加、好中球数の増加、分葉核好中球数の増加、白血球数の増加、好酸球数の減

*新薬承認情報提供時に置き換え

少及びリンパ球百分率の減少であり、変化が認められた被験者の割合はすべての治療群で同程度であった（変化の範囲：13～19%）。

表 70　ベースライン後のいずれかの時点において基準値外に変化した血液学的検査項目（いずれかの治療群で 2%超）（ITT）

Haematology Parameter	Change from Baseline	Number (%) of Subjects		
		FF/UMEC/VI 100/62.5/25 N=4151	FF/VI 100/25 N=4134	UMEC/VI 62.5/25 N=2070
Eosinophils (10^9/L)	To Low	508 (13)	495 (14)	236 (14)
	To High	227 (6)	206 (6)	137 (8)
Eosinophils/Leukocytes (%)	To High	226 (6)	216 (6)	150 (9)
Lymphocytes (10^9/L)	To Low	128 (3)	133 (4)	63 (4)
	To High	95 (3)	97 (3)	51 (3)
Lymphocytes/Leukocytes (%)	To Low	556 (15)	544 (15)	240 (14)
	To High	171 (5)	139 (4)	81 (5)
Monocytes (10^9/L)	To Low	398 (11)	382 (11)	171 (10)
	To High	107 (3)	92 (3)	46 (3)
Monocytes/Leukocytes (%)	To High	166 (4)	153 (4)	82 (5)
Neutrophils (10^9/L)	To High	562 (15)	487 (14)	252 (15)
Neutrophils/Leukocytes (%)	To Low	120 (3)	102 (3)	62 (4)
	To High	688 (18)	682 (19)	299 (17)
Neutrophils, Segmented (10^9/L)	To High	561 (15)	488 (14)	252 (15)
Neutrophils, Segmented/Leukocytes (%)	To Low	120 (3)	102 (3)	62 (4)
	To High	687 (18)	683 (19)	299 (17)
Erythrocytes (10^{12}/L)	To Low	100 (3)	115 (3)	53 (3)
	To High	247 (7)	204 (6)	124 (7)
Haematocrit (fraction of 1)	To Low	108 (3)	123 (3)	55 (3)
	To High	615 (16)	559 (16)	265 (15)
Haemoglobin (g/L)	To Low	189 (5)	210 (6)	87 (5)
	To High	200 (5)	155 (4)	104 (6)
Leukocytes (10^9/L)	To High	588 (16)	539 (15)	257 (15)
Platelets (10^9/L)	To Low	60 (2)	68 (2)	45 (3)
	To High	140 (4)	118 (3)	59 (3)

Source: CTT116855 CSR Table 3.066
Note: Includes labs performed at scheduled, unscheduled, and study treatment discontinuation visits. Subjects could have values that fall in more than one category.

16.8. その他の安全性評価

16.8.1. 心電図検査

ITT 集団では、ベースライン（スクリーニング）並びに投与 4、28 週目及び投与 52 週目の投与後 15～45 分に 12 誘導心電図を記録した。さらに、一部の被験者では投与 4 週目の来院時に投与後に加えて投与前の心電図も記録した（投与前心電図集団）。ITT 集団及び投与前心電図集団の双方についての心電図データの解析結果を本項に示す。

16.8.1.1. 心電図所見

ITT 集団：ベースラインに心電図所見で異常となった被験者の割合は、すべての治療群で同程度であった（FF/UMEC/VI 群 32%、FF/VI 群 32%、UMEC/VI 群 31%）。ベースライン後のいずれかの時点で異常所見が報告された被験者は、FF/UMEC/VI 群で 1783 例（44%）、FF/VI 群で 1757 例（44%）、UMEC/VI 群で 860 例（44%）であった。ベースラインで心電

図所見が正常であり、ベースライン後の最悪値が異常となった被験者は、FF/UMEC/VI 群で 584 例（14%）、FF/VI 群で 602 例（15%）、UMEC/VI 群で 297 例（15%）であった。

投与前心電図集団：ベースラインに心電図所見で異常となった被験者の割合は、FF/UMEC/VI 群で 138 例（38%）、FF/VI 群で 118 例（36%）、UMEC/VI 群で 66 例（42%）であった。ベースライン後のいずれかの時点で異常所見が報告された被験者は、FF/UMEC/VI 群で 190 例（52%）、FF/VI 群で 155 例（47%）、UMEC/VI 群で 73 例（46%）であった。ベースラインで心電図所見が正常であり、ベースライン後の最悪値が異常となった被験者は、FF/UMEC/VI 群で 57 例（16%）、FF/VI 群で 44 例（13%）、UMEC/VI 群で 12 例（8%）であった。

16.8.1.2. 心電図異常

報告されたすべての心電図異常について以下に示す。ただし、報告された心電図異常の結果と心電図所見の結果が一致するわけではない。

ITT 集団：ベースラインに心電図異常が認められた被験者の割合は、すべての治療群で同程度であった（各治療群 38%）（表 71）。ベースラインで最もよく報告された心電図異常は、左脚前枝ブロック（FF/UMEC/VI 群 8%、FF/VI 群 7%、UMEC/VI 群 8%）、次いで第一度房室ブロック（PR 間隔 200 msec 超）であった（FF/UMEC/VI 群 6%、FF/VI 群 7%、UMEC/VI 群 6%）。

ベースライン後のいずれかの時点で心電図異常が認められた被験者の割合は、すべての治療群で同程度であった（各治療群 54%）（表 71）。ベースライン後のいずれかの時点で最もよく報告された心電図異常は、異所性上室性調律（FF/UMEC/VI 群 11%、FF/VI 群 11%、UMEC/VI 群 12%）、次いで T 波平低化（FF/UMEC/VI 群 10%、FF/VI 群 11%、UMEC/VI 群 11%）であった。

表 71 いずれかの治療群で 3%以上に発現した心電図異常（ITT）

ECG Abnormality	FF/UMEC/VI 100/62.5/25 N=4151		FF/VI 100/25 N=4134		UMEC/VI 62.5/25 N=2070	
	n (%)	Rate [#][1]	n (%)	Rate [#][1]	n (%)	Rate [#][1]
Baseline[2]						
n	4148	-	4133	-	2068	-
Any abnormal ECG finding	1583 (38)	-	1555 (38)	-	789 (38)	-
Left anterior fascicular block	321 (8)	-	290 (7)	-	166 (8)	-
First degree AV block (PR interval > 200 msec)	261 (6)	-	278 (7)	-	134 (6)	-
Right bundle branch block	242 (6)	-	210 (5)	-	96 (5)	-
Ectopic supraventricular rhythm	223 (5)	-	194 (5)	-	121 (6)	-
T waves flat	177 (4)	-	197 (5)	-	107 (5)	-
T wave inversion	151 (4)	-	163 (4)	-	75 (4)	-
Ectopic ventricular rhythm	141 (3)	-	147 (4)	-	79 (4)	-
St depression	131 (3)	-	151 (4)	-	53 (3)	-

ECG Abnormality	FF/UMEC/VI 100/62.5/25 N=4151		FF/VI 100/25 N=4134		UMEC/VI 62.5/25 N=2070	
	n (%)	Rate [#][1]	n (%)	Rate [#][1]	n (%)	Rate [#][1]
Any time post-baseline						
n	4066	-	3962	-	1974	-
Any abnormal ECG finding	2201 (54)	2030.8 [7544]	2139 (54)	2057.0 [7113]	1059 (54)	2003.8 [3403]
Ectopic supraventricular rhythm	452 (11)	178.5 [663]	441 (11)	181.9 [629]	238 (12)	197.8 [336]
T waves flat	421 (10)	187.9 [698]	431 (11)	196.4 [679]	210 (11)	190.2 [323]
First degree AV block (PR interval > 200 msec)	405 (10)	213.7 [794]	415 (10)	235.4 [814]	180 (9)	210.8 [358]
Left anterior fascicular block	389 (10)	267.6 [994]	368 (9)	261.4 [904]	186 (9)	276.8 [470]
Ectopic ventricular rhythm	370 (9)	138.6 [515]	329 (8)	126.1 [436]	158 (8)	124.8 [212]
T wave inversion	297 (7)	150.5 [559]	312 (8)	166.9 [577]	140 (7)	148.4 [252]
Right bundle branch block	284 (7)	213.7 [794]	246 (6)	183.9 [636]	113 (6)	176.1 [299]
St depression	262 (6)	129.2 [480]	294 (7)	150.7 [521]	129 (7)	127.8 [217]
Sinus tachycardia (rate >100 beats/min)	205 (5)	73.2 [272]	215 (5)	84.7 [293]	110 (6)	81.3 [138]
Other conduction	132 (3)	59.2 [220]	166 (4)	83.9 [290]	81 (4)	79.5 [135]
Atrial fibrillation	126 (3)	83.2 [309]	113 (3)	78.1 [270]	51 (3)	71.8 [122]

Source: CTT116855 CSR Table 3.081, Table 3.083
1. Rate is event rate per 1000 subject-years, calculated as the number of reports of abnormal finding x 1000, divided by the total duration at risk.
2. Baseline abnormalities are abnormalities from the most recent ECG performed prior to first dose of study treatment.

16.8.1.3. 心電図測定値

ITT 集団：ベースラインの心電図測定値の平均値は FF/UMEC/VI 群、FF/VI 群及び UMEC/VI 群で同程度であり、QTc（F）はそれぞれ 415.1 msec、414.7 msec 及び 415.0 msec、QTc（B）はそれぞれ 428.3 msec、428.1 msec 及び 428.3 msec、心拍数はそれぞれ 73.3 bpm、73.5 bpm、73.3 bpm、PR 間隔はそれぞれ 162.4 msec、163.3 msec 及び 163.7 msec であった。これらの心電図測定値のベースラインから投与 52 週目までの変化量の平均値も、FF/UMEC/VI 群、FF/VI 群及び UMEC/VI 群で同程度であり、QTc（F）はそれぞれ 0.7 msec、-0.1 msec 及び 1.3 msec、QTc（B）はそれぞれ 0.9 msec、0.5 msec 及び 2.7 msec、心拍数はそれぞれ 0.2 bpm、0.7 bpm、1.5 bpm、PR 間隔はそれぞれ 0.8 msec、0.6 msec 及び-0.4 msec であった。

投与前心電図集団：ベースラインの心電図測定値の平均値は FF/UMEC/VI 群、FF/VI 群及び UMEC/VI 群で同程度であり、QTc（F）はそれぞれ 420.2 msec、418.3 msec 及び 418.3 msec、QTc（B）はそれぞれ 432.7 msec、430.8 msec 及び 432.0 msec、心拍数はそれぞれ 72.4 bpm、72.4 bpm、73.5 bpm、PR 間隔はそれぞれ 166.0 msec、163.2 msec 及び 164.7 msec であった。これらの心電図測定値のベースラインから投与 52 週目までの変化量の平均値も、FF/UMEC/VI 群、FF/VI 群及び UMEC/VI 群で同程度であり、QTc（F）はそれぞれ 1.4 msec、0.1 msec 及び 0.2 msec、QTc（B）はそれぞれ 1.3 msec、1.3 msec 及び 1.8 msec、心拍数はそれぞれ 0.0 bpm、1.3 bpm、1.7 bpm、PR 間隔がそれぞれ-0.2 msec、0.6 msec 及び-0.8 msec であった。

投与前心電図集団の心拍数の平均値は、すべての治療群で ITT 集団全体と概ね同程度であった。

16.8.1.4. QTc（F）

ITT 集団：QTc（F）に関する結果は、すべての治療群で概ね類似していた（表 72）。ほとんどの被験者は、ベースライン後の最大 QTc（F）は 450 msec 以下であった（FF/UMEC/VI 群 87%、FF/VI 群 88%、UMEC/VI 群 87%）。QTc（F）が 530 msec を超えた被験者は、FF/UMEC/VI 群で 6 例（1%未満）、FF/VI 群で 1 例（1%未満）、UMEC/VI 群で 2 例（1%未満）であった。ほとんどの被験者はベースライン後の QTc（F）の最大変化量が 0～30 msec 未満であり（FF/UMEC/VI 群 65%、FF/VI 群 64%、UMEC/VI 群 65%）、60 msec 以上であった被験者の割合はすべての治療群で 1%未満であった。

投与前心電図集団：QTc（F）に関する結果は、すべての治療群で概ね類似していた（表 72）。ほとんどの被験者はベースライン後の最大 QTc（F）は 450 msec 以下（FF/UMEC/VI 群 81%、FF/VI 群 83%、UMEC/VI 群 81%）であった。QTc（F）が 530 msec を超えた被験者は UMEC/VI 群の 1 例（1%未満）のみであった。ほとんどの被験者はベースライン後の QTc（F）の最大変化量が 0～30 msec 未満であり（FF/UMEC/VI 群 63%、FF/VI 群 69%、UMEC/VI 群 69%）、60 msec 以上であった被験者の割合はすべての治療群で 2%以下であった。

表 72　カテゴリー別の QTc（F）及びそのベースラインからの変化量の要約（ITT）

QTc(F) Values, msec	ITT Population			Pre-dose ECG Population		
	FF/UMEC/VI 100/62.5/25 N=4151	FF/VI 100/25 N=4134	UMEC/VI 62.5/25 N=2070	FF/UMEC/VI 100/62.5/25 N=367	FF/VI 100/25 N=332	UMEC/VI 62.5/25 N=157
Baseline						
n	4138	4127	2067	366	332	157
≤450	3870 (94)	3882 (94)	1940 (94)	328 (90)	298 (90)	145 (92)
>450 to ≤480	228 (6)	213 (5)	113 (5)	35 (10)	30 (9)	11 (7)
>480 to ≤500	36 (<1)	24 (<1)	9 (<1)	3 (<1)	2 (<1)	0
>500 to ≤530	4 (<1)	7 (<1)	4 (<1)	0	2 (<1)	0
>530	0	1 (<1)	1 (<1)	0	0	1 (<1)
Maximum Post-baseline						
n	4066	3960	1974	367	332	157
≤450	3539 (87)	3500 (88)	1721 (87)	297 (81)	274 (83)	127 (81)
>450 to ≤480	446 (11)	388 (10)	217 (11)	62 (17)	51 (15)	23 (15)
>480 to ≤500	58 (1)	55 (1)	25 (1)	6 (2)	6 (2)	3 (2)
>500 to ≤530	17 (<1)	16 (<1)	9 (<1)	2 (<1)	1 (<1)	3 (2)
>530	6 (<1)	1 (<1)	2 (<1)	0	0	1 (<1)
Maximum Post-baseline Change						
n	4053	3955	1972	366	332	157
< -60	1 (<1)	1 (<1)	3 (<1)	0	1 (<1)	0
≥-60 to < -30	25 (<1)	38 (<1)	23 (1)	2 (<1)	5 (2)	0
≥-30 to <0	887 (22)	938 (24)	414 (21)	82 (22)	59 (18)	27 (17)
≥0 to <30	2640 (65)	2529 (64)	1281 (65)	230 (63)	228 (69)	109 (69)
≥30 to <60	465 (11)	419 (11)	234 (12)	51 (14)	37 (11)	18 (11)
≥60	35 (<1)	30 (<1)	17 (<1)	1 (<1)	2 (<1)	3 (2)

Source: CTT116855 CSR Table 3.084, Table 3.085, Table 3.086, Table 3.087
Note: n=number of subjects
n (%)

QTc（F）が 530 msec 超又はベースラインからの変化量が 60 msec 超の QTc に関する中止基準に合致した被験者は 7 例であった（FF/UMEC/VI 群 4 例、FF/VI 群 1 例、UMEC/VI 群 2 例）。

16.8.1.5. QTc（F）の解析

ITT 集団：投与後 QTc（F）の解析結果を表 73 に示す。投与 52 週目の QTc（F）の変化量の最小二乗平均値に治療群間で小さな差が認められたが、臨床的に意味があるとはみなされなかった。

投与前心電図集団：投与 4 週目における QTc（F）の変化量の最小二乗平均値は治療群間で同程度であった（FF/UMEC/VI 群 -1.9 msec、FF/VI 群 -3.0 msec、UMEC/VI 群 -0.3 msec）。

表 73 投与後 QTc（F）の解析（ITT）

Week	FF/UMEC/VI 100/62.5/25 N=4151	FF/VI 100/25 N=4134	UMEC/VI 62.5/25 N=2070
Week 4			
n analysable data	3967	3814	1915
n analysable data at time point	3752	3618	1810
LS Mean (SE)	416.7 (0.27)	415.9 (0.27)	417.4 (0.38)
95% CI	(416.1, 417.2)	(415.4, 416.4)	(416.6, 418.1)
LS Mean Change (SE)	1.8 (0.27)	1.0 (0.27)	2.5 (0.38)
95% CI	(1.2, 2.3)	(0.5, 1.5)	(1.7, 3.2)
FF/UMEC/VI vs. Column			
Difference (SE)	-	0.8 (0.38)	-0.7 (0.47)
95% CI	-	(0.0, 1.5)	(-1.6, 0.2)
p-value	-	0.042	0.127
Week 28			
n analysable data	3967	3814	1915
n analysable data at time point	3451	3160	1546
LS Mean (SE)	417.1 (0.29)	415.5 (0.30)	417.4 (0.43)
95% CI	(416.6, 417.7)	(414.9, 416.1)	(416.6, 418.2)
LS Mean Change (SE)	2.2 (0.29)	0.6 (0.30)	2.5 (0.43)
95% CI	(1.7, 2.8)	(0.0, 1.2)	(1.7, 3.4)
FF/UMEC/VI vs. Column			
Difference (SE)	-	1.7 (0.42)	-0.3 (0.52)
95% CI	-	(0.8, 2.5)	(-1.3, 0.8)
p-value	-	<0.001	0.609
Week 52			
n analysable data	3967	3814	1915
n analysable data at time point	3278	2989	1458
LS Mean (SE)	415.6 (0.29)	414.7 (0.31)	415.9 (0.44)
95% CI	(415.0, 416.1)	(414.1, 415.3)	(415.1, 416.8)
LS Mean Change (SE)	0.7 (0.29)	-0.2 (0.31)	1.0 (0.44)
95% CI	(0.1, 1.2)	(-0.8, 0.4)	(0.2, 1.9)
FF/UMEC/VI vs Column			
Difference (SE)	-	0.9 (0.43)	-0.4 (0.53)
95% CI	-	(0.1, 1.7)	(-1.4, 0.7)
p-value	-	0.036	0.475

Source: CTT116855 CSR Table 3.088
Note: Analysis performed using a repeated measures model with covariates of treatment group, smoking status (Screening), geographical region, visit, baseline, and baseline-by-visit and treatment-by-visit interactions.

16.8.2. バイタルサイン

ベースラインのバイタルサイン（収縮期血圧、拡張期血圧及び脈拍数）の平均値は、FF/UMEC/VI 群（それぞれ 130.0 mmHg、77.6 mmHg 及び 76.2 bpm）、FF/VI 群（それぞれ 130.4 mmHg、78.0 mmHg 及び 76.3 bpm）及び UMEC/VI 群（それぞれ 129.7 mmHg、77.5 mmHg 及び 76.2 bpm）で同程度であった。バイタルサインのベースラインからの変化量の平均値は、試験期間を通じてすべての治療群でごく軽微であった。

バイタルサインの解析

投与 52 週目のバイタルサインの解析結果を表 74 に示す。

脈拍数、収縮期血圧及び拡張期血圧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治療群間でみられた差の程度を考慮すると、投与 4、28 週目及び投与 52 週目の変化量は、いずれも臨床的に意味があるとはみなされなかった。

表 74　投与 52 週目のバイタルサインの解析（ITT）

Vital Sign	FF/UMEC/VI 100/62.5/25 N=4151	FF/VI 100/25 N=4134	UMEC/VI 62.5/25 N=2070
Pulse Rate (bpm)			
n analysable data	4034	3915	1953
n analysable data at time point	3393	3090	1503
LS Mean (SE)	75.5 (0.17)	76.2 (0.17)	76.5 (0.25)
95% CI	(75.2, 75.9)	(75.9, 76.5)	(76.0, 76.9)
LS Mean Change (SE)	-0.6 (0.17)	0.0 (0.17)	0.3 (0.25)
95% CI	(-1.0, -0.3)	(-0.3, 0.4)	(-0.2, 0.8)
FF/UMEC/VI vs. Column			
Difference (SE)	-	-0.7 (0.24)	-0.9 (0.30)
95% CI	-	(-1.1, -0.2)	(-1.5, -0.3)
p-value	-	0.006	0.002
Systolic Blood Pressure (mm Hg)			
n analysable data	4032	3912	1953
n analysable data at time point	3392	3091	1503
LS Mean (SE)	129.2 (0.23)	129.1 (0.24)	128.6 (0.34)
95% CI	(128.8, 129.6)	(128.6, 129.6)	(127.9, 129.2)
LS Mean Change (SE)	-0.9 (0.23)	-1.0 (0.24)	-1.5 (0.34)
95% CI	(-1.3, -0.4)	(-1.4, -0.5)	(-2.2, -0.8)
FF/UMEC/VI vs. Column			
Difference (SE)	-	0.1 (0.33)	0.6 (0.41)
95% CI	-	(-0.5, 0.7)	(-0.2, 1.4)
p-value	-	0.746	0.131
Diastolic Blood Pressure (mm Hg)			
n analysable data	4032	3912	1953
n analysable data at time point	3392	3091	1503
LS Mean (SE)	77.0 (0.15)	76.9 (0.15)	77.0 (0.22)
95% CI	(76.7, 77.3)	(76.6, 77.2)	(76.5, 77.4)
LS Mean Change (SE)	-0.8 (0.15)	-0.9 (0.15)	-0.8 (0.22)
95% CI	(-1.0, -0.5)	(-1.2, -0.5)	(-1.2, -0.4)
FF/UMEC/VI vs. Column			
Difference (SE)	-	0.1 (0.21)	0.0 (0.26)
95% CI	-	(-0.3, 0.5)	(-0.5, 0.6)
p-value	-	0.651	0.874

Sources: CTT116855 CSR Table 3.069, Table 3.070, Table 3.071

Note: Analysis performed using a repeated measures model with covariates of treatment group, smoking status (Screening), geographical region, visit, baseline, and baseline-by-visit and treatment-by-visit interactions.
bpm=beats per minute

16.8.3. 口腔咽頭検査

口腔咽頭検査を実施して注目すべき有害事象である局所ステロイド作用に該当する事象の有無を判定したが、有害事象として報告することとした。口腔カンジダ症（すなわち鵞口瘡）の発現割合は、FF/UMEC/VI 群［161 例（4%）］及び FF/VI 群［146 例（4%）］で UMEC/VI 群［41 例（2%）］と比較して高かった。口腔咽頭痛の発現割合は、すべての治療群で同程度であった（各治療群 2%）。

17. ヘルスアウトカムズ

17.1. EQ-5D-5L 質問票

EQ-5D-5L の効用値スコアは 13.4.に記載した方法で重みづけを行い算出した。ベースラインの EQ-5D-5L の効用値スコアはすべての群で同程度であった（表 75）。投与 28 週目及び投与 52 週目におけるベースラインからの平均変化量はわずかであった。ベースラインの VAS スコアもすべての群で同程度であり、健康状態に中等度の影響が及んでいることが明らかになった。投与 28 週目及び投与 52 週目には、ベースラインからの平均変化量に小さいながらも好ましい変化が認められ、この変化はすべての群で同程度であった。

表 75　EQ-5D-5L スコアのベースラインからの変化量（ITT）

EQ-5D-5L Scores	FF/UMEC/VI 100/62.5/25 N=4151	FF/VI 100/25 N=4134	UMEC/VI 62.5/25 N=2070
Utility Score			
Baseline (Pre-dose Day 1)			
n	4077	4048	2035
Mean	0.800	0.796	0.798
SD	0.1747	0.1822	0.1776
Median	0.832	0.829	0.825
Q1, Q3	0.716, 0.942	0.716, 0.939	0.712, 0.942
Min, Max	-0.28, 1.00	-0.28, 1.00	-0.12, 1.00
Week 28			
n	3507	3210	1568
Mean Change from Baseline	0.016	0.013	0.012
SD	0.1531	0.1614	0.1473
Median Change from Baseline	0.000	0.000	0.000
Q1, Q3	-0.050, 0.092	-0.058, 0.099	-0.058, 0.081
Min, Max	-1.09, 0.80	-0.92, 1.12	-0.86, 0.81
Week 52			
n	3277	2987	1454
Mean Change from Baseline	0.012	0.005	0.001
SD	0.1602	0.1760	0.1624
Median Change from Baseline	0.000	0.000	0.000
Q1, Q3	-0.055, 0.088	-0.067, 0.092	-0.066, 0.076
Min, Max	-1.04, 1.05	-0.91, 1.12	-0.98, 0.86

EQ-5D-5L Scores	FF/UMEC/VI 100/62.5/25 N=4151	FF/VI 100/25 N=4134	UMEC/VI 62.5/25 N=2070
VAS Score			
Baseline (Pre-dose Day 1)			
n	4077	4048	2035
Mean	65.4	65.2	65.6
SD	16.91	16.95	16.72
Median	67.0	67.0	68.0
Q1, Q3	51.0, 79.0	51.0, 79.0	52.0, 79.0
Min, Max	0, 100	0, 100	4, 100
Week 28			
n	3507	3210	1568
Mean Change from Baseline	4.6	4.1	4.1
SD	17.03	17.28	16.56
Median Change from Baseline	4.0	3.0	3.5
Q1, Q3	-5.0, 14.0	-6.0, 14.0	-5.0, 13.0
Min, Max	-74, 96	-66, 94	-55, 69
Week 52			
n	3277	2987	1454
Mean Change from Baseline	5.0	4.6	5.0
SD	17.21	17.59	16.91
Median Change from Baseline	4.0	4.0	4.0
Q1, Q3	-5.0, 15.0	-6.0, 15.0	-5.0, 15.0
Min, Max	-64, 72	-60, 90	-56, 66

Source: CTT116855 CSR Table 2.110, Table 2.111
Note: VAS endpoints were 100 "best imaginable health state" and 0 "worst imaginable health state"

17.2. 医療資源の利用状況

投与 1 週目から投与 52 週目までに予定外の受診を必要とした被験者の割合はすべての群で同程度であり（63～64%）、受診理由で最も多かったのは COPD 増悪であった（44～46%）（表 76）。予定外の受診で最も多かったのは一般診療室／開業医の受診であった。

表 76　予定外の医療資源の利用（ITT）

Unscheduled Healthcare Utilisation	FF/UMEC/VI 100/62.5/25 N=4151	FF/VI 100/25 N=4134	UMEC/VI 62.5/25 N=2070
Unscheduled Contact, n (%)			
Yes	2643 (64)	2603 (63)	1316 (64)
No	1508 (36)	1531 (37)	754 (36)
Total Number[1]			
Home visits (day)	430	400	187
Home visits (night)	52	27	14
Office/Practice visits	7191	6866	3495
Urgent care/outpatient visits	2364	2152	1059
Emergency room visits	999	994	501
Total Number of Days[2]			
General ward	8688	7288	3954
Intensive care	1083	818	590
Contact Type[3], n (%)			
COPD exacerbation	1809 (44)	1879 (45)	944 (46)
Worsening of COPD	484 (12)	483 (12)	238 (11)
Other healthcare contact	1558 (38)	1437 (35)	734 (35)

Source: CTT116855 CSR Table 2.112
1. Total number of contacts across all subjects
2. Total number of days across all subjects
3. Subjects can be counted only once within each sub-category, but can be counted in more than one sub-category.

18. 結論

維持療法を受けているにもかかわらず増悪のリスクを有する中等症から最重症の COPD 患者を対象に、52 週間の治療期間中の中等度又は重度の増悪の年間発現率（モデル推定値）を評価したところ、FF/UMEC/VI は FF/VI 及び UMEC/VI に比べて統計学的に有意で臨床的に意義のあるベネフィットを示した。FF/VI 及び UMEC/VI に対する FF/UMEC/VI のこのベネフィットは、重度の COPD 増悪の年間発現率の解析で FF/UMEC/VI と FF/VI の差が統計学的に有意でなかったことを除き、すべての副次評価項目（中等度又は重度の COPD 増悪までの時間、重度の COPD 増悪の年間発現率、FEV_1 トラフ値、SGRQ 総スコア）で有意な改善が示されたことからも裏付けられた。

ベースラインの血中好酸球数（150 /μL 未満及び 150 /μL 以上）にかかわらず、FF/UMEC/VI では FF/VI 及び UMEC/VI と比較して中等度又は重度の COPD 増悪の年間発現率及び発現リスクが有意に低下した。また、FF/UMEC/VI は FF/VI 及び UMEC/VI と比較して CAT スコアの有意な改善、救済薬使用及び夜間覚醒の減少をもたらし、健康関連 QOL をはじめ、COPD 症状に関連する患者報告評価項目のすべてにわたり幅広いベネフィットを示した。

ICS、LAMA 及び LABA の既知のクラスエフェクトや、中等症から最重症の COPD 患者集団を対象としたことを考慮すると、本試験では FF/UMEC/VI に関する安全性の新たな所見や予測外の所見は認められなかった。Duration at risk で調整した有害事象発現率は投与開始から 6 ヵ月以内と 6 ヵ月超でおおむね同程度であり、治療群を通して安全性に対する累積的な悪影響は認められなかった。

本試験の有効性データ及び安全性データを総合すると、この高リスクの COPD 患者集団において、FF/UMEC/VI は好ましいベネフィット・リスク・プロファイルを有すると考えられる。

19. 報告書の日付

[redacted]年[redacted]月

CTT116855 試験症例の叙述

重篤な有害事象の詳細において、本項の叙述と他項における安全性に関する表との間に、軽微な相違が認められる場合がある。その相違は、各々のデータが異なるデータベース（データが固定された治験データベースと流動的な安全性データベース）に由来し、収集された時期が異なる可能性があることに起因する。ただし、すべての重要なデータポイントは一致するように設定される。二つのデータベースに本質的に重要な相違はなく、重篤な有害事象の全体的な臨床上の意義や理解に影響を及ぼさないものと考えられる。

すべての死亡例及び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：116855
治験実施施設番号：[redacted]
被験者番号：[redacted]
無作為化番号：[redacted]
安全性データベース管理番号：[redacted]
投与群：Fluticasone / Umeclidinium / Vilanterol
重篤な有害事象：肺膿瘍、汎血球減少症、敗血症、低ナトリウム血症、遠隔転移を伴う小細胞肺癌、遠隔転移を伴う肝癌

経過：
被験者は7[redacted]歳男性。盲検化試験（試験名：慢性閉塞性肺疾患患者を対象として、ドライパウダー吸入器を用いて毎朝 1 回投与する FF/UMEC/VI の固定用量 3 剤配合剤と FF/VI 及び UMEC/VI の固定用量 2 剤配合剤との有効性、安全性及び忍容性を比較する、第 III 相、52 週、無作為化、二重盲検、3 群並行群間試験）に登録。

慢性閉塞性肺疾患に対し、治験薬（吸入剤）1 吸入を 1 日 1 回、[redacted]年 5 月 21 日から　翌年* 4 月 11 日まで投与した。

既往歴には、しゃっくり、血小板減少、脱力、肺炎、口腔カンジダ症及び抗利尿ホルモン不適合分泌があった。
合併症には、慢性呼吸不全及び喀血があった。

翌年* 4 月 10 日、治験薬の初回投与から 325 日後に、被験者は中等度（グレード 2）の低ナトリウム血症を発現した。重篤性分類規準は、「死に至るもの」及び「治療のための入院又は入院期間の延長が必要であるもの」であった。追加事象は、重度（グレード 3）の遠隔転移を伴う小細胞肺癌（ 翌年* 4 月 10 日発現、重篤性分類規準は、「死に至るもの」、「治療のための入院又は入院期間の延長が必要であるもの」及び GSK 判断の「医学的に重要な状態」）、重度（グレード 3）の遠隔転移を伴う肝癌（ 翌年* 4 月 10 日発現、重篤性分類規準は、「死に至るもの」、「治療のための入院又は入院期間の延長が必要であるもの」及び GSK 判断の「医学的に重要な状態」）、重度（グレード 3）の肺膿瘍（ 翌年* 4 月 25 日発現、重篤性分類規準は、「死に至るもの」、「治療のための入院又は入院期間の延長が必要であるもの」及び GSK 判断の「医学的に重要な状態」）、重度（グレード 3）の汎血球減少症（ 翌年* 4 月 25 日発現、重篤性分類規準は、「死に至るもの」、「治療のための入院又は入院期間の延長が必要であるもの」及び GSK 判断の「医学的に重要な状態」）及び重度（グレード 3）の（ 翌年* 4 月 25 日発現、重篤性分類規準は、「死に至るもの」、「治療のための入院又は入院期間の延長が必要であるもの」及び GSK 判断の「医学的に重要な状態」）。

*新薬承認情報提供時に置き換え

被験者はフィルグラスチム（Neupogen（Filgrastim））、プロトニックス（Protonix）、レボフロキサシン、ピペラシリン、タゾバクタム（Zosyn）、シプロフロキサシン、エルタペネム、エトポシド、カルボプラチン、アロプリノール、バクロフェン、トルバプタン及び硫酸第一鉄で治療された。治験薬は、 翌年* 4 月 11 日に中止された。低ナトリウム血症の転帰は 翌年* 5 月 [redacted] 日に死亡した。追加事象の転帰は、肺膿瘍（ 翌年* 5 月 [redacted] 日に致死的）、汎血球減少症（ 翌年* 5 月 [redacted] 日に致死的）、敗血症（ 翌年* 5 月 [redacted] 日に致死的）、転移性小細胞肺癌（ 翌年* 5 月 [redacted] 日に致死的）、転移性肝癌（ 翌年* 5 月 [redacted] 日に致死的）であった。患者は 翌年* 5 月 [redacted] 日に死亡した。報告された死因は、転移性肝癌、低ナトリウム血症、転移性小細胞肺癌、転移性肝癌、肺膿瘍、汎血球減少症及び敗血症であった。

治験担当医は、低ナトリウム血症、遠隔転移を伴う小細胞肺癌、遠隔転移を伴う肝癌、肺膿瘍、汎血球減少症、敗血症について、治験薬との因果関係を「合理的な可能性なし」と判断。

関連する検査結果：
ER 担当医により 翌年* 4 月 11 日に造影 CT、胸部 CT、腹部・骨盤 CT がオーダーされた。画像の結果、右傍気管リンパ節及び前鼻腔リンパ節の疑いのある縦隔リンパ節腫脹が明らかになった。また、転移性疾患に関連して、肝臓全体に無数の低密度領域が存在する。脳 CT は陰性であった。肝生検により、気管支原性小細胞癌を示唆する未分化癌又は小細胞癌の存在が明らかになった。胸部造影なしの CT スキャンでは、左下葉上区域に新たな非対称性の厚壁空洞性病変を認め、嚢胞を形成し感染している可能性が高い。

診断検査結果（特に明記のない限り、正常値は未記載）：
アラニンアミノトランスフェラーゼの結果は 195u / L（正常低：0.00、正常高：50.00）、アラニンアミノトランスフェラーゼの結果は 195u / L（正常低：0.00、正常高：50.00）、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼの結果は 101 重炭酸塩の結果は 26mmol / L（正常低：23.00、正常高：31.00）、血液クロリドの結果は 89mmol / L（正常低：100.00、正常血中クレアチン値は 0.9mg / dL（正常値：0.60、正常値：1.30）、血中カリウム値は 2.9mmol / L（正常値：3.50、正常値：5.10）、血液ナトリウム値は 124 ヘモグロビン値は 14.4g / dL（正常下：13.20、正常高値：17.50）、血小板数は 150K / MM3（正常低：150.00、正常高値： ：400.00）、トロポニン結果は 0.01ng / mL（正常低：0.00、正常高：0.06）、白血球数は11.7K / MM3（正常低：4.00、正常高：11.00）であった。 翌年* 4 月 25 日、血小板数は 54.0K / MM3（正常低：150.00、正常高：400.00）、プロトロンビン時間は 14.9 秒（正常低：11.50、正常高：14.50）、赤血球数は 2.69 （正常低：4.31、正常高：5.77）、白血球数は 0.6K / MM3（正常低：4.00、正常高：11.00）であった。

翌年* 4 月 14 日付の追加情報：
胸部 CT（ 翌年* 4 月 10 日）：比較的小さいが疑わしい右気管傍リンパ節及び気管傍リンパ節を伴う間隔の巨大な融合性肺門及び縦隔リンパ節腫脹。このことが肺癌によるものであることを示す特異的な所見はないが、中央肺癌はリンパ腫又は胸部外原発がんと同様に考慮

される。以前に報告された肺結節は小さいか変化しないかで、これらの結節が主として炎症性であることを支持している。
造影腹部 CT（ 翌年* 4 月 10 日）：転移性疾患に関連する肝臓全体にわたる低密度の小さな領域。
造影脳 CT（ 翌年* 4 月 11 日）：頭蓋内転移の CT 所見を認めず、急性頭蓋内異常を認めない。陳旧性ラクナ梗塞は半卵円椎を残した。
呼吸器科へのコンサルテーション（ 翌年* 4 月 11 日）：患者は 7[redacted] 歳で、在宅酸素で慢性呼吸不全を伴う重症肺気腫の既往歴があり、2 年前に禁煙し、過去 5 日間のしゃっくりで当院を受診した。彼は、しゃっくり以外の息切れの増悪を報告しなかった。発熱や悪寒、著明な体重減少はない。彼は過去 2 年間、肺の小結節（6mm 未満）のため、肺クリニックで Dr[削除]に続いている。これらは変化しておらず、炎症性であると考えられている。今のところ、しゃっくりを除いて、彼は系の見直しで他のどんな陽性も否定しているが、減量よりも体重増加は例外である。既往歴には、慢性閉塞性肺疾患による慢性呼吸不全、慢性家庭 02、慢性肺結節、高血圧、慢性閉塞性肺疾患に続発する肺高血圧症があった。患者は 100 箱年分の喫煙歴があり、2 年前に禁煙した。飲酒はない。肺気腫はあるが肺癌の既往歴がない患者の父親。バイタルサイン：室内空気の温度は 36.4、心拍数 70、血圧 140/90、呼吸数 18、飽和度 90%である。一般：栄養は良好であった。彼はしゃっくりで少し苦しみ続けていた。心血管：規則的な心拍数、心雑音なし。呼吸器：両側性の呼吸音の著しい減弱と呼気相の延長。腹部：腸雑音正常、軟らかい。皮膚：発疹なし。神経学的：肉眼的に非限局性。白血球数 11.7、ヘモグロビン 1.4、血小板 150。ナトリウム 124、カリウム 2.9、 塩化物 89、ビカーブ 26、BUN22、クレアチニン 0.9。ALT は 195、AST101 であった。乳酸 2.3. トロポニンは負×2 である。血清浸透圧 271。グルコース 147。肝炎パネルは陰性であった。腹部及び骨盤の造影 CT では、肝全体に転移性疾患に関連する多数の小さな低密度領域が示される。

評価：原因不明のしゃっくりで、この時点で肝臓、脳又は肺の疾患が原因と思われる。肝病変を伴う縦隔リンパ節腫脹。この時点で、原発性肺疾患がこの悪性腫瘍を引き起こしているのではないかと私は考えている。この悪性腫瘍は、彼の癌の小細胞など、私のリストのトップに位置している。この領域に無数の転移病変があることを考慮して、CT 生検の肝臓を強く推奨する。
私はまた、彼のしゃっくりを起こしているかもしれない彼の脳の病期診断と原因の評価のために、脳 MRI を勧めている。

患者は、4〜1/2 日間はしゃっくりを続けていると言った。吐き気や嘔吐はないが、「悪い」ものがのどや口の中に浮かび上がる。彼は発熱や悪寒を否定している。

慢性閉塞性肺疾患による慢性咳嗽がある。下痢はない。彼は最近 2 日間、実際にいくらか便秘を起こした。

*新薬承認情報提供時に置き換え

注目すべきことに、患者は肺結節の既往歴があり、6mm 以下の多発性小結節を示すスクリーニング肺 CT を受けた投与開始の2年前*までさかのぼる。胸部から複数回の追跡 CT スキャンを受け、呼吸器科で経過観察している。禁煙以来、体重増加傾向にあるとのこと。リシノプリルに対するアレルギーがあり、咳嗽が出現した。

肺生検 翌年* 4 月 12 日：未分化癌（小細胞癌）コメント：TTF-1 陽性及び多発性肺結節を伴う喫煙歴は、気管支原性小細胞癌を支持する。この症例もまた解釈に同意する Dr.によって検討された。

翌年* 6 月 15 日及び 翌年* 6 月 30 日に死亡 EOSI によって受領した追加情報：
患者は 翌年* 5 月 [redacted] 日に死亡した。死亡は自宅で発生した。被験者は末期状態又は末期前状態であった。被験者には、死因の可能性を示唆する新たな臨床徴候又は症状が認められなかった。この死亡は心臓血管手術又は処置に起因するものではなかった。死亡の原因は、心臓血管以外の手術又は処置によるものではなかった。主な死因は肺癌であった。二次的な死因はなかった。病歴による死亡のリスクがあった。死亡に寄与した可能性のある死亡前 4 週間以内に、新たな投薬又は長期投薬の用量の変更はなかった。

追加情報
死亡診断書及び剖検報告書は入手しない。

治験担当医から報告されたその他の情報：
患者は 翌年* 4 月 10 日に、過去 4〜5 日間、しゃっくりを訴えて ER に来院した。ER 医師が脳 CT、胸部 CT、腹部・骨盤 CT を造影剤でオーダーした。画像の結果、右傍気管リンパ節及び前鼻腔リンパ節の疑いのある縦隔リンパ節腫脹が明らかになった。また、転移性疾患に関連して、肝臓全体に無数の低密度領域が存在する。脳 CT は陰性であった。肝生検により、気管支原性小細胞癌を示唆する未分化癌又は小細胞癌の存在が明らかになった。関連する既往歴：100pk/年の喫煙歴。2 年前に禁煙。患者は 翌年* 4 月 21 日に転移性小細胞肺癌の診断で退院した。患者は入院中に 3 回の化学療法を受けた。翌年* 4 月 25 日に、患者は発熱と悪寒を感じ、病院に戻った。患者は低血圧であることが判明し、ER に入院した（他の重篤な有害事象の報告を参照）。 翌年* 4 月 29 日に退院し、ホスピスケアに入院した。彼は 翌年* 2 月 [redacted] 日に死亡した。

翌々年* 9 月に試験終了時の盲検解除を行った。

治験依頼者の見解：
治験担当医による因果関係の評価に同意する。末期疾患及び抗利尿ホルモン不適合分泌症候群の病歴を有する患者において、治験薬投与開始から 325 日後に発現したため、致死的な敗血症、転移性肺癌、肝癌及び低ナトリウム血症が FF/UMEC/VI に起因するとは考えにくい。

*新薬承認情報提供時に置き換え

治験実施計画書番号：116855
治験実施施設番号：[redacted]
被験者番号：[redacted]
無作為化番号：[redacted]
安全性データベース管理番号：[redacted]
投与群：Fluticasone / Vilanterol
重篤な有害事象：死亡

経過：
被験者は7[redacted]歳女性。盲検化試験（試験名：慢性閉塞性肺疾患患者を対象として、ドライパウダー吸入器を用いて毎朝1回投与するFF/UMEC/VIの固定用量3剤配合剤とFF/VI及びUMEC/VIの固定用量2剤配合剤との有効性、安全性及び忍容性を比較する、第III相、52週、無作為化、二重盲検、3群並行群間試験）に登録。

慢性閉塞性肺疾患に対し、治験薬（吸入剤）1吸入を1日1回、[redacted]年6月23日から　翌年* 6月27日まで投与した。

翌年* 6月[redacted]日、治験薬の初回投与から[redacted]日後、直近投与から[redacted]日後に、重度（グレード3）の原因不明の死亡が発現。重篤性分類規準は、「死に至るもの」及びGSK判断の「医学的に重要な状態」。原因不明の死亡の転帰は死亡。患者は翌年* 6月[redacted]日に死亡した。報告された死因は死亡であった。剖検は行われなかった。

治験担当医は、死亡について、治験薬との因果関係を「合理的な可能性なし」と判断。

治験担当医から報告されたその他の情報：
被験者が睡眠中に安らかに死亡した事実から心不整脈が疑われた。被験者は娘により自宅で死亡していることが発見され、EMSが要請され、「自然経過で安楽死した」と述べた。家族の希望により、剖検やそれ以上のデータは収集されなかった。
最短6週間であるため、死亡証明書は入手されない。また、死亡証明書を請求することはできず、死亡時に家族のみが入手できる。中止（翌年*6月27日-90日に中止）。
上記の説明に続いて、SAE用語を死亡に変更する。原因は不明である。
翌年* 9月に試験終了時の盲検解除を行った。

治験依頼者の見解：
治験担当医による因果関係の評価に同意する。治験薬投与開始から[redacted]後に死亡しており、FF/VIに起因するとは考えにくい。娘は「患者は自然経過で睡眠中に安らかに亡くなった」と言った。

治験実施計画書番号：116855

*新薬承認情報提供時に置き換え

治験実施施設番号：[redacted]
被験者番号：[redacted]
無作為化番号：[redacted]
安全性データベース管理番号：[redacted]
投与群：Umeclidinium / Vilanterol
重篤な有害事象：呼吸停止、慢性閉塞性肺疾患

経過：
被験者は 7[redacted] 歳男性。盲検化試験（試験名：慢性閉塞性肺疾患患者を対象として、ドライパウダー吸入器を用いて毎朝 1 回投与する FF/UMEC/VI の固定用量 3 剤配合剤と FF/VI 及び UMEC/VI の固定用量 2 剤配合剤との有効性、安全性及び忍容性を比較する、第 III 相、52 週、無作為化、二重盲検、3 群並行群間試験）に登録。

慢性閉塞性肺疾患に対し、治験薬（吸入剤）1 吸入を 1 日 1 回、[redacted] 年 4 月 20 日から　翌年* 2 月 [redacted] 日まで投与した。

翌年* 2 月 [redacted] 日に、治験薬の初回投与から [redacted] 日後に、重度（グレード 3）の呼吸停止を発現した。重篤性分類規準は、「死に至るもの」、「治療のための入院又は入院期間の延長が必要であるもの」及び GSK 判断の「医学的に重要な状態」。追加事象は、重度（グレード 3）の慢性閉塞性気道疾患増悪（翌年* 2 月 [redacted] 日発現、「死に至るもの」及び「治療のための入院又は入院期間の延長が必要であるもの」）。
患者は、アミオダロン、重炭酸ナトリウム、硫酸マグネシウム、エピネフリン、メチルプレドニゾロンコハク酸エステルナトリウム（ソルメドロール）、サルブタモール（アルブテロール）、及び臭化イプラトロピウム（アトロベント）で治療された。治験薬は、　翌年* 2 月 [redacted] 日に中止された。呼吸停止の転帰は致死的であった。追加事象の転帰は、慢性閉塞性気道疾患増悪（致死的）であった。患者は 翌年* 2 月 [redacted] 日に死亡した。報告された死因は呼吸停止であり、慢性閉塞性気道疾患増悪であった。剖検は行われなかった。

治験担当医は、呼吸停止及び慢性閉塞性気道疾患増悪について、治験薬との因果関係を「合理的な可能性なし」と判断。呼吸停止の他の考えられる要因は治験対象疾患。

関連する検査結果：
CXR オーダーしたが重症、緊急のため中止
薬剤・処置の優先順位

死亡 EOSI によって 翌年* 6 月 30 日に受領した追加情報：
被験者は 翌年* 2 月 [redacted] 日に死亡した。死亡証明書に記載された直接の死因は呼吸停止であった。直接の原因となった病態は慢性閉塞性肺疾患であった。死亡の根底にある原因は慢性閉塞性肺疾患であった。剖検は行わなかった。死亡が目撃された。死亡に先立つ徴候及び症状は、努力性呼吸、無反応、pOx 70s が 40s に低下、エピネフェリンの投与量及び CPR であ

った。蘇生を試みた。院内死亡。被験者は末期状態又は末期前状態であった。死亡は突然であり、通常の活動中に発生した。被験者には、死因の可能性を示唆する新たな臨床徴候又は症状が認められなかった。この死亡は心臓血管手術又は処置に起因するものではなかった。死亡の原因は、心臓血管以外の手術又は処置によるものではなかった。主な死因は心不整脈であった。二次的な死因はなかった。病歴による死亡のリスクがあった。死亡に寄与した可能性のある死亡前 4 週間以内に、新たな投薬又は長期投薬の用量の変更はなかった。

治験担当医から報告されたその他の情報：
9:46 に重度の呼吸窮迫とあえぎ呼吸が認められるため救急部門へ入室。POx は 70 台で患者は嗜眠、喘鳴を伴う努力性の浅い呼吸を低下。蘇生停止後、30 分以上 CPR を行う。挿管直後及び機械的通気中に、座位低下により代償不全が起こり、心拍数が低下した。換気が困難になり、胸部から遊離空気を入れた両側針胸腔切開術が施行された。エピネフェリン及びナトリウムビカルブ×2 の複数ラウンド。10:50 に死亡が宣告された。剖検は実施しなかった。病院で死亡が発生し、ホスピタルリストが署名したイベント中に PI が存在しなかったため、施設で死亡証明書が入手できなかった。最新の施設への連絡は、翌年* 2 月 08 日であった。

治験依頼者の見解：
治験担当医による因果関係の評価に同意する。慢性閉塞性肺疾患の病歴のある患者において、治験薬投与開始から [redacted] 日後に致死的な呼吸停止及び慢性閉塞性肺疾患増悪が起こったため、UMEC/VI に起因するとは考えにくい。

治験実施計画書番号：116855
治験実施施設番号：[redacted]
被験者番号：[redacted]
無作為化番号：[redacted]
安全性データベース管理番号：[redacted]
投与群：Fluticasone / Vilanterol
重篤な有害事象：肺炎、敗血症、腎尿細管壊死、急性腎障害、大腸穿孔、慢性閉塞性肺疾患

経過：
被験者は 6[redacted] 歳女性。盲検化試験（試験名：慢性閉塞性肺疾患患者を対象として、ドライパウダー吸入器を用いて毎朝 1 回投与する FF/UMEC/VI の固定用量 3 剤配合剤と FF/VI 及び UMEC/VI の固定用量 2 剤配合剤との有効性、安全性及び忍容性を比較する、第 III 相、52 週、無作為化、二重盲検、3 群並行群間試験）に登録。

慢性閉塞性肺疾患に対し、治験薬（吸入剤）1 吸入を 1 日 1 回、[redacted] 年 11 月 13 日から翌年* 4 月 20 日まで投与した。

併用薬はピペラシリン、タゾバクタム（ゾシン）であった。

*新薬承認情報提供時に置き換え

翌年* 4 月 18 日、治験薬の初回投与から 156 日後、重度（グレード 3）の慢性閉塞性気道疾患増悪が発現。重篤性分類規準は、「死に至るもの」及び「治療のための入院又は入院期間の延長が必要であるもの」。追加事象は、重度（グレード 3）の肺炎（ 翌年* 4 月 21 日発現、重篤性分類規準：「死に至るもの」、「治療のための入院又は入院期間の延長が必要であるもの」及び GSK 判断の「医学的に重要な状態」）、重度（グレード 3）の急性尿細管壊死（ 翌年* 4 月 24 日発現、重篤性分類規準：「死に至るもの」、「治療のための入院又は入院期間の延長が必要であるもの」及び GSK 判断の「医学的に重要な状態」）、重度（グレード 3）の急性腎不全（ 翌年* 4 月 24 日発現、重篤性分類規準：「死に至るもの」、「治療のための入院又は入院期間の延長が必要であるもの」及び GSK 判断の「医学的に重要な状態」）、重度（グレード 3）の敗血症（ 翌年* 5 月 1 日発現、「死に至るもの」、「治療のための入院又は入院期間の延長が必要であるもの」及び GSK 判断の「医学的に重要な状態」）、重度（グレード 3）の結腸穿孔（ 翌年* 5 月 2 日発現、「死に至るもの」、「治療のための入院又は入院期間の延長が必要であるもの」及び GSK 判断の「医学的に重要な状態」）。
被験者はスルファメトキサゾール+トリメトプリム（Bactrim Ds）、臭化イプラトロピウム、硫酸サルブタモール（Duoneb）、コハク酸メチルプレドニゾロンナトリウム（Solu‐Medrol）及びサルブタモール（Albuterol）で治療された。治験薬は、 翌年* 4 月 20 日に中止された。慢性閉塞性気道疾患増悪の転帰は致死的であった。追加事象の転帰は、肺炎（致死的）、敗血症（致死的）、急性尿細管壊死（致死的）、急性腎不全（致死的）、結腸穿孔（致死的）であった。患者は 翌年* 6 月 [redacted] 日に死亡した。報告された死因は、慢性閉塞性気道疾患増悪、肺炎、敗血症、急性尿細管壊死、急性腎不全、結腸穿孔、急性尿細管壊死及び急性腎不全であった。剖検は行われなかった。

治験担当医は、慢性閉塞性気道疾患増悪、肺炎、急性尿細管壊死、急性腎障害、敗血症、大腸穿孔について、治験薬との因果関係を「合理的な可能性あり」と判断。急性腎不全の他の考えられる要因は治験参加に関連する活動。

関連する検査結果：
診療記録毎：肺出血の r/o のため、 翌年* 4 月 21 日に胸部 CT を実施した。顕著な両側性間質性肺疾患が認められた。翌年* 5 月 2 日に試験開腹を行い、S 状結腸に穿孔を認め、その後に切除し、人工肛門を造設した。開腹時に便性腹膜炎を認めた。抗生物質を投与した。
5/13/翌年* 腹腔内血腫除去を伴う再開腹術を施行した。

診断検査結果（特に明記のない限り、正常値は未記載）：
翌年* 4 月 21 日に、血液重炭酸塩測定結果は 24、ヘマトクリット測定結果は 37.5、ヘモグロビン測定結果は 12.7、PCO2 測定結果は 67、PO2 測定結果は 306、血小板数測定結果は 252000、トロポニン測定結果は 0.07、白血球数測定結果は 17.5、体液 pH 測定結果は 7.24 であった。

*新薬承認情報提供時に置き換え

死亡 EOSI によって 翌々年* 3 月 28 日に受領した追加情報：
患者は 翌年* 6 月 [redacted] 日に死亡した。死亡証明書に記載された直接の死因は急性腎不全であった。直接の原因となった病態は急性尿細管壊死、敗血症性ショック、結腸穿孔であった。死因は慢性閉塞性肺疾患、境界型糖尿病であった。剖検は行わなかった。死亡が目撃された。死亡に先立つ徴候及び症状は入院中であった。蘇生は試みられなかった。患者は蘇生処置（DNR）指示を受けなかった。院内死亡。被験者は末期状態又は末期前状態ではなかった。死亡は突然ではなかった。被験者には、死因の可能性を示唆する新たな臨床徴候又は症状が認められなかった。この死亡は心臓血管手術又は処置に起因するものではなかった。死亡の原因は、心臓血管以外の手術又は処置によるものではなかった。死亡の主な原因は、急性腎不全の他の非心血管系診断であった。
その結果、敗血症、その他の非心血管系診断のエビデンスが示された。病歴による死亡のリスクはなかった。死亡に寄与した可能性のある死亡前 4 週間以内に、新たな投薬又は長期投薬の用量の変更はなかった。

肺炎 EOSI によって　投与開始の3年後* 4 月 6 日に受領した追加情報：
肺炎の症状は、咳嗽レベルの上昇、呼吸困難の悪化などであった。喀痰膿は増加しなかった。温度は 37℃であった。呼吸数は 22 呼吸/分であった。心拍数は 130 拍/分であった。血圧 138/88mmHg。低酸素血症あり。事象発現時には白血球数が高値であった。BUN は>19mg/dl（7mmol/L）であった。被験者が混乱したというエビデンスはなかった。培養/スワブを採取した。細菌培養のためのサンプル源は血液であった。肺炎培養から Pseudomonas aeruginosa を同定した。

治験担当医から報告されたその他の情報：
被験者の娘は最新の入院と母親の挿管の報告を求めた。娘は 20 人中 4 人で母親と話し合い、その時点では何の症状/問題も報告しなかった。息苦しさのため、4 月 21 日に患者の夫が 911 番に連絡した。娘によれば救急車内での酸素飽和度は 91 であったが、来院時に呼吸窮迫が強くなった。CPAP は軽快せず、鎮静して挿管した。夫は医療スタッフに緑膿菌に感染していると報告し、娘は呼吸器感染症の可能性があるため、彼女を一般的な抗生物質で治療していると報告している。他の症状は報告されず、発熱もなかった。娘は現在、栄養チューブの開始を計画していると言う。 翌年* 4 月 27 日に被験者の娘に話し、被験者は依然として Ventilator 管理であった。数件の呼吸試験が実施されており、最長時間は 1 時間 16 分であった。その他の情報は示されていない。
被験者の娘は　翌年* 5 月 14 日に話し、被験者は鎮静に反応しない。頭部 CT 撮影指示。被験者は現在、軌道に乗り、リハビリ病院に移動する可能性が最も高い（日付不明）。 翌年* 5 月 29 日に被験者について被験者の娘と CJ が話し合うと、脳の活動性は最小限であり、反応しない。家族は治療を取り除くことを決定した。 翌年*　6 月 [redacted] 日に被験者の娘から被験者が死亡したことを報告された。死亡証明書、方法：自然及び基礎的原因：急性腎不全、

急性尿細管壊死、敗血症性ショック、結腸穿孔。重要条件：慢性閉塞性肺疾患と境界型糖尿病。剖検は行われなかった。被験者との最終接触は 翌年* 3 月 10 日の来院 4 であった。
投与開始の3年後* 9 月に試験終了時の盲検解除を行った。

治験依頼者の見解：
治験担当医による因果関係の評価に同意する。結腸穿孔、敗血症による急性腎不全及び慢性閉塞性肺疾患増悪は、治験薬投与開始 156 日後に発現した。慢性閉塞性肺疾患の病歴があり、直近数カ月間に結腸切除があったため、FF/VI に起因するとは考えにくい。

治験実施計画書番号：116855
治験実施施設番号：[redacted]
被験者番号：[redacted]
無作為化番号：[redacted]
安全性データベース管理番号：[redacted]
投与群：Fluticasone / Umeclidinium / Vilanterol
重篤な有害事象：心肺停止

経過：
被験者は 6[redacted] 歳男性。盲検化試験（試験名：慢性閉塞性肺疾患患者を対象として、ドライパウダー吸入器を用いて毎朝 1 回投与する FF/UMEC/VI の固定用量 3 剤配合剤と FF/VI 及び UMEC/VI の固定用量 2 剤配合剤との有効性、安全性及び忍容性を比較する、第 III 相、52 週、無作為化、二重盲検、3 群並行群間試験）に登録。

慢性閉塞性肺疾患に対し、治験薬（吸入剤）1 吸入を 1 日 1 回、[redacted] 年 12 月 22 日から 翌年* 4 月 14 日まで投与した。

合併症は慢性閉塞性肺疾患。

翌年* 4 月 [redacted] 日、治験薬の初回投与から [redacted] 日後、直近投与から [redacted] 日後に、重度（グレード 3）の心肺停止を発現した。重篤性分類規準は、「死に至るもの」、「治療のための入院又は入院期間の延長が必要であるもの」及び GSK 判断の「医学的に重要な状態」。
サルブタモール（ベントリン）を投与した。心肺停止の転帰は致死的であった。患者は 翌年* 4 月 [redacted] 日に死亡した。報告された死因は心肺停止であった。剖検は行われなかった。

治験担当医は、心肺停止について、治験薬との因果関係を「合理的な可能性なし」と判断。

関連する検査結果：
この事象に関連した既知の診断因子はない。死因は不明である。被験者は突然の呼吸停止に続いて心停止に陥った。CPR を 1 時間以上行った。

*新薬承認情報提供時に置き換え

意識が回復しなかった。

翌年* 5 月 11 日に死亡 EOSI によって受領した追加情報：
患者は 翌年* 4 月 [redacted] 日に死亡した。死亡診断書に記載された直接の死因は心停止であった。直接の原因となった病態は心肺停止であった。死因は突然の心肺停止であった。剖検は行わなかった。死亡が目撃された。死亡に先立つ徴候・症状は EMS による呼吸停止・心停止で ER へ突出した。家族のメンバーは、他の症状は知られていないが、2～3 日前に息切れを訴えていたと想起した。蘇生を試みた。院内死亡。被験者は末期状態又は前末期状態ではなかった。死亡は突然であり、通常の活動中に発生した。被験者には、死因の可能性を示唆する新たな臨床徴候又は症状が認められなかった。この死亡は心臓血管手術又は処置に起因するものではなかった。死亡の原因は、心臓血管以外の手術又は処置によるものではなかった。死亡の主因は心血管系以外の診断であり、医療報告に記載されている明確な死因は不明である。呼吸停止、心停止。CPR は 1 時間施行し、意識は回復しなかった。二次的な死因はなかった。病歴による死亡のリスクがあった。死亡に寄与した可能性のある死亡前 4 週間以内に、新たな投薬又は長期投薬の用量の変更はなかった。

治験担当医から報告されたその他の情報：
脈拍と心停止を伴う呼吸停止を呈した救急外来に搬送した。挿管を試みたがうまくいかず、その後完全な心停止に陥り、CPR が開始された。家族メンバーによれば、被験者は到着前に息切れを訴えていたが、原因不明のものはなかった。被験者はショック可能な調律を記録したことがなく、10 時 57 分に死亡が宣告された。家族は死因不明の剖検をしておらず、死因の確認のために死亡証明書を入手できなかった。
翌々年* 9 月に試験終了時の盲検解除を行った。

治験依頼者の見解：
治験担当医による因果関係の評価に同意する。慢性閉塞性肺疾患の病歴のある患者では、治験薬投与開始から [redacted] 日後及び直近投与から [redacted] 日後に心肺停止が起こったため、FF/UMEC/VI に起因するとは考えにくい。

治験実施計画書番号：116855
治験実施施設番号：[redacted]
被験者番号：[redacted]
無作為化番号：[redacted]
安全性データベース管理番号：[redacted]
投与群：Fluticasone / Umeclidinium / Vilanterol
重篤な有害事象：大動脈瘤破裂

経過：

*新薬承認情報提供時に置き換え

被験者は6[redacted]歳男性。盲検化試験（試験名：慢性閉塞性肺疾患患者を対象として、ドライパウダー吸入器を用いて毎朝1回投与するFF/UMEC/VIの固定用量3剤配合剤とFF/VI及びUMEC/VIの固定用量2剤配合剤との有効性、安全性及び忍容性を比較する、第III相、52週、無作為化、二重盲検、3群並行群間試験）に登録。

慢性閉塞性肺疾患に対し、治験薬（吸入剤）1吸入を1日1回、[redacted]年10月15日から翌年* 4月10日まで投与した。

合併症は、冠動脈疾患、冠動脈バイパス移植、高血圧、アテローム性心血管疾患及び慢性閉塞性肺疾患。

翌年*4月10日、治験薬の初回投与から177日後に、重度（グレード3）の大動脈瘤破裂を発現した。重篤性分類規準は、「死に至るもの」、「治療のための入院又は入院期間の延長が必要であるもの」及びGSK判断の「医学的に重要な状態」。
治験薬を　翌年* 4月10日に中止した（投与中止は陰性）。大動脈瘤破裂の転帰は翌年* 4月[redacted]日に致死的であった。患者は翌年* 4月[redacted]日に死亡した。報告された死因は大動脈瘤破裂であった。剖検は行われなかった。

治験担当医は、大動脈瘤破裂について、治験薬との因果関係を「合理的な可能性あり」と判断。

関連する検査結果：
腹部CTでは11～12cmの腹部大動脈瘤を認め、R断裂と大きなRP血腫を認めた。

治験担当医から報告されたその他の情報：
息切れで救急外来を受診。ERで評価され、被験者は破裂/漏出性腹部大動脈瘤を有することが判明した。被験者はエンドステント修復を伴うAAA修復を受けたが、依然として重篤な状態である。ICUにおける生命維持。死因：破裂性腹部大動脈瘤。剖検は行わなかった。ただし、死亡証明書は入手できず、主治医からの経過記録に死因を記載する。
6[redacted]歳男性が腹部大動脈瘤破裂により翌年* 10月4日に入院した。患者は緊急に系ステント留置術を受け、機械的換気を続けた後、多臓器不全となり、その後ICUに滞在した。翌年* 4月20日、SLEDが完全に換気補助を受けており、声に反応しなかった。被験者の家族は支持療法の中止を希望した。抜管、モルヒネ点滴、翌年* 4月[redacted]日安楽死。

翌年*6月29日、投与開始の3年後* 2月14日、投与開始の3年後* 2月15日、投与開始の3年後* 2月21日にCV EOSI（血行再建）によって受領した追加情報：
冠動脈血行再建は行わなかった。末梢血行再建術を施行した。

翌年* 5月20日に追加情報を入手：

[redacted]翌年* 4月日に死亡した。死亡診断書に記載された直接の死因は腹部大動脈瘤破裂であった。直接の原因となった病態は関節硬化症心血管疾患であった。基礎死因は冠動脈疾患であった。剖検は行わなかった。死亡が目撃された。死亡に先立つ徴候及び症状は多臓器不全であった。蘇生は試みられなかった。患者は蘇生処置（DNR）指示を受けなかった。院内死亡。被験者は末期状態又は末期前状態であった。死亡は突然ではなかった。被験者には、死因の可能性を示唆する新たな臨床徴候又は症状が認められなかった。この死亡は心臓血管手術又は処置に起因するものではなかった。死亡の原因は、心臓血管以外の手術又は処置によるものではなかった。

治験依頼者の見解：
治験担当医による因果関係の評価に同意する。本症例は、大動脈瘤破裂（緊急の血管ステント挿入を必要とする）が致死的な多臓器不全を伴って治験薬投与開始から 177 日後に発現したため、FF/UMEC/VI と関連があるとは考えにくい。動脈硬化性心血管疾患、高血圧及び慢性閉塞性肺疾患の病歴あり。

治験実施計画書番号：116855
治験実施施設番号：[redacted]
被験者番号：[redacted]
無作為化番号：[redacted]
安全性データベース管理番号：[redacted]
投与群：Fluticasone / Vilanterol
重篤な有害事象：慢性閉塞性肺疾患、呼吸不全、筋力低下、敗血症、肺塞栓症、肺炎

経過：
被験者は8[redacted]歳男性。盲検化試験（試験名：慢性閉塞性肺疾患患者を対象として、ドライパウダー吸入器を用いて毎朝 1 回投与する FF/UMEC/VI の固定用量 3 剤配合剤と FF/VI 及び UMEC/VI の固定用量 2 剤配合剤との有効性、安全性及び忍容性を比較する、第 III 相、52 週、無作為化、二重盲検、3 群並行群間試験）に登録。

慢性閉塞性肺疾患に対し、治験薬（吸入剤）1 吸入を 1 日 1 回、[redacted]年 5 月 11 日から　同年* 10 月 7 日まで投与した。

既往歴には肺塞栓症及び深部静脈血栓症があった。合併症には高コレステロール血症、慢性閉塞性肺疾患があった。

同年* 9 月 21 日に、治験薬の初回投与から 133 日後に、重度（グレード 3）の慢性閉塞性気道疾患増悪を発現。重篤性分類規準は、「死に至るもの」、「治療のための入院又は入院期間の延長が必要であるもの」。追加事象は、重度（グレード 3）の肺炎（ 同年* 10 月 5 日発現、重篤性分類規準：「治療のための入院又は入院期間の延長が必要であるもの」及び

GSK 判断の「医学的に重要な状態」）、重度（グレード 3）の敗血症（ 同年* 10 月 7 日発現、重篤性分類規準：「治療のための入院又は入院期間の延長が必要であるもの」及び GSK 判断の「医学的に重要な状態」）、重度（グレード 3）の肺塞栓症（ 同年* 10 月 8 日発現、重篤性分類規準：「治療のための入院又は入院期間の延長が必要であるもの」及び GSK 判断の「医学的に重要な状態」）、重度（グレード 3）の呼吸不全（ 同年* 10 月 10 日、重篤性分類規準：「死に至るもの」、「治療のための入院又は入院期間の延長が必要であるもの」及び GSK 判断の「医学的に重要な状態」）、重度（グレード 3）の上肢脱力（同年* 10 月 25 日発現、「治療のための入院又は入院期間の延長が必要であるもの」）。アセチルシステイン（アセチルシステイン 20%溶液）、酸素、アジスロマイシン、臭化水素酸デキストロメトルファン、グアイフェネシン（グアイフェネシン Dm）、臭化チオトロピウム（スピリーバ）、ブデソニド、ホルモテロールフマル酸塩（シムビコート）、臭化イプラトロピウム、サルブタモール硫酸塩（デュオネブ）、リバロキサバン、ヘパリン、メトロニダゾール（フラギル）、バンコマイシン、セフェピム、アミカシン、セフトリアキソン、レボフロキサシン、塩化ナトリウム（ノルメドロンナトリウム）で治療した。
治験薬を 同年* 10 月 7 日に中止した。慢性閉塞性気道疾患増悪の転帰は致死的であった。追加的事象の転帰は、呼吸不全（致死的）、上肢の脱力（未回復）、敗血症（未回復）、肺塞栓症（未回復）、肺炎（未回復）であった。患者は 同年* 10 月 [redacted] 日に死亡した。報告された死因は呼吸不全及び慢性閉塞性気道疾患増悪であった。剖検は行われなかった。

治験担当医は、慢性閉塞性気道疾患増悪、肺炎、敗血症、肺塞栓症、呼吸不全、上肢脱力について、治験薬との因果関係を「合理的な可能性あり」と判断。

関連する検査結果：
ER vitals：T 98.9F、 P 101、 RR 21、 BP 150/80、 SaO2 88% on 2L/min.
同年* 10 月 8 日の CT 血管造影は、左上葉区域枝を含む急性肺塞栓を示した。
CT スキャン、頭部、造影剤なしの 同年* 10 月 25 日では、急性頭蓋内異常の証拠は示されなかった。乳酸 3.2mEq/L を 同年* 10 月 7 日に投与。

診断検査結果（特に明記のない限り、正常値は未記載）：
同年* 10 月 7 日の白血球数は 16.77×10e3/mm3（正常低値：4.00、正常高値：11.00）であった。 同年* 10 月 10 日の PCO2 測定値は 27.1mmHg（正常低値：35.00、正常高値：45.00）、PO2 測定値は 47.7mmHg（正常低値：80.00、正常高値：90.00）、体液 pH 測定値は 7.45NA（正常低値：7.38、正常高値：7.44）であった。

同年* 10 月 27 日に肺炎 EOSI によって受領した追加情報：
肺炎の症状は、咳嗽レベルの増加、喀痰膿性の増加、呼吸困難の悪化などであった。胸部聴診では、断続性ラ音/ラ音及び/又は気管支又は気管支肺胞呼吸音の証拠が示された。温度は 37.2C であった。呼吸数は 21 呼吸/分であった。心拍数は 101 拍/分であった。血圧 150/80mmHg。胸水はなかった。

*新薬承認情報提供時に置き換え

低酸素血症あり。事象発現時には白血球数が高値であった。BUN は 19mg/dl（7mmol/L）以下であった。被験者が混乱したというエビデンスはなかった。肺炎が発現した時、被験者は医療現場（入院）にはいなかった。培養/スワブを採取した。細菌培養のためのサンプル源は血液であった。肺炎培養から増殖は認められなかった。細菌培養のためのサンプル源は呼吸器分泌物であった。肺炎培養から非病原性増殖（正常細菌叢）を同定した。

翌年* 4 月 13 日に深部静脈血栓症/肺塞栓症 CV EOSI によって受領した追加情報：
患者は重度の息切れ、頻脈を呈した。危険因子は以下のとおりである。DVT 又は PE の既往歴。診断検査：インピーダンスプレチスモグラフィーは実施されなかった。下肢圧迫超音波検査は行わなかった。静脈造影は行わなかった。磁気共鳴画像（MRI）スキャンは実施されなかった。 同年* 10 月 08 日にコンピュータ断層撮影（CT）スキャンを実施した。PE のエビデンスがあった血管造影は行わなかった。換気血流スキャンは行わなかった。D ダイマー試験は実施しなかった。抗凝固療法を要した。

同年* 10 月 27 日、 同年* 10 月 28 日、 同年* 11 月 2 日、 同年* 12 月 14 日、 翌年* 7 月 6 日、翌年* 8 月 15 日に死亡 EOSI によって受領した追加情報：
被験者は 同年* 10 月 [redacted] 日に死亡した。死亡証明書に記載された直接の死因は呼吸不全であった。直接の原因となった病態は慢性閉塞性肺疾患増悪・肺塞栓症であった。死亡の根底にある原因は慢性閉塞性肺疾患であった。剖検は行わなかった。死亡が目撃された。死亡に先立つ徴候及び症状は、右上肢の急激な筋力低下のため、 同年* 10 月 25 日に ICU に転科し、脳 MRI を待っていた。呼吸不全を発現し、死亡した。挿管拒否。蘇生は試みられなかった。患者は蘇生処置（DNR）指示を受けなかった。院内死亡。被験者は末期状態又は末期前状態であった。死亡は突然ではなかった。被験者には、潜在的な死因を示す新たな臨床徴候又は症状が認められた。症状は右上肢の脱力であった。この死亡は心臓血管手術又は処置に起因するものではなかった。死亡の原因は、心臓血管以外の手術又は処置によるものではなかった。主な死因は肺塞栓症（PE）であった。その結果、肺塞栓症（PE）のエビデンスを認めた。病歴による死亡のリスクがあった。死亡に寄与した可能性のある死亡前 4 週間以内に、新たな投薬又は長期投薬の用量の変更はなかった。

治験担当医から報告されたその他の情報：
湿性咳嗽の増加、軽度の呼気性喘鳴、SOB のある患者が 同年* 9 月 21 日に Research Clinic に来院。バイタル：RA に対する BP116/66、P80、SpO293%慢性閉塞性肺疾患の厳密な治療には Z パックとプレドニゾンを併用する。患者は回復しなかった 10 月 7 日に ER に来院し、慢性閉塞性肺疾患の厳密な治療のため内科に入院した。CT で RUL、RLL 肺炎を認めた。敗血症は CAP に続発し、広域抗生物質が投与された。CTA は LUL 分節枝に PE を示した。10 月 10 日に呼吸窮迫のため BiPAP を必要とし、ICU に搬送され、10 月 12 日に安定して搬送された。一晩急激に代償不全となったため、10 月 19 日に ICU に戻った。10 月 22 日に安定化し、間欠的 BiPAP 上で DOU に移行した。10 月 25 日に、患者は新たに R 腕の限局性脱力を発現した。CT 頭部は陰性で、発現 1 時間後に上肢筋力が改善した。MCA 梗塞又は出血性

変化の可能性が懸念されるため、より詳細な観察と管理のためにICUに転送。BiPAPを継続BiPAP除去直後のBiPAPと酸素飽和度低下に依存したため、更なるMRI画像は実施できなかった。　同年*　10月[redacted]日夕方、BiPAP投与中、低酸素症で呼吸困難が出現し、徐脈となった。10:56pmに死亡。患者は　同年* 10月7日から治験薬の投与を中止していた。剖検は行わなかった。死亡原因は死亡証明書に記載：呼吸不全。
翌々年*9月に試験終了時の盲検解除を行った。

治験依頼者の見解：
治験担当医による因果関係の評価に同意する。肺塞栓症、深部静脈血栓症、慢性閉塞性肺疾患の病歴を有する患者において、治験薬投与開始133日後に呼吸不全、肺炎による敗血症、肺塞栓症が発現したため、FF/VIに起因するとは考えにくい。

治験実施計画書番号：116855
治験実施施設番号：[redacted]
被験者番号：[redacted]
無作為化番号：[redacted]
安全性データベース管理番号：[redacted]
投与群：Fluticasone / Umeclidinium / Vilanterol
重篤な有害事象：慢性閉塞性肺疾患、心房細動、喉頭扁平上皮癌、気胸、急性呼吸不全、白血球増加症

経過：
被験者は6[redacted]歳男性。盲検化試験（試験名：慢性閉塞性肺疾患患者を対象として、ドライパウダー吸入器を用いて毎朝1回投与するFF/UMEC/VIの固定用量3剤配合剤とFF/VI及びUMEC/VIの固定用量2剤配合剤との有効性、安全性及び忍容性を比較する、第III相、52週、無作為化、二重盲検、3群並行群間試験）に登録。

慢性閉塞性肺疾患に対し、治験薬（吸入剤）1吸入を1日1回、[redacted]年8月14日から翌年* 2月6日まで投与した。

既往歴には、慢性呼吸不全の急性増悪、喉頭扁平上皮癌、急速な心室反応を伴う心房細動、気胸及び白血球増加症があった。
併用薬は、デクスメデトミジン、ドクセート、シタロプラム（エスシタロプラム）、脂肪乳剤（脂肪乳剤）、フェンタニル、フロセミド、ヒドララジン、ショ糖鉄、（乳酸リンゲル注射液1000Ml）、メトクロプラミド、ニコチン、（親栄養液+アミノ酸15%86）、塩化ナトリウム、ヒドロモルホン、ロラゼパム、不活化インフルエンザウイルスワクチン（インフルエンザウイルスワクチン）、オキシコドン、パラセタモール（アセトアミノフェン-オキシドン）、メゲストロン、塩化ナトリウム、塩化ナトリウム、アスピリン（塩化ナトリウム）、塩化ナトリウム、アセトロン、塩化ナトリウム、アセトロン、アセトロン、アセチルピリン。

*新薬承認情報提供時に置き換え

翌年* 2 月 6 日、治験薬の初回投与から 176 日後、直近投与から 1 日以内で、重度（グレード 3）の慢性閉塞性気道疾患増悪を発現した。重篤性分類規準は、「死に至るもの」及び「治療のための入院又は入院期間の延長が必要であるもの」であった。追加事象は、重度（グレード 3）の喉頭扁平上皮癌（翌年*2 月 6 日発現、重篤性分類規準：「死に至るもの」、「治療のための入院又は入院期間の延長が必要であるもの」及び GSK 判断の「医学的に重要な状態」）、重度（グレード 3）の慢性呼吸不全の急性増悪（ 翌年* 2 月 6 日発現、重篤性分類規準：「死に至るもの」、「治療のための入院又は入院期間の延長が必要であるもの」及び GSK 判断の「医学的に重要な状態」）、重度（グレード 3）の急速な心室反応を伴う心房細動（ 翌年* 2 月 23 日発現、重篤性分類規準：「死に至るもの」、「治療のための入院又は入院期間の延長が必要であるもの」及び GSK 判断の「医学的に重要な状態」）、重度（グレード 3）の気胸（ 翌年* 3 月 16 日発現、重篤性分類規準：「死に至るもの」、「治療のための入院又は入院期間の延長が必要であるもの」及び GSK 判断の「医学的に重要な状態」）、重度（グレード 3）の白血球増多（ 翌年* 4 月 4 日発現、重篤性分類規準：「死に至るもの」及び「治療のための入院又は入院期間の延長が必要であるもの」）。
患者は、イプラトロピウム、レボサルブタモール（レボアルブテロール）、メロペネム、メチルプレドニゾロン、（スルファメトキサゾール-チメトプリム）、レボフロキサシン（レバキン）、安息香酸ナトリウム、バンコマイシン及びピペラシリンナトリウム、タゾバクタムナトリウム（ゾシン）で治療された。治験薬 を 翌年* 2 月 6 日に中止した。

慢性閉塞性気道疾患増悪の転帰は 翌年* 4 月 [redacted] 日に死亡した。追加事象の転帰は、心室応答の速い心房細動（ 翌年* 4 月 [redacted] 日に致死的）、喉頭扁平上皮細胞（ 翌年* 4 月 [redacted] 日に致死的）、気胸（ 翌年* 4 月 [redacted] 日に致死的）、慢性呼吸不全の急性期（ 翌年* 4 月 [redacted] 日に致死的）及び白血球増加（ 翌年* 4 月 [redacted] 日に致死的）であった。患者は 翌年* 4 月 [redacted] 日に死亡した。死亡原因は、慢性閉塞性気道疾患増悪、喉頭扁平上皮癌、心室応答の速い心房細動、気胸、慢性呼吸不全、白血球増加症などであった。

治験担当医は、慢性閉塞性気道疾患増悪、喉頭扁平上皮癌、慢性呼吸不全の急性増悪、急速な心室反応を伴う心房細動、気胸、白血球増加について、治験薬との因果関係を「合理的な可能性なし」と判断。

関連する検査結果：
翌年* 3 月 15 日胸部 X 線：左下葉の硬化が増加した大きな左側気胸は、肺気腫の基礎をなす以前の研究と比較している。
胸部 X 線 翌年* 3 月 17 日：1 大口径左側胸腔チューブ留置による左側気胸の有意な減少 左側気胸は今回の研究では明確に視覚化されていない。2. 皮下気腫の減少 3. 間隔がわずかに改善したように見える左下肺野の硬化像。4. 気腹は再び喀痰培養を示した。
翌年* 2 月 11 日収集：緑膿菌の重度増殖

*新薬承認情報提供時に置き換え

翌年* 2 月 20 日に収集された外科病理学報告：右声帯生検と扁平上皮細胞上皮癌を伴う、左声帯生検、少なくとも扁平上皮細胞上皮癌を示唆する特徴を伴う。翌年* 3 月 22 日腹部及び骨盤部造影 CT：所見は、軽度の胃拡張を伴う小腸イレウスである可能性が高い。小さな左側気胸を伴う肺底の肺実質性胸膜疾患。気腹の低下は腹水をわずかに増加させた。小腸イレウス結腸憩室症の可能性のある骨盤中部における体液貯留。翌年* 3 月 22 日胸部造影 CT：水気胸を伴った左胸腔チューブが再び留置されており、気胸は以前の研究以来わずかに減少し、胸水の増加はごくわずかであった。上葉に間質性及び肺胞腔の肥厚がみられる。左上葉外側部に硬化領域が再びみられ、変化及び病因は不明である。

診断検査結果（特に明記のない限り、正常値は未記載）：
翌年* 2 月 6 日、アラニンアミノトランスフェラーゼの結果は 17.00IU / L、アラニンアミノトランスフェラーゼの結果は 17.00IU / L、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼの結果は 26IU / L、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼの結果は 26IU / L、血中アルカリホスファターゼの結果は 53.00IU / L （正常低：0.4、正常高：1.4）、血糖値は 138mg / dl （正常低：74、正常高：100）、血液尿素結果は 35.00mg / dl であったヘモグロビン結果は 44.60％、ヘモグロビン結果は 14.50g / dl、白血球数は 7.10×10 3 / μ L であった。 翌年* 3 月 15 日、重炭酸塩の結果は 38.10mmol / L（正常低：20、正常高：24）、血中クレアチニンは 0.4mg / dl（正常低：0.8、正常高：1.4）、血糖値は 223 血中カリウムの結果は 4.80mmol / L（正常低：3.5、正常高：5.5）、血液ナトリウム結果は 139mmol / L（正常低：136、正常血中尿素は 44mg / dl（正常低：8、正常高：20）、PCO2 は 57mmHg（正常低：35、正常高：45）、PO2 の結果は 61.00mmHg（正常低：75、正常高：100）、pH 体液の結果は 7.44 未知（正常低：7.35、正常高：7.45）であった。 翌年* 3 月 29 日、重炭酸塩の結果は 40.1mmol /L（正常低：20、正常高：24）、ヘマトクリットの結果は 27.5％、ヘモグロビンの結果は 9.0g / dl、PCO2 の結果は 71mmHg PO2 の結果は 55mmHg（正常低：75、正常高：100）、pH 体液結果は 7.37 未知（正常低：7.35、正常高：7.45）であった。 翌年* 4 月 4 日、重炭酸塩の採血結果は 46.6mmol / L（正常低：20、正常高：24）、PCO2 は 75.00mmHg（正常低：35、正常高：45）、PO2 の結果は 67.00mmHg ：75、正常高：100）、pH 体液の結果は 7.41 未知（正常低：7.35、正常高：7.45）であった。 翌年* 4 月 6 日、ヘマトクリットの結果は19.70％、ヘモグロビンの結果は 6.3g / dl でした。 翌年* 4 月 7 日、血中カルシウムの結果は 7.7mg / dl（正常低：8、正常高：10.2）、血中クレアチニン値は 0.30mg / dl（正常低：0.4、正常高：1.4）、血糖値は 131 血中カリウムの結果は 4.2mmol / l（正常低：3.2、正常高：5.1）、血液ナトリウム結果は 144mmol / L（正常低：136、正常高：145）、血液尿素の結果は 34mg / dl（正常低：6、正常高：20）であった。

翌年* 6 月 12 日に不整脈 EOSI によって受領した追加情報：
心停止は認められなかった。心拍数は 120 拍/分であった。心電図（ECG）は実施しなかった。不整脈の臨床診断はテレメトリーを用いて診断した。EKG は 翌年* 2 月 26 日（8 時 22 分；24 時間）に施行され、治療開始後であった。評価には以下のものが利用可能であった：リズム又は院内テレメトリーストリップ。治療法は以下のとおりである。投薬。

翌々年* 7月7日及び7月8日に死亡 EOSI によって受領した追加情報：
患者は　翌年* 4月[redacted]日に死亡した。蘇生は試みられなかった。患者は蘇生処置（DNR）指示を受けなかった。死亡は病院で起こった。被験者は末期状態又は末期前状態ではなかった。死亡は突然ではなかった。被験者には、死因の可能性を示唆する新たな臨床徴候又は症状が認められなかった。この死亡は心臓血管手術又は処置に起因するものではなかった。死亡は、非心血管手術又は処置に起因していた。

治験依頼者の見解：
治験担当医による因果関係の評価に同意する。致死的な慢性呼吸不全の急性増悪は、皮膚扁平上皮癌、心房細動、気胸及び慢性閉塞性肺疾患の病歴を有する患者において治験薬投与開始から 176 日後に発現したため、FF/UMEC/VI に起因するとは考えにくい。患者は機械的人工換気を伴う気管切開を必要とし、離脱の試みは成功しなかった。

治験実施計画書番号：116855
治験実施施設番号：[redacted]
被験者番号：[redacted]
無作為化番号：[redacted]
安全性データベース管理番号：[redacted]
投与群：Fluticasone / Umeclidinium / Vilanterol
重篤な有害事象：心停止、心室細動、虚血性心筋症

経過：
被験者は7[redacted]歳男性。盲検化試験（試験名：慢性閉塞性肺疾患患者を対象として、ドライパウダー吸入器を用いて毎朝 1 回投与する FF/UMEC/VI の固定用量 3 剤配合剤と FF/VI 及び UMEC/VI の固定用量 2 剤配合剤との有効性、安全性及び忍容性を比較する、第 III 相、52 週、無作為化、二重盲検、3 群並行群間試験）に登録。

慢性閉塞性肺疾患に対し、治験薬（吸入剤）1 吸入を 1 日 1 回、[redacted]年 1 月 5 日から投与した。

既往歴には、心筋梗塞があった。
合併症には、冠動脈疾患、高血圧、及び慢性心房細動があった。

同年* 12 月[redacted]日に、治験薬の初回投与から[redacted]日後に、重度（グレード 3）の心停止を発現した。重篤性分類規準は、「死に至るもの」及び GSK 判断の「医学的に重要な状態」。
追加事象は、重度（グレード 3）の心室細動（同年* 12 月[redacted]日発現、重篤性分類規準：「死に至るもの」及び GSK 判断の「医学的に重要な状態」）、重度（グレード 3）の虚血

*新薬承認情報提供時に置き換え

性心筋症（（同年* 12 月 [redacted] 日発現、重篤性分類規準：「死に至るもの」及び GSK 判断の「医学的に重要な状態」）。
被験者は重炭酸ナトリウム、塩化カルシウム、エピネフリン及びドーパミンで治療された。治験薬を中止した。心停止の転帰は 同年* 12 月 [redacted] 日に死亡した。追加事象の転帰は、心室細動（同年* 12 月 [redacted] 日に致死的）及び虚血性心筋症（同年* 12 月 [redacted] 日に致死的）であった。患者は 同年* 12 月 [redacted] 日に死亡した。報告された死因は虚血性心筋症、心停止、心室細動、虚血性心筋症であった。剖検は行われなかった。

治験担当医は、心停止、心室細動、虚血性心筋症について、治験薬との因果関係を「合理的な可能性なし」と判断。

関連する検査結果：
EKG では不定調律、右脚ブロック、QRS 時間延長、心室拍数 184 の非特異的 T 波異常を認めた。心エコー図は、最初は運動低下心臓を示し、その後、患者は広い複雑な頻拍へ移行した。異常な臨床検査値には、赤血球 3.13、ヘモグロビン 8.3、ヘマトクリット 28.0、MCHC29.6、RDW19.0、血小板 94（単位及び参照範囲は示されていない）が含まれていた。

翌年* 1 月 29 日に不整脈 EOSI によって受領した追加情報：
心停止。心拍数は 184 拍/分であった。心電図（ECG）は実施しなかった。不整脈の臨床診断は、EMS 到着時、患者が当初心室細動であり、4 回除細動された。来院時、患者は PEA であった。治療法は薬物療法、除細動。

翌年* 3 月 14 日、翌年* 6 月 8 日及び 翌年* 6 月 16 日に死亡 EOSI によって受領した追加情報：
患者は 同年* 12 月 [redacted] 日に死亡した。死亡証明書に記載された直接の死因は虚血性心筋症であった。剖検は行わなかった。死亡が目撃された。死亡に先立つ徴候及び症状は不明であった。診療所から来た。蘇生を試みた。院内死亡。被験者は末期状態又は前末期状態ではなかった。死亡は突然であり、通常の活動中に発生した。被験者には、死因の可能性を示唆する新たな臨床徴候又は症状が認められなかった。この死亡は心臓血管手術又は処置に起因するものではなかった。死亡の原因は、心臓血管以外の手術又は処置によるものではなかった。主な死因は心不整脈であった。二次的な死因はなかった。病歴による死亡のリスクはなかった。死亡に寄与した可能性のある死亡前 4 週間以内に、新たな投薬又は長期投薬の用量の変更はなかった。

治験依頼者の見解：
治験担当医による因果関係の評価に同意する。治験薬投与開始から [redacted] 日後に心室細動、心停止が起こり、本患者には虚血性心筋症/心筋梗塞、冠動脈疾患、高血圧、慢性心房細動の病歴があるため、本症例は FF/UMEC/VI と関連があるとは考えにくい。

*新薬承認情報提供時に置き換え

治験実施計画書番号：116855
治験実施施設番号：[redacted]
被験者番号：[redacted]
無作為化番号：[redacted]
安全性データベース管理番号：[redacted]
投与群：Umeclidinium / Vilanterol
重篤な有害事象：心肺停止

経過：
被験者は6[redacted]歳男性。盲検化試験（試験名：慢性閉塞性肺疾患患者を対象として、ドライパウダー吸入器を用いて毎朝1回投与するFF/UMEC/VIの固定用量3剤配合剤とFF/VI及びUMEC/VIの固定用量2剤配合剤との有効性、安全性及び忍容性を比較する、第III相、52週、無作為化、二重盲検、3群並行群間試験）に登録。

慢性閉塞性肺疾患に対し、治験薬（吸入剤）1吸入を1日1回、[redacted]年7月1日から同年* 7月26日まで投与した。

既往歴には、アルコール乱用があった。
合併症には、高血圧、心房細動、人工心臓ペースメーカー使用者、喫煙者があった。

同年* 7月[redacted]日に、治験薬の初回投与から[redacted]日後、直近投与から[redacted]日後に、重度（グレード3）の心肺停止を発現した。重篤性分類規準は、「死に至るもの」及びGSK判断の「医学的に重要な状態」。
エピネフリン、バソプレシン、アミオダロンで治療した。治験薬は、同年* 7月26日に中止された。心肺停止の転帰は致死的であった。患者は同年* 7月[redacted]日に死亡した。報告された死因は心肺停止、洞不全症候群、心房細動、アルコール乱用であった。剖検は行われなかった。

治験担当医は、心肺停止について、治験薬との因果関係を「合理的な可能性なし」と判断。

関連する検査結果：
心電図はペーサー間欠的スパイク超音波による基礎心室細動を示したが、心拍再開の証拠は示されなかった（特に明記しない限り、正常値は示されなかった）。同年* 7月[redacted]日、血液pHは7.04（正常低値：7.32、正常高値：7.42）であった。

追加情報
サブIによると、持続性β作動薬及び心イベントの増加が認められる抗コリン薬の安全性プロファイルに起因すると思われる。

同年* 8月5日に入手した追加情報：

*新薬承認情報提供時に置き換え

最近の肺機能検査-6/3/同年*（スクリーニングアプリケーション）：FVC=4.04、FEV1=1.6、FEV1/FVC=0.40、7/1/同年*（無作為化）：FVC=3.08、FEV1=1.17、FEV1/FVC=0.38、7/14/同年*（来院時）：FVC=4.32、FEV1=2.15、FEV1/FVC=50%予測値
家庭での酸素吸入：夜間 2L/分
喫煙状態及び喫煙箱年数：現在は毎日喫煙しており、1 日 1～2 本の喫煙習慣がある。50 箱/年の既往歴 最近低酸素血症又は呼吸器性アシドーシスの徴候：注記なし
基礎にある冠動脈疾患のあらゆる証拠：ペースメーカーは、被験者の PCP の診療所でのエピソードの後、投与開始の3年前* 8 月に設置した。患者は息切れを呈し、外に出て CPR を必要とした。
高血圧性心疾患又は右/左心不全の証拠を有する最近の ECHO：注記なし
ER 来院時の血液検査における低カリウム血症、低マグネシウム血症、その他の電解質異常：血液仕事量に代謝性アシドーシスのみ表示され、ペースメーカを挿入した場合は type は不明、挿入時期はおおよそ 投与開始の3年前* 8 月。
検査を実施した場合の剖検結果：現時点では不明。

同年* 8 月 3 日、翌年* 4 月 29 日及び 翌年* 5 月 26 日に不整脈 EOSI によって受領した追加情報：
心停止。心拍数は 167 拍/分であった。[redacted]同年* 7 月日に心電図（ECG）を実施した。リズムストリップから、以下のことが明らかになった。心室細動が持続した。治療は薬物療法、除細動。

同年* 8 月 6 日、8 月 24 日、同年* 9 月 10 日及び 同年* 9 月 16 日に死亡 EOSI によって受領した追加情報：
同年* 7 月 [redacted] 日に死亡した。死亡証明書に記載された直接の死因は洞不全症候群であった。直ちに原因となった病態は心房細動によるものであった。基礎死因はアルコール乱用であった。剖検は行わなかった。死亡が目撃された。死亡に先立つ徴候及び症状は、無反応で、胸部上方からのチアノーゼで、脈拍はなかった。蘇生を試みた。院内死亡。被験者は末期状態又は前末期状態ではなかった。死亡は突然であり、通常の活動中に発生した。被験者には、死因の可能性を示唆する新たな臨床徴候又は症状が認められなかった。この死亡は心臓血管手術又は処置に起因するものではなかった。死亡の原因は、非心血管手術又は手技によるものではなかった。死亡の主因は心肺停止の他の心血管系診断であった。二次的な死因はなかった。病歴による死亡のリスクがあった。死亡に寄与した可能性のある死亡前 4 週間以内に、新たな投薬又は長期投薬の用量の変更はなかった。

治験担当医から報告されたその他の情報：
被験者は 7/[redacted] に ED を来し、ED の外で倒れた。直ちにストレッチャー上に置き、内側に持ち込む。反応がなく、胸部挙上からチアノーゼを呈し、触知可能な脈拍を認めた。
被験者の呼吸と挿管の準備をしている間に、7 時 15 分に脈が触れないことが判明した。CPR 開始。1mg epinephrine IV given. 挿管に成功し、O2 飽和度を維持した。

60-70%、 CPR continued. ACLS プロトコルに従って治療を受けた被験者。被験者の基礎調律は V.fib であることが確認され、除細動 x3、バソプレシン x2、epi x3、アミオダロンボーラス及び点滴が投与され、心拍再開はみられなかった。被験者は 2 つの ECG を受けた。1 番目は、基礎にある V. fib が間欠的基本パックを有し、心拍数は 167 で、壁は低く、急性 ST 上昇はみられないことを示した。
2 回目の ECG は、間欠的ペーサースパイク、遠位特異的 T 波の変化、異所性収縮を伴わない基礎にある V.fib を示した。被験者の静脈血ガスも代謝性アシドーシスを示した。死亡証明書には、以下の死因が記載されています。アルコール乱用による心房細動による洞不全症候群。治験担当医による死因及びイベントの病歴の見直しは、いずれも心室細動停止であると判断した。

治験依頼者の見解：
治験担当医による因果関係の評価に同意する。高血圧、心房細動、人工心臓ペースメーカー、喫煙、アルコール依存の既往を有する患者において、治験薬投与開始[redacted]日後及び直近の投与[redacted]日後に致死的な心肺停止が発現したことから、UMEC/VI に起因するとは考えにくい。

治験実施計画書番号：116855
治験実施施設番号：[redacted]
被験者番号：[redacted]
無作為化番号：[redacted]
安全性データベース管理番号：[redacted]
投与群：Fluticasone / Umeclidinium / Vilanterol
重篤な有害事象：腺癌、敗血症、肺炎

経過：
被験者は 6[redacted] 歳男性。盲検化試験（試験名：慢性閉塞性肺疾患患者を対象として、ドライパウダー吸入器を用いて毎朝 1 回投与する FF/UMEC/VI の固定用量 3 剤配合剤と FF/VI 及び UMEC/VI の固定用量 2 剤配合剤との有効性、安全性及び忍容性を比較する、第 III 相、52 週、無作為化、二重盲検、3 群並行群間試験）に登録。

慢性閉塞性肺疾患に対し、治験薬（吸入剤）1 吸入を 1 日 1 回、[redacted]年 3 月 12 日から 同年* 11 月 9 日まで投与した。

合併症は慢性閉塞性肺疾患。
併用薬は、酸素、エノキサパリンナトリウム（Lovenox）、臭化イプラトロピウム、硫酸サルブタモール（Duoneb）、サルブタモール（アルブテロール）、臭化チオトロピウム（Spiriva）であった。

*新薬承認情報提供時に置き換え

同年* 11 月 9 日、治験薬の初回投与から 242 日後、重度（グレード 3）の腺癌を発現した。重篤性分類規準は、「死に至るもの」、「治療のための入院又は入院期間の延長が必要であるもの」、GSK 判断の「医学的に重要な状態」、「臨床的に重要/介入を要する」及び「その他：報告者による」。追加事象は、重度（グレード 3）の敗血症（ 同年* 11 月 30 日発現、「治療のための入院又は入院期間の延長が必要であるもの」、GSK 判断の「医学的に重要な状態」及び「臨床的に重要/介入を要する」）、重度（グレード 3）の肺炎（ 同年* 11 月 30 日発現、「治療のための入院又は入院期間の延長が必要であるもの」、GSK 判断の「医学的に重要な状態」及び「臨床的に重要/介入を要する」）。
アセチルシステイン（Mucomyst）、ナプロキセンナトリウム、非薬物療法（放射線療法）、塩化カリウム、塩化ナトリウム（生理食塩水）、グアイフェネシン、ニコチン、ガバペンチン（Normal Saline）、塩酸ヒドロモルホン（Dilaudid）、硫酸モルヒネ（Ms Contin）、セフトリアキソンナトリウム（Rocephin）、モルヒネ、スルファメトキサゾール、トリメトプリム（Bactrim）、オキシン塩酸塩、パラセタモール（Percocet）、コンダンセトロン、セフタジン（Fortaz）、プレドニゾン、ノルセプトアジオン、ノルセフトリアジ。治験薬は、 同年* 11 月 9 日に中止された。腺癌の転帰は致死的であった。追加的事象の転帰には、敗血症（ 同年* 12 月 10 日に回復）及び肺炎（未回復）が含まれた。患者は 翌年* 1 月 [redacted] 日に死亡した。報告された死因は腺癌であった。剖検は行われなかった。

治験担当医は、腺癌、敗血症及び肺炎について、治験薬との因果関係を「合理的な可能性なし」と判断。

関連する検査結果：
患者は複数の胸部 X 線、CT スキャン、及び肺炎を診断する MRI を受けたが、死亡前に肺炎が消失した証拠はなかった。骨盤の MRI 及び CT は転移性病変を明らかにした。予後不良のため PET は実施しなかった。
同年* 12 月 3 日、Adenocarcinoma の起源は特定されなかった。呼吸培養は Achromobacter xylosexidans を増殖させた。
同年* 11 月 30 日、CBC;白血球数 18.3;好中球 92%。
同年* 11 月 30 日、血液培養;成長なし。

翌年* 8 月 12 日及び 翌年* 8 月 16 日に死亡 EOSI によって受領した追加情報：
翌年* 1 月 [redacted] 日に死亡した。死亡証明書に記載された直接の死因は転移性腺癌であった。直接の原因となった病態は転移性腺癌であった。死亡の根底にある原因は慢性閉塞性肺疾患であった。剖検は行わなかった。死亡が目撃された。死亡に先立つ徴候及び症状は努力性呼吸であった。蘇生は試みられなかった。蘇生処置（DNR）指示がなかった。死亡は自宅で発生した。被験者は末期状態又は末期前状態であった。死亡は突然ではなかった。被験者には、死因の可能性を示唆する新たな臨床徴候又は症状が認められなかった。この死亡は心臓血管手術又は処置に起因するものではなかった。

治験依頼者の見解：
治験担当医による因果関係の評価に同意する。肺炎による致死的な敗血症は、転移性悪性腫瘍及び慢性閉塞性肺疾患の病歴を有するこの患者では、FF/UMEC/VI に起因するとは考えにくい。

治験実施計画書番号：116855
治験実施施設番号：[redacted]
被験者番号：[redacted]
無作為化番号：[redacted]
安全性データベース管理番号：[redacted]
投与群：Fluticasone / Umeclidinium / Vilanterol
重篤な有害事象：死亡

経過：
被験者は 5[redacted] 歳女性。盲検化試験（試験名：慢性閉塞性肺疾患患者を対象として、ドライパウダー吸入器を用いて毎朝 1 回投与する FF/UMEC/VI の固定用量 3 剤配合剤と FF/VI 及び UMEC/VI の固定用量 2 剤配合剤との有効性、安全性及び忍容性を比較する、第 III 相、52 週、無作為化、二重盲検、3 群並行群間試験）に登録。

慢性閉塞性肺疾患に対し、治験薬（吸入剤）1 吸入を 1 日 1 回、[redacted] 年 11 月 24 日から 翌年* 6 月 9 日まで投与した。

翌年* 6 月 [redacted] 日、治験薬の初回投与から [redacted] 日後、直近投与の [redacted] 日後に、重度（グレード 3）の死因不明の死亡を発現した。重篤性分類規準は、「死に至るもの」及び GSK 判断の「医学的に重要な状態」。
治験薬を 翌年* 6 月 9 日に中止した。死因不明の転帰は致死的であった。翌年* 6 月 [redacted] 日に死亡した。報告された死因は不明であった。

治験担当医は、死亡について、治験薬との因果関係を「合理的な可能性なし」と判断。

翌年* 7 月 1 日に死亡 EOSI によって受領した追加情報：
被験者は 翌年* 6 月 [redacted] 日に死亡した。死亡 eCRF の詳細は全く不明であり、

治験担当医から報告されたその他の情報：
本日（ 翌年* 6 月 12 日）、患者は 24 日自宅で死亡していると医師の診察室から警告を受けた。死因は不明、具体的な情報は不明。更なる情報が待たれるサイトであり、それに応じて更新される。 翌年* 6 月 8 日に来院した。サイトは、それに応じて情報を更新する。施設は死亡証明書を入手できないため、死因を特定することができない。
投与開始の3年後* 9 月に試験終了時の盲検解除を行った。

治験依頼者の見解：
治験担当医による因果関係の評価に同意する。治験薬投与開始後 [redacted] 日及び直近の投与後 [redacted] 日に死亡したため、FF/UMEC/VI に起因するとは考えにくい。

治験実施計画書番号：116855
治験実施施設番号：[redacted]
被験者番号：[redacted]
無作為化番号：[redacted]
安全性データベース管理番号：[redacted]
投与群：Fluticasone / Umeclidinium / Vilanterol
重篤な有害事象：慢性閉塞性肺疾患

経過：
被験者は 5[redacted] 歳男性。盲検化試験（試験名：慢性閉塞性肺疾患患者を対象として、ドライパウダー吸入器を用いて毎朝 1 回投与する FF/UMEC/VI の固定用量 3 剤配合剤と FF/VI 及び UMEC/VI の固定用量 2 剤配合剤との有効性、安全性及び忍容性を比較する、第 III 相、52 週、無作為化、二重盲検、3 群並行群間試験）に登録。

慢性閉塞性肺疾患に対し、治験薬（吸入剤）1 吸入を 1 日 1 回、[redacted] 年 8 月 22 日から　翌年* 3 月 7 日まで投与した。

合併症には、慢性閉塞性肺疾患。

翌年* 3 月 [redacted] 日、治験薬の初回投与から [redacted] 日後、直近投与から [redacted] 日後に、重度（グレード 3）の慢性閉塞性肺疾患を発現した。重篤性分類規準は、「死に至るもの」。
治験薬は、 翌年* 3 月 7 日に中止された。慢性閉塞性肺疾患の転帰は 翌年* 3 月 [redacted] 日に死亡した。患者は 翌年* 3 月 [redacted] 日に死亡した。報告された死因は慢性閉塞性肺疾患であった。剖検は行われなかった。

治験担当医は、慢性閉塞性肺疾患について、治験薬との因果関係を「合理的な可能性なし」と判断。

翌年* 5 月 22 日及び 翌年* 6 月 22 日に死亡 EOSI によって受領した追加情報：
患者は　翌年* 3 月 [redacted] 日に死亡した。死亡証明書に記載された直接の死因は慢性閉塞性肺疾患であった。直接の原因となった病態は慢性閉塞性肺疾患であった。死亡の根底にある原因は慢性閉塞性肺疾患であった。剖検は行わなかった。死亡は目撃されなかった。被験者は最後に 12同年* 12 月日で生存していることが判明した。蘇生は試みられなかった。蘇生処置（DNR）指示がなかった。死亡は自宅で発生した。被験者は末期状態又は前末期状態ではな

かった。死亡は突然であり、睡眠中に発生した。被験者には、死因の可能性を示唆する新たな臨床徴候又は症状が認められなかった。この死亡は心臓血管手術又は処置に起因するものではなかった。死亡の原因は、心臓血管以外の手術又は処置によるものではなかった。死亡の主因は慢性閉塞性肺疾患の他の非心血管系診断であった。二次的な死因はなかった。病歴による死亡のリスクはなかった。死亡に寄与した可能性のある死亡前 4 週間以内に、新たな投薬又は長期投薬の用量の変更はなかった。
投与開始の3年後* 9 月に試験終了時の盲検解除を行った。

治験依頼者の見解：
治験担当医による因果関係の評価に同意する。慢性閉塞性肺疾患の病歴を有する患者において治験薬投与開始後 [redacted] 日目に発現したため、FF/UMEC/VI に起因するとは考えにくい。

治験実施計画書番号：116855
治験実施施設番号：[redacted]
被験者番号：[redacted]
無作為化番号：[redacted]
安全性データベース管理番号：[redacted]
投与群：Fluticasone / Umeclidinium / Vilanterol
重篤な有害事象：肺腺癌

経過：
被験者は 6[redacted] 歳男性。盲検化試験（試験名：慢性閉塞性肺疾患患者を対象として、ドライパウダー吸入器を用いて毎朝 1 回投与する FF/UMEC/VI の固定用量 3 剤配合剤と FF/VI 及び UMEC/VI の固定用量 2 剤配合剤との有効性、安全性及び忍容性を比較する、第 III 相、52 週、無作為化、二重盲検、3 群並行群間試験）に登録。

慢性閉塞性肺疾患に対し、治験薬（吸入剤）1 吸入を 1 日 1 回、[redacted] 年 11 月 18 日から 翌年* 8 月 [redacted] 日まで投与した。

翌年* 8 月 20 日、治験薬の初回投与から 276 日後、重度（グレード 3）の肺腺癌を発現した。重篤性分類規準は、「死に至るもの」、「治療のための入院又は入院期間の延長が必要であるもの」及び GSK 判断の「医学的に重要な状態」。
治験薬は、 翌年* 8 月 [redacted] 日に中止された。肺腺癌の転帰は 翌年* 8 月 [redacted] 日に死亡した。患者は 翌年* 8 月 [redacted] 日に死亡した。報告された死因は肺腺癌であった。

治験担当医は、肺腺癌について、治験薬との因果関係を「合理的な可能性なし」と判断。

関連する検査結果：
PET スキャン 翌年* 8 月 19 日

*新薬承認情報提供時に置き換え

右上葉傍縦隔の位置でほぼ測定される spiculated nodule が同定される
2.1cm で、31.62SUV の極度の代謝亢進を示す。
右気管支傍の著明な肥厚と気管支空気像が認められ、9.69 SUV の肺門周囲領域で活動性が亢進している。活動は右中葉気管支血管分布に沿って広がっている。
以上の所見は、右上葉原発の気管支原性癌の可能性のある広範な転移性疾患に対して高い関心を抱いている。病理学的相関が推奨される。多発性リンパ節転移、右気管支血管系、広範な縦隔胸膜及び心膜への浸潤、右副腎、肝、骨/骨膜への浸潤の可能性のほか、びまん性骨髄浸潤及び右横隔膜下腹膜への浸潤の可能性が疑われる。

翌年* 8 月 [redacted] 日に死亡 EOSI によって受領した追加情報：
患者は 翌年* 8 月 [redacted] 日に死亡した。死亡証明書に記載された直接の死因は肺腺癌であった。直ちに原因となった状態は息切れであった。死亡の根底にある原因は、肺の転移性腺癌であった。剖検は行わなかった。
死亡が目撃された。死亡に先立つ徴候及び症状は、浅呼吸、無呼吸期であった。蘇生は試みられなかった。患者は蘇生処置（DNR）指示を受けなかった。院内死亡。被験者は末期状態又は末期前状態であった。死亡は突然ではなかった。被験者には、死因の可能性を示唆する新たな臨床徴候又は症状が認められなかった。この死亡は心臓血管手術又は処置に起因するものではなかった。死亡の原因は、心臓血管以外の手術又は処置によるものではなかった。主な死因は肺腺癌であった。二次的な死因はなかった。病歴による死亡のリスクはなかった。死亡に寄与した可能性のある死亡前 4 週間以内に、新たな投薬又は長期投薬の用量の変更はなかった。

治験担当医から報告されたその他の情報：
転移性肺腺癌に関連した 3 回目の入院である。
非心臓性胸痛、吐き気嘔吐が続き、衰弱しつつあり、自宅での自己管理（ADL）ができなくなっている。患者は、疼痛、息切れ、頻拍。患者は 翌年* 8 月 19 日に入院し、 翌年* 年 8 月 [redacted] 日に死亡した。

治験依頼者の見解：
治験担当医による因果関係の評価に同意する。致死的な転移性肺腺癌は、治験薬投与開始から 276 日後に発現し、患者は末期状態であったため、FF/UMEC/VI に起因するとは考えにくい。

治験実施計画書番号：116855
治験実施施設番号：[redacted]
被験者番号：[redacted]
無作為化番号：[redacted]
安全性データベース管理番号：[redacted]

*新薬承認情報提供時に置き換え

投与群：Fluticasone / Vilanterol
重篤な有害事象：特発性肺線維症

経過：
被験者は 7[redacted] 歳男性。盲検化試験（試験名：慢性閉塞性肺疾患患者を対象として、ドライパウダー吸入器を用いて毎朝 1 回投与する FF/UMEC/VI の固定用量 3 剤配合剤と FF/VI 及び UMEC/VI の固定用量 2 剤配合剤との有効性、安全性及び忍容性を比較する、第 III 相、52 週、無作為化、二重盲検、3 群並行群間試験）に登録。

慢性閉塞性肺疾患に対し、治験薬（吸入剤）1 吸入を 1 日 1 回、[redacted] 年 12 月 12 日から 翌年* 2 月 11 日まで投与した。

翌年* 2 月 11 日、治験薬の初回投与から 61 日後、重度（グレード 3）の特発性肺線維症を発現した。「死に至るもの」及び GSK 判断の「医学的に重要な状態」。
治験薬を 翌年* 2 月 11 日に中止した。特発性肺線維症の転帰は 翌年* 3 月 [redacted] 日に死亡した。患者は 翌年* 3 月 [redacted] 日に死亡した。報告された死因は特発性肺線維症であった。

治験担当医は、特発性肺線維症について、治験薬との因果関係を「合理的な可能性なし」と判断。

治験担当医から報告されたその他の情報：
患者は 翌年* 2 月 11 日に息切れを訴えて ER へ来院した。彼の酸素レベルは低く 70 台であった。時間がたつにつれて、患者は慢性閉塞性肺疾患に不均衡な重大な低酸素症を示した。CT 肺塞栓検査を行い、患者は特発性肺線維症及び右下葉肺炎を有することが判明した。IV ATB 及びステロイドを投与した。02 鼻カニューレを増加した。患者は 翌年* 2 月 25 日に退院した。患者は 翌年* 3 月 [redacted] 日に、自宅で亡くなった。死亡証明書による死因は特発性肺線維症であった。
投与開始の3年後* 9 月に試験終了時の盲検解除を行った。

治験依頼者の見解：
治験担当医による因果関係の評価に同意する。治験薬投与開始から 61 日後に致死的な特発性肺線維症が発現しており、FF/VI に起因するとは考えにくい。低酸素症は患者の慢性閉塞性肺疾患と不均衡であった。

治験実施計画書番号：116855
治験実施施設番号：[redacted]
被験者番号：[redacted]
無作為化番号：[redacted]
安全性データベース管理番号：[redacted]

*新薬承認情報提供時に置き換え

投与群：Umeclidinium / Vilanterol
重篤な有害事象：慢性閉塞性肺疾患

経過：
被験者は 5[redacted] 歳女性。盲検化試験（試験名：慢性閉塞性肺疾患患者を対象として、ドライパウダー吸入器を用いて毎朝 1 回投与する FF/UMEC/VI の固定用量 3 剤配合剤と FF/VI 及び UMEC/VI の固定用量 2 剤配合剤との有効性、安全性及び忍容性を比較する、第 III 相、52 週、無作為化、二重盲検、3 群並行群間試験）に登録。

慢性閉塞性肺疾患に対し、治験薬（吸入剤）1 吸入を 1 日 1 回、[redacted] 年 12 月 17 日から 翌年* 2 月 2 日まで投与した。

併用薬はリネゾリドとモキシフロキサシン（アベロックス）であった。

翌年* 1 月 19 日に、治験薬の初回投与から 33 日後に、重度（グレード 3）の慢性閉塞性気道疾患増悪が発現した。重篤性分類規準は、「死に至るもの」及び「治療のための入院又は入院期間の延長が必要であるもの」。
患者はメチルプレドニゾロンコハク酸エステルナトリウム（Solu - Medrol）、サルブタモール（アルブテロール）及びメチルプレドニゾロンで治療された。治験薬を 翌年* 2 月 2 日に中止した。慢性閉塞性気道疾患増悪の転帰は 翌年* 2 月 [redacted] 日に死亡した。患者は 翌年* 2 月 [redacted] 日に死亡した。報告された死因は慢性閉塞性気道疾患増悪及び急性呼吸不全であった。

治験担当医は、慢性閉塞性気道疾患増悪について、治験薬との因果関係を「合理的な可能性なし」と判断。

診断検査結果（特に明記のない限り、正常値は未記載）：
翌年* 1 月 19 日、血圧測定結果は 97/60、心拍数測定結果は 106、トロポニン I 測定結果は 0.29 であった。翌年* 1 月 20 日に、トロポニン I の結果は 0.44ng/mL であった。

治験担当医から報告されたその他の情報：
患者は息切れと胸部を横切る中位胸骨下の胸部不快感で来院した。患者は病院に転院した。トロポニン濃度が上昇した。心電図検査で ST 上昇なし。患者は抗生物質、ステロイド静注、及びデュオネブ治療を受け、その後、翌年* 1 月 27 日に退院した。その後、呼吸困難のため、 翌年* 1 月 28 日に再入院した。彼女は Bipap に載せ、肺トイレを再開した。改善はほとんどなく、ホスピス 翌年* 2 月 2 日に留置された。重度慢性閉塞性肺疾患に続発した急性呼吸不全のため、翌年* 2 月 [redacted] 日に病院で死亡した。急性呼吸不全は重篤な有害事象の要件を満たさなかった。急性呼吸不全は、PI によればトロポニン濃度の上昇の原因である。

追加情報

*新薬承認情報提供時に置き換え

翌年* 3月 12 日に死亡 EOSI によって受領した追加情報：
翌年* 2 月 [redacted] 日に死亡した。死亡証明書に記載された直接の死因は急性呼吸不全であった。直接の原因となった病態は慢性閉塞性肺疾患であった。死亡が目撃された。死亡に先立つ徴候・症状はホスピス内だった。蘇生は試みられなかった。患者は蘇生処置（DNR）指示を受けなかった。院内死亡。被験者は末期状態又は前末期状態ではなかった。死亡は突然ではなかった。被験者には、死因の可能性を示唆する新たな臨床徴候又は症状が認められなかった。この死亡は心臓血管手術又は処置に起因するものではなかった。死亡の原因は、心臓血管以外の手術又は処置によるものではなかった。死亡の主な原因は、急性呼吸不全の他の非心血管系診断であった。二次的な死因はなかった。病歴による死亡のリスクはなかった。死亡に寄与した可能性のある死亡前 4 週間以内に、新たな投薬又は長期投薬の用量の変更はなかった。
投与開始の3年後* 9月に試験終了時の盲検解除を行った。

治験依頼者の見解：
治験担当医による因果関係の評価に同意する。慢性閉塞性肺疾患の病歴のある患者で、治験薬投与開始から 33 日後に慢性閉塞性肺疾患増悪が発現したため、慢性閉塞性肺疾患の増悪が UMEC/VI に起因するとは考えにくい。

治験実施計画書番号：116855
治験実施施設番号：[redacted]
被験者番号：[redacted]
無作為化番号：[redacted]
安全性データベース管理番号：[redacted]
投与群：Fluticasone / Umeclidinium / Vilanterol
重篤な有害事象：誤嚥性肺炎、肺障害、骨新生物、呼吸不全

経過：
被験者は 7[redacted] 歳男性。盲検化試験（試験名：慢性閉塞性肺疾患患者を対象として、ドライパウダー吸入器を用いて毎朝 1 回投与する FF/UMEC/VI の固定用量 3 剤配合剤と FF/VI 及び UMEC/VI の固定用量 2 剤配合剤との有効性、安全性及び忍容性を比較する、第 III 相、52 週、無作為化、二重盲検、3 群並行群間試験）に登録。

慢性閉塞性肺疾患に対し、治験薬（吸入剤）1 吸入を 1 日 1 回、[redacted] 年 7 月 30 日から 同年* 11 月 2 日まで投与した。

既往歴には、前立腺癌及び腺癌（声門）があった。
併用薬は、デキサメタゾン、ロラゼパム、レボフロキサシン、ピペラシリン、タゾバクタム（ピペラシリン-タゾバクタム）、バンコマイシン、クロルヘキシジン、酒石酸メトプロロール及びアムロジピンであった。

*新薬承認情報提供時に置き換え

同年* 11 月 2 日、治験薬の初回投与から 95 日後、重度（グレード 3）の肺障害を発現した。重篤性分類規準は、「治療のための入院又は入院期間の延長が必要であるもの」。追加事象は、重度（グレード 3）の脊柱新生物（同年* 11 月 2 日発現、重篤性分類規準：「治療のための入院又は入院期間の延長が必要であるもの」）、重度（グレード 3）の呼吸不全（同年* 11 月 2 日発現、重篤性分類規準：「死に至るもの」、「治療のための入院又は入院期間の延長が必要であるもの」及び GSK 判断の「医学的に重要な状態」）、重度（グレード 3）の誤嚥性肺炎（同年* 11 月 6 日発現、重篤性分類規準：「治療のための入院又は入院期間の延長が必要であるもの」及び GSK 判断の「医学的に重要な状態」）
被験者は臭化イプラトロピウム及びアルブテロール、ファモチジン、パントプラゾール及びセフトリアキソンで治療された。治験薬は、同年* 11 月 2 日に中止された。肺障害の転帰は未回復。追加事象の転帰は、呼吸不全（同年* 11 月 [redacted] 日に死亡）、誤嚥性肺炎（未回復）、脊柱腫瘍（未回復）であった。同年* 11 月 [redacted] 日に死亡した。報告された死因は呼吸不全であった。剖検は行われなかった。

治験担当医は、肺障害、脊柱腫瘍、呼吸不全及び誤嚥性肺炎について、治験薬との因果関係を「合理的な可能性なし」と判断。

関連する検査結果：
静注造影剤なしの CT 胸部、左下葉悪性腫瘍が疑われ、左胸水貯留がわずかである。悪性右胸水貯留の可能性のある完全な右中葉虚脱。著明なアテローム性動脈硬化症。著明な肺気腫。
診断検査結果（特に明記のない限り、正常値は未記載）：
同年* 11 月 2 日の血圧測定結果は 154/82mmHg（正常低値：79.00、正常高値：119.00）、ヘモグロビン値 10.6g/dL（正常低値：13.00、正常高値：18.00）、心拍数結果は 102bpm（正常低値：60.00、正常高値：80.00）、リンパ球数結果は 0.5%（正常低値：15.00、正常値：50.00）、赤血球数結果は 4.02 xMIL（正常値：4.40、正常値：6.10）、呼吸数結果は 28.24 bpm 高値（正常値：24.00）であった。

翌年* 7 月 6 日及び 翌年* 10 月 19 日に死亡 EOSI によって受領した追加情報：
同年* 11 月 [redacted] 日に死亡した。死亡証明書に記載された直接の死因は呼吸不全であった。直接の原因となった病態は誤嚥性肺炎であった。死亡の根底にある原因は嚥下障害であった。剖検は行わなかった。死亡は目撃されなかった。この被験者は最後に 同年* 11 月 [redacted] 日に生存していることが判明した。蘇生は試みられなかった。患者は蘇生処置（DNR）指示を受けなかった。院内死亡。被験者は末期状態又は末期前状態であった。死亡は突然ではなかった。被験者には、死因の可能性を示唆する新たな臨床徴候又は症状が認められなかった。この死亡は心臓血管手術又は処置に起因するものではなかった。死亡の原因は、心臓血管以外の手術又は処置によるものではなかった。死亡の主な原因は、呼吸不全の他の非心血管系診断であった。

*新薬承認情報提供時に置き換え

治験依頼者の見解：
治験担当医による因果関係の評価に同意する。末期疾患患者において、既存の転移性悪性腫瘍（椎骨新生物、声門腺がん、前立腺がんを含む）により引き起こされた誤嚥性肺炎による致死的な呼吸不全が治験薬投与開始から 95 日後に発現したため、FF/UMEC/VI に起因するとは考えにくい。

治験実施計画書番号：116855
治験実施施設番号：[redacted]
被験者番号：[redacted]
無作為化番号：[redacted]
安全性データベース管理番号：[redacted]
投与群：Fluticasone / Vilanterol
重篤な有害事象：慢性閉塞性肺疾患

経過：
被験者は 7[redacted] 歳男性。盲検化試験（試験名：慢性閉塞性肺疾患患者を対象として、ドライパウダー吸入器を用いて毎朝 1 回投与する FF/UMEC/VI の固定用量 3 剤配合剤と FF/VI 及び UMEC/VI の固定用量 2 剤配合剤との有効性、安全性及び忍容性を比較する、第 III 相、52 週、無作為化、二重盲検、3 群並行群間試験）に登録。

慢性閉塞性肺疾患に対し、治験薬（吸入剤）1 吸入を 1 日 1 回、[redacted] 年 9 月 2 日から 翌年* 5 月 21 日まで投与した。

合併症は慢性閉塞性肺疾患。
併用薬は、ミダゾラム（Versed）、インスリンアスパルト、パラセタモール（Tylenol）、ワルファリン、プロポフォール（Diprivan）、プロトニクス（Protonix）、メトプロロール、ドクセート、クロルヘキシジン、デュルコラックス（Dulcolax）、アセタゾラミド（Diamox）、モルヒネ、ニコチン（ニコチンパッチ）、プロポフォール及びグルコース（デキストロース）であった。

翌年* 5 月 21 日に、治験薬の初回投与から 262 日後に、重度（グレード 3）の慢性閉塞性気道疾患増悪が発現。「死に至るもの」及び「治療のための入院又は入院期間の延長が必要であるもの」。
患者はメチルプレドニゾロンコハク酸エステルナトリウム（Solumedrol）、イプラトロピウム臭化物、サルブタモール硫酸塩（Duoneb）及びモキシフロキサシン（Avelox）で治療された。治験薬は、翌年* 5 月 21 日に中止された。慢性閉塞性気道疾患増悪の転帰は 翌年* 5 月 [redacted] 日に死亡した。患者は 翌年* 5 月 [redacted] 日に死亡した。報告された死因は慢性閉塞性気道疾患増悪であった。剖検は行われなかった。

*新薬承認情報提供時に置き換え

治験担当医は、慢性閉塞性気道疾患増悪について、治験薬との因果関係を「合理的な可能性なし」と判断。

関連する検査結果：
胸部 X 線像で心肺異常は認められなかった（特に断りのない限り、正常値は示されなかった）。翌年* 5 月 21 日に、血液重炭酸塩 30、酸素飽和度 88%、PCO2 54%、PO2 74%、白血球数 11.7、体液 pH 7.35。

IP の中断終了日は 翌年* 5 月 21 日である。クロルヘキサジン含嗽薬の適応は口腔除染である

翌年* 6 月 8 日に死亡 EOSI によって受領した追加情報：
患者は 翌年* 5 月 [redacted] 日に死亡した。死亡証明書に記載された直接の死因は、慢性閉塞性肺疾患増悪に続発する急性高炭酸ガス血症性呼吸不全であった。直接の原因となった病態は慢性閉塞性肺疾患であった。死亡の根底にある原因は気管支炎であった。剖検は行わなかった。死亡が目撃された。死亡に先立つ徴候及び症状は息切れであった。
蘇生は試みられなかった。患者は蘇生処置（DNR）指示を受けなかった。院内死亡。被験者は末期状態又は前末期状態ではなかった。死亡は突然ではなかった。被験者には、死因の可能性を示唆する新たな臨床徴候又は症状が認められなかった。この死亡は心臓血管手術又は処置に起因するものではなかった。死亡の原因は、心臓血管以外の手術又は処置によるものではなかった。死亡の主な原因は、慢性閉塞性肺疾患増悪に続発する急性高炭酸ガス血症性呼吸不全の他の非心血管系診断であった。二次的な死因はなかった。病歴による死亡のリスクはなかった。死亡に寄与した可能性のある死亡前 4 週間以内に、新たな投薬又は長期投薬の用量の変更はなかった。

治験担当医から報告されたその他の情報：
朝に始まった息切れ、咳、喘鳴の悪化により、患者は 翌年* 5 月 21 日に ER に受診した。PI によれば、患者が屋外で草刈りをしていたため、環境要因により事象を悪化させた可能性が高い。患者は ER において Avelox 及び Solumedrol IV を投与された。また、モルヒネとデュオネブの投与を受けた。入院中に IP が保留中。翌年* 5 月 21 日の CXR には急性心肺異常は認められなかった。ER 入院時に 3-4L 02 で SpO2 88%。現在 ICU に挿管されている。
患者はシュードモナスを発症し、家族が到着して人工呼吸器を取り外し、患者が亡くなるまで 翌年* 5 月 [redacted] 日のみ鎮痛ケアを受けた。剖検は行われなかった。死亡診断書の直接死亡原因は、慢性閉塞性肺疾患悪化に続発する急性高炭酸ガス性呼吸不全。被験者との最後の接触日は、ログパッドの伝達が困難なため、患者が CRC に来たときの.28.15。
翌々年* 9 月に試験終了時の盲検解除を行った。

治験依頼者の見解：

*新薬承認情報提供時に置き換え

治験担当医による因果関係の評価に同意する。慢性閉塞性肺疾患の病歴のある患者において、治験薬投与開始から 262 日後に発現したため、致死的な慢性閉塞性肺疾患が FF/VI に起因するとは考えにくい。

治験実施計画書番号：116855
治験実施施設番号：[redacted]
被験者番号：[redacted]
無作為化番号：[redacted]
安全性データベース管理番号：[redacted]
投与群：Fluticasone / Umeclidinium / Vilanterol
重篤な有害事象：冠動脈硬化症

経過：
被験者は 7[redacted] 歳男性。盲検化試験（試験名：慢性閉塞性肺疾患患者を対象として、ドライパウダー吸入器を用いて毎朝 1 回投与する FF/UMEC/VI の固定用量 3 剤配合剤と FF/VI 及び UMEC/VI の固定用量 2 剤配合剤との有効性、安全性及び忍容性を比較する、第 III 相、52 週、無作為化、二重盲検、3 群並行群間試験）に登録。

慢性閉塞性肺疾患に対し、治験薬（吸入剤）1 吸入を 1 日 1 回、[redacted] 年 1 月 6 日から 同年* 1 月 26 日まで投与した。

既往歴として慢性閉塞性肺疾患、心筋梗塞、バイパス手術があった。
合併症には、冠動脈疾患があった。
併用薬には、リシノプリル、ニコチン酸（ニコル）、アトルバスタチン及びアセチルサリチル酸（エコトリン）があった。

同年* 4 月 [redacted] 日、治験薬の初回投与から [redacted] 日後、直近投与から [redacted] 日後に、重度（グレード 3）の冠動脈アテローム性動脈硬化症を発現した。重篤性分類規準は、「死に至るもの」。
ヒドロクロロチアジド及びジルチアゼム塩酸塩で治療した。冠動脈アテローム性動脈硬化症の転帰は、 同年* 4 月 [redacted] 日に致死的であった。 同年* 4 月 [redacted] 日に死亡した。報告された死因は、冠動脈アテローム性動脈硬化症、慢性閉塞性肺疾患、高血圧及び動脈硬化性心血管疾患であった。剖検は行われなかった。

治験担当医は、冠状動脈アテローム性動脈硬化症について、治験薬との因果関係を「合理的な可能性なし」と判断。

同年* 5 月 12 日及び 同年* 10 月 7 日に死亡 EOSI によって受領した追加情報：

同年* 4 月 [redacted] 日に死亡した。死亡診断書に記載された直接の死因はアテローム性動脈硬化性心臓病であった。直接の原因となった病態は慢性閉塞性肺疾患と高血圧であった。死因は慢性閉塞性肺疾患と高血圧であった。剖検は行わなかった。死亡は目撃されなかった。被験者は 同年* 4 月 [redacted] 日に生存していることが最後に判明した。蘇生は試みられなかった。蘇生処置（DNR）指示がなかった。死亡は自宅で発生した。被験者は末期状態又は前末期状態ではなかった。死亡は突然であり、通常の活動中に発生した。被験者には、死因の可能性を示唆する新たな臨床徴候又は症状が認められなかった。この死亡は心臓血管手術又は処置に起因するものではなかった。死亡の原因は、心臓血管以外の手術又は処置によるものではなかった。死亡の主因は動脈硬化性心血管病の他の心血管診断であった。結果は他の非心血管系診断のエビデンスを示した。病歴による死亡のリスクがあった。死亡の一因となった可能性のある、死亡前 4 週間以内の新たな投薬又は長期投薬の用量の変更があった。

翌年* 6 月 27 日及び 翌年* 6 月 28 日に心筋梗塞／不安定狭心症 CV EOSI によって受領した追加情報：
内科的又は外科的処置後には発現しなかった。救急室/胸痛センターに来院しなかった。事象が発生した時点で、患者はジルチアムゼム塩酸塩、リシノプリル HCTZ、ナイコール、アムロジピンベシル酸塩、アトルバスタチン、塩化カリウム ER、フロセミドを服用していた。症状は心筋梗塞と一致しなかった。心電図（ECG）は実施しなかった。26 同年* 1 月日でのイベント前の比較心電図は ST 低下を示した。画像検査が実施されなかった。冠動脈造影は行わなかった。血管形成術は行わなかった。冠動脈バイパス移植は行わなかった。
翌々年* 9 月に試験終了時の盲検解除を行った。

治験依頼者の見解：
治験担当医による因果関係の評価に同意する。慢性閉塞性肺疾患、心筋梗塞、バイパス手術の病歴のある患者において治験薬投与開始 [redacted] 日後に発現したため、致死的な冠動脈アテローム性動脈硬化症は FF/UMEC/VI に起因するとは考えにくい。

治験実施計画書番号：116855
治験実施施設番号：[redacted]
被験者番号：[redacted]
無作為化番号：[redacted]
安全性データベース管理番号：[redacted]
投与群：Umeclidinium / Vilanterol
重篤な有害事象：心突然死

経過：
被験者は 6[redacted] 歳男性。盲検化試験（試験名：慢性閉塞性肺疾患患者を対象として、ドライパウダー吸入器を用いて毎朝 1 回投与する FF/UMEC/VI の固定用量 3 剤配合剤と FF/VI 及び

UMEC/VI の固定用量 2 剤配合剤との有効性、安全性及び忍容性を比較する、第 III 相、52 週、無作為化、二重盲検、3 群並行群間試験）に登録。

患者は慢性閉塞性肺疾患に対して、[redacted] 年 7 月 14 日から治験薬（吸入）1 吸入を 1 日 1 回投与した。

合併症には、冠動脈疾患、麻痺、急性腎不全及び喫煙者があった。

同年* 11 月 [redacted] 日、治験薬の初回投与から [redacted] 日後、重度（グレード 3）の心臓突然死を発現した。重篤性分類規準は、「死に至るもの」及び GSK 判断の「医学的に重要な状態」。治験薬を中止した。心臓突然死の転帰は 同年* 11 月 [redacted] 日に死亡した。同年* 11 月 [redacted] 日に死亡した。報告された死因は心臓突然死であった。

治験担当医は、心臓突然死について、治験薬との因果関係を「合理的な可能性なし」と判断。

関連する検査結果：
該当なし、診断検査なし

翌年* 1 月 15 日、翌年* 2 月 22 日、翌々年* 4 月 6 日、翌々年* 5 月に死亡 EOSI によって受領した追加情報：
患者は 同年* 11 月 [redacted] 日に死亡した。死亡証明書に記載された直接の死因は突然心臓死であった。直接の原因となった病態は虚血性心筋症と CAD であった。死亡の根底にある原因は慢性閉塞性肺疾患であった。剖検は行わなかった。死亡は目撃されなかった。被験者は最後に 同年* 11 月 10 日に生存していることが判明した。蘇生を試みた。死亡は患者アパート内又はアパートで行われた。被験者は末期状態又は前末期状態ではなかった。死亡は突然であり、通常の活動中に発生した。被験者には、潜在的な死因を示す新たな臨床徴候又は症状が認められた。症状は胸痛と息切れ（SOB）であった。この死亡は心臓血管手術又は処置に起因するものではなかった。死亡の原因は、心臓血管以外の手術又は処置によるものではなかった。死亡の主因は CAD の他の心血管診断、虚血性心筋症であった。結果は心筋梗塞の証拠、他の非心血管診断を示した。病歴による死亡のリスクがあった。死亡の一因となった可能性のある、死亡前 4 週間以内の新たな投薬又は長期投薬の用量の変更があった。

翌年* 3 月 10 日、翌年* 3 月 21 日及び 翌年* 3 月 22 日に心筋梗塞／不安定狭心症 CV EOSI によって受領した追加情報：
時間又は発現時の症状の持続時間は 0 時間/3 分であった。狭心症の症状は以下のとおりである。重度又は加速性狭心症、労作性狭心症の新規発現。内科的又は外科的処置後には発現しなかった。救急室/胸痛センターに来院しなかった。この事象が発現した時点で、患者はアスピリン、カルベジロール、クロピドグレルを服用していた。症状は心筋梗塞と一致していた。心電図（ECG）は実施しなかった。同年* 8 月 12 日でのイベント前の比較心電図は、

心筋梗塞（陳旧性）非特異的 STT 変化を示した。画像検査が実施されなかった。冠動脈造影は行わなかった。血管形成術は行わなかった。冠動脈バイパス移植は行わなかった。最終診断は不安定狭心症であった。

治験担当医から報告されたその他の情報：
被験者の兄弟に連絡をとり、患者に連絡を取ろうと試みた。兄は被験者が死亡したことを確認した。家族がコピーを受け取った後に、兄が死亡証明書のコピーをファックスで送付する予定。施設は死亡証明書を受け取った。死亡は突然の心臓死によって引き起こされた。兄は被験者がルームメイトによって死亡していることが確認されたことを確認した。被験者がいつ最後に生きていたかは不明。

治験依頼者の見解：
治験担当医による因果関係の評価に同意する。心臓発作、狭心症、ステント留置、虚血性心筋症、冠動脈疾患及び急性腎不全の病歴を有する患者において、治験薬投与開始から [redacted] 日後に致死的な突然死が発現したため、UMEC/VI に起因するとは考えにくい。

治験実施計画書番号：116855
治験実施施設番号：[redacted]
被験者番号：[redacted]
無作為化番号：[redacted]
安全性データベース管理番号：[redacted]
投与群：Fluticasone / Vilanterol
重篤な有害事象：肺の悪性新生物、慢性閉塞性肺疾患、肺炎

経過：
被験者は 7[redacted] 歳男性。盲検化試験（試験名：慢性閉塞性肺疾患患者を対象として、ドライパウダー吸入器を用いて毎朝 1 回投与する FF/UMEC/VI の固定用量 3 剤配合剤と FF/VI 及び UMEC/VI の固定用量 2 剤配合剤との有効性、安全性及び忍容性を比較する、第 III 相、52 週、無作為化、二重盲検、3 群並行群間試験）に登録。

慢性閉塞性肺疾患に対して、[redacted] 年 4 月 21 日から 翌年* 4 月 19 日まで、治験薬 1 吸入を 1 日 1 回投与した。

翌年* 3 月 4 日に、治験薬の初回投与後、被験者は中等度（グレード 2）の慢性閉塞性気道疾患増悪が発現した。重篤性分類規準は、「治療のための入院又は入院期間の延長が必要であるもの」。追加事象は、重度（グレード 3）の肺癌（翌年* 4 月 26 日発現、重篤性分類規準：「死に至るもの」、「治療のための入院又は入院期間の延長が必要であるもの」及び GSK 判断の「医学的に重要な状態」。）、重度（グレード 3）の肺炎（翌年* 4 月 26 日発

現、重篤性分類規準：「治療のための入院又は入院期間の延長が必要であるもの」及び GSK 判断の「医学的に重要な状態」）。
イプラモール（イプラトロピウム+サルブタモール）を投与した。治験薬の投与は変更なく継続。慢性閉塞性気道疾患増悪の転帰は未回復。追加事象の転帰は、肺癌（翌年* 4 月 [redacted] 日に死亡）及び肺炎（翌年* 4 月 [redacted] 日に未回復）であった。患者は 翌年* 4 月 [redacted] 日に死亡した。報告された死因は肺癌であった。

治験担当医は、慢性閉塞性気道疾患増悪、肺癌及び肺炎について、治験薬との因果関係を「合理的な可能性なし」と判断。

関連する検査結果：
26-04-翌年* CT スキャン：右肺肺炎、占拠性病変、右肺リンパ管症。CRP 検査値上昇なし（特に明記しない限り、正常値は示されなかった）：翌年* 4 月 26 日、C 反応性蛋白の結果は 11mg/L（正常低値：0.00、正常高値：10.00）であった。

翌年* 11 月 4 日に死亡 EOSI によって受領した追加情報：
患者は 翌年* 4 月 [redacted] 日に死亡した。死亡証明書に記載された直接の死因は肺炎であった。直接の原因となった病態は肺癌であった。死因は右肺癌であった。剖検は行わなかった。死亡が目撃された。死亡に先立つ徴候及び症状は、右肺癌による呼吸不全であった。蘇生を試みた。院内死亡。被験者は末期状態又は末期前状態であった。死亡は突然ではなかった。被験者には、死因の可能性を示唆する新たな臨床徴候又は症状が認められなかった。この死亡は心臓血管手術又は処置に起因するものではなかった。死亡の原因は、心臓血管以外の手術又は処置によるものではなかった。主な死因は右肺癌であった。二次的な死因はなかった。病歴による死亡のリスクはなかった。死亡に寄与した可能性のある死亡前 4 週間以内に、新たな投薬又は長期投薬の用量の変更はなかった。

翌年* 11 月 24 日に肺炎 EOSI によって追加情報を入手：
肺炎の症状は、咳嗽レベルの増加、喀痰膿性の増加、呼吸困難の悪化などであった。胸部聴診では、断続性ラ音/ラ音及び/又は気管支又は気管支肺胞呼吸音の証拠が示された。温度は 37℃であった。呼吸数は 16 呼吸/分であった。心拍数は 73 拍/分であった。血圧 105/60mmHg。胸水はなかった。低酸素血症あり。事象発現時に白血球数が測定されなかった。被験者が混乱したというエビデンスはなかった。肺炎が発現した時、被験者は医療現場（入院）にはいなかった。

治験依頼者の見解：
治験担当医による因果関係の評価に同意する。いずれの事象も本患者が末期状態であったため、FF/VI と関連があるとは考えにくい。抗生剤で改善しなかった。死亡証明書は、呼吸不全が右肺癌によるものであることを証明した。

*新薬承認情報提供時に置き換え

治験実施計画書番号：116855
治験実施施設番号：[redacted]
被験者番号：[redacted]
無作為化番号：[redacted]
安全性データベース管理番号：[redacted]
投与群：Fluticasone / Umeclidinium / Vilanterol
重篤な有害事象：心筋梗塞

経過：
被験者は7[redacted]歳女性。盲検化試験（試験名：慢性閉塞性肺疾患患者を対象として、ドライパウダー吸入器を用いて毎朝 1 回投与する FF/UMEC/VI の固定用量 3 剤配合剤と FF/VI 及び UMEC/VI の固定用量 2 剤配合剤との有効性、安全性及び忍容性を比較する、第 III 相、52 週、無作為化、二重盲検、3 群並行群間試験）に登録。

慢性閉塞性肺疾患に対し、治験薬（吸入剤）1 吸入を 1 日 1 回、[redacted]年 9 月 3 日から 翌年* 3 月 21 日まで投与した。

合併症は、高血圧、一過性脳虚血発作、頸動脈閉塞、大動脈両大腿動脈バイパス及び左室機能不全であった。

翌年* 5 月[redacted]日、治験薬の初回投与から[redacted]日後、直近投与から[redacted]日後に、重度（グレード 3）の心筋梗塞を発現した。重篤性分類規準は、「死に至るもの」及び GSK 判断の「医学的に重要な状態」。
被験者はシプロフロキサシン（シプロキシン）、アモキシシリン、クラブラン酸（オーグメンチン）及びフロセミド（ラシックス）で治療された。心筋梗塞の転帰は致死的であった。患者は 翌年* 5 月[redacted]日に死亡した。報告された死因は心筋梗塞であった。剖検は行われなかった。

治験担当医は、心筋梗塞について、治験薬との因果関係を「合理的な可能性なし」と判断。

関連する検査結果：
bse 37mm 正常 4～8mm 白血球数 15.40 正常 4.0～10.0×109/l

診断検査結果（特に明記のない限り、正常値は未記載）：

翌年* 5 月[redacted]日、血液重炭酸塩は 16.10 未知、血液カリウムは 5.00mmol/L（正常低値：3.70、正常高値：5.90）、血圧測定値は 140/72mmHg（正常低値：80.00、正常高値：120.00）、C 反応性蛋白は 65.00mmol/L（正常低値：70.00、正常高値：100.00）、ヘモグロビンは 6.30mmol（正常低値：7.50、正常値：10.00）、PCO2 は 69.7 は不明、体液の PO2 は 78 及び 6.98 であった。

*新薬承認情報提供時に置き換え

翌年* 6 月 21 日に死亡 EOSI によって受領した追加情報：
被験者は 翌年* 7 月 [redacted] 日に死亡した。死亡証明書に記載された直接の死因は呼吸停止であった。直接の原因となった病態は心筋梗塞であった。基礎死因は喘息であった。剖検は行わなかった。死亡が目撃された。死亡に先立つ徴候及び症状は、呼吸不全であった。蘇生を試みた。院内死亡。被験者は末期状態又は末期前状態であった。死亡は突然ではなかった。被験者には、死因の可能性を示唆する新たな臨床徴候又は症状が認められなかった。死亡は心臓血管手術又は手技に起因していた。死亡は、非心血管手術又は処置に起因していた。死亡の主因は、急性心筋梗塞後の喘息性心臓不良左室機能に起因する呼吸不全による死亡の他の心血管診断であった。二次的な死因はなかった。病歴による死亡のリスクはなかった。死亡に寄与した可能性のある死亡前 4 週間以内に、新たな投薬又は長期投薬の用量の変更はなかった。

翌年* 6 月 21 日、翌年* 8 月 1 日、翌年* 11 月 4 日に心筋梗塞／不安定狭心症 CV EOSI によって受領した追加情報：
内科的又は外科的処置後には発現しなかった。患者は 翌年* 7 月に救急室/胸痛センターを受診した。患者は 翌年* 7 月 [redacted] 日に入院した。事象発現時には、抗狭心症、抗血栓薬、抗不整脈薬又は他の関連薬剤を投与していなかった。症状は心筋梗塞と一致していた。心電図（ECG）は 翌年* 5 月 [redacted] 日に施行され、心筋梗塞（高齢）、ST 上昇を示した。

治験依頼者の見解：
治験担当医による因果関係の評価に同意する。治験薬投与開始から [redacted] 日後及び直近の投与から [redacted] 日後に致死的な心筋梗塞が発現したため、本事象は FF/UMEC/VI と関連があるとは考えにくい。心電図は陳旧性心筋梗塞と ST 上昇の所見を示した。死亡証明書は、急性心筋梗塞後の喘息心臓と左室機能の悪化に起因する心肺死を証明した。

治験実施計画書番号：116855
治験実施施設番号：[redacted]
被験者番号：[redacted]
無作為化番号：[redacted]
安全性データベース管理番号：[redacted]
投与群：Fluticasone / Umeclidinium / Vilanterol
重篤な有害事象：心不全、大動脈瘤

経過：
被験者は 6[redacted] 歳男性。盲検化試験（試験名：慢性閉塞性肺疾患患者を対象として、ドライパウダー吸入器を用いて毎朝 1 回投与する FF/UMEC/VI の固定用量 3 剤配合剤と FF/VI 及び UMEC/VI の固定用量 2 剤配合剤との有効性、安全性及び忍容性を比較する、第 III 相、52 週、無作為化、二重盲検、3 群並行群間試験）に登録。

*新薬承認情報提供時に置き換え

[redacted]/10/22-翌年* /09/24
慢性閉塞性肺疾患に対し治験薬 1 吸入 1 日 1 回の投与を施行。

既往歴は、腎不全。

翌年* /09/24
治験薬の投与開始から 338 日後及び直近の投与から 0 分後、重度の腹部大動脈瘤（グレード 3）が発現。重篤性分類基準は、「治療のための入院又は入院期間の延長が必要であるもの」及び「生命を脅かすもの」。追加事象は、重度の心代償不全（グレード 3、翌年*/09/25 発現）（重篤性分類基準：「死に至るもの」、「治療のための入院又は入院期間の延長が必要であるもの」、GSK 判断の「医学的に重要な状態」及び「生命を脅かすもの」）。nadroparin （Nadroparine）、amphotericin B + colistin sulfate + tobramycin（Selective Gut Decontamination）、pantoprazole （Pantoprazol）、oxycodone （Oxycodon）、acetylsalicylic acid、macrogol 及び doxazosin（Doxazosine）にて治療。
翌年* /09/24
治験薬の投与は中止。
翌年* /09/25
腹部大動脈瘤の転帰は回復。追加事象の転帰は心代償不全（翌年* /10/[redacted]、死亡）。
翌年* /10/[redacted]
被験者は死亡。報告された死因は心代償不全。剖検の施行はなし。

関連する検査：
腹部超音波検査：腎臓下動脈瘤の可能性あり。
腹部コンピュータ断層撮影（CT）：動脈瘤を確認。
バイタルサイン：呼吸数（RR）215/125、心拍数：80、酸素飽和度：94%
理学的検査：足背動脈及び両側後脛骨動脈の触知なし。ドップ ラー 唸音なし。

翌年* /11/08 付追加情報：
心血管（CV）血管再生に関する特定有害事象フォームより入手した情報：
冠動脈血行再建術の施行はなし。末梢血行再建術を施行。翌年*/09/25 に移植血管である大動脈（腹部）に緊急血管ステント挿入を実施。

翌年* /11/10 付追加情報：
死亡に関する特定有害事象（EOSI）フォームより入手した情報：
被検者は 翌年*/10/[redacted] に死亡。死亡証明書に記載の直接的死因は重篤有害事象（SAE）に伴う合併症。直接的原因に寄与した状態は呼吸不全及び心代償不全。死亡の根本原因は腹部大動脈瘤。剖検の実施なし。死亡時立会人あり。死亡前に認めた徴候や症状は呼吸不全及び心代償不全。蘇生術の実施なし。蘇生処置拒否（DNR）指示あり。院内で死亡。終末期又は前終末期の状態ではなかった。突然死ではなかった。死亡の潜在的原因を示す臨床上の新規徴候

や症状はなし。死亡は心臓血管処置又は手術に起因しない。死亡は心臓血管以外の処置又は手術に起因しない。主要な死因はその他の心臓血管診断である心代償不全。結果からその他の非心臓血管診断の徴候あり。病歴に死亡リスクはなし。死亡に寄与した可能性のある、死亡 4 週間前からの新たな薬剤の開始又は長期投与薬剤の用量変更はなし。

翌年* /12/04 付追加情報：
治験担当医が回答したクエリーより情報を入手：
心代償不全（decompensation cardiac）ではなく心代償不全（decompensation cordis）が医学専門用語としては正しい。治験薬との関連性はなし。

治験担当医から報告されたその他の情報：
被検者は 翌年*/09/24 以降に電子日記をつけておらず電話もなかった。複数回試みた後に連絡が取れ、本被検者に関する情報を求め開業医（GP）を訪問。GP は、上述の（署名済の）動脈瘤のため被験者が病院に入院したとの情報を有していた。（入院?）紹介状をできる限り早く送付してもらう予定。重篤有害事象（SAE）に関するデータもその際に更新予定。被験者は重度の腰痛及び下肢脱力にて 翌年*/09/24 に病院に入院した。被験者は破裂を伴わない症候性の腹部大動脈瘤を有していた模様。手術を受け、aorta-uni-ilacial thoracic endoprothesis が施行された。翌年* /11/08 に被験者の GP に再度連絡が取られて以降、連絡は取れていない。GP は、被験者が合併症（呼吸不全及び心代償不全）のため 翌年* /10/[redacted] に死亡したと我々に報告。被験者は全ての治療及び蘇生術を拒否。剖検の実施なし。

治験依頼者の見解：
治験担当医による因果関係の評価に同意する。症候性大動脈腎動脈下動脈瘤及び既存の NYHA クラス IV に起因する緊急血管ステント挿入の 1 か月後に致死的な心臓代償不全を発現したため、本事象は FF/UMEC/VI と関連があるとは考えにくい。これらの事象は治験薬投与開始から 338 日後に発現した。

治験実施計画書番号：116855
治験実施施設番号：[redacted]
被験者番号：[redacted]
無作為化番号：[redacted]
安全性データベース管理番号：[redacted]
投与群：Fluticasone / Vilanterol
重篤な有害事象：慢性閉塞性肺疾患

経過：
被験者は 7[redacted] 歳女性。盲検化試験（試験名：慢性閉塞性肺疾患患者を対象として、ドライパウダー吸入器を用いて毎朝 1 回投与する FF/UMEC/VI の固定用量 3 剤配合剤と FF/VI 及び

UMEC/VI の固定用量 2 剤配合剤との有効性、安全性及び忍容性を比較する、第 III 相、52 週、無作為化、二重盲検、3 群並行群間試験）に登録。

慢性閉塞性肺疾患に対し、治験薬（吸入剤）1 吸入を 1 日 1 回、[redacted]年 12 月 29 日から翌年* 12 月 30 日まで投与した。

翌々年* 1 月 1 日、治験薬の初回投与から 1 年 3 日後、直近投与から 2 日後に、重度（グレード 3）の慢性閉塞性気道疾患増悪を発現した。重篤性分類規準は、「死に至るもの」及び「治療のための入院又は入院期間の延長が必要であるもの」。
被験者はエスケタミン、ドキシサイクリン及びプレドニゾロン（プレドニゾロン）で治療された。慢性閉塞性気道疾患増悪の転帰は 翌々年* 1 月[redacted]日に死亡した。患者は 翌々年* 1 月[redacted]日に死亡した。報告された死因は慢性閉塞性気道疾患増悪であった。剖検は行われなかった。

治験担当医は、慢性閉塞性気道疾患増悪について、治験薬との因果関係を「合理的な可能性なし」と判断。

関連する検査結果：
気管支鏡所見は既知の気腫性肺像により両側性に増加。
血液学的検査：CRP 13、Leucocyten 5.7、Glucose：7.0、Natrium：139、Kalium：4.0. PH：7.31、PCO2：75、PO2 66、重炭酸塩：36、BE：9、酸素飽和度：93%

翌々年* 1 月 19 日、翌々年* 1 月 23 日に死亡 EOSI によって受領した追加情報：
患者は 翌々年* 1 月[redacted]日に死亡した。死亡証明書に記載された直接の死因は、呼吸用保護具の不足であった。直接の原因となった病態は増悪慢性閉塞性肺疾患であった。死因に対処した。剖検は行わなかった。死亡は目撃されなかった。この被験者は最後に 30 翌年* 12 月日に生存していることが判明した。蘇生は試みられなかった。患者は蘇生処置（DNR）指示を受けなかった。院内死亡。被験者は末期状態又は末期前状態であった。死亡は突然ではなかった。被験者には、潜在的な死因を示す新たな臨床徴候又は症状が認められた。症状は終末期症状であった。この死亡は心臓血管手術又は処置に起因するものではなかった。死亡の原因は、心臓血管以外の手術又は処置によるものではなかった。死亡の主な原因は、呼吸循環不全の他の非心血管系診断であった。二次的な死因はなかった。病歴による死亡のリスクはなかった。死亡に寄与した可能性のある死亡前 4 週間以内に、新たな投薬又は長期投薬の用量の変更はなかった。

治験担当医から報告されたその他の情報：
患者は追跡期間に入り、翌年* 12 月 30 日に治験薬の投与を中止した。翌々年* 1 月 1 日から COPD 増悪の症状、呼吸困難悪化が発現し、翌々年*1 月 2 日に入院した。翌々年* 1 月 4 に集中治療室に入院。IC では、非侵襲的換気（NIV）を開始し、すでに奏効している抗生物質を継続した。NIV に受け入れる必要があり、エスカタミンがブロンコスパズムをわずかに

改善させるうちに開始した。患者は疲労し、患者及び家族と相談して治療を中止した。その後すぐに家族の存在で死亡した。剖検は行わなかった。呼吸不全のため死亡
投与開始の3年後* 9 月に試験終了時の盲検解除を行った。

治験依頼者の見解：
治験担当医による因果関係の評価に同意する。慢性閉塞性肺疾患患者集団では、慢性閉塞性肺疾患の増悪が一般的/予測される。

治験実施計画書番号：116855
治験実施施設番号：[redacted]
被験者番号：[redacted]
無作為化番号：[redacted]
安全性データベース管理番号：[redacted]
投与群：Fluticasone / Umeclidinium / Vilanterol
重篤な有害事象：脳血管発作

経過：
被験者は 8[redacted] 歳男性。盲検化試験（試験名：慢性閉塞性肺疾患患者を対象として、ドライパウダー吸入器を用いて毎朝 1 回投与する FF/UMEC/VI の固定用量 3 剤配合剤と FF/VI 及び UMEC/VI の固定用量 2 剤配合剤との有効性、安全性及び忍容性を比較する、第 III 相、52 週、無作為化、二重盲検、3 群並行群間試験）に登録。

慢性閉塞性肺疾患に対し、治験薬（吸入剤）1 吸入を 1 日 1 回、[redacted] 年 11 月 19 日から同年* 12 月 18 日まで投与した。

併用薬はサルブタモール、メトプロロール、モルヒネ、パラセタモールであった。

同年* 12 月 18 日に、治験薬の初回投与から 29 日後に、重度（グレード 3）の脳卒中を発現した。重篤性分類規準は、「死に至るもの」、「治療のための入院又は入院期間の延長が必要であるもの」及び GSK 判断の「医学的に重要な状態」。
治験薬は同年* 12 月 18 日に中止された。脳卒中の転帰は 同年* 12 月 [redacted] 日に死亡した。
患者は 同年* 12 月 [redacted] 日に死亡した。報告された死因は脳卒中であった。剖検は行われなかった。

治験担当医は、脳卒中について、治験薬との因果関係を「合理的な可能性なし」と判断。

関連する検査結果：
同年* 12 月 18 日の脳 CT：左頭頂葉実質内出血。
同年* 12 月 20 日の脳 CT：左室突出を伴う左頭頂葉実質内出血。

*新薬承認情報提供時に置き換え

同年* 12 月 31 日に死亡 EOSI によって受領した追加情報：
同年* 12 月 [redacted] 日に死亡した。死亡証明書に記載された直接の死因は脳卒中であった。直接の原因となった状態は無かった。死亡の根本原因は皆無であった。剖検は行わなかった。死亡が目撃された。死亡に先立つ徴候及び症状は、チーンストーク呼吸であった。蘇生は試みられなかった。蘇生処置（DNR）指示がなかった。院内死亡。被験者は末期状態又は前末期状態ではなかった。死亡は突然ではなかった。被験者には、死因の可能性を示唆する新たな臨床徴候又は症状が認められなかった。この死亡は心臓血管手術又は処置に起因するものではなかった。死亡の原因は、心臓血管以外の手術又は処置によるものではなかった。死亡の主因は脳卒中であった。二次的な死因はなかった。病歴による死亡のリスクはなかった。死亡に寄与した可能性のある死亡前 4 週間以内に、新たな投薬又は長期投薬の用量の変更はなかった。

翌年* 3 月 25 日に脳血管イベント、脳卒中及び一過性脳虚血発作 EOSI によって受領した追加情報：
既往歴又は診察により、局所性又は全般的な神経障害の新規発現が明確に定義された。徴候及び症状と一致する新たに定義された脳病変はなかった。この事象は不整脈の発現とは関連がなかった。外傷によるものではなかった。被験者は以下の症状を経験した：顔面、上肢、下肢、右側における運動及び/又は感覚の喪失、顔面、上肢、下肢左側、嚥下困難/失語症、構音障害/嚥下困難、半盲/めまい/めまい、運動失調、眼振、複視、急性錯乱/認知の変化、意識低下。事象発現前に神経学的検査又は既往歴に異常はなかった。コンピュータ断層撮影（CT）スキャンを 同年* 12 月 18 日で行った。結果は出血の証拠を示した。磁気共鳴画像法（MRI）は実施されなかった。磁気共鳴血管造影（MRA）は実施されなかった。最終診断は出血性脳卒中、脳内だった。
翌々年* 9 月に試験終了時の盲検解除を行った。

治験依頼者の見解：
治験担当医による因果関係の評価に同意する。本症例は、治験薬投与開始から 29 日後に出血性脳卒中が発現したため、FF/UMEC/VI と関連があるとは考えにくい。入院中、患者の状態が悪化したため（出血拡散及び発熱）、緩和的治療が行われた。因果関係の証拠は不十分である。

治験実施計画書番号：116855
治験実施施設番号：[redacted]
被験者番号：[redacted]
無作為化番号：[redacted]
安全性データベース管理番号：[redacted]
投与群：Umeclidinium / Vilanterol

*新薬承認情報提供時に置き換え

重篤な有害事象：慢性閉塞性肺疾患、肺炎

経過：
被験者は8[redacted]歳女性。盲検化試験（試験名：慢性閉塞性肺疾患患者を対象として、ドライパウダー吸入器を用いて毎朝1回投与するFF/UMEC/VIの固定用量3剤配合剤とFF/VI及びUMEC/VIの固定用量2剤配合剤との有効性、安全性及び忍容性を比較する、第III相、52週、無作為化、二重盲検、3群並行群間試験）に登録。

慢性閉塞性肺疾患に対し、治験薬（吸入剤）1吸入を1日1回、[redacted]年2月4日から同年* 3月13日まで投与した。

合併症は慢性閉塞性肺疾患。
併用薬には、ブデソニド+フマル酸ホルモテロール（シムビコート）及び臭化チオトロピウム（スピリーバ）があった。

同年* 11月16日、治験薬の初回投与から285日後、直近投与の248日後に、重度（グレード3）の慢性閉塞性気道疾患増悪を発現した。重篤性分類規準は、「死に至るもの」及び「治療のための入院又は入院期間の延長が必要であるもの」。追加事象は、重度（グレード3の肺炎（同年* 11月16日発現、重篤性分類規準：「死に至るもの」及びGSK判断の「医学的に重要な状態」）。
被験者はアモキシシリン（アミモックス）、ベタメタゾンリン酸ナトリウム（ベタブレッド）、フロセミド（フリックス）、セフォタキシムナトリウム（セフォタキシム）及びレボフロキサシン（タバニック）で治療された。慢性閉塞性気道疾患増悪の転帰は同年* 12月[redacted]日に死亡した。追加的事象の転帰は肺炎（同年* 12月[redacted]日に死亡）であった。患者は同年* 12月[redacted]日に死亡した。報告された死因は、慢性閉塞性気道疾患増悪、肺炎、急性呼吸不全、慢性呼吸不全であった。剖検は行われなかった。

治験担当医は、慢性閉塞性気道疾患増悪、肺炎について、治験薬との因果関係を「合理的な可能性なし」と判断。

関連する検査結果：
Rtg Pulm同年* 11月17日の段階で肺炎の所見。

診断検査結果（特に明記のない限り、正常値は未記載）：
同年*11月18日、C反応性蛋白の結果は66mg/L（正常低値：0.00、正常高値：4.99）、酸素飽和度は91%（正常低値：95、正常高値：99）であった。

治験担当医から報告されたその他の情報：
患者は呼吸困難と背部痛が増大したため、新しく来院した。CRP 61 mg/l.。11月17日の肺X線検査で慢性閉塞性肺疾患増悪と診断された。肺炎が疑われ、11月18日から治療開始。

*新薬承認情報提供時に置き換え

11 月 18 日、患者は呼吸困難がさらに増悪し、その後入院した。メディカルメモをとると、さらに詳しい情報が得られるでしょう。患者は、同年* 11 月 26 日から 12 月 1 日まで、非侵襲的人工呼吸器で治療された。追加の抗菌薬が開始されたが、病院から用紙に薬剤名が記載されていない。患者は 翌年* 12 月 [redacted] 日に死亡し、死亡証明書によれば、急性呼吸不全は増悪の症状である。

同年*12 月 7 日に肺炎 EOSI によって追加情報を入手：
肺炎の症状は呼吸困難の悪化であった。咳嗽レベルは通常であった。喀痰膿は増加しなかった。胸水はなかった。低酸素血症はなかった。事象発現時に白血球数が測定されなかった。BUN は 19mg/dl（7mmol/L）以下であった。被験者が混乱したというエビデンスはなかった。肺炎が発現した時点で、被験者は医療現場（入院）であった。

翌年*2 月22 日及び2 月25 日に死亡 EOSI によって受領した追加情報：
被験者は 同年* 12 月 [redacted] 日に死亡した。死亡診断書に記載されている死亡原因は、急性呼吸器合併症患者であった。緊急原因を引き起こした状態は、肺炎、Koldioxidnarkos であった。根本的な死亡原因は、Cronic respiratorisk insufficiens であった。剖検は行われなかった。死が目撃された。死に先立つ兆候及び症状はKoldioxidnarkos であった。蘇生は試みられなかった。被験者には蘇生（DNR）命令はなかった。病院で死亡した。被験者は、終末又は前末端状態を有していた。死は突然ではなかった。被験者には潜在的な死因を示唆した新しい臨床徴候又は症状があった。症状には肺炎が含まれた。この死亡は、心血管手術又は手術によるものではなかった。この死亡は、非心臓血管手術又は手術によるものではなかった。主な死因は、急性呼吸器合併症の非心臓血管系診断であった。結果は、他の非心臓血管系の診断の証拠を示した。臨床歴で死亡する危険性がありました。死に至るかもしれない死の前の4 週間以内に慢性の投薬の用量の新しい投薬や変化はなかった。
翌々年* 9 月に試験終了時の盲検解除を行った。

治験依頼者の見解：
治験担当医による因果関係の評価に同意する。慢性閉塞性肺疾患の病歴のある患者において、治験薬投与開始から 285 日後、直近の投与から 248 日後に致死的な慢性閉塞性肺疾患増悪及び肺炎が発現したことから、UMEC/VI に起因するとは考えにくい。

治験実施計画書番号：116855
治験実施施設番号：[redacted]
被験者番号：[redacted]
無作為化番号：[redacted]
安全性データベース管理番号：[redacted]
投与群：Fluticasone / Umeclidinium / Vilanterol
重篤な有害事象：突然死

*新薬承認情報提供時に置き換え

経過：
被験者は6[redacted]歳女性。盲検化試験（試験名：慢性閉塞性肺疾患患者を対象として、ドライパウダー吸入器を用いて毎朝1回投与するFF/UMEC/VIの固定用量3剤配合剤とFF/VI及びUMEC/VIの固定用量2剤配合剤との有効性、安全性及び忍容性を比較する、第III相、52週、無作為化、二重盲検、3群並行群間試験）に登録。

慢性閉塞性肺疾患に対し、治験薬（吸入剤）1吸入を1日1回、[redacted]年6月14日から翌年* 6月13日まで投与した。

既往歴として心不全、心房細動、高血圧、動脈硬化症があった。

翌年*6月[redacted]日、治験薬の初回投与から[redacted]後、直近投与から[redacted]日後に、突然死を発現した。重篤性分類規準は、「死に至るもの」及びGSK判断の「医学的に重要な状態」。突然死の転帰は翌年* 6月[redacted]日に死亡した。翌年* 6月[redacted]日に死亡した。報告された死因は突然死であった。

治験担当医は、突然死について、治験薬との因果関係を「合理的な可能性なし」と判断。

治験担当医から報告されたその他の情報：
翌年* 6月28日では、別の重篤な有害事象について再度診療記録を求めるために、病院事務局に電話をかけた。事務局長は、患者が翌年* 6月[redacted]日で死亡したため、診療記録を入手できないと伝えた。彼女はもう少し言ってもらうように頼んだが、スウェーデンの法令や規制の法則によって、何かもっと言うことは禁じられていた。彼女は誰に連絡できるか尋ねたが、もう何か言うことは禁じられていた。
治験分担医師に連絡を取ってもらい、何らかの情報を得るようお願いいたします。

PIは情報不足のため、患者が椅子に座ったまま自宅で来院したことが家庭医の診療所から口頭で情報が得られず、因果関係を再確認できなかった。剖検は行われますが、診療記録を入手するまで8～10週間かかる。
翌年*6月12日新規コンタクトは患者のヘルスケアで実施された。剖検報告はまだ得られていない。そのため原因死亡は入力できなかった。

翌年* 9月に試験終了時の盲検解除を行った。

翌年* 9月13日に追加情報を入手：
解剖は、警察の決定後、翌年* 7月4日に実施された。

背景情報：

*新薬承認情報提供時に置き換え

翌年* 6月 [redacted] 日に患者がパートナーによって彼女の家で死亡したことが判明した。最初に臨床剖検が計画されたが、腐敗（患者の死亡を発見してから開始）のため、法医学的剖検が実施され、症例は 翌年* 6月 27 日に警察に報告された。病理科への紹介によれば、患者は慢性閉塞性肺疾患、心房細動、肥満、及び全体的な動脈硬化症であった。翌年* 6月 21 日に患者と接触していた家族によれば、慢性閉塞性肺疾患の増悪は継続していなかった。
入手可能な情報の支援により、死体の検査及び死体からの支援
傷害に関する見解：傷害未検出

治験依頼者の見解：
治験担当医による因果関係の評価に同意する。心不全、心房細動、高血圧、動脈硬化の既往を有する患者において、治験薬投与開始から [redacted] 後、直近の投与から [redacted] 日後に突然死が起こったため、FF/UMEC/VI に起因するとは考えにくい。

治験実施計画書番号：116855
治験実施施設番号：[redacted]
被験者番号：[redacted]
無作為化番号：[redacted]
安全性データベース管理番号：[redacted]
投与群：Fluticasone / Umeclidinium / Vilanterol
重篤な有害事象：心停止、脳損傷

経過：
被験者は 7[redacted] 歳男性。盲検化試験（試験名：慢性閉塞性肺疾患患者を対象として、ドライパウダー吸入器を用いて毎朝 1 回投与する FF/UMEC/VI の固定用量 3 剤配合剤と FF/VI 及び UMEC/VI の固定用量 2 剤配合剤との有効性、安全性及び忍容性を比較する、第 III 相、52 週、無作為化、二重盲検、3 群並行群間試験）に登録。

慢性閉塞性肺疾患に対し、治験薬（吸入剤）1 吸入を 1 日 1 回、[redacted] 年 11 月 21 日から翌年* 4月 24 日まで投与した。

合併症には、発作性心房粗動があった。

翌年* 10 月 28 日、用量の 341 日後、及び治験薬の直近投与の 187 日後に、重度（グレード 3）の心停止を発現した。重篤性分類規準は、「死に至るもの」、「治療のための入院又は入院期間の延長が必要であるもの」及び GSK 判断の「医学的に重要な状態」。追加事象は、重度（グレード 3）の脳障害（翌年* 11 月 1 日発現、「治療のための入院又は入院期間の延長が必要であるもの」及び GSK 判断の「医学的に重要な状態」）。

*新薬承認情報提供時に置き換え

エピネフリン（アドレナリン）及び塩酸エフェドリン（エフェドリン）を投与した。心停止の転帰は 翌年* 11 月 [redacted] 日に死亡した。追加的事象の転帰には、脳損傷（未回復）が含まれた。翌年* 11 月 [redacted] 日に死亡した。報告された死因は心停止であった。

治験担当医は、心停止及び脳損傷について、治験薬との因果関係を「合理的な可能性なし」と判断。

診断検査結果（特に明記のない限り、正常値は未記載）：
翌年* 10 月 28 日、血中クレアチン値は 170 μmol/L（正常値 60 μmol/L、正常値 105 μmol/L）、C 反応性蛋白値は 13mg/L（正常値 0.00 μmol/L、正常値 10 μmol/L）

翌年* 12 月 2 日及び 翌々年* 6 月 22 日に死亡 EOSI によって受領した追加情報：
患者は 翌年* 11 月 [redacted] 日に死亡した。死亡証明書に記載された直接の死因は心停止であった。直接の原因となった病態は不明であった。原死因は心房細動、糖尿病、慢性閉塞性肺疾患であった。剖検は行わなかった。死亡が目撃された。死亡に先立つ徴候及び症状は昏睡状態であった。蘇生を試みた。院内死亡。被験者は末期状態又は前末期状態ではなかった。死亡は突然であり、通常の活動中に発生した。被験者には、死因の可能性を示唆する新たな臨床徴候又は症状が認められなかった。この死亡は心臓血管手術又は処置に起因するものではなかった。死亡の原因は、心臓血管以外の手術又は処置によるものではなかった。主な死因は心筋梗塞であった。二次的な死因はなかった。病歴による死亡のリスクはなかった。死亡に寄与した可能性のある死亡前 4 週間以内に、新たな投薬又は長期投薬の用量の変更はなかった。投与開始の3年後* 9 月に試験終了時の盲検解除を行った。

治験依頼者の見解：
治験担当医による因果関係の評価に同意する。患者には発作性心房粗動の病歴があり、これが本症例において交絡している。脳損傷は心停止後に生じ、心停止の結果として起こった可能性が高い。FF/UMEC/VI との因果関係を示す論拠が不十分である。

治験実施計画書番号：116855
治験実施施設番号：[redacted]
被験者番号：[redacted]
無作為化番号：[redacted]
安全性データベース管理番号：[redacted]
投与群：Fluticasone / Vilanterol
重篤な有害事象：脳出血、大腸閉塞、敗血症

経過：
被験者は 6[redacted] 歳男性。盲検化試験（試験名：慢性閉塞性肺疾患患者を対象として、ドライパウダー吸入器を用いて毎朝 1 回投与する FF/UMEC/VI の固定用量 3 剤配合剤と FF/VI 及び

UMEC/VI の固定用量 2 剤配合剤との有効性、安全性及び忍容性を比較する、第 III 相、52 週、無作為化、二重盲検、3 群並行群間試験）に登録。

慢性閉塞性肺疾患に対し、治験薬（吸入剤）1 吸入を 1 日 1 回、[redacted]年 2 月 25 日から 同年* 7 月 13 日まで投与した。

合併症には、クローン病があった。

同年* 7 月 13 日に、治験薬の初回投与から 138 日後、重度（グレード 3）の結腸閉塞を発現した。重篤性分類規準は、「治療のための入院又は入院期間の延長が必要であるもの」及び GSK 判断の「医学的に重要な状態」。追加事象は、重度（グレード 3）の脳出血（同年* 7 月[redacted]日発現、重篤性分類規準：「死に至るもの」、「治療のための入院又は入院期間の延長が必要であるもの」及び GSK 判断の「医学的に重要な状態」）、重度（グレード 3）の敗血症（同年* 7 月[redacted]日発現、「治療のための入院又は入院期間の延長が必要であるもの」及び GSK 判断の「医学的に重要な状態」）。
被験者は、マクロゴール、塩化カリウム、重炭酸ナトリウム、塩化ナトリウム（Movicol）、塩酸メトクロプラミド（Emperal）、セレキシド（Selexid）、及びピペラシリンナトリウム、タゾバクタムナトリウム（Tazobactam sodium）で治療された。治験薬は 同年* 7 月 13 日に中止された。結腸閉塞の転帰は未回復。追加事象の転帰は、脳出血（同年* 7 月[redacted]日に致死的）及び敗血症（未回復）であった。同年* 7 月[redacted]日に死亡した。報告された死因は脳出血であった。剖検は行われなかった。

治験担当医は、結腸閉塞、脳出血、敗血症について、治験薬との因果関係を「合理的な可能性なし」と判断。

関連する検査結果：
Urinstix 14.07 は白血球、蛋白、血液陽性であった。温度：39.3、同年* 11 月 13 日の腹部の CT スキャンは以下のとおりである：結腸閉塞、同年* 7 月[redacted]日の脳 CT スキャンは脳出血の診断結果を示す。

診断検査結果（特に明記のない限り、正常値は未記載）：
同年* 7 月 13 日、血中クレアチニン値は 216 μmol/L（正常値 60 μmol/L、正常値 105 μmol/L）であった。同年* 7 月[redacted]日の Creactive protein の結果は 184.00mg/L（正常低値：0.00、正常高値：10）であった。

同年* 8 月 7 日に死亡 EOSI によって受領した追加情報：
同年* 7 月[redacted]日に死亡した。死亡証明書に記載された直接の死因は脳出血であった。剖検は行わなかった。死亡が目撃された。蘇生は試みられなかった。蘇生処置（DNR）指示がなかった。院内死亡。被験者は末期状態又は前末期状態ではなかった。死亡は突然ではなかった。被験者には、死因の可能性を示唆する新たな臨床徴候又は症状が認められなかった。こ

の死亡は心臓血管手術又は処置に起因するものではなかった。死亡の原因は、心臓血管以外の手術又は処置によるものではなかった。主な死因は脳出血であった。二次的な死因はなかった。病歴による死亡のリスクはなかった。死亡に寄与した可能性のある死亡前 4 週間以内に、新たな投薬又は長期投薬の用量の変更はなかった。

同年* 8 月 18 日及び 同年* 8 月 21 日に脳血管イベント、脳卒中及び一過性脳虚血発作
EOSI によって受領した追加情報：
既往歴又は診察により、局所性又は全般的な神経障害の新規発現が明確に定義された。徴候と症状と一致する新たに定義された脳病変があった。この事象は不整脈の発現とは関連がなかった。外傷によるものではなかった。
被験者は以下の症状を経験した：嚥下障害・失語、構音障害・嚥下困難、意識低下事象発現前に神経学的検査又は既往歴に異常はなかった。同年* 7 月 [redacted] 日にコンピュータ断層撮影（CT）スキャンを実施した。その結果、出血、出血性転換のエビデンスを示した。磁気共鳴画像法（MRI）は実施されなかった。磁気共鳴血管造影（MRA）は実施されなかった。長期にわたる後遺症が認められた。被験者は介助なしに日常生活動性作を行うことができなかった。被験者はベッドに閉じ込められた。最終診断は出血性脳卒中、脳内だった。

同年* 8 月 18 日に血行再建 CV EOSI によって受領した追加情報：
冠動脈血行再建は行わなかった。末梢血行再建は行わなかった。

翌年* 6 月 16 日に死亡 EOSI によって受領した追加情報：
同年* 7 月 [redacted] 日に死亡した。死亡証明書に記載された直接の死因は脳出血であった。直接の原因となった病態は結腸閉塞、敗血症、実質内出血であった。死亡の根底にある原因は Chron、nefropati であった。剖検は行わなかった。死亡が目撃された。死亡に先立つ徴候及び症状は完全に反応しなかった。蘇生は試みられなかった。蘇生処置（DNR）指示がなかった。院内死亡。被験者は末期状態又は前末期状態ではなかった。死亡は突然ではなかった。被験者には、死因の可能性を示唆する新たな臨床徴候又は症状が認められなかった。この死亡は心臓血管手術又は処置に起因するものではなかった。死亡の原因は、心臓血管以外の手術又は処置によるものではなかった。主な死因は脳出血であった。二次的な死因はなかった。病歴による死亡のリスクはなかった。死亡に寄与した可能性のある死亡前 4 週間以内に、新たな投薬又は長期投薬の用量の変更はなかった。
翌々年* 9 月に試験終了時の盲検解除を行った。

治験依頼者の見解：
3 事象はいずれも FF/VI と関連があるとは考えにくいとする治験担当医による因果関係の評価に同意する。クローン病の既往があり、これが腸閉塞及び敗血症の要因となった可能性がある。脳出血と FF/VI との因果関係を示す論拠が不十分である。

治験実施計画書番号：116855

*新薬承認情報提供時に置き換え

治験実施施設番号：[redacted]
被験者番号：[redacted]
無作為化番号：[redacted]
安全性データベース管理番号：[redacted]
投与群：Fluticasone / Umeclidinium / Vilanterol
重篤な有害事象：死亡

経過：
被験者は6[redacted]歳男性。盲検化試験（試験名：慢性閉塞性肺疾患患者を対象として、ドライパウダー吸入器を用いて毎朝1回投与するFF/UMEC/VIの固定用量3剤配合剤とFF/VI及びUMEC/VIの固定用量2剤配合剤との有効性、安全性及び忍容性を比較する、第III相、52週、無作為化、二重盲検、3群並行群間試験）に登録。

慢性閉塞性肺疾患に対し、治験薬（吸入剤）1吸入を1日1回、[redacted]年7月6日から翌年* 3月14日まで投与した。

合併症には、気管支拡張症、肺結核、及びB型肝炎ウイルス検査陽性があった。

翌年* 5月[redacted]日、治験薬の初回投与から[redacted]日後、直近投与から[redacted]日後に、重度（グレード3）の死亡を発現した。重篤性分類規準は、「死に至るもの」及びGSK判断の「医学的に重要な状態」。本症例の転帰は翌年* 5月[redacted]日に死亡した。翌年* 5月[redacted]日に死亡した。報告された死因は自宅で虚脱、死亡していることが判明した。

治験担当医は、死亡について、治験薬との因果関係を「合理的な可能性なし」と判断。

翌年* 7月4日に死亡EOSIによって受領した追加情報：
翌年* 5月[redacted]日に死亡した。死亡証明書に記載された直接の死因は不明であった。直接の原因となった病態は未知であった。死亡の根底にある原因は、慢性閉塞性肺疾患、HBVキャリア、気管支収縮、肺結核症であった。
死亡は目撃されなかった。被験者は翌年* 5月[redacted]日で最後に生存していることが判明した。死亡は自宅で発生した。被験者は末期状態又は末期前状態であった。死亡は突然であり、心臓血管手術や処置によるものではなかった。死亡の原因は、心臓血管以外の手術又は処置によるものではなかった。病歴による死亡のリスクがあった。死亡に寄与した可能性のある死亡前4週間以内に、新たな投薬又は長期投薬の用量の変更はなかった。

治験担当医から報告されたその他の情報：
被験者は慢性閉塞性肺疾患増悪の重篤な有害事象を経験し、翌年* 5月[redacted]日に消失し、退院した。
被験者の妻の報告によれば、被験者は翌年* 5月[redacted]日に輸送サービスにより退院した。彼女と息子は何度も携帯電話で被験者に電話をかけようとしたが、誰も応答しなかった。警察

に報告した。警察が到着し破壊した。被験者が床で虚脱しているのを発見し、18 時頃に死亡した。検視官に紹介された。
翌年* 9 月に試験終了時の盲検解除を行った。

治験依頼者の見解：
治験担当医による因果関係の評価に同意する。患者は FF/UMEC/VI 開始後 [redacted] 日で自宅で死亡した。気管支拡張症、肺結核、B 型肝炎などの合併症が多く、慢性閉塞性肺疾患が増悪し、同日退院して死亡した。

治験実施計画書番号：116855
治験実施施設番号：[redacted]
被験者番号：[redacted]
無作為化番号：[redacted]
安全性データベース管理番号：[redacted]
投与群：Umeclidinium / Vilanterol
重篤な有害事象：心停止

経過：
被験者は 6[redacted] 歳女性。盲検化試験（試験名：慢性閉塞性肺疾患患者を対象として、ドライパウダー吸入器を用いて毎朝 1 回投与する FF/UMEC/VI の固定用量 3 剤配合剤と FF/VI 及び UMEC/VI の固定用量 2 剤配合剤との有効性、安全性及び忍容性を比較する、第 III 相、52 週、無作為化、二重盲検、3 群並行群間試験）に登録。

慢性閉塞性肺疾患に対し、治験薬（吸入剤）1 吸入を 1 日 1 回、[redacted] 年 4 月 7 日から 同年* 5 月 17 日まで投与した。

同年* 5 月 17 日、治験薬の初回投与から 40 日後に、被験者はグレード 3 の重度の心停止を発現した。重篤性分類規準は、「死に至るもの」、「治療のための入院又は入院期間の延長が必要であるもの」及び GSK 判断の「医学的に重要な状態」。
治験薬は、同年* 5 月 17 日に中止された。心停止の転帰は同年* 5 月 [redacted] 日に死亡した。
患者は 同年* 5 月 [redacted] 日に死亡した。報告された死因は心停止であった。剖検を行った。剖検による死因は、無酸素性脳損傷、冠動脈アテローム性動脈硬化症、冠動脈狭窄、橋出血であった。

治験担当医は、心停止について、治験薬との因果関係を「合理的な可能性なし」と判断。

関連する検査結果：
Ekko Doppler - ECG.
入院中、収縮機能低下が認められた。

*新薬承認情報提供時に置き換え

EF 15-20%、一時的 ST 低下、血液学的検査：D ダイマー高値、4,4 以上。EEG、SEP

治験担当医から報告されたその他の情報：
彼女は入院した。隣人が訪れたとき意識喪失していた。10 分後に救急車が到着する前に蘇生を開始しなかった。45 分後に ROSC となった。無酸素性脳障害を認め、脳波、SEP 施行後、治療を中止する決定を下した。彼女はすぐに死亡した。
同年* 5 月 20 日の剖検報告で上記を確認した。心停止の原因は言えません。所見は無酸素性脳損傷、橋のヘルニア及び出血の徴候、冠動脈の中等度から重度のアテローム性動脈硬化、及び右冠動脈の部分的狭窄であった。

同年* 7 月 2 日に不整脈 EOSI によって受領した追加情報：
心停止。心拍数は 45 拍/分であった。
心電図（ECG）を 同年* 5 月 17 日に実施した。

同年* 6 月 16 日に死亡 EOSI によって受領した追加情報：
患者は 同年* 5 月 [redacted] 日に死亡した。死亡診断書に記載された直接の死因は心停止であった。直ちに原因となった状態は意識消失であり、10 分後に蘇生が開始された。死因は 45 分後に ROSC となった。剖検は行わなかった。死亡が目撃された。死亡に先立つ徴候、症状は入院中であった。蘇生を試みた。院内死亡。被験者は末期状態又は前末期状態ではなかった。死亡は突然ではなかった。被験者には、死因の可能性を示唆する新たな臨床徴候又は症状が認められなかった。この死亡は心臓血管手術又は処置に起因するものではなかった。死亡の原因は、心臓血管以外の手術又は処置によるものではなかった。死亡の主因は心停止の他の心血管系診断であった。結果は他の非心血管系診断のエビデンスを示した。病歴による死亡のリスクはなかった。死亡に寄与した可能性のある死亡前 4 週間以内に、新たな投薬又は長期投薬の用量の変更はなかった。
翌々年* 9 月に試験終了時の盲検解除を行った。

治験依頼者の見解：
治験担当医による因果関係の評価に同意する。治験薬投与開始から 40 日後の UMEC/VI と致死的な心停止と関連があるとは考えにくい。剖検により、冠動脈における既存の重篤なアテローム性動脈硬化の所見が認められた。

治験実施計画書番号：116855
治験実施施設番号：[redacted]
被験者番号：[redacted]
無作為化番号：[redacted]
安全性データベース管理番号：[redacted]
投与群：Umeclidinium / Vilanterol
重篤な有害事象：腺癌

*新薬承認情報提供時に置き換え

経過：
被験者は 6[redacted] 歳女性。盲検化試験（試験名：慢性閉塞性肺疾患患者を対象として、ドライパウダー吸入器を用いて毎朝 1 回投与する FF/UMEC/VI の固定用量 3 剤配合剤と FF/VI 及び UMEC/VI の固定用量 2 剤配合剤との有効性、安全性及び忍容性を比較する、第 III 相、52 週、無作為化、二重盲検、3 群並行群間試験）に登録。

慢性閉塞性肺疾患に対して、[redacted] 年 9 月 26 日から 同年* 11 月 27 日まで、治験薬（吸入剤）1 吸入を 1 日 1 回投与した。

合併症には結節があった。
併用薬には、フェンタニル、ジアゼパム、エノキサパリン（クレキサン）、ブプレノルフィン（ノルスパン）、セフトリアキソン及びペチジンがあった。

同年* 11 月 18 日、治験薬の初回投与から 53 日後、重度（グレード 3）の腺癌を発現した。重篤性分類規準は、「死に至るもの」、「治療のための入院又は入院期間の延長が必要であるもの」、GSK 判断の「医学的に重要な状態」及び「臨床的に重要/介入を要する」。
治験薬を 同 年* 11 月 27 日に中止した（投与中止は陰性）。腺癌の転帰は 翌年* 1 月 [redacted] 日に死亡した。翌年* 1 月 [redacted] 日に死亡した。報告された死因は腺癌であった。剖検は行われなかった。

治験担当医は、腺癌について、治験薬との因果関係を「合理的な可能性なし」と判断。

関連する検査結果：
同年* 11 月 17 日に実施された胸部 X 線写真は、同年* 8 月 13 日に実施された胸部 X 線写真と比較して、「舌の腫瘤病変が明らかになり、全身像に明らかな悪化がみられた」と報告している。同年* 11 月 18 日に実施された CT スキャンは、「悪性新生物である可能性が高く、気管支癌である可能性が高い舌の棘状腫病変」を報告している。リンパ管炎進展を伴う閉塞後肺炎がある真菌感染の可能性は低い。大動脈肺動脈窓に広がる大きな外側肺門リンパ節腫瘤。気管前リンパ節の腫大を示す。両下葉の明瞭な右副腎結節を伴う両側性のすりガラス結節。一連の所見は、リンパ節病変及び転移病変を伴う進行した気管支新生物を表すであろう。同年* 11 月 17 日に実施した胸部 X 線検査及び 同年* 11 月 18 日に実施した CT 検査をパレキセルに送付し、読み過ごした。胸部 X 線所見は以下の通りであった。一側性の腺房性浸潤で、舌を侵す。CT スキャンの所見は以下の通りであった。一側性の腺房性浸潤で、舌を侵す。これらの所見は、11 月 同年* 及び 11 月 同年* 18 日に SKG で実施した画像から得られた所見と一致していない。

翌年* 2 月 15 日及び 翌々年* 7 月 1 日に死亡 EOSI によって受領した追加情報：
被験者は 翌年* 1 月 [redacted] 日に死亡した。死亡証明書に記載された直接の死因は不明であった。直接の原因となった病態は転移性腺癌であった。死亡の根底にある原因は不明であった。剖

検は行わなかった。死亡が目撃された。死亡に先立つ徴候及び症状は、娘が目撃する死亡であった。家族が悲嘆中であるため、この情報を得ることができない。蘇生は試みられなかった。患者は蘇生処置（DNR）指示を受けなかった。緩和ケア病棟の Peel Health Campus で死亡したと思う。被験者は末期状態又は末期前状態であった。死亡は突然ではなかった。被験者には、潜在的な死因を示す新たな臨床徴候又は症状が認められた。症状は転移性腺癌と診断された患者であった。この死亡は心臓血管手術又は処置に起因するものではなかった。死亡の原因は、心臓血管以外の手術又は処置によるものではなかった。主な死因は悪性腺癌であった。二次的な死因はなかった。病歴による死亡のリスクがあった。死亡に寄与した可能性のある死亡前 4 週間以内に、新たな投薬又は長期投薬の用量の変更はなかった。

治験依頼者の見解：
治験担当医による因果関係の評価に同意する。腺癌と UMEC/VI と関連があるとは考えにくい。慢性閉塞性肺疾患患者は喫煙歴があるため、肺癌のリスクが高い。CT で肺に腺癌を認めた。

治験実施計画書番号：116855
治験実施施設番号：[redacted]
被験者番号：[redacted]
無作為化番号：[redacted]
安全性データベース管理番号：[redacted]
投与群：Umeclidinium / Vilanterol
重篤な有害事象：心停止

経過：
被験者は 7[redacted] 歳男性。盲検化試験（試験名：慢性閉塞性肺疾患患者を対象として、ドライパウダー吸入器を用いて毎朝 1 回投与する FF/UMEC/VI の固定用量 3 剤配合剤と FF/VI 及び UMEC/VI の固定用量 2 剤配合剤との有効性、安全性及び忍容性を比較する、第 III 相、52 週、無作為化、二重盲検、3 群並行群間試験）に登録。

慢性閉塞性肺疾患に対し、治験薬（吸入剤）1 吸入を 1 日 1 回、[redacted] 年 4 月 2 日から 同年* 4 月 30 日まで投与した。

合併症には、冠動脈疾患及び慢性閉塞性肺疾患があった。
併用薬にはアミオダロンがあった。

同年* 9 月 [redacted] 日、治験薬の初回投与から [redacted] 日後、直近投与から [redacted] 日後に、心停止を発現した。重篤性分類規準は、「死に至るもの」及び GSK 判断の「医学的に重要な状態」。被験者はビソプロロール、アセチルサリチル酸（アスピリン）、フロセミド（フロセミド）、スピロノラクトン及びラミプリルで治療された。心停止の転帰は致死的であった。患者は

同年* 9月 [redacted] 日に死亡した。報告された死因は、心停止、慢性閉塞性肺疾患、冠動脈疾患及び不整脈であった。剖検は行われなかった。

治験担当医は、心停止について、治験薬との因果関係を「合理的な可能性なし」と判断。

関連する検査結果：
自宅で心停止となったため、Nil が使用可能。

同年* 10 月 12 日及び 同年* 12 月 9 日に不整脈 EOSI によって受領した追加情報：
心停止。心拍数は 0 拍/分であった。心電図（ECG）は実施しなかった。不整脈の臨床診断は自宅で心停止となった。心拍数不明。

同年* 11 月 11 日に死亡 EOSI によって受領した追加情報：
患者は [redacted] 同年* 9 月日に死亡した。死亡証明書に記載された直接の死因は心停止であった。直接の原因となった状態は冠動脈疾患であった。基礎死因は冠動脈疾患であった。剖検は行わなかった。死亡は目撃されなかった。蘇生は試みられなかった。死亡は自宅で発生した。被験者は末期状態又は前末期状態ではなかった。被験者は突然死であり、潜在的な死因を示す新たな臨床徴候又は症状が認められなかった。この死亡は心臓血管手術又は処置に起因するものではなかった。死亡の原因は、心臓血管以外の手術又は処置によるものではなかった。主な死因は心不整脈であった。結果は他の非心血管系診断のエビデンスを示した。病歴による死亡のリスクがあった。死亡に寄与した可能性のある死亡前 4 週間以内に、新たな投薬又は長期投薬の用量の変更はなかった。

治験担当医から報告されたその他の情報：
治験担当医は、患者は 同年* 9 月 [redacted] 日に死亡したことを伝えた。患者の一般開業医が連絡を取り、患者が台所で見つかり、椅子に座り、死亡したと助言した。GP は彼が死亡証明書を完成したことを助言した。冠動脈疾患による死亡心停止の原因基礎にある慢性閉塞性肺疾患。同年* 9 月 3 日に患者との電話連絡を行い、退院したことを確認し、e-diary charger の施設への返却について話し合った。家族や友人を含めて患者が最後に受診した時期は不明。翌々年* 9 月に試験終了時の盲検解除を行った。

治験依頼者の見解：
治験担当医による因果関係の評価に同意する。心停止は UMEC/VI と関連があるとは考えにくい。本患者は既に冠動脈疾患の既往歴があり、事象のリスクを増加させた可能性がある。

治験実施計画書番号：116855
治験実施施設番号：[redacted]
被験者番号：[redacted]
無作為化番号：[redacted]

*新薬承認情報提供時に置き換え

安全性データベース管理番号：[redacted]
投与群：Umeclidinium / Vilanterol
重篤な有害事象：冠動脈硬化症

経過：
被験者は 7[redacted] 歳男性。盲検化試験（試験名：慢性閉塞性肺疾患患者を対象として、ドライパウダー吸入器を用いて毎朝 1 回投与する FF/UMEC/VI の固定用量 3 剤配合剤と FF/VI 及び UMEC/VI の固定用量 2 剤配合剤との有効性、安全性及び忍容性を比較する、第 III 相、52 週、無作為化、二重盲検、3 群並行群間試験）に登録。

慢性閉塞性肺疾患に対し、治験薬（吸入剤）1 吸入を 1 日 1 回、[redacted] 年 2 月 2 日から 同年* 5 月 24 日まで投与した。

被験者の既往歴には心房細動があった。
合併症には、冠動脈疾患及び慢性閉塞性肺疾患があった。
併用薬は、グアイフェネシン、プソイドエフェドリン塩酸塩（Mucinex D）、ゾルピデム酒石酸塩（Ambien）、オキシコドン塩酸塩（オキシコンチン）、オキシコドン、オメプラゾール、アセチルサリチル酸（アスピリン）、ロスバスタチンカルシウム（クレストール）であった。

同年* 5 月 [redacted] 日、治験薬の初回投与から [redacted] 日後、直近投与の [redacted] 日後に、冠動脈アテローム性動脈硬化症を発現した。重篤性分類規準は、「死に至るもの」。
治験薬は、同 年 * 5 月 24 日に中止された。冠動脈アテローム性動脈硬化症の転帰は 同年* 5 月 [redacted] 日に致死的であった。患者は 同年* 5 月 [redacted] 日に死亡した。報告された死因は冠動脈アテローム性動脈硬化症であった。剖検は行われなかった。

治験担当医は、冠状動脈アテローム性動脈硬化症について、治験薬との因果関係を「合理的な可能性なし」と判断。

関連する検査結果：
検査を実施しなかった。自宅で死亡。

同年* 6 月 24 日にクエリーに対する回答として受領した追加情報：
剖検は行わなかった。

同年* 7 月 12 日に死亡 EOSI によって受領した追加情報：
被験者は 同年* 5 月 [redacted] 日に死亡した。死亡診断書に記載された直接の死因はアテローム性動脈硬化性心疾患であった。直接の原因となった病態はアテローム性動脈硬化性心疾患であった。死因はアテローム性動脈硬化性心疾患であった。剖検は行わなかった。死亡は目撃されなかった。この被験者は 同年* 5 月 24 日に生存していることが最後に判明した。

*新薬承認情報提供時に置き換え

蘇生は試みられなかった。蘇生処置（DNR）指示がなかった。死亡は自宅で発生した。被験者は末期状態又は前末期状態ではなかった。死亡は突然であり、睡眠中に発生した。被験者には、死因の可能性を示唆する新たな臨床徴候又は症状が認められなかった。この死亡は心臓血管手術又は処置に起因するものではなかった。死亡の原因は、心臓血管以外の手術又は処置によるものではなかった。主要な死因はアテローム性動脈硬化性心疾患の他の心血管診断であった。結果は他の非心血管系診断のエビデンスを示した。病歴による死亡のリスクがあった。死亡に寄与した可能性のある死亡前 4 週間以内に、新たな投薬又は長期投薬の用量の変更はなかった。

治験担当医から報告されたその他の情報：
同年* 5 月 [redacted] 日、患者の妻が当院に電話をかけ、患者 [redacted] が睡眠中の夜間に死亡したことを伝えた。V4 完成のため、患者は 同年* 5 月 24 日に施設にいた。症状の悪化や問題の記載はなかった。SPO2 は 88%であり、過去の測定値と一致していた。配偶者は、剖検が実施されるか否かについては述べておらず、なぜ事象が「死亡」として記録されるのかという点については言及していない。同年* 6 月 13 日：患者の配偶者から本日受けた死亡証明書。即死因はアテローム性動脈硬化性心疾患として挙げられる。証明書を反映させるために更新された重篤な有害事象名。

治験依頼者の見解：
治験担当医による因果関係の評価に同意する。心房細動、冠動脈疾患及び慢性閉塞性肺疾患の病歴を有する患者において治験薬投与開始から [redacted] 日後に発現したため、致死的な冠動脈アテローム性動脈硬化症は UMEC/VI に起因するとは考えにくい。

治験実施計画書番号：116855
治験実施施設番号：[redacted]
被験者番号：[redacted]
無作為化番号：[redacted]
安全性データベース管理番号：[redacted]
投与群：Fluticasone / Umeclidinium / Vilanterol
重篤な有害事象：遠隔転移を伴う新生物

経過：
被験者は 6[redacted] 歳女性。盲検化試験（試験名：慢性閉塞性肺疾患患者を対象として、ドライパウダー吸入器を用いて毎朝 1 回投与する FF/UMEC/VI の固定用量 3 剤配合剤と FF/VI 及び UMEC/VI の固定用量 2 剤配合剤との有効性、安全性及び忍容性を比較する、第 III 相、52 週、無作為化、二重盲検、3 群並行群間試験）に登録。

慢性閉塞性肺疾患に対し、治験薬（吸入剤）1 吸入を 1 日 1 回、[redacted] 年 4 月 8 日から 同年* 7 月 20 日まで投与した。

*新薬承認情報提供時に置き換え

同年* 7 月 24 日、治験薬の初回投与から 107 日後、直近投与から 4 日後に、転移性癌の疑いが発現した。重篤性分類規準は、「死に至るもの」及び GSK 判断の「医学的に重要な状態」。転移性癌の転帰は 同年* 8 月 [redacted] 日に死亡した。患者は 同年* 8 月 [redacted] 日に死亡した。報告された死因は転移性癌及び呼吸停止であった。剖検は行われなかった。

治験担当医は、転移癌について、治験薬との因果関係を「合理的な可能性なし」と判断。

同年* 10 月 28 日、翌々年*5 月 12 日に死亡 EOSI によって受領した追加情報：
被験者は 同年* 8 月 [redacted] 日に死亡した。死亡証明書に記載された直接の死因は呼吸停止であった。直接の原因となった状態は無かった。死亡の根底にある原因は転移性癌であった。剖検は行わなかった。死亡が目撃された。死亡に先立つ徴候及び症状は、全身の脱力であった。蘇生は試みられなかった。蘇生処置（DNR）指示がなかった。死亡は自宅で発生した。被験者は末期状態又は末期前状態であった。死亡は突然ではなかった。被験者には、死因の可能性を示唆する新たな臨床徴候又は症状が認められなかった。この死亡は心臓血管手術又は処置に起因するものではなかった。死亡の原因は、心臓血管以外の手術又は処置によるものではなかった。主な死因は転移癌の原因不明の癌であった。二次的な死因はなかった。病歴による死亡のリスクはなかった。死亡に寄与した可能性のある死亡前 4 週間以内に、新たな投薬又は長期投薬の用量の変更はなかった。
翌々年* 9 月に試験終了時の盲検解除を行った。

治験依頼者の見解：
治験担当医による因果関係の評価に同意する。致死的な転移性癌は、治験薬投与開始から 107 日後及び FF/UMEC/VI の直近投与から 4 日後に発現した。患者は末期状態であった。

治験実施計画書番号：116855
治験実施施設番号：[redacted]
被験者番号：[redacted]
無作為化番号：[redacted]
安全性データベース管理番号：[redacted]
投与群：Fluticasone / Umeclidinium / Vilanterol
重篤な有害事象：肺炎

経過：
被験者は 7[redacted] 歳男性。盲検化試験（試験名：慢性閉塞性肺疾患患者を対象として、ドライパウダー吸入器を用いて毎朝 1 回投与する FF/UMEC/VI の固定用量 3 剤配合剤と FF/VI 及び UMEC/VI の固定用量 2 剤配合剤との有効性、安全性及び忍容性を比較する、第 III 相、52 週、無作為化、二重盲検、3 群並行群間試験）に登録。

*新薬承認情報提供時に置き換え

慢性閉塞性肺疾患に対し、治験薬（吸入剤）1 吸入を 1 日 1 回、[redacted]年 4 月 7 日から 同年* 8 月 7 日まで投与した。

被験者の既往歴には心房細動があった。

同年* 8 月 7 日、治験薬の初回投与から 122 日後、重度（グレード 3）の肺炎を発現した。
重篤性分類規準は、「死に至るもの」及び GSK 判断の「医学的に重要な状態」。
被験者はセフトリアキソン（セフトリアキソナ）で治療された。治験薬を 同年* 8 月 7 日に中止した。肺炎の転帰は 同年* 8 月[redacted]日に死亡した。患者は 同年* 8 月[redacted]日に死亡した。
報告された死因は肺炎、呼吸停止、慢性閉塞性肺疾患であった。剖検は行われなかった。

治験担当医は、肺炎について、治験薬との因果関係を「合理的な可能性なし」と判断。

関連する検査結果：
胸部 X 線：右胸部の傍肺門部結石。培養は行わなかった。

診断検査結果（特に明記のない限り、正常値は未記載）：
同年* 8 月[redacted]日の白血球数は 4260（正常低値：5.5、正常高値：10.5）であった。

同年* 10 月 29 日に肺炎 EOSI によって追加情報を入手：
肺炎の症状は、喀痰膿の増加、呼吸困難の悪化であった。咳嗽レベルは通常であった。胸部聴診では、断続性ラ音/ラ音及び/又は気管支又は気管支肺胞呼吸音の証拠が示された。体温は 39.2C であった。呼吸数は 28 呼吸/分であった。心拍数は 104 拍/分であった。血圧 100/60mmHg。胸水はなかった。低酸素血症あり。事象発現時には白血球数が高値であった。BUN は 19mg/dl（7mmol/L）以下であった。被験者が混乱したというエビデンスはなかった。肺炎が発現した時、被験者は医療現場（入院）にはいなかった。培養・スワブは採取しなかった。

同年* 10 月 28 日、同年* 11 月 2 日、同年* 11 月 23 日に死亡 EOSI によって受領した追加情報：
患者は 同年* 8 月[redacted]日に死亡した。死亡証明書に記載された直接の死因は呼吸器官であった。直接の原因となった病態は心房細動であった。死因に対処した。剖検は行わなかった。死亡が目撃された。死亡に先立つ徴候及び症状は、呼吸困難の増悪であった。蘇生は試みられなかった。蘇生処置（DNR）指示がなかった。院内死亡。被験者は末期状態又は前末期状態ではなかった。死亡は突然ではなかった。被験者には、死因の可能性を示唆する新たな臨床徴候又は症状が認められなかった。この死亡は心臓血管手術又は処置に起因するものではなかった。死亡の原因は、心臓血管以外の手術又は処置によるものではなかった。主な死因は肺炎の他の非心血管系診断であった。二次的な死因はなかった。病歴による死亡のリスクはなかった。死亡に寄与した可能性のある死亡前 4 週間以内に、新たな投薬又は長期投薬の用量の変更はなかった。

治験担当医から報告されたその他の情報：
患者は不幸にも有害事象を発現し、次いで低血圧を示し、大量の喀血そして死亡した。患者は凝固障害又は結核を有していなかった。これらが入手可能な全ての情報であり、これ以上の詳細情報はない。

治験依頼者の見解：
治験担当医による因果関係の評価に同意する。FF/UMEC/VI の投与開始から 122 日後に、肺炎、心房細動、低酸素血症、大量出血、致死的な呼吸停止が発現した。肺炎、心房細動は本剤では既知の事象であるが、因果関係を示す論拠は不十分である。

治験実施計画書番号：116855
治験実施施設番号：[redacted]
被験者番号：[redacted]
無作為化番号：[redacted]
安全性データベース管理番号：[redacted]
投与群：Fluticasone / Vilanterol
重篤な有害事象：上部消化管出血、代謝性脳症、呼吸不全、慢性閉塞性肺疾患

経過：
被験者は 8[redacted] 歳男性。盲検化試験（試験名：慢性閉塞性肺疾患患者を対象として、ドライパウダー吸入器を用いて毎朝 1 回投与する FF/UMEC/VI の固定用量 3 剤配合剤と FF/VI 及び UMEC/VI の固定用量 2 剤配合剤との有効性、安全性及び忍容性を比較する、第 III 相、52 週、無作為化、二重盲検、3 群並行群間試験）に登録。

慢性閉塞性肺疾患に対し、治験薬（吸入剤）1 吸入を 1 日 1 回、[redacted] 年 3 月 5 日から 同年* 4 月 26 日まで投与した。

既往歴として高血圧、高コレステロール血症、胃食道逆流症があった。合併症には、冠動脈疾患及び胃炎（食道病変を伴う）があった。

同年* 4 月 23 日に、治験薬の初回投与から 49 日後に、重度（グレード 3）の呼吸不全を発現した。重篤性分類規準は、「死に至るもの」、「治療のための入院又は入院期間の延長が必要であるもの」、「障害」、GSK 判断の「医学的に重要な状態」及び「生命を脅かす」。追加事象は、重度（グレード 3）の慢性閉塞性気道疾患増悪（同年* 4 月 23 日発現、）で、「死に至るもの」、「治療のための入院又は入院期間の延長が必要であるもの」、「障害」及び「生命を脅かす」、重度（グレード 3）の代謝性脳症（同年* 4 月 27 日発現、「死に至るもの」、「治療のための入院又は入院期間の延長が必要であるもの」、「障害」、GSK 判断の「医学的に重要な状態」及び「生命を脅かす」）、及び重度（グレード 3）の上部消

化管出血（同年* 5 月 13 日発現、「治療のための入院又は入院期間の延長が必要であるもの」、「障害」、GSK 判断の「医学的に重要な状態」及び「生命を脅かす」）。
ヒヨスチン（スコポラミンパッチ）、デキストロース+塩化ナトリウム、d5w、グルコース（デキストロース）、バシトラシン、アミノ酸、電解質ノース、グルコース（アミノ酸/デキストロース/電解質）、ペチジン（メペリジン）、硫酸モルヒネ、栄養補助剤（ノバソウセルネ）、ポリスチレンスルホン酸ナトリウム、マクロゴール（ポリエチレングリコール）、ビサコジル、酸化亜鉛（デシチン軟膏）、エノキサパリン、プロポラム、アルゾラゾラム、硫酸デイプラゾラチウム、スルホニル（デュドニゾン）、パラメタノセトロン+スルホン酸（アルブチノセトロン）、パラメトロセトロン、アルブチノセトロン、アルブチノセトロン+アルブチノセトロン、アルブチノセトロン、アルブチノセトロン。
治験薬を 同年* 4 月 26 日に中止した（投与中止は陰性）。呼吸不全の転帰は 同年* 6 月 [redacted] 日に死亡した。追加事象の転帰は、上部消化管出血（同年* 5 月 13 日に回復）、代謝性脳症（同年* 6 月 [redacted] 日に死亡）、慢性閉塞性気道疾患増悪（同年* 6 月 [redacted] 日に死亡）であった。患者は 同年* 6 月 [redacted] 日に死亡した。報告された死因は呼吸不全、代謝性脳症、慢性閉塞性気道疾患増悪であった。

治験担当医は、呼吸不全について、治験薬との因果関係を「合理的な可能性あり」と判断。治験担当医は、慢性閉塞性気道疾患増悪、代謝性脳症及び上部消化管出血について、治験薬との因果関係を「合理的な可能性なし」と判断。上部消化管出血の他の原因として、病歴が考えられた。

関連する検査結果：
胸部 X 線検査：同年* 5 月 10 日. 左胸水 vs 肥厚。同年* 5 月 29 日脳 MRI：この検査は動きのアーチファクトによって著しく劣化し、診断上の有用性は限られている。全身性萎縮及び代償性心室拡大。中等度に進行した両側乳様突起滲出液であるように思われる。頭蓋内腫瘤を占拠する明らかな空隙はない。正中線構造の偏位なし。多発性慢性ラクナ梗塞は、深部白質及び深部灰白質に存在するようである。胸部 X 線：同年* 5 月 30 日：明らかな急性浸潤や気胸はない。可能性のある慢性閉塞性肺疾患。同年* 5 月 16 日上肢静脈ドップラー：両側上肢に dvt のエビデンスは認められなかった。同年* 5 月 12 日 腹部 X 線：腸閉塞の肉眼的証拠なし。同年* 5 月 5 日：気管支鏡検査：気管は正常にみえ、気管分岐部は鋭く出現した。気道は両肺全体に黄色の粘液栓を有するようであった。同年* 4 月 28 日 胸部 CT：左肋骨骨折。明らかな浸潤を認めない肺気腫。限局性瘢痕の数カ所冠動脈疾患及び末梢血管疾患。
診断検査結果（特に明記のない限り、正常値は未記載）：
同年* 5 月 16 日、脳波検査結果は 6Hz 不明の異常であった。同年* 5 月 26 日、ヘマトクリット値は 25.4%（正常低値：41.00、正常高値：51.00）、ヘモグロビン値は 8.2g/dL（正常低値：14.00、正常高値：18.00）であった。同年* 5 月 30 日の酸素飽和度は 99%（正常低：95.00、正常高：100.00）、PCO2 は 37 mmHg（正常低：35.00、正常高：45.00）、PO2 は 107 mmHg（正常低：80.00、正常高：105.00）、pH は 7.47（正常低：7.35、正常高：

7.45）であった。同年* 6 月 2 日のヘマトクリット値は 30.6%（正常低値：41.00、正常高値：51.00）、ヘモグロビン値は 10.00g/dL（正常低値：14.00、正常高値：18.00）であった。

追加情報：
被験者は 同年* 4 月 9 日に事象発現前に最新の治験薬の投与を受けた。治療には、同年* 5 月 21 日から 同年* 5 月 23 日まで、D5W 50mg/hr 同時静注が含まれた。腎サプリメントとして腎血管源、皮膚サプリメントとしてデシチン軟膏が適応とされた。

同年* 8 月 25 日に削除報告書から入手したフォローアップ情報：InForm では、血液 pH の検査を削除した。

同年* 6 月 18 日にクエリーに対する回答として受領した追加情報：
脳波検査以外（SAE に記載）、代謝性脳症に関するその他の情報は入手できない。病歴に起因する上部消化管出血：GERD と胃炎。

同年* 6 月 16 日に死亡 EOSI によって受領した追加情報：
被験者は 同年* 6 月 [redacted] 日に死亡した。死亡証明書に記載された直接の死因は呼吸不全であった。直接の原因となった病態は慢性閉塞性肺疾患増悪であった。死亡の根底にある原因は慢性閉塞性肺疾患であった。剖検は行わなかった。死亡が目撃された。死亡に先立つ徴候及び症状は重篤な有害事象（慢性閉塞性肺疾患増悪、呼吸不全、脳症）であった。蘇生を試みた。院内死亡。被験者は末期状態又は前末期状態ではなかった。死亡は突然ではなかった。被験者には、死因の可能性を示唆する新たな臨床徴候又は症状が認められなかった。この死亡は心臓血管手術又は処置に起因するものではなかった。死亡の原因は、心臓血管以外の手術又は処置によるものではなかった。死亡の主な原因は、呼吸不全の他の非心血管系診断であった。二次的な死因はなかった。病歴による死亡のリスクがあった。死亡の一因となった可能性のある、死亡前 4 週間以内の新たな投薬又は長期投薬の用量の変更があった。

治験担当医から報告されたその他の情報：
息切れ、喘鳴の急性発現で来院。胸痛なし。動悸なし。悪心、嘔吐なし。発熱、悪寒なし。患者は軽度の乾性咳嗽がある。局所的な脱力やしびれはない。印象：急性呼吸不全、慢性閉塞性肺疾患増悪。ICU に入院したままである。被験者は人工呼吸器を使用しており、家族は人工呼吸器を外すことを希望しない。受領待機中の診療記録。同年* 6 月 3 日：同年* 6 月 2 日に受領した医療記録。反応がなく、人工呼吸器が装着されている患者。同年* 6 月 15 日までに、被験者は死亡したと発表された。代謝性脳症に関するその他の記録は入手できない。病歴（GERD 及び胃潰瘍）に起因する消化管出血。

治験依頼者の見解：
治験担当医による因果関係の評価に同意しない。慢性閉塞性肺疾患、GERD、胃炎の病歴があり、上部消化管出血、代謝性脳症を発現した患者において、治験薬投与開始から 49 日後、最終投与から 15 日後に呼吸不全が発現したため、FF/VI に起因するとは考えにくい。

*新薬承認情報提供時に置き換え

治験実施計画書番号：116855
治験実施施設番号：[redacted]
被験者番号：[redacted]
無作為化番号：[redacted]
安全性データベース管理番号：[redacted]
投与群：Fluticasone / Vilanterol
重篤な有害事象：心肺停止

経過：
被験者は 6[redacted] 歳男性。盲検化試験（試験名：慢性閉塞性肺疾患患者を対象として、ドライパウダー吸入器を用いて毎朝 1 回投与する FF/UMEC/VI の固定用量 3 剤配合剤と FF/VI 及び UMEC/VI の固定用量 2 剤配合剤との有効性、安全性及び忍容性を比較する、第 III 相、52 週、無作為化、二重盲検、3 群並行群間試験）に登録。

慢性閉塞性肺疾患に対し、治験薬（吸入剤）1 吸入を 1 日 1 回、[redacted] 年 2 月 16 日から 翌年* 1 月 4 日まで投与した。

合併症には、高血圧、麻痺及び慢性疼痛があった。

翌年* 1 月 4 日に、治験薬の初回投与から 322 日後、重度（グレード 3）の心肺停止を発現した。重篤性分類規準は、「死に至るもの」及び GSK 判断の「医学的に重要な状態」。モルヒネ、ヒヨスチン（スコポラミン）、パラセタモール（アセトアミノフェン）、ラベタロール、フェンタニル、プロポフォール、ロラゼパム、ミダゾラム、5%デキストロース及び生理食塩水、白色ソフトパラフィン（白色ワセリン）、バンコマイシン、パントプラゾール、メチルプレドニゾロン、レベチラセタム、ヘパリン（ヘパリン）及びクロルヘキシジンで治療した。治験薬は、翌年* 1 月 4 日に中止された。心肺停止の転帰は致死的であった。患者は 翌年* 1 月に死亡した。報告された死因は心肺停止であった。

治験担当医は、心肺停止について、治験薬との因果関係を「合理的な可能性あり」と判断。

関連する検査結果：
造影剤非投与の 翌年* 4 月 1 日時点の頭部 CT は、出血又は他の急性頭蓋内異常の証拠を伴わない脳の退行性変化を伴う。造影剤なしの CT 頚椎：翌年* 4 月 1 日、頚椎の急性骨損傷を示す CT 所見なし。胸部 X 線：翌年* 1 月 13 日、心臓の大きさは安定している。気管内チューブと経鼻胃管を適所に挿入する。左側横隔膜のイベント。左脳底浸潤が重複していることがある。気胸はない全体として、前回の検査から肺実質の外観に有意な変化は認められなかった。造影剤 翌年* 1 月 10 日、拡散制限を伴わず、無酸素性脳損傷と一致する両側性大脳基底核及び大脳皮質を含む T2 信号の拡散増加を伴わない明確な急性浸潤は脳の MRI

では見られない。正中線偏位又は脳ヘルニアの証拠なし。水頭症なし。ECG 翌年* 1 月 6 日 - 第 1 度の洞調律境界の目立った左軸偏位は QRS 持続時間を延長した。伝導障害前側壁梗塞における Q 波の欠陥-年齢不明の遅発性内在性偏位 前胸部誘導における左室肥大の可能性のある低 QRS 電圧、エコー：翌 年 * 1 月 5 日、左室は大きさが正常、心室中隔肥大、EF of >70% は HOCM と一致。24 時間 EEG：翌年* 1 月 11 日-翌年* 1 月 12 日 優性後方リズムがない背景は非常に低い振幅で強く抑制され、低い振幅の速いベータ活動性と微細な筋肉活動のアーチファクトが混ざった遅い硬化デルタは、神経筋遮断薬の投与後に完全に消散し、左半球において非常に低い振幅の断片化されたシータ活動性が明らかになる。記録中、顕著な皮質活動は認められない。重篤な脳神経障害を示す。

診断検査結果（特に明記のない限り、正常値は未記載）：
翌年* 1 月 4 日、アラニンアミノトランスフェラーゼ 77 u/L（正常低値：2.00、正常高値：60.00）、アラニンアミノトランスフェラーゼ 77 u/L（正常低値：2.00、正常高値：60.00）、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ 60 u/L（正常低値：2.00、正常高値：50.00）、血液アルブミン 3.8 g/dL（正常低値：3.20、正常高値：4.60）、血液アルカリホスファターゼ 64 u/L（正常低値：30.00、正常高値：130.00）、重炭酸塩 21.5 mmol/L（正常低値：22.00、正常高値：26.00）、血中ビリルビン 0.2 mg/dL（正常低値：0.20、正常高値：1.50）、血液カルシウム 7.9 mg/dL（正常低値：8.50、正常高値：10.40）、血液塩化物 93.5 mmol/L（正常低値：98.00、正常高値：110.00）、血糖値 227 mg/dL（正常低値：60.00、正常高値：99.00）、乳酸脱水素酵素 10.4 mmol/L（正常低値：0.50、正常高値：2.20）、血中カリウム 3.8 mmol/L（正常低値：3.50、正常高値：5.30）、血中ナトリウム 143 mmol/L（正常低値：135.00、正常高値：146.00）、血中尿素 14（正常低値：7.00、正常高値：25.00）、ヘマトクリット 41.9 %（正常低値：40.00、正常高値：52.00）、ヘモグロビン 13.1 μG/ DL（正常低値：14.00、正常高値：18.00）、平均赤血球ヘモグロビン濃度 27.8pg（正常低値：26.40、正常高値：34.00）、平均赤血球ヘモグロビン濃度 31 g/dL（正常低値：31.00、正常高値：36.00）、平均細胞容量 89 fL（正常低値：75.00、正常高値：100.00）、PCO2 70.3 mmHg（正常低値：35.00、正常高値：45.00）、PO2 269 mmHg（正常低値：75.00、正常高値：100.00）、血小板数 292 K/MM3（正常低値：140.00、正常高値：440.00）、総蛋白 6.7 g/dL（正常低値：6.00、正常高値：8.30）、赤血球数 4.72 X10E12/L（正常低：4.40、正常高値：5.90）、トロポニン T 0.03 ng/mL、白血球数 29.53 K/MM3（正常低値：3.90、正常高値：11.30）、pH 体液（正常低値：7.35、正常高値：7.45）。

翌々年* 5 月 10 日に不整脈 EOSI によって受領した追加情報：
心停止。心電図（ECG）を 翌々年*5 月 4 日に実施した。治療法は投薬。

治験担当医から報告されたその他の情報：
患者は 同年* 1 月 4 日に EMS により不応答/PEA 停止を発見された。EMS 到着前に妻が CPR を実施した。EMS にて挿管転院。患者は、B/P 及び SpO2 を維持し、換気口から離脱し、同年* 1 月 14 日にホスピスに転院した。これ以上の情報は得られない。

*新薬承認情報提供時に置き換え

治験依頼者の見解：
治験担当医による因果関係の評価に同意しない。高血圧、慢性閉塞性肺疾患、慢性疼痛、心電図所見（異常：第 1 度房室ブロック、重度の肥大、優性後律動の欠如）の病歴を有する患者において、治験薬投与開始から 322 日後に致死的な心肺停止が起こったため、FF/VI に起因するとは考えにくい。

治験実施計画書番号：116855
治験実施施設番号：[redacted]
被験者番号：[redacted]
無作為化番号：[redacted]
安全性データベース管理番号：[redacted]
投与群：Umeclidinium / Vilanterol
重篤な有害事象：食道癌

経過：
被験者は 7[redacted] 歳女性。盲検化試験（試験名：慢性閉塞性肺疾患患者を対象として、ドライパウダー吸入器を用いて毎朝 1 回投与する FF/UMEC/VI の固定用量 3 剤配合剤と FF/VI 及び UMEC/VI の固定用量 2 剤配合剤との有効性、安全性及び忍容性を比較する、第 III 相、52 週、無作為化、二重盲検、3 群並行群間試験）に登録。

慢性閉塞性肺疾患に対し、治験薬（吸入剤）1 吸入を 1 日 1 回、[redacted] 年 11 月 21 日から同年* 12 月 8 日まで投与した。

合併症には裂孔ヘルニアがあった。
併用薬はオメプラゾール（オメプラゾール）、スクラルファート（カラフェート）。

同年* 12 月 5 日
治験薬の初回投与から 14 日後に、患者は重度（グレード 3）の食道癌を発現した。重篤性分類規準は、「死に至るもの」、「治療のための入院又は入院期間の延長が必要であるもの」、GSK 判断の「医学的に重要な状態」及び「生命を脅かす」。
治験薬は、同年* 12 月 8 日に中止された。食道癌の転帰は 翌年* 1 月 [redacted] 日に死亡した。
患者は 翌年* 1 月 [redacted] 日に死亡した。報告された死因は食道癌、裂孔ヘルニア、喫煙者であった。剖検は行われなかった。

治験担当医は、食道癌について、治験薬との因果関係を「合理的な可能性なし」と判断。

治験担当医から報告されたその他の情報：

*新薬承認情報提供時に置き換え

同年* 11 月 17 日夜、急性消化管出血で入院。生検を伴う上部内視鏡検査が 同年* 11 月 17 日に完了した。同年* 12 月 5 日で食道上皮内がんの診断が確認された。吐き気と嘔吐のため、同年* 12 月 8 日で化学療法の警告を守れない。Oncology Center に入院した 同年* 12 月 9 日では、吐き気及び嘔吐のために治療を進めることができなかった。
同年* 12 月 10 日、化学療法実施のためのポートが設置された。化学療法に関連した複数の合併症を伴う急速な低下のほか、入院を要する憩室炎の最近の発現もみられる。翌年* 1 月 22 日で国家を離れ、翌年* 1 月 [redacted] 日に死亡した。

追加内容
翌年* 2 月 23 日に死亡 EOSI によって受領した追加情報：
翌年* 1 月 [redacted] 日に死亡した。死亡証明書に記載された直接の死因は不明であった。直接の原因となった病態は食道癌であった。死因は裂孔ヘルニア/喫煙であった。剖検は行わなかった。死亡が目撃された。死亡に先立つ徴候及び症状は不明であった。蘇生は試みられなかった。患者は蘇生処置（DNR）指示を受けなかった。死亡は自宅で発生した。被験者は末期状態又は末期前状態であった。死亡は突然ではなかった。被験者には、死因の可能性を示唆する新たな臨床徴候又は症状が認められなかった。この死亡は心臓血管手術又は処置に起因するものではなかった。死亡の原因は、心臓血管以外の手術又は処置によるものではなかった。主な死因は食道癌であった。二次的な死因はなかった。病歴による死亡のリスクはなかった。死亡に寄与した可能性のある死亡前 4 週間以内に、新たな投薬又は長期投薬の用量の変更はなかった。

治験依頼者の見解：
治験担当医による因果関係の評価に同意する。致死的な食道癌は、末期悪性腫瘍患者において治験薬投与開始から 14 日後に発現したため、UMEC/VI に起因するとは考えにくい。

治験実施計画書番号：116855
治験実施施設番号：[redacted]
被験者番号：[redacted]
無作為化番号：[redacted]
安全性データベース管理番号：[redacted]
投与群：Fluticasone / Umeclidinium / Vilanterol
重篤な有害事象：急性呼吸不全、慢性閉塞性肺疾患、H1N1 インフルエンザ

経過：
被験者は 7[redacted] 歳女性。盲検化試験（試験名：慢性閉塞性肺疾患患者を対象として、ドライパウダー吸入器を用いて毎朝 1 回投与する FF/UMEC/VI の固定用量 3 剤配合剤と FF/VI 及び UMEC/VI の固定用量 2 剤配合剤との有効性、安全性及び忍容性を比較する、第 III 相、52 週、無作為化、二重盲検、3 群並行群間試験）に登録。

*新薬承認情報提供時に置き換え

[redacted]/07/07-翌年* /04/01
慢性閉塞性肺疾患に対し治験薬 1 吸入 1 日 1 回の投与を実施。

既往歴は、両側白内障、肺炎、貧血、白内障による水晶体摘出、出血性胃腸潰瘍及び卵管結紮。
現病は、慢性閉塞性肺疾患、末梢性浮腫、高血圧、大動脈狭窄、甲状腺機能低下症、季節性アレルギー、及び末梢動脈疾患。
併用薬は、levothyroxine、furosemide、cetirizine hydrochloride（Zyrtec）、ビタミン D を含む総合ビタミン剤及び paracetamol（Tylenol）。

翌年* /04/01
治験薬の初回投与から 269 日後、重度の急性呼吸不全（グレード 3）が発現。重篤性分類基準は、「死に至るもの」、「治療のための入院又は入院期間の延長が必要であるもの」及び GSK 判断の「医学的に重要な状態」。追加事象は、重度の慢性閉塞性肺疾患（グレード 3）（翌年*/04/01 発現、重篤性分類基準：「死に至るもの」「治療のための入院又は入院期間の延長が必要であるもの」）及び重度の H1N1 インフルエンザ（グレード 3）（翌年*/04/01 発現、重篤性分類基準：「死に至るもの」「治療のための入院又は入院期間の延長が必要であるもの」）。
同日、治験薬の投与を中止。
翌年* /04/[redacted]
急性呼吸不全の転帰は死亡。追加事象の転帰は、慢性閉塞性肺疾患（死亡、翌年*/04/[redacted]）及び H1N1 インフルエンザ（死亡、翌年*/04/[redacted]）。被験者は同日死亡。報告された死因は急性呼吸不全、慢性閉塞性肺疾患及び H1N1 インフルエンザ。剖検を施行。

翌年* /05/24 付追加情報：
注目すべき死亡事象（EOSI）フォームから入手した情報：
翌年*/04/[redacted]、被験者は死亡。死亡診断書に記載されている死亡の直接の原因は、急性呼吸不全、急性慢性閉塞性肺疾患、及び H1N1 インフルエンザ。直接の原因を引き起こした疾患は不明。死亡の根本原因は不明。剖検は施行されず。目撃者のいる死亡。死亡に先立つ徴候や症状は不明。病院にて死亡。末期状態もしくは末期前状態ではなかった。突然死ではなかった。死亡の可能性のある原因を示唆する新たな臨床徴候や症状はなかった。心血管系の手術や処置による死亡ではなかった。心血管系以外の手術や処置による死亡でもなかった。死亡の主な原因は、心血管系以外の他の診断（慢性閉塞性肺疾患）。二次的な死亡原因はなし。臨床歴から死亡の危険性はし。死亡の一因となり得る、死亡前 4 週間以内の新たな薬剤の投与もしくは長期投与薬の投与量の変更はなし。

治験担当医から報告されたその他の情報：
翌年* /04/04
被験者の夫より、現在州外にいるとの報告あり。

*新薬承認情報提供時に置き換え

翌年* /04/01
肺炎の可能性で入院。被験者の夫によるとそれ以上の詳細はなし。被験者は電話での会話が不可能。詳細が分かり次第、被験者の夫が再度連絡予定。被験者の夫は、被験薬（IP）は入院時に中止したと報告。
翌年* /04/08
被験者の夫より、被験者が死亡したが、明確な原因は不明と報告。
翌年* /05/24
死亡証明書を入手。診療記録を入手予定。
翌年* /06/13
被験者の夫は情報開示同意書への署名を拒否。その他の情報は未入手。

治験依頼者の見解：
H1N1 インフルエンザは、FF/UMEC/VI で報告される既知のリスクであるため、治験担当医による因果関係の評価に同意する。
しかし、急性呼吸不全及び慢性閉塞性肺疾患増悪について治験担当医による因果関係の評価に同意しない。肺炎、慢性閉塞性肺疾患、末梢性浮腫、高血圧、大動脈弁狭窄、甲状腺機能低下症、貧血の既往を有する患者において、治験薬投与開始から 269 日後に発現したため、これらの事象が FF/UMEC/VI に起因するとは考えにくい。

治験実施計画書番号：116855
治験実施施設番号：[redacted]
被験者番号：[redacted]
無作為化番号：[redacted]
安全性データベース管理番号：[redacted]
投与群：Umeclidinium / Vilanterol
重篤な有害事象：慢性閉塞性肺疾患

経過：
被験者は 7[redacted] 歳男性。盲検化試験（試験名：慢性閉塞性肺疾患患者を対象として、ドライパウダー吸入器を用いて毎朝 1 回投与する FF/UMEC/VI の固定用量 3 剤配合剤と FF/VI 及び UMEC/VI の固定用量 2 剤配合剤との有効性、安全性及び忍容性を比較する、第 III 相、52 週、無作為化、二重盲検、3 群並行群間試験）に登録。

[redacted] 年 12 月 31 日から慢性閉塞性肺疾患に対し、治験薬（吸入剤）1 吸入を 1 日 1 回投与した。

合併症には、慢性閉塞性肺疾患及び高血圧があった。
併用薬はアムロジピン、サルブタモール（アルブテロール）、酸素であった。

*新薬承認情報提供時に置き換え

翌年* 3 月 28 日、治験薬の初回投与から 87 日後に、重度（グレード 3）の慢性閉塞性気道疾患増悪が発現した。重篤性分類規準は、「死に至るもの」及び「治療のための入院又は入院期間の延長が必要であるもの」。
レボフロキサシン（Levaquin）及びメチルプレドニゾロン（Medrol Dosepak）で治療を行った。治験薬を中止した。慢性閉塞性気道疾患増悪の転帰は翌年* 4 月 [redacted] 日に死亡した。患者は 翌年* 4 月 [redacted] 日に死亡した。報告された死因は慢性閉塞性気道疾患増悪であった。

治験担当医は、慢性閉塞性気道疾患増悪について、治験薬との因果関係を「合理的な可能性なし」と判断。

関連する検査結果：
cxr - 慢性閉塞性肺疾患、小血管のうっ血を除外できない。

診断検査結果（特に明記のない限り、正常値は未記載）：
翌年* 4 月 10 日の PCO2 測定値は 32mmol/L（正常低値：22.00、正常高値：29.00）、白血球数測定値は 11.2×10^3/mm3（正常低値：3.90、正常高値：11.00）であった。翌年* 4 月 14 日の PCO2 の結果は 43mmol/L（正常低値：22.00、正常高値：29.00）であった。

翌年* 4 月 15 日に SAE Form から追加情報を入手：
IP 以外で考えられる原因は治験対象疾患。併用薬には酸素（吸入）2L/分の発現があった。同年* 8 月不明、慢性閉塞性肺疾患に対して進行中、アルブテロール（吸入）90mcg、PRN、4～6 時間毎、発現：投与開始の10年前* 不明、慢性閉塞性肺疾患、及びアムロジピン（経口）2.5mg、1 日 1 回、翌年* 1 月 15 日に開始、高血圧に対して投与継続。

重複した症例を同定した。息切れ、発現に関するすべてのデータ：翌年* 4 月 10 日を本症例報告書（[redacted]）に移転し、症例報告書 [redacted] 及び重複する症例報告書 [redacted] を削除した。

翌年* 1 月 29 日及び 翌々年* 1 月 29 日に死亡 EOSI によって受領した追加情報：
翌年* 4 月 [redacted] 日に死亡した。死亡証明書に記載された直接の死因は、慢性閉塞性肺疾患増悪による呼吸器性アシドーシスを伴う高炭酸ガス血症であった。直接の原因となった病態は慢性閉塞性肺疾患であった。死亡の根底にある原因は慢性閉塞性肺疾患であった。剖検は行わなかった。死亡が目撃された。死亡に先立つ徴候及び症状は、家族が目撃した死亡であり、詳細は入手できなかった。蘇生は試みられなかった。患者は蘇生処置（DNR）指示を受けなかった。死亡は自宅で発生した。被験者は末期状態又は末期前状態であった。死亡は突然ではなかった。被験者には、死因の可能性を示唆する新たな臨床徴候又は症状が認められなかった。この死亡は心臓血管手術又は処置に起因するものではなかった。死亡の原因は、心臓血管以外の手術又は処置によるものではなかった。

治験依頼者の見解：

治験担当医による因果関係の評価に同意する。慢性閉塞性肺疾患の病歴を有する患者において、治験薬投与 87 日後に慢性閉塞性肺疾患増悪が発現したため、慢性閉塞性肺疾患の増悪が UMEC/VI に起因するとは考えにくい。

治験実施計画書番号：116855
治験実施施設番号：[redacted]
被験者番号：[redacted]
無作為化番号：[redacted]
安全性データベース管理番号：[redacted]
投与群：Fluticasone / Vilanterol
重篤な有害事象：肋骨骨折、気胸、慢性閉塞性肺疾患、呼吸不全、心停止

経過：
被験者は 5[redacted] 歳女性。盲検化試験（試験名：慢性閉塞性肺疾患患者を対象として、ドライパウダー吸入器を用いて毎朝 1 回投与する FF/UMEC/VI の固定用量 3 剤配合剤と FF/VI 及び UMEC/VI の固定用量 2 剤配合剤との有効性、安全性及び忍容性を比較する、第 III 相、52 週、無作為化、二重盲検、3 群並行群間試験）に登録。

慢性閉塞性肺疾患に対し、治験薬（吸入剤）1 吸入を 1 日 1 回、[redacted] 年 2 月 25 日から 同年* 3 月 24 日まで投与した。

既往歴には、タバコ使用障害、冠動脈疾患、高脂血症及び高血圧があった。

同年* 6 月 3 日（治験薬の初回投与後の時間は不明）に、重度（グレード 3）の慢性閉塞性気道疾患増悪を発現した。重篤性分類規準は、「死に至るもの」及び「治療のための入院又は入院期間の延長が必要であるもの」。追加事象は、重度（グレード 3）の肋骨骨折（同年*7 月 3 日発現、重篤性分類規準：「死に至るもの」及び「治療のための入院又は入院期間の延長が必要であるもの」）、重度（グレード3）の気胸（同年* 7 月3 日発現、重篤性分類規準：「死に至るもの」、「治療のための入院又は入院期間の延長が必要であるもの」及びGSK 判断の「医学的に重要な状態」）、重度（グレード 3）の呼吸不全（同年* 7 月 3 日発現、重篤性分類規準：「死に至るもの」、「治療のための入院又は入院期間の延長が必要であるもの」及びGSK 判断の「医学的に重要な状態」）、及び重度（グレード 3）の心停止（同年* 7 月3 日発現、重篤性分類規準：「死に至るもの」、「治療のための入院又は入院期間の延長が必要であるもの」及びGSK 判断の「医学的に重要な状態」）。
レボフロキサシン（レバキン）、アジスロマイシン、酸素（酸素補給）、プレドニゾン、メチルプレドニゾロンコハク酸エステルナトリウム（ソルメドロール）、イプラトロピウムブロミド+サルブタモール硫酸塩（デュオネブ）、ミダゾラム、フェンタニル、ケタミン、プロポフォール及びノルエピネフリンで被験者を治療した。慢性閉塞性気道疾患増悪の転帰は致死的であった。追加事象の転帰は、肋骨骨折（致死的）、気胸（致死的）、呼吸不全（致

死的）、心停止（致死的）であった。患者は 同年* 7 月 [redacted] 日に死亡した。報告された死因は心停止、呼吸不全、気胸、著明な増悪、肋骨骨折であった。

治験担当医は、慢性閉塞性気道疾患増悪、肋骨骨折、気胸、呼吸不全、心停止について、治験薬との因果関係を「合理的な可能性なし」と判断。

関連する検査結果：
患者は、アレルギー症状を伴う息切れ及び咳嗽の増加を訴えて救急室に来院した。ER における十二指腸薬及びプレドニゾンによる治療は、その後の治療のために入院した。鼻カニューレ付き酸素 3L を装着した。臨床検査及び胸部 X 線は正常範囲内であった。3 日目に退院した。

同年* 7 月 3 日の胸部 CT スキャンは中等度の左気胸を示した。
左第 7 肋骨前外側骨折、右第 1～5 肋骨前外側骨折も認めた。
ピッグテールを留置したが、気胸は解消しなかった。
患者は後に人工呼吸器を装着し、後に離脱できなくなった。
急性変化のない EKG、心筋虚血の証拠なし。同年* 7 月 3 日でトロポニン陰性。頭部 CT は急性の病理所見を示さない。
救急外来では、正常範囲内の可搬型脳波、痙攣発作は認められなかった。持続性脳波不応のままと指示。

同年* 8 月 30 日及び 同年* 10 月 3 日に死亡 EOSI によって受領した追加情報：
患者は 同年* 7 月 [redacted] 日に死亡した。死亡診断書に記載された直接の死因は心停止であった。直接の原因となった病態は重度の低酸素血症であった。死因は慢性閉塞性肺疾患増悪であった。剖検は行わなかった。死亡が目撃された。死亡に先立つ徴候及び症状は死亡時に入院した。蘇生は試みられなかった。蘇生処置（DNR）指示がなかった。院内死亡。
被験者は末期状態又は末期前状態であった。死亡は突然ではなかった。被験者には、死因の可能性を示唆する新たな臨床徴候又は症状が認められなかった。この死亡は心臓血管手術又は処置に起因するものではなかった。死亡の原因は、心臓血管以外の手術又は処置によるものではなかった。主な死因は心不全であった。
結果は他の非心血管系診断のエビデンスを示した。病歴による死亡のリスクがあった。死亡に寄与した可能性のある死亡前 4 週間以内に、新たな投薬又は長期投薬の用量の変更はなかった。

治験担当医から報告されたその他の情報：
患者は息切れを覚醒させ、ネブライザーを使用した後、夫に救急車を呼びかけた。彼女は反応がなくなり、EMS が到着するまで夫は CPR を実施した。EMS はエピネフリンと重炭酸塩を投与し、自発循環を回復させた。ER で中等度の気胸と肋骨骨折を認めた。挿管し、救命救急室へ移動した。その後、難治性ミオクローヌス状態と人工呼吸器依存性呼吸不全を併発

*新薬承認情報提供時に置き換え

した。2 週間後、家族はケアを中止し、快適な処置に移行することを選択した。患者は 同年* 7 月 [redacted] 日の18 時10 分に呼吸を停止した。予備的な死因は、慢性閉塞性肺疾患増悪に関連した重度の低酸素血症による心停止である。この事象の前に、被験者は同年* 6 月 14 日にプライマリケア医に連絡し、呼吸困難があると報告した。彼女はER に行くことを勧められたが、彼女は勧められなかった。同年* 6 月 16 日の患者は、黄色粘液による咳嗽増強のため、zpak を処方された。同年* 6 月 22 日に呼吸器科医にポータブル酸素吸入を依頼した。彼女は同年* 6 月30 日に受診し、歩行用の履物が不適切であったため、飽和度低下試験は実施しなかった。医師は、彼女が 同年* 6 月 3 日から始まった増悪から回復しつつあり、プレドニゾン20mgQOD の維持投与を続けるべきであると述べている。この間、胸部X 線は撮影されなかった。

家族歴として虚血性心疾患が注目に値する。

死亡証明書を入手した。
死亡の直接の原因は、重度の低酸素血症及び慢性閉塞性肺疾患増悪による心停止として注目される。剖検は行われなかった。
翌年* 9 月に試験終了時の盲検解除を行った。

治験依頼者の見解：
治験担当医による因果関係の評価に同意する。慢性閉塞性肺疾患及び冠動脈疾患の病歴を有する患者において、治験薬投与後（発現時期不明）に致死的な呼吸不全、肋骨骨折、慢性閉塞性肺疾患増悪による気胸及び心不全が発現したため、FF/VI と関連があるとは考えにくい。

治験実施計画書番号：116855
治験実施施設番号：[redacted]
被験者番号：[redacted]
無作為化番号：[redacted]
安全性データベース管理番号：[redacted]
投与群：Fluticasone / Vilanterol
重篤な有害事象：下気道感染、慢性閉塞性肺疾患

経過：
被験者は6[redacted] 歳男性。盲検化試験（試験名：慢性閉塞性肺疾患患者を対象として、ドライパウダー吸入器を用いて毎朝 1 回投与するFF/UMEC/VI の固定用量3 剤配合剤と FF/VI 及び UMEC/VI の固定用量2 剤配合剤との有効性、安全性及び忍容性を比較する、第 III 相、52 週、無作為化、二重盲検、3 群並行群間試験）に登録。

慢性閉塞性肺疾患に対して、[redacted] 年 9 月 21 日から 同年* 10 月15 日まで、治験薬（吸入剤）1 吸入を 1 日 1 回投与した。

*新薬承認情報提供時に置き換え

合併症には気管支拡張症があった。

翌年* 1 月 4 日に、治験薬の初回投与から 105 日後、直近投与から81 日後に、重度（グレード3）の下気道感染を発現した。重篤性分類規準は、「死に至るもの」、「治療のための入院又は入院期間の延長が必要であるもの」及びGSK 判断の「医学的に重要な状態」。追加事象は、中等度（グレード 2）の慢性閉塞性気道疾患増悪（翌年* 1 月4 日発現、重篤性分類規準：「死に至るもの」及び「治療のための入院又は入院期間の延長が必要であるもの」）。
イプラトロピウムブロミド、高張食塩水、インドカテロール、フェノテロール、デキストロース+生理食塩水+塩化カリウム、デキストロース、オメプラゾール（オメプラゾール）、トラマドール、ピペラシリン、タゾバクタム（ピペラシリナ+タゾバクタム）、エノキサパリン、アジスロマイシン、シプロフロキサシン、パラセタモール、メロペネム、n-アセチルシステイン、サルブタモール、セフタジジム、ヒドロコルチゾン、臭化イプラトロピウム（ブロムレイプラトロピウム）で治療した。下気道感染の転帰は翌年* 3 月[redacted] 日に死亡した。
追加事象の転帰は、慢性閉塞性気道疾患増悪（致死的）であった。患者は翌年* 3 月[redacted] 日に死亡した。
報告された死因は下気道感染であり、慢性閉塞性気道疾患増悪であった。剖検は行われなかった。

治験担当医は、下気道感染及び慢性閉塞性気道疾患増悪について、治験薬との因果関係を「合理的な可能性なし」と判断。

関連する検査結果：
翌年* 1 月 4 日に重篤な有害事象が発現したが、臨床試験に起因したものではなかった。
重症度。医学的状態：気管支拡張症。危険因子なし。

翌年* 5 月 12 日に死亡EOSI によって受領した追加情報：
患者は翌年* 3 月[redacted] 日に死亡した。死亡証明書に記載された直接の死因は、慢性呼吸不全の急性増悪であった。直接の原因となった状態は下気道感染であった。死因は慢性閉塞性肺疾患増悪であった。剖検は行わなかった。死亡が目撃された。死亡に先立つ徴候及び症状は、低血圧、酸素飽和度低下であった。蘇生は試みられなかった。蘇生処置（DNR）指示がなかった。[redacted] 病院内/病院で死亡した。被験者は末期状態又は前末期状態ではなかった。死亡は突然ではなかった。被験者には、死因の可能性を示唆する新たな臨床徴候又は症状が認められなかった。この死亡は心臓血管手術又は処置に起因するものではなかった。死亡の原因は、心臓血管以外の手術又は処置によるものではなかった。死亡の主要原因は、下気道感染の他の非心血管系診断であった。結果は他の非心血管系診断のエビデンスを示した。病歴による死亡のリスクはなかった。死亡に寄与した可能性のある死亡前 4 週間以内に、新たな投薬又は長期投薬の用量の変更はなかった。

*新薬承認情報提供時に置き換え

翌年* 8 月 8 日、翌年* 8 月12 日及び 翌年* 12 月20 日に肺高血圧症EOSI によって受領した追加情報：
背景にある素因となる障害には以下が含まれる：慢性閉塞性肺疾患。被験者は右室肥大の臨床徴候を示さなかった。血圧 98/62mmHg。
胸部X 線撮影は行わなかった。26 翌年* 1 月に心エコー図を実施した。結果は肺高血圧症と一致した。左室駆出率は 61%であった。換気・血流スキャンは実施しなかった。肺機能検査は実施しなかった。右心カテーテルは行わなかった。心エコー図以外の左室機能を報告した試験は実施されなかった。

治験担当医から報告されたその他の情報：
患者は 翌年* 1 月7 日に入院した。入院中、患者は上部消化管出血を呈し、翌年* 2 月20 日及び 翌年* 2 月23 日に赤血球輸血を2 パック受けた。
患者は 翌年* 3 月[redacted] 日、20 時 15 分に死亡した。
いずれのSAES も死因と考えられる。
- 死亡の最初の原因：下気道感染、下部呼吸器感染症
- 第 2 の死因：その他の非心血管系：慢性閉塞性肺疾患増悪
- 既往歴に基づく死亡のリスクは特に高かった：はい、重篤な有害事象に関連する（EPOC）。
- 死亡の一因となりうる薬剤の新規投与又は 4 週間前の変更があった。

翌年* 1 月 4 日に開始された重篤な有害事象はなく、臨床試験に起因したものではない。
重度。関連する医学的状態：気管支拡張症。危険因子なし。薬剤を追加した。X 線撮影なし。肺炎なし。
- 死亡日：3/翌年* /[redacted]
- 直接の原因：慢性呼吸不全の急性増悪
- 状態：下気道感染、下部呼吸器感染症
- 背景にある原因：慢性閉塞性肺疾患増悪
- 死亡診断書：はい、診察医が行う。
- 剖検：いいえ
- 死亡は目撃された：はい。患者は動脈性高血圧、酸素飽和度低下を呈した。
- 死亡した。
- 末期状態又は末期前状態：いいえ
- 突然死：いいえ
- 潜在的な死因を示す新たな徴候又は臨床症状が認められた：いいえ
- 心血管手術又は手術に起因する：いいえ

翌々年* 9 月に試験終了時の盲検解除を行った。

治験依頼者の見解：

*新薬承認情報提供時に置き換え

治験担当医による因果関係の評価に同意する。患者は、治験薬投与開始から 105 日後、FF/VI の直近投与から 81 日後に、下気道感染による慢性呼吸不全の致死的な急性増悪を発現した。入院中、上部消化管出血も認められ、致死的転帰の一因となった。

治験実施計画書番号：116855
治験実施施設番号：[redacted]
被験者番号：[redacted]
無作為化番号：[redacted]
安全性データベース管理番号：[redacted]
投与群：Fluticasone / Umeclidinium / Vilanterol
重篤な有害事象：心筋梗塞

経過：
被験者は 7[redacted] 歳男性。盲検化試験（試験名：慢性閉塞性肺疾患患者を対象として、ドライパウダー吸入器を用いて毎朝 1 回投与する FF/UMEC/VI の固定用量 3 剤配合剤と FF/VI 及び UMEC/VI の固定用量 2 剤配合剤との有効性、安全性及び忍容性を比較する、第 III 相、52 週、無作為化、二重盲検、3 群並行群間試験）に登録。

慢性閉塞性肺疾患に対し、治験薬（吸入剤）1 吸入を1 日 1 回、[redacted] 年6 月 5 日から 翌年* 2 月 28 日まで投与した。

合併症には、2 型糖尿病、うっ血性心不全増悪及び慢性閉塞性肺疾患があった。

翌年* 2 月 [redacted] 日、治験薬の初回投与から [redacted] 日後、直近投与の[redacted] 日後に、重度（グレード 3）の心筋梗塞を発現した。重篤性分類規準は、「死に至るもの」及びGSK 判断の「医学的に重要な状態」。
治験薬は、翌年* 2 月 28 日に中止された。心筋梗塞の転帰は 翌年* 2 月 [redacted] 日に死亡した。患者は翌年* 2 月[redacted] 日に死亡した。報告された死因は心筋梗塞及び心停止であった。剖検は行われなかった。

治験担当医は、心筋梗塞について、治験薬との因果関係を「合理的な可能性なし」と判断。

治験担当医から報告されたその他の情報：
投与開始の4年前* 以来、慢性閉塞性肺疾患の既往歴のある 7[redacted] 歳の男性患者が同年* 5 月 19 日に試験に組み入れられ、同年*2 月 28 日まで治験薬が投与された。

介護者は、翌年* 2 月 [redacted] 日に、患者の自宅にあった状況下で、突然の胸痛エピソードを経験し、その後意識を失い、主治医に連絡し、患者の評価を行い、患者の死を証明する家族の支援を受けると報告している。彼の死の診断以来：心臓発作：死因：心臓発作。介護者

翌年* 2月 [redacted] 日に、患者の自宅にいる状況下で、突然の胸痛エピソードが起こり、その後意識が失われ、主治医に電話し、患者の死亡を評価、証明する家族の支援を受けると報告。彼の死の診断以来：心臓発作。彼の死の診断以来：心臓発作。患者はこの重篤な有害事象のために薬剤を投与されない。剖検は行わなかった。

翌年* 3月 16 日及び 翌年* 3 月 31 日に心筋梗塞／不安定狭心症 CV EOSI によって受領した追加情報：
内科的又は外科的処置後には発現しなかった。救急室/胸痛センターに来院しなかった。事象発現時には、抗狭心症、抗血栓薬、抗不整脈薬又は他の関連薬剤を投与していなかった。症状は心筋梗塞と一致していた。心電図（ECG）は実施しなかった。比較のための心電図の既往はなかった。
画像検査が実施されなかった。冠動脈造影は行わなかった。
血管形成術は行わなかった。冠動脈バイパス移植は行わなかった。

翌年* 5月 3 日に死亡 EOSI によって受領した追加情報：
翌年* 2月 [redacted] 日に死亡した。死亡証明書に記載された直接の死因は心停止であった。直接の原因となった病態は心筋梗塞であった。死因は心不全であった。剖検は行わなかった。死亡は目撃されなかった。

治験依頼者の見解：
治験担当医による因果関係の評価に同意する。心不全を病歴として有する患者において、FF/UMEC/VI 投与開始から [redacted] 日後に致死的な急性心筋梗塞が発現した。

治験実施計画書番号：116855
治験実施施設番号：[redacted]
被験者番号：[redacted]
無作為化番号：[redacted]
安全性データベース管理番号：[redacted]
投与群：Fluticasone / Vilanterol
重篤な有害事象：慢性閉塞性肺疾患

経過：
被験者は 5[redacted] 歳女性。盲検化試験（試験名：慢性閉塞性肺疾患患者を対象として、ドライパウダー吸入器を用いて毎朝 1 回投与する FF/UMEC/VI の固定用量 3 剤配合剤と FF/VI 及び UMEC/VI の固定用量 2 剤配合剤との有効性、安全性及び忍容性を比較する、第 III 相、52 週、無作為化、二重盲検、3 群並行群間試験）に登録。

慢性閉塞性肺疾患に対して、[redacted] 年 1 月 21 日から 翌年* 1 月 21 日まで、治験薬（吸入剤）1 吸入を 1 日 1 回投与した。

*新薬承認情報提供時に置き換え

併用薬にはアルプラゾラム（Xanax）があった。

翌年* 1 月 20 日に、治験薬の初回投与から 364 日後、重度（グレード 3）の慢性閉塞性気道疾患増悪が発現した。重篤性分類規準は、「死に至るもの」及び「治療のための入院又は入院期間の延長が必要であるもの」。
被験者はメチルプレドニゾロンコハク酸エステルナトリウム（Solu-Medrol）、イプラトロピウムブロミド+サルブタモール硫酸塩（Combivent）、酸素、ビパパ及びフェンタニル（Durogesic）で治療された。治験薬は、翌年* 1 月21 日に中止された。慢性閉塞性気道疾患増悪の転帰は翌年* 1 月 [redacted] 日に致死的であった。患者は翌年* 1 月 [redacted] 日に死亡した。
報告された死因は慢性閉塞性気道疾患増悪、炭酸ガスナルコーシス、喫煙者であった。剖検は行われなかった。

治験担当医は、慢性閉塞性気道疾患増悪について、治験薬との因果関係を「合理的な可能性なし」と判断。

関連する検査結果：
胸部X 線（翌年* 1 月 20 日）：感染巣や胸水は認められなかった。

診断検査結果（特に明記のない限り、正常値は未記載）：
翌年* 1 月 20 日の酸素飽和度は 31.0%（正常低値：95、正常高値：99）、PCO2 値は 78.60mmHg（正常低値：32、正常高値：45）、PO2 値は 31.6mmHg（正常低値：83、正常高値：108）、体液 pH 値は 7.18（正常低値：7.35、正常高値：7.45）。

治験担当医から報告されたその他の情報：
慢性閉塞性肺疾患増悪-疾患の進行：翌年* 1 月 21 日 10 時
生化学/血液ガス
種類：動脈血 pH：7、19 （-）
pCO2：73、2 mm Hg （++） pO2 ：57、3 mmHg（-）
Sat O2（測定値）：85、1 （-）炭酸水素塩：27、1 mmol / L （+）

慢性呼吸不全におけるアシドーシス及び急性呼吸器カルボンアルコーシスは、前年* に慢性閉塞性肺疾患 GOLD III に分類したが、おそらくステージ IV 又は末期、喫煙後、責任無力症及び重度の悪液質（BMI 14）であると思われる。

酸素療法、非侵襲的換気（bipap）、静脈内コルチコステロイド、モルヒネパッチ、エアロゾル。
Bipap の忍容性は不良。下痢 4～5 回。

部屋での最大限のケア。患者及び家族に期待される転帰を知らせる。

治験依頼者の見解：
治験担当医による因果関係の評価に同意する。慢性閉塞性肺疾患は対象疾患/集団において一般的であるため、本症例では慢性閉塞性肺疾患の増悪は FF/VI と関連があるとは考えにくい。

治験実施計画書番号：116855
治験実施施設番号：[redacted]
被験者番号：[redacted]
無作為化番号：[redacted]
安全性データベース管理番号：[redacted]
投与群：Fluticasone / Umeclidinium / Vilanterol
重篤な有害事象：死亡

経過：
被験者は 6[redacted] 歳男性。盲検化試験（試験名：慢性閉塞性肺疾患患者を対象として、ドライパウダー吸入器を用いて毎朝 1 回投与する FF/UMEC/VI の固定用量 3 剤配合剤と FF/VI 及び UMEC/VI の固定用量 2 剤配合剤との有効性、安全性及び忍容性を比較する、第 III 相、52 週、無作為化、二重盲検、3 群並行群間試験）に登録。

慢性閉塞性肺疾患に対して、[redacted] 年 9 月 25 日から 翌年* 6 月 [redacted] 日まで、治験薬（吸入剤）1 吸入を 1 日 1 回投与した。

翌年* 6 月 [redacted] 日に、治験薬の初回投与から [redacted] 日後、直近投与から [redacted] 日以内で、被験者は死亡を発現した。重篤性分類規準は、「死に至るもの」及び GSK 判断の「医学的に重要な状態」。
治験薬は、翌年* 6 月 [redacted] 日に中止された。死因不明の転帰は 翌年* 6 月 [redacted] 日に死亡した。患者は 翌年* 6 月 [redacted] 日に死亡した。報告された死因は不明であった。

治験担当医は、死亡について、治験薬との因果関係を「合理的な可能性なし」と判断。

関連する検査結果：
追加情報なし

翌年* 7 月 30 日及び 翌年* 12 月 8 日に死亡 EOSI によって受領した追加情報：
翌年* 6 月 [redacted] 日に死亡した。死亡証明書に記載された直接の死因は不明であった。直接の原因となった病態は不明であった。死因は不明であった。剖検は行わなかった。死亡は目撃されなかった。被験者は最後に 翌年* 6 月 11 日に生存していることが判明した。蘇生は試みられなかった。蘇生処置（DNR）指示がなかった。死亡は自宅で発生した。被験者は末期

状態又は末期前状態ではなかった。死亡は突然であり、通常の活動中に発生した。被験者には、死因の可能性を示唆する新たな臨床徴候又は症状が認められなかった。この死亡は心臓血管手術又は処置に起因するものではなかった。死亡の原因は、心臓血管以外の手術又は処置によるものではなかった。主要な死因は、その原因の他の非心血管系診断は不明である。二次的な死因はなかった。病歴による死亡のリスクはなかった。死亡に寄与した可能性のある死亡前 4 週間以内に、新たな投薬又は長期投薬の用量の変更はなかった。
投与開始の3年後* 9 月に試験終了時の盲検解除を行った。

治験依頼者の見解：
治験担当医による因果関係の評価に同意する。FF/UMEC/VI との因果関係を示す論拠が不十分である。

治験実施計画書番号：116855
治験実施施設番号：[redacted]
被験者番号：[redacted]
無作為化番号：[redacted]
安全性データベース管理番号：[redacted]
投与群：Fluticasone / Vilanterol
重篤な有害事象：脳新生物

経過：
被験者は 6[redacted] 歳男性。盲検化試験（試験名：慢性閉塞性肺疾患患者を対象として、ドライパウダー吸入器を用いて毎朝 1 回投与する FF/UMEC/VI の固定用量 3 剤配合剤と FF/VI 及び UMEC/VI の固定用量 2 剤配合剤との有効性、安全性及び忍容性を比較する、第 III 相、52 週、無作為化、二重盲検、3 群並行群間試験）に登録。

慢性閉塞性肺疾患に対して、[redacted] 年 2 月 11 日から治験薬（吸入剤）1 吸入を 1 日 1 回受けた。

同年* 7 月 18 日、治験薬の初回投与から 158 日後に、重度（グレード 3）の脳新生物を発現した。重篤性分類規準は、「死に至るもの」、「治療のための入院又は入院期間の延長が必要であるもの」、GSK 判断の「医学的に重要な状態」及び「生命を脅かすもの」。
治験薬を中止した。脳腫瘍の転帰は 同年* 8 月[redacted] 日に死亡した。患者は同年* 8 月[redacted] 日に死亡した。報告された死因は脳新生物であった。剖検は行われなかった。

治験担当医は、脳腫瘍について、治験薬との因果関係を「合理的な可能性なし」と判断。

関連する検査結果：

*新薬承認情報提供時に置き換え

超音波検査（腹水、肝硬変）腹部（肝細胞癌からの除外）頭部コンピュータ断層撮影（骨溶解を伴う頭蓋転移）高カリウム血症
一部の臨床検査

同年* 9 月 1 日、同年* 11 月2 日、翌年* 2 月 3 日及び 翌年* 5 月3 日に死亡 EOSI によって受領した追加情報：
被験者は同年* 8 月 [redacted] 日に死亡した。死亡診断書に記載された直接の死因は肝不全であった。直接の原因となった病態は他に病気がなく、慢性閉塞性肺疾患だけが知られている。死因は脳腫瘍であった。剖検は行わなかった。院内死亡。この死亡は心臓血管手術又は処置に起因するものではなかった。死亡の原因は、心臓血管以外の手術又は処置によるものではなかった。結果は癌の証拠を示した。病歴による死亡のリスクはなかった

治験担当医から報告されたその他の情報：
脳腫瘍と診断された。患者は一般医の定期検診であり、
その後の超音波検査（腹水、肝硬変）の日付を病院に提出した。
腹部断層撮影（肝細胞癌からの除外）頭部コンピュータ断層撮影（骨溶解を伴う転移性頭蓋）高カリウム血症
一部の臨床検査：患者と施設との接触は 同年* 6 月 2 日から 4 日の定期検診まで、その他全てであった。
患者の妻に新しい情報が入手できないことを伝える情報
翌年* 9 月に試験終了時の盲検解除を行った。

治験依頼者の見解：
治験担当医による因果関係の評価に同意する。脳新生物は、生物学的妥当性が欠如しているため、FF/VI と関連があるとは考えにくい。

治験実施計画書番号：116855
治験実施施設番号：[redacted]
被験者番号：[redacted]
無作為化番号：[redacted]
安全性データベース管理番号：[redacted]
投与群：Fluticasone / Umeclidinium / Vilanterol
重篤な有害事象：肝血管肉腫

経過：
被験者は 6[redacted] 歳男性。盲検化試験（試験名：慢性閉塞性肺疾患患者を対象として、ドライパウダー吸入器を用いて毎朝 1 回投与する FF/UMEC/VI の固定用量 3 剤配合剤と FF/VI 及び UMEC/VI の固定用量 2 剤配合剤との有効性、安全性及び忍容性を比較する、第 III 相、52 週、無作為化、二重盲検、3 群並行群間試験）に登録。

*新薬承認情報提供時に置き換え

慢性閉塞性肺疾患に対して、[redacted]年 10 月 9 日から治験薬（吸入剤）1 吸入を 1 日 1 回受けた。

翌年* 2 月 17 日、治験薬の初回投与から 131 日後に、重度（グレード 3）の肝血管肉腫を発現した。重篤性分類規準は、「死に至るもの」、「治療のための入院又は入院期間の延長が必要であるもの」及び GSK 判断の「医学的に重要な状態」。
治験薬を中止した（投与中止は陰性）。肝血管肉腫の転帰は 翌年* 2 月[redacted]日に死亡した。
翌年* 2 月[redacted]日に死亡した。報告された死因は肝血管肉腫であった。剖検を行った。

治験担当医は、肝血管肉腫について、治験薬との因果関係を「合理的な可能性なし」と判断。

関連する検査結果：
超音波検査：腫瘍を伴う肝腫大。CT 腹部：肝不均一な腫瘍、初期には転移が疑われる。剖検：肝臓の血管肉腫、副腎腺腫。死因：肝血管肉腫。

翌年* 3 月 12 日に死亡 EOSI によって受領した追加情報：
翌年* 2 月[redacted]日に死亡した。死亡診断書に記載された直接の死因は、肝不全及び腎不全であった。直接の原因となった病態は肝臓の血管肉腫であった。基礎死因は肝血管肉腫であった。剖検を行った。死亡が目撃された。死亡に先立つ徴候及び症状は、病院での急速な悪化-ICU-剖検による不快感であった。蘇生は試みられなかった。蘇生処置（DNR）指示がなかった。院内死亡。被験者は末期状態又は末期前状態であった。死亡は突然ではなかった。被験者には、死因の可能性を示唆する新たな臨床徴候又は症状が認められなかった。この死亡は心臓血管手術又は処置に起因するものではなかった。死亡の原因は、心臓血管以外の手術又は処置によるものではなかった。主な死因は肝血管肉腫であった。二次的な死因はなかった。病歴による死亡のリスクはなかった。死亡に寄与した可能性のある死亡前 4 週間以内に、新たな投薬又は長期投薬の用量の変更はなかった。

治験担当医から報告されたその他の情報：
患者は 翌年* 2 月 17 日に下肢の不快感と予後不良な浮腫により入院した。当初疑われた診断は「心不全」であり、誤りであることが判明した。多発性肝転移、副腎上腺転移と診断され、転移源は未だ不明である。患者の健康状態は肝不全と腎不全でかなり急速に悪化した。
患者は 翌 年* 2 月[redacted]日に死亡した。除外を実施する。最新の剖検時には、さらに詳細な情報は得られていない。死因は肝血管肉腫であった。転移は認められなかった。副腎上部腫瘍は腺腫であることが判明した。
投与開始の3年後* 9 月に試験終了時の盲検解除を行った。

治験依頼者の見解：
治験担当医による因果関係の評価に同意する。肝血管肉腫は、FF/UMEC/VI の作用機序を考慮すると、FF/UMEC/VI と関連があるとは考えにくい。

*新薬承認情報提供時に置き換え

治験実施計画書番号：116855
治験実施施設番号：[redacted]
被験者番号：[redacted]
無作為化番号：[redacted]
安全性データベース管理番号：[redacted]
投与群：Fluticasone / Umeclidinium / Vilanterol
重篤な有害事象：死亡

経過：
被験者は 6[redacted] 歳男性。盲検化試験（試験名：慢性閉塞性肺疾患患者を対象として、ドライパウダー吸入器を用いて毎朝 1 回投与する FF/UMEC/VI の固定用量 3 剤配合剤と FF/VI 及び UMEC/VI の固定用量 2 剤配合剤との有効性、安全性及び忍容性を比較する、第 III 相、52 週、無作為化、二重盲検、3 群並行群間試験）に登録。

慢性閉塞性肺疾患に対して、[redacted] 年 5 月 4 日から治験薬（吸入剤）1 吸入を 1 日 1 回受けた。

同年* 8 月 [redacted] 日、治験薬の初回投与から [redacted] 日後に、重度（グレード 3）の死亡を発現した。重篤性分類規準は、「死に至るもの」、及び GSK 判断の「医学的に重要な状態」。治験薬を中止した。死亡の転帰は 同年* 8 月 [redacted] 日に死亡した。同年* 8 月 [redacted] 日に死亡した。報告された死因は原因不明の死亡であった。

治験担当医は、死亡について、治験薬との因果関係を「合理的な可能性なし」と判断。

治験担当医から報告されたその他の情報：
被験者は 同年* 8 月 [redacted] 日に死亡した。原因は不明。
翌々年* 9 月に試験終了時の盲検解除を行った。

治験依頼者の見解：
治験担当医による因果関係の評価に同意する。FF/UMEC/VI との因果関係を示す論拠が不十分である。

治験実施計画書番号：116855
治験実施施設番号：[redacted]
被験者番号：[redacted]
無作為化番号：[redacted]
安全性データベース管理番号：[redacted]
投与群：Umeclidinium / Vilanterol

*新薬承認情報提供時に置き換え

重篤な有害事象：心突然死

経過：
被験者は 5[redacted] 歳男性。盲検化試験（試験名：慢性閉塞性肺疾患患者を対象として、ドライパウダー吸入器を用いて毎朝 1 回投与する FF/UMEC/VI の固定用量 3 剤配合剤と FF/VI 及び UMEC/VI の固定用量 2 剤配合剤との有効性、安全性及び忍容性を比較する、第 III 相、52 週、無作為化、二重盲検、3 群並行群間試験）に登録。

慢性閉塞性肺疾患に対し、治験薬（吸入剤）1 吸入を 1 日 1 回、[redacted] 年 6 月 11 日から 同年* 9 月[redacted] 日まで投与した。

合併症は動脈硬化症であった。

同年* 9 月[redacted] 日に、治験薬の初回投与から[redacted] 日後に、重度（グレード 3）の心臓突然死を発現した。重篤性分類規準は、「死に至るもの」及び GSK 判断の「医学的に重要な状態」。治験薬を 同年* 9 月[redacted] 日に中止した。心臓突然死の転帰は 同年* 9 月[redacted] 日に死亡した。患者は同年* 9 月[redacted] 日に死亡した。報告された死因は心臓突然死及び全身性動脈硬化症であった。剖検は行われなかった。

治験担当医は、心臓突然死について、治験薬との因果関係を「合理的な可能性なし」と判断。

同年* 10 月 29 日に死亡 EOSI によって受領した追加情報：
患者は 同年* 9 月[redacted] 日に死亡した。死亡証明書に記載された直接の死因は、心突然死（心室細動）の疑いであった。直接の原因となった病態は心筋梗塞の疑いであった。死因は全身性動脈硬化症であった。剖検は行わなかった。死亡は目撃されなかった。被験者は最後に同年* 9 月 4 日に生存していることが判明した。蘇生は試みられなかった。蘇生処置（DNR）指示がなかった。死亡は自宅で発生した。被験者は末期状態又は前末期状態ではなかった。死亡は突然であり、通常の活動中に発生した。被験者には、死因の可能性を示唆する新たな臨床徴候又は症状が認められなかった。この死亡は心臓血管手術又は処置に起因するものではなかった。死亡の原因は、心臓血管以外の手術又は処置によるものではなかった。主な死因は心不整脈であった。二次的な死因はなかった。病歴による死亡のリスクはなかった。死亡に寄与した可能性のある死亡前 4 週間以内に、新たな投薬又は長期投薬の用量の変更はなかった。

翌年* 1 月 18 日不整脈 EOSI によって受領した追加情報：心停止。
試験終了時の盲検解除は 翌々年* 9 月に実施した。

治験依頼者の見解：

*新薬承認情報提供時に置き換え

治験担当医による因果関係の評価に同意する。心臓突然死は UMEC/VI と関連があるとは考えにくい。患者は動脈硬化の病歴があり、これが突然死の一因となった可能性があり、本症例において交絡している。UMEC/VI との因果関係を示す論拠が不十分である。

治験実施計画書番号：116855
治験実施施設番号：[redacted]
被験者番号：[redacted]
無作為化番号：[redacted]
安全性データベース管理番号：[redacted]
投与群：Fluticasone / Vilanterol
重篤な有害事象：敗血症、多臓器機能不全症候群

経過：
被験者は 6[redacted] 歳男性。盲検化試験（試験名：慢性閉塞性肺疾患患者を対象として、ドライパウダー吸入器を用いて毎朝 1 回投与する FF/UMEC/VI の固定用量 3 剤配合剤と FF/VI 及び UMEC/VI の固定用量 2 剤配合剤との有効性、安全性及び忍容性を比較する、第 III 相、52 週、無作為化、二重盲検、3 群並行群間試験）に登録。

慢性閉塞性肺疾患に対し、治験薬（吸入剤）1 吸入を 1 日 1 回、[redacted] 年 2 月 4 日から 同年* 11 月 11 日まで投与した。

翌年* 1 月 25 日に、治験薬の初回投与から 355 日後、直近投与から 75 日後に、重度（グレード 3）の敗血症を発現した。重篤性分類規準は、「死に至るもの」、「治療のための入院又は入院期間の延長が必要であるもの」及び GSK 判断の「医学的に重要な状態」。追加事象は、重度（グレード 3）の多臓器不全（翌年* 1 月 25 日発現、「死に至るもの」、「治療のための入院又は入院期間の延長が必要であるもの」及び GSK 判断の「医学的に重要な状態」）。
敗血症の転帰は致死的であった。追加事象の転帰には、多臓器不全（致死的）が含まれた。翌年* 2 月 [redacted] 日に死亡した。報告された死因は多臓器不全及び敗血症であった。剖検は行われなかった。

治験担当医は、敗血症及び多臓器不全について、治験薬との因果関係を「合理的な可能性なし」と判断。

翌年* 3 月 15 日及び 翌年* 3 月 16 日に死亡 EOSI によって受領した追加情報：
被験者は翌年* 2 月 [redacted] 日に死亡した。

治験担当医から報告されたその他の情報：

*新薬承認情報提供時に置き換え

記録前の訴えは、約 1 週間前から続いて息切れや筋肉痛が出現し、最近は増悪していた。患者の状態が大きく悪化し、集中治療室に移動しなければならず、敗血症、臓器不全が発現し、挿管、換気、腎置換術を開始した。試行後、患者は抜管され、急激に肝値を悪化させ、高熱を呈した。その後の経過で肝不全と腎不全が進行し、緩和ケアが開始され、患者は 翌年* 2 月 [redacted] 日に死亡した。しかし、剖検が推奨され、家族から拒否された。その他の結果は入手できず、死亡証明書に死亡原因が記載されておらず、検査データも入手できない。最後に、入院治療により患者との交流は同年* 11 月 19 日、妻との交流は 翌年* 2 月 5 日であった。敗血症の診断、結果、薬剤、治療剤は他には該当しない。敗血症における関連する併用薬/治療薬剤、関連する医学的状態/危険因子、危険因子、関連する診断結果のセクションはない。
翌々年* 9 月に試験終了時の盲検解除を行った。

治験依頼者の見解：
治験担当医による因果関係の評価に同意する。多臓器不全及び敗血症は FF/VI と関連があるとは考えにくい。患者は事象発現の 75 日前に治験薬の投与を中止していた。敗血症の原因は特定されておらず、多臓器不全は敗血症の結果である可能性が高い。FF/VI との因果関係を示す論拠が不十分である。

治験実施計画書番号：116855
治験実施施設番号：[redacted]
被験者番号：[redacted]
無作為化番号：[redacted]
安全性データベース管理番号：[redacted]
投与群：Fluticasone / Umeclidinium / Vilanterol
重篤な有害事象：敗血症、慢性閉塞性肺疾患

経過：
被験者は 6[redacted] 歳男性。盲検化試験（試験名：慢性閉塞性肺疾患患者を対象として、ドライパウダー吸入器を用いて毎朝 1 回投与する FF/UMEC/VI の固定用量 3 剤配合剤と FF/VI 及び UMEC/VI の固定用量 2 剤配合剤との有効性、安全性及び忍容性を比較する、第 III 相、52 週、無作為化、二重盲検、3 群並行群間試験）に登録。

慢性閉塞性肺疾患に対し、治験薬（吸入剤）1 吸入を 1 日 1 回、[redacted] 年 2 月 17 日から 同年* 11 月 20 日まで投与した。

同年* 11 月 19 日に、治験薬の初回投与から 275 日後に、被験者は中等度（グレード 2）の慢性閉塞性気道疾患増悪が発現した。重篤性分類規準は、「死に至るもの」及び「治療のための入院又は入院期間の延長が必要であるもの」。追加事象は、重度（グレード 3）の敗血

症（同年* 11 月 26 日発現、「死に至るもの」、「治療のための入院又は入院期間の延長が必要であるもの」及び GSK 判断の「医学的に重要な状態」）。
被験者はタゾバクタム、ピペラシリン、エピネフリン（アドレナリン）、モキシフロキサシン、プレドニゾロン（プレドニゾロン）、及び硫酸テルブタリン（ブリカニル）で治療された。治験薬は、同年* 11 月 20 日に中止された。慢性閉塞性気道疾患増悪の転帰は致死的であった。追加事象の転帰は敗血症（同年* 11 月 [redacted] 日に死亡）であった。同年* 11 月 [redacted] 日に死亡した。報告された死因は敗血症であり、慢性閉塞性気道疾患増悪であった。剖検は行われなかった。

治験担当医は、慢性閉塞性気道疾患増悪、敗血症について、治験薬との因果関係を「合理的な可能性なし」と判断。

診断検査結果（特に明記のない限り、正常値は未記載）：
同年* 11 月 20 日、C 反応性蛋白は 256mg/L（正常低値：0.00、正常高値：5.00）、赤血球数結果は 5.99Tpt/L（正常低値：4.40、正常高値：5.90）、トロンビン時間結果は 375GPT/L（正常低値：140.00、正常高値：360.00）、白血球数結果は 19.5GPT/L（正常低値：3.90、正常高値：10.10）であった。

同年* 12 月 7 日及び同年* 12 月 18 日に死亡 EOSI によって受領した追加情報：
同年* 11 月 [redacted] 日に死亡した。死亡証明書に記載された直接の死因は敗血症であった。直接の原因となった病態は特定されなかった。死因は敗血症であった。剖検は行わなかった。死亡は目撃されなかった。この被験者は最後に 同年* 11 月 [redacted] 日に生存していることが判明した。蘇生は試みられなかった。蘇生処置（DNR）指示がなかった。院内死亡。被験者は末期状態又は前末期状態ではなかった。死亡は突然ではなかった。被験者には、死因の可能性を示唆する新たな臨床徴候又は症状が認められなかった。この死亡は心臓血管手術又は処置に起因するものではなかった。死亡の原因は、心臓血管以外の手術又は処置によるものではなかった。主な死因は Staphylokkken 敗血症であった。結果は他の心臓診断の証拠を示した。病歴による死亡のリスクはなかった。死亡に寄与した可能性のある死亡前 4 週間以内に、新たな投薬又は長期投薬の用量の変更はなかった。

翌年* 1 月 28 日にクエリーに対する回答として受領した追加情報：
記述で報告された肺炎、敗血症は非重篤と判断した。

治験担当医から報告されたその他の情報：
患者は診療を予定せずに来院し、そこでブリカニールとプレドニゾロンが硬い呼吸困難のために投与された。PI は治験薬投与を中止し、入院した。ICU で挿管し、短期後に心血管停止状態となった。蘇生術を施行した。患者は CRP が非常に高く、敗血症であった。
Katecholaminodesen の増量及び換気パラメータは、症状緩和目的の測定に限定した。患者は同年* 11 月 [redacted] 日 15 時 30 分に死亡した。これ以上の情報はない。

*新薬承認情報提供時に置き換え

治験依頼者の見解：
治験担当医による因果関係の評価に同意する。慢性閉塞性肺疾患の増悪及び敗血症は FF/UMEC/V と関連があるとは考えにくい。慢性閉塞性肺疾患の増悪は、対象疾患/集団において一般的/予測的であり、この症例では敗血症の原因は示されていない。FF/UMEC/VI との因果関係を示す論拠が不十分である。

治験実施計画書番号：116855
治験実施施設番号：[redacted]
被験者番号：[redacted]
無作為化番号：[redacted]
安全性データベース管理番号：[redacted]
投与群：Fluticasone / Vilanterol
重篤な有害事象：急性腎障害、心臓瘤、心筋梗塞、冠動脈疾患、脳損傷、慢性閉塞性肺疾患

経過：
被験者は 6[redacted] 歳男性。盲検化試験（試験名：慢性閉塞性肺疾患患者を対象として、ドライパウダー吸入器を用いて毎朝 1 回投与する FF/UMEC/VI の固定用量 3 剤配合剤と FF/VI 及び UMEC/VI の固定用量 2 剤配合剤との有効性、安全性及び忍容性を比較する、第 III 相、52 週、無作為化、二重盲検、3 群並行群間試験）に登録。

慢性閉塞性肺疾患に対し、治験薬（吸入剤）1 吸入を 1 日 1 回、[redacted] 年 5 月 21 日から 同年* 6 月 1 日まで投与した。

翌年* 1 月 17 日（治験薬の初回投与後の時間は不明）に、重度（グレード 3）の慢性閉塞性気道疾患増悪を発現した。重篤性分類規準は、「死に至るもの」及び「治療のための入院又は入院期間の延長が必要であるもの」。追加事象は、中等度（グレード 2）の急性腎不全（翌年* 1 月 18 日発現、重篤性分類規準：「死に至るもの」、「治療のための入院又は入院期間の延長が必要であるもの」及び GSK 判断の「医学的に重要な状態」）、重度（グレード 3）の心臓動脈瘤（壁）（翌年* 1 月 [redacted] 日発現、重篤性分類規準：「死に至るもの」、「治療のための入院又は入院期間の延長が必要であるもの」及び GSK 判断の「医学的に重要な状態」）、重度（グレード 3）の後壁心筋梗塞（翌年* 1 月 [redacted] 日発現、重篤性分類規準：「死に至るもの」、「治療のための入院又は入院期間の延長が必要であるもの」及び GSK 判断の「医学的に重要な状態」）、重度（グレード 3）の冠動脈心疾患（翌年* 1 月 [redacted] 日発現、重篤性分類規準：「死に至るもの」及び「治療のための入院又は入院期間の延長が必要であるもの」）及び重度（グレード 3）の低酸素性脳障害（翌年* 1 月 [redacted] 日発現、重篤性分類規準：「死に至るもの」、「治療のための入院又は入院期間の延長が必要であるもの」及び GSK 判断の「医学的に重要な状態」）。

患者は、薬剤不明（カテコールアミン（薬剤不明））、フロセミド（フロセミド）、バンコマイシン、タゾバクタム及びピペラシリンで治療された。慢性閉塞性気道疾患増悪の転帰は致死的であった。追加事象の転帰は、急性腎不全（致死的）、心臓動脈瘤（壁）（致死的）、後壁心筋梗塞（致死的）、冠動脈心疾患（致死的）、低酸素性脳障害（致死的）であった。
患者は 翌年* 1 月 [redacted] 日に死亡した。
報告された死因は、急性腎不全、低酸素性脳障害、冠動脈心疾患、後壁心筋梗塞、心臓瘤、慢性閉塞性気道疾患増悪、急性腎不全及び低酸素性脳障害であった。剖検を行った。

治験担当医は、慢性閉塞性気道疾患増悪、急性腎不全、心臓動脈瘤（壁）、後壁心筋梗塞、冠動脈心疾患及び低酸素性脳障害について、治験薬との因果関係を「合理的な可能性なし」と判断。

関連する検査結果：
特異的でない高値の炎症値

翌年* 3 月 8 日及び 翌年* 6 月 14 日に死亡 EOSI によって受領した追加情報：
翌年* 1 月 [redacted] 日に死亡した。

治験担当医から報告されたその他の情報：
入院は強い呼吸困難のためであった。
心静止のため、蘇生し、挿管しなければならなかった。
更なる治療は、急性腎不全のため、換気、鎮静、注入療法及びフロセミドであった。カテコールアミンの使用が増えるにつれて、血行動態の不安定性が増大する。
炎症が増加したため、抗生物質ピペラシリン/タゾバクタム及びバンコマイシンを投与した。
翌年* 1 月 [redacted] 日、患者は死亡した。低酸素性脳損傷、高度狭窄性冠動脈心疾患、年齢-後壁梗塞、及び心臓壁動脈瘤の剖検徴候。関連した診断結果は関連疾患なし。
翌々年* 9 月に試験終了時の盲検解除を行った。

治験依頼者の見解：
治験担当医による因果関係の評価に同意する。いずれの事象も FF/VI と関連があるとは考えにくい。慢性閉塞性肺疾患の増悪は、対象疾患/集団において一般的/予測される。剖検の結果、心筋梗塞の最も可能性の高い原因として高度狭窄冠動脈疾患が示された。患者は 11 日間治験薬を服用しただけであるため、高度狭窄冠動脈疾患は FF/VI によるとは考えにくく、高度狭窄を発現するまでの時間が不十分であると考えられる。急性腎損傷と脳損傷は、心筋梗塞の結果として発現した可能性が高い。

治験実施計画書番号：116855
治験実施施設番号：[redacted]
被験者番号：[redacted]

*新薬承認情報提供時に置き換え

無作為化番号：[redacted]
安全性データベース管理番号：[redacted]
投与群：Fluticasone / Vilanterol
重篤な有害事象：死亡

経過：
被験者は5[redacted]歳女性。盲検化試験（試験名：慢性閉塞性肺疾患患者を対象として、ドライパウダー吸入器を用いて毎朝1回投与するFF/UMEC/VIの固定用量3剤配合剤とFF/VI及びUMEC/VIの固定用量2剤配合剤との有効性、安全性及び忍容性を比較する、第III相、52週、無作為化、二重盲検、3群並行群間試験）に登録。

慢性閉塞性肺疾患に対し、治験薬（吸入剤）1吸入を1日1回、[redacted]年10月30日から翌年* 1月19日まで投与した。

翌年* 1月[redacted]日、治験薬の初回投与から[redacted]日後、直近投与から[redacted]日後に、重度（グレード3）の死亡を発現した。重篤性分類規準は、「死に至るもの」及びGSK判断の「医学的に重要な状態」。
治験薬は、翌年* 1月19日に中止された（投与中止は陰性）。
死因不明の転帰は 翌年* 1月[redacted]日に死亡した。
患者は 翌年* 1月[redacted]日に死亡した。報告された死因は死亡であった。剖検は行われなかった。

治験担当医は、死亡について、治験薬との因果関係を「合理的な可能性なし」と判断。

関連する検査結果：
患者は自然死した。それ以上の診断法はない

治験担当医から報告されたその他の情報：
患者は通常の居住地で死亡した。情報は委託者からのみ入手可能である。死亡証明書の情報は「自然死因」である。今のところ、これ以上の情報は入手できない。病歴による死亡の特別なリスクはない。患者の死亡を評価した医師からの確認により、患者は自然死した。病歴をみると、患者は 投与開始の3年前* に安定した2型糖尿病、脂肪蓄積症、動脈性高血圧、及び大動脈拡張症を有していた。薬物の変更はむしろNO（不明）。

翌年* 2月4日及び 翌年* 7月16日に死亡 EOSIによって受領した追加情報：
翌年* 1月[redacted]日に死亡した。死亡証明書に記載された直接の死因は、当局の自然原因による死亡を電話で確認した。直接の原因となった病態は不明であった。死因は不明であった。剖検は行わなかった。死亡は目撃されなかった。この被験者は最後に 翌年* 1月19日に生存していることが判明した。蘇生は試みられなかった。蘇生処置（DNR）指示がなかった。死亡は自宅で発生した。被験者は末期状態又は前末期状態ではなかった。死亡は突然であり、

睡眠中に発生した。被験者には、死因の可能性を示唆する新たな臨床徴候又は症状が認められなかった。この死亡は心臓血管手術又は処置に起因するものではなかった。死亡の原因は、心臓血管以外の手術又は処置によるものではなかった。主要な死因は、自然原因の他の非心血管系診断であった。二次的な死因はなかった。病歴による死亡のリスクはなかった。死亡に寄与した可能性のある死亡前 4 週間以内に、新たな投薬又は長期投薬の用量の変更はなかった。
投与開始の3年後* 9 月に試験終了時の盲検解除を行った。

治験依頼者の見解：
治験担当医による因果関係の評価に同意する。患者は試験に参加する 4 年前に 2 型糖尿病性高血圧及び大動脈拡張症の既往歴があり、これが本症例において交絡している。本患者は自宅で死亡した。

治験実施計画書番号：116855
治験実施施設番号：[redacted]
被験者番号：[redacted]
無作為化番号：[redacted]
安全性データベース管理番号：[redacted]
投与群：Fluticasone / Umeclidinium / Vilanterol
重篤な有害事象：呼吸不全

経過：
被験者は 6[redacted] 歳男性。盲検化試験（試験名：慢性閉塞性肺疾患患者を対象として、ドライパウダー吸入器を用いて毎朝 1 回投与する FF/UMEC/VI の固定用量 3 剤配合剤と FF/VI 及び UMEC/VI の固定用量 2 剤配合剤との有効性、安全性及び忍容性を比較する、第 III 相、52 週、無作為化、二重盲検、3 群並行群間試験）に登録。

慢性閉塞性肺疾患に対し、治験薬（吸入剤）1 吸入を 1 日 1 回、[redacted] 年 11 月 18 日から翌年* 3 月 [redacted] 日まで投与した。

併用薬はバルサルタンとネビボロールであった。

翌年* 3 月 [redacted] 日、治験薬の初回投与から [redacted] 日後に、重度（グレード 3）の呼吸不全を発現した。重篤性分類規準は、「死に至るもの」及び GSK 判断の「医学的に重要な状態」。治験薬は、翌年* 3 月 [redacted] 日に中止された。呼吸不全の転帰は 翌年* 3 月 [redacted] 日に死亡した。患者は翌年* 3 月 [redacted] 日に死亡した。報告された死因は、呼吸不全、ニコチン嗜癖及び慢性閉塞性肺疾患であった。剖検は行われなかった。

治験担当医は、呼吸不全について、治験薬との因果関係を「合理的な可能性なし」と判断。

*新薬承認情報提供時に置き換え

関連する検査結果：
死因：ニコチン乱用による慢性閉塞性肺疾患による呼吸不全

翌年* 4 月 5 日に死亡 EOSI によって受領した追加情報：
翌年* 3 月 [redacted] 日に死亡した。死亡証明書に記載された直接の死因は即死因-その時点では原因不明-剖検は行われなかった。死亡が目撃された。その時点では死亡に先立つ徴候や症状は不明であった。蘇生を試みた。死亡は自宅で発生した。被験者は末期状態又は前末期状態ではなかった。死亡は突然であり、通常の活動中に発生した。被験者には、死因の可能性を示唆する新たな臨床徴候又は症状が認められなかった。この死亡は心臓血管手術又は処置に起因するものではなかった。死亡の原因は、心臓血管以外の手術又は処置によるものではなかった。死亡の主な原因は、その時点で不明であったその他の非心血管系診断であった。二次的な死因はなかった。病歴による死亡のリスクはなかった。死亡に寄与した可能性のある死亡前 4 週間以内に、新たな投薬又は長期投薬の用量の変更はなかった。

翌年* 6 月 20 日に死亡 EOSI によって受領した追加情報：
翌年* 3 月 [redacted] 日に死亡した。死亡証明書に記載された直接の死因は呼吸不全であった。直接の原因となった病態は慢性閉塞性肺疾患であった。死因はニコチン依存症であった。剖検は行わなかった。死亡が目撃された。その時点では死亡に先立つ徴候や症状は不明であった。蘇生を試みた。死亡は自宅で発生した。被験者は末期状態又は前末期状態ではなかった。死亡は突然であり、通常の活動中に発生した。被験者には、死因の可能性を示唆する新たな臨床徴候又は症状が認められなかった。この死亡は心臓血管手術又は処置に起因するものではなかった。死亡の原因は、心臓血管以外の手術又は処置によるものではなかった。死亡の主な原因は、その時点で不明であったその他の非心血管系診断であった。二次的な死因はなかった。病歴による死亡のリスクはなかった。死亡に寄与した可能性のある死亡前 4 週間以内に、新たな投薬又は長期投薬の用量の変更はなかった。

治験依頼者の見解：
治験担当医による因果関係の評価に同意する。本症例は、ニコチン依存と慢性閉塞性肺疾患を有する患者において、治験薬投与開始から [redacted] 日後に呼吸不全が起こったため、FF/UMEC/VI と関係があるとは考えにくい。

治験実施計画書番号：116855
治験実施施設番号：[redacted]
被験者番号：[redacted]
無作為化番号：[redacted]
安全性データベース管理番号：[redacted]
投与群：Fluticasone / Vilanterol
重篤な有害事象：自殺既遂

*新薬承認情報提供時に置き換え

経過：
被験者は6[redacted]歳男性。盲検化試験（試験名：慢性閉塞性肺疾患患者を対象として、ドライパウダー吸入器を用いて毎朝1回投与するFF/UMEC/VIの固定用量3剤配合剤とFF/VI及びUMEC/VIの固定用量2剤配合剤との有効性、安全性及び忍容性を比較する、第III相、52週、無作為化、二重盲検、3群並行群間試験）に登録。

慢性閉塞性肺疾患に対し、治験薬（吸入剤）1吸入を1日1回、[redacted]年9月4日から翌年* 6月12日まで投与した。

翌年* 8月[redacted]日、治験薬の初回投与から[redacted]日後、直近投与から[redacted]日後に、被験者は自殺を発現した。重篤性分類規準は、「死に至るもの」及びGSK判断の「医学的に重要な状態」。
自殺の転帰は翌年* 8月[redacted]日に死亡した。患者は翌年* 8月[redacted]日に死亡した。報告された死因は自殺であった。

治験担当医は、自殺について、治験薬との因果関係を「合理的な可能性なし」と判断。

翌年* 11月4日に死亡EOSIによって受領した追加情報：
患者は翌年* 8月[redacted]日に死亡した。被験者は末期状態又は前末期状態ではなかった。死亡は突然ではなかった。被験者には、死因の可能性を示唆する新たな臨床徴候又は症状が認められなかった。この死亡は心臓血管手術又は処置に起因するものではなかった。死亡の原因は、心臓血管以外の手術又は処置によるものではなかった。二次的な死因はなかった。病歴による死亡のリスクはなかった。死亡に寄与した可能性のある死亡前4週間以内に、新たな投薬又は長期投薬の用量の変更はなかった。

治験担当医から報告されたその他の情報：
翌年* 9月3日にOFF IP CALL for V7が計画されたが、患者が数回施設で到達できず、追跡不能となり、被験者からフィードバックが得られず、翌年* 10月1日に施設に被験者の姉妹から連絡が取られた。彼女は翌年* 8月[redacted]日の被験者の自殺を報告し、それ以上の情報は入手できなかった。被験者は理由について何か他の人物に委ねられなかった。
投与開始の3年後* 9月に試験終了時の盲検解除を行った。

治験依頼者の見解：
治験担当医による因果関係の評価に同意する。FF/VIの作用機序のため、治験薬と関連があるとは考えにくい。

治験実施計画書番号：116855
治験実施施設番号：[redacted]

*新薬承認情報提供時に置き換え

被験者番号：[redacted]
無作為化番号：[redacted]
安全性データベース管理番号：[redacted]
投与群：Umeclidinium / Vilanterol
重篤な有害事象：慢性閉塞性肺疾患

経過：
被験者は7[redacted]歳男性。盲検化試験（試験名：慢性閉塞性肺疾患患者を対象として、ドライパウダー吸入器を用いて毎朝1回投与するFF/UMEC/VIの固定用量3剤配合剤とFF/VI及びUMEC/VIの固定用量2剤配合剤との有効性、安全性及び忍容性を比較する、第III相、52週、無作為化、二重盲検、3群並行群間試験）に登録。

慢性閉塞性肺疾患に対し、治験薬（吸入剤）1吸入を1日1回、[redacted]年11月28日から翌年* 8月5日まで投与した。

翌年* 8月6日に、治験薬の初回投与から251日後に、重度（グレード3）の慢性閉塞性気道疾患増悪を発現した。重篤性分類規準は、「死に至るもの」及び「治療のための入院又は入院期間の延長が必要であるもの」。
塩酸ドパミン（テンサミン）及びノルエピネフリン（ノルアドレナリン）を投与した。慢性閉塞性気道疾患増悪の転帰は翌年* 8月[redacted]日に死亡した。患者は翌年* 8月[redacted]日に死亡した。報告された死因は慢性閉塞性気道疾患増悪と呼吸不全であった。剖検は行われなかった。

治験担当医は、慢性閉塞性気道疾患について、治験薬との因果関係を「合理的な可能性なし」と判断。

関連する検査結果：
胸部X線検査、生化学検査、血液学的検査、バイタルサインモニタリング、第7-第9左肋骨骨折。蘇生の結果としての左側部分気胸。尿素及びクレアチニンの上昇。白血球増加症。

翌年* 10月7日、翌年* 11月28日、翌々年* 2月19日に死亡EOSIによって受領した追加情報：
被験者は翌年* 8月[redacted]日に死亡した。死亡証明書に記載された直接の死因は、退院報告当たりの急性呼吸不全であった。直接の原因となった状態は急性呼吸不全であった。死因は不明であった。剖検は行わなかった。死亡が目撃された。死亡に先立つ徴候及び症状は、治療に反応しない多臓器不全であった。蘇生を試みた。院内死亡。被験者は末期状態又は前末期状態ではなかった。死亡は突然ではなかった。被験者には、死因の可能性を示唆する新たな臨床徴候又は症状が認められなかった。この死亡は心臓血管手術又は処置に起因するものではなかった。死亡の原因は、心臓血管以外の手術又は処置によるものではなかった。死亡の主因は慢性閉塞性肺疾患の他の非心血管系診断であった。結果は心不全の証拠を示した。病

歴による死亡のリスクがあった。死亡に寄与した可能性のある死亡前4週間以内に、新たな投薬又は長期投薬の用量の変更はなかった。
投与開始の3年後* 9月に試験終了時の盲検解除を行った。

治験依頼者の見解：
治験担当医による因果関係の評価に同意する。慢性閉塞性肺疾患増悪は対象疾患/集団でよくみられるため、UMEC/VIと関連があるとは考えにくい。

治験実施計画書番号：116855
治験実施施設番号：[redacted]
被験者番号：[redacted]
無作為化番号：[redacted]
安全性データベース管理番号：[redacted]
投与群：Fluticasone / Vilanterol
重篤な有害事象：気管支肺アスペルギルス症、慢性閉塞性肺疾患、インフルエンザ、急性呼吸不全

経過：
被験者は5[redacted]歳男性。盲検化試験（試験名：慢性閉塞性肺疾患患者を対象として、ドライパウダー吸入器を用いて毎朝1回投与するFF/UMEC/VIの固定用量3剤配合剤とFF/VI及びUMEC/VIの固定用量2剤配合剤との有効性、安全性及び忍容性を比較する、第III相、52週、無作為化、二重盲検、3群並行群間試験）に登録。

患者は慢性閉塞性肺疾患に対して、[redacted]年3月7日から治験薬（吸入剤）1吸入を1日1回受けた。

既往歴としてインフルエンザb型ウイルス感染症があった。
併用薬としては、リスペリドン（リスパダール）、塩酸メルペロン（ブルロニル）、グリセリルトリニトレート（ニトロポール）、セトリミド、エデト酸、ポラクリル酸、水酸化ナトリウム、ソルビトール（ビジシックゲル）、バシトラシン亜鉛、硫酸ネオマイシン、ネオマイシン（フラミコン（バシトラシン+ネオマイシン）、エフェドリン（エフェドリン）、エスシン（アセタゾラミド）、パトプラゾール（ノルパザ）、ネオスチプラゾール（ノスチチミジン硫酸塩）、ネフィラミド（ノキサミド）、フェニトロセミジン（ノン）、フェニトロセミダロセミド）、バイオセミダロセミド（フェニトロセミド）、デトセミダロセミド（塩酸ベチアゾリン（フル）、バイオセミダロセミド（フェニドR）、ベチアロセミダール（フィトﾞ。

同年* 4月 13日に、治験薬の初回投与から37日後に、重度（グレード3）の慢性閉塞性気道疾患増悪が発現した。重篤性分類規準は、「死に至るもの」及びGSK判断の「医学的に

重要な状態」。追加事象は、重度（グレード3）のインフルエンザb ウイルス感染（同年* 4月13日発現、重篤性分類規準：「死に至るもの」）、重度（グレード3）の急性呼吸不全（同年* 4月17日発現、重篤性分類規準：「死に至るもの」及びGSK 判断の「医学的に重要な状態」）、重度（グレード3）の肺アスペルギルス症（同年* 4月23日発現、重篤性分類規準：「死に至るもの」及びGSK 判断の「医学的に重要な状態」）。
患者は、ポリスチレンスルホン酸カルシウム（Calcium Resonium）、アトロピン（Atropin）、novalgin nos（Novalgin）、ヒドロコルチゾン、ジゴキシン、エピネフリン（Adrenalin）、ボリコナゾール（Vfend）、メスナ（Uromitexan）、臭化フェノテロール、臭化イプラトロピウム（Berodual）、エルドステイン（Erdomed）、フルコナゾール、リン酸オセルタミビル（Tamiflu）、アモキシリン、クラブラン酸（Med）、酸素、デキサメタゾン（Dexamethanizone）、メドロルフィリン（Soline）で治療された。治験薬を中止した（投与中止は陰性）。慢性閉塞性気道疾患増悪の転帰は 同年* 4月 [redacted] 日に死亡した。追加事象の転帰は、肺アスペルギルス症（同年* 4月 [redacted] 日に死亡）、インフルエンザb 型ウイルス感染（同年* 4月 [redacted] 日に死亡）、急性呼吸不全（同年* 4月 [redacted] 日に死亡）であった。患者は 同年* 4月 [redacted] 日に死亡した。報告された死因は、肺アスペルギルス症、肺アスペルギルス症、インフルエンザb ウイルス感染、慢性閉塞性気道疾患増悪、急性呼吸不全であった。剖検は行われなかった。

治験担当医は、慢性閉塞性気道疾患増悪、インフルエンザb 型ウイルス感染、急性呼吸不全、肺アスペルギルス症について、治験薬との因果関係を「合理的な可能性なし」と判断。

関連する検査
同年* 4月23日 陽性 Aspergillus 抗原-ELISA/血清中及び気管支肺胞洗浄液/ 同年* 4月23日-BAL 培養=アスペルギルス・フミガーツス、同年* 4月23日-CT スキャン両側性の小病変の炎症性及び肺気腫拡散

診断検査結果（特に明記のない限り、正常値は未記載）：
同年* 4月13日、C 反応性蛋白は28.49mg/L（正常低値：0.00、正常高値：5.00）、白血球数は10.75×10^9/L（正常低値：4.00、正常高値：10.00）であった。同年* 4月15日、C 反応性蛋白は18.80mg/L（正常低値：0.00、正常高値：5.00）、PO2 は7.30KPa（正常低値：11.10、正常高値：14.40）、白血球数は18.39×10^9/L（正常低値：4.00、正常高値：10.00）であった。同年* 4月17日のPCO2 の結果は15.40KPa（正常低値：4.30、正常高値：6.40）であった。同年* 4月23日のPCO2 の結果は21.00KPa（正常低値：4.30、 正常高値：6.40） PO2 は15.10KPa（正常低値：11.10、正常高値：14.40）であった。同年* 4月 [redacted] 日、C 反応性蛋白は13.99mg/L（正常低値：0.00、正常高値：5.00）、PCO2 は11.40KPa（正常低値：4.30、正常高値：6.40）、PO2 は13.50KPa（正常低値：11.10、正常高値：14.40）、白血球数は20.62×10^9/L（正常低値：4.00、正常高値：10.00）であった。

同年* 4月28日に死亡 EOSI によって受領した追加情報：

*新薬承認情報提供時に置き換え

同年* 4 月 [redacted] 日に死亡した。死亡証明書に記載された直接の死因は入手可能な死亡証明書であった。身体検査報告書に記録された理由：侵襲性肺アスペルギルス症。私/PI/原因によると、肺不全である。直ちに原因となった状態は敗血症、インフルエンザ、慢性閉塞性肺疾患増悪、呼吸不全であった。死亡の根底にある原因は機械的肺換気であった。剖検は行わなかった。死亡が目撃された。死亡に先立つ徴候及び症状は、増悪 No.1 及び重篤な有害事象 No.1 を参照。蘇生を試みた。死亡は院内/院内-緊急治療室で発生した。被験者は末期状態又は前末期状態ではなかった。死亡は突然ではなかった。被験者には、死因の可能性を示唆する新たな臨床徴候又は症状が認められなかった。この死亡は心臓血管手術又は処置に起因するものではなかった。死亡の原因は、心臓血管以外の手術又は処置によるものではなかった。死亡の主な原因は、機械的人工換気を必要とする呼吸不全の他の非心血管系診断であった。その結果、敗血症、その他の非心血管系診断のエビデンスが示された。病歴による死亡のリスクはなかった。死亡の一因となった可能性のある、死亡前 4 週間以内の新たな投薬又は長期投薬の用量の変更があった。

同年* 7 月 27 日にクエリーに対する回答として受領した追加情報：
被験者は、肺を発現する素因となりうる以下の危険因子を有する
アスペルギルス症：重度の慢性閉塞性肺疾患におけるコルチコステロイドの反復療法。

治験担当医から報告されたその他の情報：
同年* 4 月 15 日は呼吸器科を、同年* 4 月 17 日は移送された緊急医療の悪化のために入院した。同年* 4 月 [redacted] 日の死亡。同年* 4 月 23 日 肺 CT が施行された。結果については 7.剖検未実施の項を参照のこと。
翌々年* 9 月に試験終了時の盲検解除を行った。

治験依頼者の見解：
治験担当医による因果関係の評価に同意する。既にインフルエンザの既往があり、治験薬投与開始からわずか 37 日後であった。治験担当医は、肺アスペルギルス症の素因となりうる重度の慢性閉塞性肺疾患患者にコルチコステロイド治療を繰り返し行っていることを確認した。

治験実施計画書番号：116855
治験実施施設番号：[redacted]
被験者番号：[redacted]
無作為化番号：[redacted]
安全性データベース管理番号：[redacted]
投与群：Fluticasone / Umeclidinium / Vilanterol
重篤な有害事象：小細胞肺癌、肺炎

経過：

*新薬承認情報提供時に置き換え

被験者は6[redacted]歳男性。盲検化試験（試験名：慢性閉塞性肺疾患患者を対象として、ドライパウダー吸入器を用いて毎朝1回投与するFF/UMEC/VIの固定用量3剤配合剤とFF/VI及びUMEC/VIの固定用量2剤配合剤との有効性、安全性及び忍容性を比較する、第III相、52週、無作為化、二重盲検、3群並行群間試験）に登録。

慢性閉塞性肺疾患に対し、治験薬（吸入剤）1吸入を1日1回、[redacted]年3月7日から同年*　12月13日まで投与した。

被験者の既往歴は元喫煙者であった。フルコナゾール配合剤（マイコマックス）。

同年*　10月23日に、治験薬の初回投与から230日後に、重度（グレード3）の肺炎を発現した。重篤性分類規準は、「治療のための入院又は入院期間の延長が必要であるもの」及びGSK判断の「医学的に重要な状態」。追加事象は、重度（グレード3）の小細胞肺癌（同年*11月2日発現、重篤性分類規準：「死に至るもの」、「治療のための入院又は入院期間の延長が必要であるもの」及びGSK判断の「医学的に重要な状態」）。
被験者はニメスリド（Nimesil）、アモキシシリン、クラブラン酸（Medoclav）、クラリスロマイシン（Klacid）及びパラレン（Paralen）で治療された。治験薬を同年*12月13日に中止した（投与中止は陰性）。肺炎の転帰は同年*11月10日に回復した。追加事象の転帰には、小細胞肺癌（翌年*1月[redacted]日に死亡）が含まれた。患者は翌年*　1月[redacted]日に死亡した。報告された死因は小細胞肺癌であった。

治験担当医は、肺炎及び小細胞肺癌について、治験薬との因果関係を「合理的な可能性なし」と判断。

関連する検査結果：X線　右側肺炎

診断検査結果（特に明記のない限り、正常値は未記載）：
同年*　10月23日、C反応性蛋白は58.70mg/L（正常低値：0.00、正常高値：5.00）、好中球数は79.60%（正常低値：45.00、正常高値：70.00）、白血球数は8.60×10^9/L（正常低値：4.00、正常高値：10.00）であった。同年*　11月10日、クレアチニン蛋白は29.6mg/L（正常低値：0.00、正常高値：5.00）、白血球数は9.6×10^9/L（正常低値：4.00、正常高値：10.00）であった。

同年*　12月2日に肺炎EOSIによって追加情報を入手：
肺炎の症状は呼吸困難の悪化であった。咳嗽レベルは通常であった。喀痰膿は増加しなかった。胸部聴診では、断続性ラ音/ラ音及び/又は気管支又は気管支肺胞呼吸音の証拠は示されなかった。温度は37.8C　であった。呼吸数は12　呼吸/分であった。心拍数は78　拍/分であった。血圧130/80mmHg。胸水はなかった。低酸素血症はなかった。事象発現時のWBC数は正常であった。被験者が混乱したというエビデンスはなかった。肺炎が発現した時、被験者

は医療現場（入院）にはいなかった。培養/スワブを採取した。細菌培養のためのサンプル源は呼吸器分泌物であった。肺炎培養から非病原性増殖（正常細菌叢）を同定した。

翌年* 3 月 11 日に死亡 EOSI によって受領した追加情報：
翌年* 1 月 [redacted] 日に死亡した。死亡証明書に記載された直接の死因は、翌年* 1 月 [redacted] 日に死亡し、肺、肝臓、骨格に播種性播種を伴う全般性小細胞肺癌を引き起こした。直接の原因となった病態は、翌年* 1 月 [redacted] 日に死亡し、肺、肝臓、骨格に播種性の全身性小細胞肺癌を引き起こした。基礎死因は 翌年* 1 月 [redacted] 日に死亡し、肺、肝臓、骨格に播種性転移を伴う全身性小細胞肺癌を引き起こした。剖検は行わなかった。死亡が目撃された。

治験依頼者の見解：
治験担当医による因果関係の評価に同意する。患者は元喫煙者であり、喫煙は肺癌の危険因子として認識されている。本患者では、肺癌が肺炎のリスクを最も増加させた。

治験実施計画書番号：116855
治験実施施設番号：[redacted]
被験者番号：[redacted]
無作為化番号：[redacted]
安全性データベース管理番号：[redacted]
投与群：Fluticasone / Umeclidinium / Vilanterol
重篤な有害事象：突然死

経過：
被験者は 7[redacted] 歳男性。盲検化試験（試験名：慢性閉塞性肺疾患患者を対象として、ドライパウダー吸入器を用いて毎朝 1 回投与する FF/UMEC/VI の固定用量 3 剤配合剤と FF/VI 及び UMEC/VI の固定用量 2 剤配合剤との有効性、安全性及び忍容性を比較する、第 III 相、52 週、無作為化、二重盲検、3 群並行群間試験）に登録。

慢性閉塞性肺疾患に対し、治験薬（吸入剤）1 吸入を 1 日 1 回、[redacted] 年 4 月 28 日から 翌年* 4 月 12 日まで投与した。

合併症は慢性閉塞性肺疾患。

翌年* 4 月 [redacted] 日、治験薬の初回投与から [redacted] 日後、直近投与から [redacted] 日後に、被験者は突然死を発現した。重篤性分類規準は、「死に至るもの」及び GSK 判断の「医学的に重要な状態」。
治験薬は、翌年* 4 月 12 日に中止された。突然死の転帰は致死的であった。患者は 翌年* 4 月 [redacted] 日に死亡した。報告された死因は突然死であった。

*新薬承認情報提供時に置き換え

治験担当医は、突然死について、治験薬との因果関係を「合理的な可能性なし」と判断。

翌年* 4 月 18 日に死亡 EOSI によって受領した追加情報：
翌年* 4 月 [redacted] 日に死亡した。死亡証明書に記載された直接の死因は証明書に記載されたものであり、死因は喘息である。しかし、PI は慢性閉塞性肺疾患ではないかと判断した。本試験中、被験者に喘息は認められなかった。直接の原因となった病態は該当しなかった。原死因は該当しなかった。剖検は行わなかった。死亡は目撃されなかった。被験者は最後に翌年* 4 月 12 日に生存していることが判明した。蘇生は試みられなかった。患者は蘇生処置（DNR）指示を受けなかった。死亡は自宅で発生した。被験者は末期状態又は前末期状態ではなかった。死亡は突然であり、睡眠中に発生した。被験者には、死因の可能性を示唆する新たな臨床徴候又は症状が認められなかった。この死亡は心臓血管手術又は処置に起因するものではなかった。死亡の原因は、心臓血管以外の手術又は処置によるものではなかった。死亡の主因は、死因が慢性閉塞性肺疾患であると判断された PI の他の非心血管系診断であった。二次的な死因はなかった。病歴による死亡のリスクがあった。死亡に寄与した可能性のある死亡前 4 週間以内に、新たな投薬又は長期投薬の用量の変更はなかった。

治験担当医から報告されたその他の情報：
被験者は 翌年* 4 月 [redacted] 日に睡眠中に死亡した。被験者の家族が最終的に生存していたのは翌年* 4 月 12 日 約 21 時にあり、他のホスピタル医師により死亡が宣告された。そこで、治験担当医は、翌年* 4 月 18 日に被験者の家族からこれを聞き、本試験の IP と活動との間に関連性はないと判断した。被験者の IP コンプライアンスは良好であり、IP 治療期間中に有害事象や慢性閉塞性肺疾患の増悪もなかったため。また、死亡証明書の捕捉画像、死因がぜん息として記載されているのみである。しかし、他のホスピタルの医師は被験者の病歴を知らず、PI は本試験中に被験者が喘息でないと判断した。そこで、PI は関連死因が喘息ではなく慢性閉塞性肺疾患であると判断した。
翌々年* 9 月に試験終了時の盲検解除を行った。

治験依頼者の見解：
治験担当医による因果関係の評価に同意する。本症例は、治験薬投与開始から [redacted] 日後に突然死が起こり、患者は重度の慢性閉塞性肺疾患の病歴を有するため、FF/UMEC/VI と関連があるとは考えにくい。

治験実施計画書番号：116855
治験実施施設番号：[redacted]
被験者番号：[redacted]
無作為化番号：[redacted]
安全性データベース管理番号：[redacted]
投与群：Fluticasone / Umeclidinium / Vilanterol

*新薬承認情報提供時に置き換え

重篤な有害事象：心停止

経過：
被験者は 7[redacted] 歳男性。盲検化試験（試験名：慢性閉塞性肺疾患患者を対象として、ドライパウダー吸入器を用いて毎朝 1 回投与する FF/UMEC/VI の固定用量 3 剤配合剤と FF/VI 及び UMEC/VI の固定用量 2 剤配合剤との有効性、安全性及び忍容性を比較する、第 III 相、52 週、無作為化、二重盲検、3 群並行群間試験）に登録。

慢性閉塞性肺疾患に対し、治験薬（吸入剤）1 吸入を 1 日 1 回、[redacted] 年 5 月 2 日から 翌年* 2 月 [redacted] 日まで投与した。

合併症は狭心症であった。

翌年* 2 月 [redacted] 日、治験薬の初回投与から [redacted] 日後、重度（グレード 3）の心停止を発現した。重篤性分類規準は、「死に至るもの」及び GSK 判断の「医学的に重要な状態」。
治験薬 を 翌年* 2 月 [redacted] 日に中止した。心停止の転帰は 翌年* 2 月 [redacted] 日に死亡した。
翌年* 2 月 [redacted] 日に死亡した。報告された死因は心停止であった。剖検は行われなかった。

治験担当医は、心停止について、治験薬との因果関係を「合理的な可能性なし」と判断。

投与開始の14年前* 3 月 17 日に不整脈 EOSI によって受領した追加情報：
心停止。心電図（ECG）は実施しなかった。
不整脈の臨床診断は突然の気管分岐部停止であった。治療法は除細動。

翌年* 3 月 17 日に死亡 EOSI によって受領した追加情報：
翌年* 2 月 [redacted] 日に死亡した。死亡証明書に記載された直接の死因は突然の経絡停止であった。直接の原因となった病態は突然の心停止であった。死因は狭心症であった。剖検は行わなかった。死亡は目撃されなかった。被験者は最後に 翌年* 2 月 10 日に生存していることが判明した。蘇生を試みた。死亡は自宅で発生した。被験者は末期状態又は末期前状態であった。死亡は突然であり、通常の活動中に発生した。被験者には、潜在的な死因を示す新たな臨床徴候又は症状が認められた。症状は腰痛、腹痛であった。この死亡は心臓血管手術又は処置に起因するものではなかった。死亡の原因は、心臓血管以外の手術又は処置によるものではなかった。一次死因は突然心停止の他の心血管系診断であった。
二次的な死因はなかった。病歴による死亡のリスクがあった。死亡に寄与した可能性のある死亡前 4 週間以内に、新たな投薬又は長期投薬の用量の変更はなかった。

治験担当医から報告されたその他の情報：
被験者は 同年* 5 月 2 日に無作為に割り付けられ、IP は 同年* 5 月 2 日から投与された。

この被験者は、翌年* 2 月 10 日（第 6 回来院）に呼吸困難の増悪を経験した。

*新薬承認情報提供時に置き換え

この症状は 翌年* 1 月から持続していた。

このため、治験担当医は、この施設の 6 回目の来院時に胸部 X 線を実施し、これは慢性閉塞性肺疾患の増悪ではなく、慢性閉塞性肺疾患の進行であると評価した。

投与開始の28年前* より狭心症と診断され、循環器科の経過観察中である。

この被験者は、翌年* 2 月 [redacted] 日、4PM に腰痛及び腹痛を発現した。

治験依頼者の見解：
治験担当医による因果関係の評価に同意する。本症例は治験薬投与開始から [redacted] 日後に心停止が起こり、狭心症の既往があるため、FF/UMEC/VI と関連があるとは考えにくい。

治験実施計画書番号：116855
治験実施施設番号：[redacted]
被験者番号：[redacted]
無作為化番号：[redacted]
安全性データベース管理番号：[redacted]
投与群：Fluticasone / Umeclidinium / Vilanterol
重篤な有害事象：肺炎、結核、敗血症、心停止、慢性閉塞性肺疾患

経過：
被験者は 7[redacted] 歳男性。盲検化試験（試験名：慢性閉塞性肺疾患患者を対象として、ドライパウダー吸入器を用いて毎朝 1 回投与する FF/UMEC/VI の固定用量 3 剤配合剤と FF/VI 及び UMEC/VI の固定用量 2 剤配合剤との有効性、安全性及び忍容性を比較する、第 III 相、52 週、無作為化、二重盲検、3 群並行群間試験）に登録。

慢性閉塞性肺疾患に対し、治験薬（吸入剤）1 吸入を 1 日 1 回、[redacted] 年 7 月 9 日から 同年* 9 月 6 日まで投与した。

既往歴として活動性結核があった。
併用薬は、エソメプラゾール（エソメゾール）、塩酸エペリゾン（Mulex）、アセチルサリチル酸（アストリックス）、硫酸クロピドグレル（トロムビックス）、クエン酸モサプリド（ガスモチン）、レバミピド（ムコスタ）、塩化カルシウム、塩化マグネシウム六水和物、グルコース、重炭酸ナトリウム（タスナ）、フェニラミン（フェニラミン）、ムピロシン（バクトロバン軟膏）であった。

同年* 9 月 1 日、治験薬の初回投与から 54 日後、重度（グレード 3）の慢性閉塞性気道疾患増悪を発現した。重篤性分類規準は、「死に至るもの」、「治療のための入院又は入院期

間の延長が必要であるもの」及び「生命を脅かすもの」であった。追加事象は、重度（グレード3）の肺炎（同年* 9月7日発現、重篤性分類規準：「死に至るもの」、「治療のための入院又は入院期間の延長が必要であるもの」、GSK判断の「医学的に重要な状態」及び「生命を脅かすもの」）、重度（グレード3）の活動性結核（同年*9月7日発現、重篤性分類規準：「死に至るもの」、「治療のための入院又は入院期間の延長が必要であるもの」、GSK判断の「医学的に重要な状態」及び「生命を脅かすもの」）、重度（グレード3）の心停止（同年* 11月1日発現、重篤性分類規準：「治療のための入院又は入院期間の延長が必要であるもの」、GSK判断の「医学的に重要な状態」及び「生命を脅かすもの」）、及び重度（グレード3）の敗血症（同年* 11月9日発現、重篤性分類規準：「死に至るもの」、「治療のための入院又は入院期間の延長が必要であるもの」、GSK判断の「医学的に重要な状態」及び「生命を脅かすもの」）。
被験者は、piperacillin sodium + tazobactam (Tabaxin)、 isoniazid (Yuhan-Zid)、 ethambutol dihydrochloride (Myambutol)、 pyrazinamide、 rifampicin (Rifampin)、 pyridoxine、 montelukast sodium (Singulair)、 ferrous sulphate (Feroba-You Sr)、 erythropoietin human (Epokine Pfs)、 levofloxacin、acetylcysteine、 acetylcysteine (Mucomyst Solution)、 amino acids nos (Nephramine)、 propacetamol hydrochloride (Denogan)、 polycarbophil calcium (Sylcon)、 sevelamer carbonate (Renvela)、 doxofylline (Aximar)、 ursodeoxycholic acid (Ursa)、 tramadol hydrochloride (Tridol)、 tranexamic acid (Transamine)、camphor + diphenhydramine hydrochloride + levomenthol + methyl salicylate + thymol (Zenol Cool Cataplasma)、 midazolam、 ranitidine (Urantac)、 ambiguous medication nos (Norpin) 、 ambiguous medication nos (Norpin) 、 ambiguous medication nos (Vascam)、 Winuf Peri Injection、 M.V.H、 glucose (Dextrose 10%)、 lactulose (Duphalac-Easy Syrup)、 sodium bicarbonate、 epinephrine、 carvedilol (Dilatrend)、 montelukast sodium (Singulair Chewable)、 aminomethylbenzoic acid (Blistop)、 salbutamol sulfate (Ventolin Nebules)、 calcium polystyrene sulfonate (Kalimate Granule)、 calcium carbonate、 meropenem (Meropen)、 amlodipine besilate (Norvasc)、 methylprednisolone sodium succinate (Solu-Medrol)、 nicardipine hydrochloride (Perdipine)、 ipratropium bromide (Atrovent Udv)、 methylprednisolone (Methylon)、 codeine phosphate、 glucose (Dextrose 50%)、 glucose (Dextrose)、 potassium chloride、 atropine sulfate (Atropin Sulphate)、 hydrocortisone sodium succinate (Cortisolu Injection)、 sodium chloride (Normal Saline)、 nafamostat mesilate (Futhan) and dopamine hydrochloride によって治療された。
治験薬を 同年* 9月6日に中止した。慢性閉塞性気道疾患増悪の転帰は 同年* 11月[redacted]日に死亡した。追加事象の転帰は、心停止（同年* 11月1日に回復）、肺炎（同年*11月[redacted]日に死亡）、活動性結核（同年* 11月[redacted]日に死亡）、敗血症（同年* 11月[redacted]日に死亡）であった。同年* 11月[redacted]日に死亡した。報告された死因は、肺炎、活動性結核、慢性閉塞性気道疾患増悪、敗血症、末期腎疾患（esrd）及び心停止であった。剖検は行われなかった。

治験担当医は、慢性閉塞性気道疾患増悪、肺炎、活動性結核、心停止、敗血症について、治験薬との因果関係を「合理的な可能性なし」と判断。

*新薬承認情報提供時に置き換え

関連する検査結果：
同年* -09-07 HRCT[結論]
1. 両肺における広範な気管支肺炎、LUL、RLL 及び LLL の上部セグメントでより顕著、可能性は低く、再活性化を伴う Tbc 肺炎。
2. 肺 Tbc に変化はなく、RUL ではおそらく不活性化した。
3. LLL における炎症性続発現の変化なし。

診断検査結果（特に明記のない限り、正常値は未記載）：
同年* 9 月 7 日、C 反応性蛋白測定値は 12.80mg/dL（正常低値：0.00、正常高値：0.5）、PO2 測定値は 41.8mmHg（正常低値：75、正常高値：100）、赤血球沈降速度測定値は 120mm/hr（正常低値：0.00、正常高値：30）、白血球数測定値は 11060 未知（正常低値：4000、正常高値：10000）であった。同年* 11 月 [redacted] 日に、血液アルブミン値は 1.8g/dL、血液重炭酸塩値は 20.2mmol/L、血液カリウム値は 3.0mmol/L、血液ナトリウム値は 132.8mmol/L、ヘマトクリット値は 28.0%（正常低値：36、正常高値：52）、ヘモグロビン値は 8.8g/dL（正常低値：13、正常高値：17）、PCO2 値は 93.5mmHg、PO2 値は 64.8mmHg、血小板数は不明（正常値：低値：150、高値：450、白血球数不明：450、低値：pH 不明：6.53）であった。

治験担当医から報告されたその他の情報：
患者は 同年* 9 月 1 日から始まる軽度の咳、痰、及び 同年* 9 月 6 日に呼吸困難を有した。喀血は 3～4 回あった。同年* 9 月 7 日に、患者のルーチン透析は成功したが、一貫した呼吸困難のため、被験者は ER を訪れ、入院した。臨床検査及び X 線結果に基づいて慢性閉塞性肺疾患増悪及び肺炎と診断した。活動性結核の可能性が疑われ、CT スキャンに基づく隔離治療中であり、Tb 投薬を受けた。抗酸菌塗抹検査の結果が陰性であったため、同年* 9 月 14 日に検疫が公開された。それは Tb ではないことが判明した。
しかし、結核の治療は続けられることもあります。40 年前に結核の既往歴があった。被験者の状態及び同意内容を考慮し、治験薬投与中止来院後は治験を中止する。
酸素及び抗生物質で治療した。

11 月 1 日 12 時 20 分意識消失、自発呼吸なし、ICU にて CPR 施行。
12:29pm で心停止のため挿管した。
呼吸は短期間で回復したが、今は自分で呼吸することはできなかった。
彼は自発的に眼を開くことができ、疑問に答えることができるが、動きを追うことはできない。
精神状態：眠気。同年* 11 月 1 日より血圧低下を認め、最近重症化したイレウスに対して L-tube 挿入治療を行った。肺炎、敗血症が悪化し、血圧が低下したため、ノルエピネフリンとドパミンを塗布した。しかし、被験者は 同年* 11 月 [redacted] 日に 11:40AM に死亡した。死亡診断書の死亡原因：敗血症

敗血症の原因：肺炎、R/O 肺 Tb、剖検：なし

同年* 9 月 22 日に肺炎 EOSI によって追加情報を入手：
肺炎の症状は、咳嗽レベルの増加、喀痰膿性の増加、呼吸困難の悪化などであった。胸部聴診では、断続性ラ音/ラ音及び/又は気管支又は気管支肺胞呼吸音の証拠が示された。温度は 37℃であった。呼吸数は 18 回/分であった。心拍数は 74 拍/分であった。血圧 130/80mmHg。胸水はなかった。低酸素血症はなかった。事象発現時には白血球数が高値であった。BUN は 19mg/dl（7mmol/L）を上回った。被験者が混乱したというエビデンスはなかった。肺炎が発現した時点で、被験者は医療現場（入院）であった。培養/スワブを採取した。細菌培養のためのサンプル源は血液であった。肺炎培養から増殖は認められなかった。
細菌培養のためのサンプル源は呼吸器分泌物であった。肺炎培養から増殖は認められなかった。

同年* 11 月 13 日に死亡 EOSI によって受領した追加情報：
同年* 11 月 [redacted] 日に死亡した。死亡証明書に記載された直接の死因は敗血症であった。直接の原因となった病態は肺炎、R/O 肺結核であった。死亡の根底にある原因は慢性閉塞性肺疾患、ESRD であった。剖検は行わなかった。死亡が目撃された。死亡に先立つ徴候及び症状は、心停止、EKG：平坦、意識消失であった。蘇生を試みた。院内死亡。被験者は末期状態又は前末期状態ではなかった。死亡は突然ではなかった。被験者には、潜在的な死因を示す新たな臨床徴候又は症状が認められた。症状には認識の曖昧さが含まれた。この死亡は心臓血管手術又は処置に起因するものではなかった。死亡の原因は、心臓血管以外の手術又は処置によるものではなかった。主な死因は肺炎の敗血症、R/O 肺結核であった。二次的な死因はなかった。病歴による死亡のリスクがあった。死亡に寄与した可能性のある死亡前 4 週間以内に、新たな投薬又は長期投薬の用量の変更はなかった。

翌年* 2 月 3 日及び 翌年* 8 月 9 日に不整脈 EOSI によって受領した追加情報：
心停止。心拍数は 0 拍/分であった。症状は以下のとおりである。失神。01同年* 11 月に心電図（ECG）を実施した。リズムストリップから、以下のことが明らかになった。その他の不整脈治療法は服薬。
翌々年* 9 月に試験終了時の盲検解除を行った。

治験依頼者の見解：
治験担当医による因果関係の評価に同意する。慢性閉塞性肺疾患の増悪は、対象疾患/集団において一般的/予測される。患者は慢性閉塞性肺疾患の増悪のため入院した 6 日後に肺炎を発現し、既に活動性結核の既往があった。心停止は他の出来事の結果として発現した可能性が高かった。いずれの事象についても、FF/UMEC/VI との直接的な因果関係を示す論拠は不十分である。

治験実施計画書番号：116855

*新薬承認情報提供時に置き換え

治験実施施設番号：[redacted]
被験者番号：[redacted]
無作為化番号：[redacted]
安全性データベース管理番号：[redacted]
投与群：Fluticasone / Vilanterol
重篤な有害事象：突然死

経過：
被験者は 6[redacted] 歳男性。盲検化試験（試験名：慢性閉塞性肺疾患患者を対象として、ドライパウダー吸入器を用いて毎朝 1 回投与する FF/UMEC/VI の固定用量 3 剤配合剤と FF/VI 及び UMEC/VI の固定用量 2 剤配合剤との有効性、安全性及び忍容性を比較する、第 III 相、52 週、無作為化、二重盲検、3 群並行群間試験）に登録。

慢性閉塞性肺疾患に対し、治験薬（吸入剤）1 吸入を 1 日 1 回、[redacted] 年 8 月 10 日から 翌年* 3 月 [redacted] 日まで投与した。

合併症には突然死。

翌年* 3 月 [redacted] 日に、治験薬の初回投与から [redacted] 日後、重度（グレード 3）の突然死を発現した。重篤性分類規準は、「死に至るもの」及び GSK 判断の「医学的に重要な状態」。
治験薬は、翌年* 3 月 [redacted] 日に中止された。突然死の転帰は 翌年* 3 月 [redacted] 日に死亡した。
患者は 翌年* 3 月 [redacted] 日に死亡した。報告された死因は突然死であった。

治験担当医は、突然死について、治験薬との因果関係を「合理的な可能性なし」と判断。

関連する検査結果：
適切な診断結果がない

翌年* 5 月 4 日及び翌年* 8 月 4 日に死亡 EOSI によって受領した追加情報：
翌年* 3 月 [redacted] 日に死亡した。死亡証明書に記載された直接の死因は突然死であった。直接の原因となった状態は適用できなかった。原死因は適用できなかった。剖検は行わなかった。死亡は目撃されなかった。被験者は最後に 翌年* 2 月 16 日に生存していることが判明した。蘇生は試みられなかった。蘇生処置（DNR）指示がなかった。死亡は自宅で発生した。被験者は末期状態又は前末期状態ではなかった。死亡は突然であり、睡眠中に発生した。被験者には、死因の可能性を示唆する新たな臨床徴候又は症状が認められなかった。この死亡は心臓血管手術又は処置に起因するものではなかった。死亡の原因は、心臓血管以外の手術又は処置によるものではなかった。主要な死因は、心臓血管以外の突然死の診断であった。二次的な死因はなかった。病歴による死亡のリスクはなかった。死亡に寄与した可能性のある死亡前 4 週間以内に、新たな投薬又は長期投薬の用量の変更はなかった。

治験担当医から報告されたその他の情報：
翌年* 3 月 19 日以降、eDiary の警告を継続して施設のスタッフに送付したが、被験者及びその家族は 翌年* 4 月 1 日まで連絡が取れなかった。翌年* 4 月、被験者の息子は治験担当医を呼び、被験者が睡眠中に突然死したため、翌年* 3 月 [redacted] 日に被験者が死亡したことを知らせた。PI により、関連する診断結果及び関連する併用・治療薬剤がないことが確認された。
翌々年* 9 月に試験終了時の盲検解除を行った。

治験依頼者の見解：
治験担当医による因果関係の評価に同意する。睡眠中に突然死した。FF/VI との因果関係を示す論拠は不十分である。

治験実施計画書番号：116855
治験実施施設番号：[redacted]
被験者番号：[redacted]
無作為化番号：[redacted]
安全性データベース管理番号：[redacted]
投与群：Fluticasone / Umeclidinium / Vilanterol
重篤な有害事象：慢性閉塞性肺疾患

経過：
被験者は 6[redacted] 歳男性。盲検化試験（試験名：慢性閉塞性肺疾患患者を対象として、ドライパウダー吸入器を用いて毎朝 1 回投与する FF/UMEC/VI の固定用量 3 剤配合剤と FF/VI 及び UMEC/VI の固定用量 2 剤配合剤との有効性、安全性及び忍容性を比較する、第 III 相、52 週、無作為化、二重盲検、3 群並行群間試験）に登録。

慢性閉塞性肺疾患に対し、治験薬（吸入剤）1 吸入を 1 日 1 回、[redacted] 年 3 月 18 日から 翌年* 3 月 15 日まで投与した。

合併症は慢性閉塞性肺疾患。

翌年* 3 月 9 日、治験薬の初回投与から 357 日後、重度（グレード 3）の慢性閉塞性気道疾患増悪が発現した。重篤性分類規準は、「死に至るもの」及び「治療のための入院又は入院期間の延長が必要であるもの」。
被験者は臭化イプラトロピウム（Atrovent Udv）、硫酸サルブタモール（ベントリンネブラー）、アルギニン+ベタイン+塩酸システイン+ グリシン+ヒスチジン+セリン+トリプトファン、l（Cafsol）、プレドニゾロン（Solondo）、ラニチジン塩酸塩（Curan）、セフォペラゾンナトリウム+スルバクタムナトリウム（Cefolatam）、ノルザイム（Norzyme）、アセチルシステイン（Mucomyst Solution）、パラセタモール（Tylenol Er）で治療された。

治験薬の投与は変更なく継続。慢性閉塞性気道疾患増悪の転帰は翌年* 4 月 [redacted] 日に死亡した。患者は 翌年* 4 月 [redacted] 日に死亡した。報告された死因は慢性閉塞性気道疾患増悪とアシドーシスであった。剖検は行われなかった。

治験担当医は、慢性閉塞性気道疾患増悪について、治験薬との因果関係を「合理的な可能性なし」と判断。

関連する検査結果：
翌年* 3 月15 日　CHEST PA & LT LAT：LLLz の混濁の増加。R/O 肺炎。両肺の基礎にある肺気腫。Old Tb sequelae in RUL。それ以外は特記すべきことはない。

診断検査結果（特に明記のない限り、正常値は未記載）：
翌年*3 月16 日、血液尿素は6.10mg/dL（正常低値：7、正常高値：23）、単球数は10.40%（正常低値：4、正常高値：9）であった。翌年* 3 月21 日に、C 反応性蛋白の結果は6.32mg/L（正常低値：0.00、正常高値：5）、単球数の結果は11.5%（正常低値：4、正常高値：9）、白血球数の結果は12.7 未知（正常低値：4.5、正常高値：11）であった。

翌年* 8 月1 日に受領した追加情報：
翌年* 4 月18 日：翌年* 4 月 [redacted] 日に被験者が死亡したことを PI に通知した。

治験担当医から報告されたその他の情報：
被験者 [redacted] は 翌年* 3 月15 日に V7 のために来院した。その時点で SpO2 85%の呼吸困難があり、慢性閉塞性肺疾患増悪と診断された。翌年* 3 月 17 日以来、抗生剤治療により慢性閉塞性肺疾患増悪により入院した。治験担当医は、重篤な有害事象とIP との間に関連性はないと評価し、IP を服用し続けた。被験者[redacted] は 翌年* 3 月 15 日にV7 のために来院した。その時点でSpO2 85%の呼吸困難があり、慢性閉塞性肺疾患増悪と診断された。V7（翌年* 3 月 15 日）投与終了後、被験者は翌年* 3 月 16 日から抗生物質による慢性閉塞性肺疾患増悪により入院した。治験担当医は、重篤な有害事象とIP との間に関連性はないと評価した。本症例は 翌年* 3 月15 日に慢性閉塞性肺疾患増悪を治療したアシドーシス（CO2 貯留）により死亡した。PI は 翌年* 4 月18 日でこの被験者の死亡を認めたが、この被験者は試験を終了した。剖検は行われなかった。
翌々年*9 月に試験終了時の盲検解除を行った。

治験依頼者の見解：
治験担当医による因果関係の評価に同意する。慢性閉塞性肺疾患の増悪は、慢性閉塞性肺疾患の対象疾患/集団において一般的/予測される。

治験実施計画書番号：116855
治験実施施設番号：[redacted]

*新薬承認情報提供時に置き換え

被験者番号：[redacted]
無作為化番号：[redacted]
安全性データベース管理番号：[redacted]
投与群：Fluticasone / Umeclidinium / Vilanterol
重篤な有害事象：肺炎、急性呼吸不全

経過：
被験者は 7[redacted] 歳男性。盲検化試験（試験名：慢性閉塞性肺疾患患者を対象として、ドライパウダー吸入器を用いて毎朝 1 回投与する FF/UMEC/VI の固定用量 3 剤配合剤と FF/VI 及び UMEC/VI の固定用量 2 剤配合剤との有効性、安全性及び忍容性を比較する、第 III 相、52 週、無作為化、二重盲検、3 群並行群間試験）に登録。

患者は慢性閉塞性肺疾患に対して、[redacted] 年 6 月 25 日から治験薬（吸入）1 吸入を 1 日 1 回受けた。

併用薬は、ビタミンノス（タミプール）、ドキソフィリン（アシマ）、塩酸プロパセタモール（デノガン）、ランソプラゾール（ランストン）、プラソール、バソプレシン、塩酸レミフェンタニル（アルチバ）、酸化マグネシウム、アセチルシステイン（ムテラン）、重炭酸ナトリウム（重炭酸ナトリウムフオン）、パントプラゾールナトリウム（パントロック）、レベチラセタム（ケプラ）、咳風邪薬であった。

同年* 8 月 23 日に、治験薬の初回投与の 59 日後に、重度（グレード 3）の肺炎を発現した。重篤性分類規準は、「死に至るもの」、「治療のための入院又は入院期間の延長が必要であるもの」及び GSK 判断の「医学的に重要な状態」。追加事象は、重度（グレード 3）の急性呼吸不全（同年* 8 月 28 日発現、重篤性分類規準：「死に至るもの」、「治療のための入院又は入院期間の延長が必要であるもの」及び GSK 判断の「医学的に重要な状態」）。レボフロキサシン（クラビット）、トラマドール塩酸塩（ジパン）、ピペラシリンナトリウム+タゾバクタム（タバクタム）、イプラトロピウム臭化物（アトロベント）、メチルプレドニゾロンコハク酸エステルナトリウム（サロン）、メロペネム（メペム）、ブデソニド（パルミコートレスプール）、サルブタモール硫酸塩（ベントリンネブラー）及びアセチルシステイン（ムコムシスト）で治療した。
治験薬を中止した。肺炎の転帰は 同年* 9 月[redacted] 日に死亡した。追加事象の転帰は、急性呼吸不全（同年* 9 月[redacted] 日に死亡）であった。患者は 同 年 * 9 月[redacted] 日に死亡した。報告された死因は肺炎及び急性呼吸不全であった。剖検は行われなかった。

治験担当医は、肺炎及び急性呼吸不全が治験薬について、治験薬との因果関係を「合理的な可能性なし」と判断。

関連する検査結果：

1. 下記の通り、同年* 8 月 26 日の胸部 CT では、混み合った牽引性気管支拡張症、RUL を伴う瘢痕性無気肺が進行した。R/O 合併感染も否定できない。
2. 気管支炎及び細気管支炎、混合型気管支肺炎を伴う又は伴わない RLL
3. 細気管支炎、LLL
4. 肺気腫
5. 悪性腫瘍よりもむしろ炎症性肉芽腫などの良性結節。

診断検査結果（特に明記のない限り、正常値は未記載）：
同年* 8 月 26 日、血液尿素は 22mg/dL（正常低値：8、正常高値：19）、C 反応性蛋白は 242.91mg/L（正常低値：0.00、正常高値：1）、白血球数は 11.14×10^9/L（正常低値：3、正常高値：9）であった。

治験担当医から報告されたその他の情報：
同年* 8 月 23 日において、患者は発熱、咳嗽の増加、及び喀痰の増加を経験した。症状は治まらなかったため、患者は同年* 8 月 26 日に外来を受診した。胸部 X 線及びパルスオキシメトリーを実施し、入院を要する肺炎と診断した。静脈内コルチコステロイド及び抗生物質は、鼻カニューレによる酸素補給で開始した。IP は 同年* 8 月 26 日に中止された。入院中、呼吸不全を発現し、ICU へ転院。同年* 9 月 [redacted] 日、肺炎により死亡した。

同年* 9 月 [redacted] 日に死亡 EOSI によって受領した追加情報：
患者は 同年* 9 月 [redacted] 日に死亡した。死亡証明書に記載された直接の死因は肺炎であった。直接の原因となった状態は無かった。死亡の根本原因は皆無であった。剖検は行わなかった。死亡が目撃された。死亡に先立つ徴候及び症状は、停止、呼吸不全であった。蘇生を試みた。院内死亡。被験者は末期状態又は前末期状態ではなかった。死亡は突然ではなかった。被験者には、潜在的な死因を示す新たな臨床徴候又は症状が認められた。症状は呼吸不全であった。この死亡は心臓血管手術又は処置に起因するものではなかった。死亡の原因は、心臓血管以外の手術又は処置によるものではなかった。死亡の主な原因は、他の非心血管系肺炎診断であった。結果は他の非心血管系診断の証拠を示した。病歴による死亡のリスクはなかった。死亡に寄与した可能性のある死亡前 4 週間以内に、新たな投薬又は長期投薬の用量の変更はなかった。

同年* 10 月 15 日及び翌年* 7 月 20 日に肺炎 EOSI によって追加情報を入手：
肺炎の症状は、咳嗽レベルの増加、喀痰膿性の増加、呼吸困難の悪化などであった。胸部聴診では、断続性ラ音/ラ音及び/又は気管支又は気管支肺胞呼吸音の証拠が示された。温度は 38C であった。呼吸数は 20 呼吸/分であった。心拍数は 80 拍/分であった。血圧 128/78mmHg。右胸水あり。低酸素血症あり。
事象発現時には白血球数が高値であった。BUN は 9mg/dl（7mmol/L）以下であった。被験者が混乱したというエビデンスがあった。肺炎が発現した時点で、被験者は医療現場（入院）であった。培養/スワブを採取した。細菌培養のためのサンプル源は血液であった。肺炎培

養から増殖は認められなかった。細菌培養のためのサンプル源は呼吸器分泌物であった。肺炎培養から増殖は認められなかった。
翌々年* 9 月に試験終了時の盲検解除を行った。

治験依頼者の見解：
治験担当医による因果関係の評価に同意する。ICS は肺炎のリスクを増加させる可能性があるが、この症例において肺炎及び呼吸不全の原因として、FF/UMEC/VI がとの直接的な因果関係を示す論拠は不十分である。

治験実施計画書番号：116855
治験実施施設番号：[redacted]
被験者番号：[redacted]
無作為化番号：[redacted]
安全性データベース管理番号：[redacted]
投与群：Fluticasone / Vilanterol
重篤な有害事象：心不全

経過：
被験者は 8[redacted] 歳男性。盲検化試験（試験名：慢性閉塞性肺疾患患者を対象として、ドライパウダー吸入器を用いて毎朝 1 回投与する FF/UMEC/VI の固定用量 3 剤配合剤と FF/VI 及び UMEC/VI の固定用量 2 剤配合剤との有効性、安全性及び忍容性を比較する、第 III 相、52 週、無作為化、二重盲検、3 群並行群間試験）に登録。

慢性閉塞性肺疾患に対し、治験薬（吸入剤）1 吸入を 1 日 1 回、[redacted] 年 12 月 19 日から翌年* 7 月 [redacted] 日まで投与した。

既往歴には心房細動があった。
合併症には高血圧があった。

翌年* 7 月 [redacted] 日に、治験薬の初回投与から [redacted] 日後、及び直近投与から [redacted] 日未満で、重度（グレード 3）の心不全を発現した。重篤性分類規準は、「死に至るもの」及び GSK 判断の「医学的に重要な状態」。
治験薬は、翌年*7 月 [redacted] 日に中止された。心不全の転帰は 翌年* 7 月 [redacted] 日に死亡した。
翌年* 7 月 [redacted] 日に死亡した。報告された死因は心不全及び慢性閉塞性肺疾患であった。剖検は行われなかった。

治験担当医は、心不全について、治験薬との因果関係を「合理的な可能性なし」と判断。

翌年* 9 月 02 日及び 翌年* 9 月 16 日に死亡 EOSI によって受領した追加情報：

翌年* 7月 [redacted] 日に死亡した。死亡診断書に記載された直接の死因は心不全であった。直接の原因となった病態は高血圧であった。死因は慢性閉塞性肺疾患、胃出血後の状態、高血圧であった。剖検は行わなかった。死亡は目撃されなかった。この被験者は 翌年* 7 月 [redacted] 日に最後に生存していることが判明した。蘇生は試みられなかった。蘇生処置（DNR）指示がなかった。死亡は自宅で発生した。被験者は末期状態又は末期前状態であった。死亡は突然ではなかった。被験者には、死因の可能性を示唆する新たな臨床徴候又は症状が認められなかった。この死亡は心臓血管手術又は処置に起因するものではなかった。死亡の原因は、心臓血管以外の手術又は処置によるものではなかった。死亡の主因は心機能不全の他の心血管診断であった。結果は他の非心血管系診断のエビデンスを示した。病歴による死亡のリスクがあった。死亡に寄与した可能性のある死亡前 4 週間以内に、新たな投薬又は長期投薬の用量の変更はなかった。

翌年* 11 月 17 日にうっ血性心不全 EOSI によって受領した追加情報：
心不全の既往はなかった。心不全のため、予定外の医療機関への来院は行われなかった。心不全は予定外の救急治療室への来院には至らなかった。
心不全のため、予定外の入院には至らなかった。心エコー図は実施しなかった。右心カテーテル検査は実施しなかった。胸部 X 線撮影は実施しなかった。Multiple Gated Acquisition Scan は実施されなかった。外来、救急外来、入院中、心不全の治療に変化はなかった。慢性心不全薬の増量はなかった。経口利尿薬の増加はなかった。新規クラスの薬剤は追加されなかった。
利尿剤の静脈内投与は行わなかった。強心薬の使用はなかった。
静脈内血管拡張薬の使用はなかった。機械的補助器具の使用はなかった。
投与開始の3年後* 9 月に試験終了時の盲検解除を行った。

治験依頼者の見解：
治験担当医による因果関係の評価に同意する。患者は心房細動及び高血圧の既往があり、これらが本症例において交絡している。FF/VI との因果関係を示す論拠が不十分である。

治験実施計画書番号：116855
治験実施施設番号：[redacted]
被験者番号：[redacted]
無作為化番号：[redacted]
安全性データベース管理番号：[redacted]
投与群：Fluticasone / Vilanterol
重篤な有害事象：治癒不良、末梢性虚血、敗血症性ショック

経過：

*新薬承認情報提供時に置き換え

被験者は 6[redacted] 歳女性。盲検化試験（試験名：慢性閉塞性肺疾患患者を対象として、ドライパウダー吸入器を用いて毎朝 1 回投与する FF/UMEC/VI の固定用量 3 剤配合剤と FF/VI 及び UMEC/VI の固定用量 2 剤配合剤との有効性、安全性及び忍容性を比較する、第 III 相、52 週、無作為化、二重盲検、3 群並行群間試験）に登録。

慢性閉塞性肺疾患に対し、治験薬（吸入剤）1 吸入を 1 日 1 回、[redacted] 年 11 月 19 日から 翌年* 7 月 2 日に投与された。

合併症は糖尿病と動脈硬化症であった。

翌年* 6 月 16 日に、治験薬の初回投与から 209 日後に、重度（グレード 3）の下肢虚血を発現した。重篤性分類規準は、「死に至るもの」。追加事象は、重度（グレード 3）の創傷治癒障害（翌年* 6 月 23 日発現、重篤性分類規準：「死に至るもの」）、及び重度（グレード 3）の敗血症性ショック（翌年* 8 月[redacted] 日発現、重篤性分類規準：「死に至るもの」及び GSK 判断の「医学的に重要な状態」）。
治験薬は 翌年* 7 月 2 日に中止された。下肢虚血の転帰は 翌年* 8 月[redacted] 日に死亡した。追加事象の転帰は、創傷治癒障害（翌年* 8 月[redacted] 日に死亡）及び敗血症性ショック（翌年* 8 月[redacted] 日に死亡）であった。患者は 翌年* 8 月[redacted] 日に死亡した。報告された死因は敗血症性ショック、創傷治癒障害及び下肢虚血であった。剖検は行われなかった。

治験担当医は、下肢虚血、創傷治癒障害及び敗血症性ショックについて、治験薬との因果関係を「合理的な可能性なし」と判断。

翌年* 10 月 8 日に死亡 EOSI によって受領した追加情報：
被験者は 翌年* 8 月[redacted] 日に死亡した。死亡証明書に記載された直接の死因は敗血症性ショックであった。直接の原因となった病態は創傷治癒障害であった。基礎死因は動脈硬化症であった。剖検は行わなかった。死亡が目撃された。死亡に先立つ徴候及び症状は病院の記録であった。蘇生は試みられなかった。蘇生処置（DNR）指示がなかった。院内死亡。被験者は末期状態又は末期前状態であった。死亡は突然ではなかった。被験者には、死因の可能性を示唆する新たな臨床徴候又は症状が認められなかった。死亡は心臓血管手術又は手技に起因していた。死亡の原因は、心臓血管以外の手術又は処置によるものではなかった。主な死因は創傷治癒障害の敗血症であった。結果は心筋梗塞の証拠を示した。病歴による死亡のリスクはなかった。死亡に寄与した可能性のある死亡前 4 週間以内に、新たな投薬又は長期投薬の用量の変更はなかった。

翌々年* 1 月 25 日にクエリーに対する回答として受領した追加情報：
治験担当医は、心筋虚血はなかったと報告した。

治験担当医から報告されたその他の情報：

季節報告の要請は実施を終了した。剖検は行わなかった。患者は 翌年* 6 月 16 日から 翌年* 8 月 [redacted] 日まで入院した。患者は左下肢の虚血を有し、敗血症性ショックにより死亡した。創傷治癒障害あり。
最終コンタクト 翌年* 5 月 26 日 死亡証明書なし
投与開始の3年後* 9 月に試験終了時の盲検解除を行った。

治験依頼者の見解：
治験担当医による因果関係の評価に同意する。3 事象と FF/VI との関連があるとは考えにくい。糖尿病及び動脈硬化の既往があり、創傷治癒障害及び虚血下肢の一因と考えられた。本患者では、創傷治癒の障害が敗血症を引き起こした可能性がある。

治験実施計画書番号：116855
治験実施施設番号：[redacted]
無作為化番号：[redacted]
安全性データベース管理番号：[redacted]
投与群：Umeclidinium / Vilanterol、ロキシスロマイシン
重篤な有害事象：アナフィラキシーショック

経過：
被験者は 7[redacted] 歳男性。盲検化試験（試験名：慢性閉塞性肺疾患患者を対象として、ドライパウダー吸入器を用いて毎朝 1 回投与する FF/UMEC/VI の固定用量 3 剤配合剤と FF/VI 及び UMEC/VI の固定用量 2 剤配合剤との有効性、安全性及び忍容性を比較する、第 III 相、52 週、無作為化、二重盲検、3 群並行群間試験）に登録。

慢性閉塞性肺疾患に対して、[redacted] 年 11 月 21 日から 翌年* 9 月 21 日まで、治験薬（吸入剤）1 吸入を 1 日 1 回投与した。

併用被疑薬には脊柱管狭窄症に対するロキシスロマイシンがあった。

翌年* 9 月 21 日に、治験薬の初回投与から 304 日後、重度（グレード 3）のアナフィラキシーショックを発現した。重篤性分類規準は、「死に至るもの」、「障害」、GSK 判断の「医学的に重要な状態」及び「生命を脅かすもの」であった。
治験薬は、翌年* 9 月 21 日に中止された。アナフィラキシーショックの転帰は致死的であった。患者は 翌々年* 6 月 [redacted] 日に死亡した。報告された死因はアナフィラキシーショックであった。

治験担当医は、アナフィラキシーショックについて、治験薬との因果関係を「合理的な可能性なし」と判断。アナフィラキシーショックの他の原因として、併用薬ロキシスロマイシンが考えられた。

追加情報：
治験担当医は、重篤な基準「死亡」を追加したが、アナフィラキシーは翌々年* 1 月 15 日に消失し、後遺症が残ったと報告した。正確な症例入力を目的として、「最悪の症例シナリオ」に基づき、転帰を 翌々年* 6 月 [redacted] 日に手動で「死亡」に更新した。

治験担当医から報告されたその他の情報：
患者は、脊椎手術のための修復中に、ロキシスロマイシンにより誘発されたアナフィラキシーショックに苦しんだ。患者は昏睡状態にある。我々は更なる情報を待っている。翌々年*3 月 17 日更新：患者の配偶者からの情報によると、患者は 翌々年*1 月に昏睡から覚醒した。病状は非常に悪く、障害がある。目が見えず、伝染し、ベッドから出ることができない。現在、彼はケアユニットに入院しており、彼の状態がもう少し変わるだろうという希望はなかった。これまでのところ、我々のセンターも患者の開業医も患者の配偶者から提供された口頭による情報を確認するための病院報告を入手していない。さらに詳細な原資料を入手しようとしている。翌々年* 6 月 22 日更新：患者は 翌々年*6 月 [redacted] 日にリハビリテーション病棟で死亡した。これ以上の情報は入手できない。
投与開始の3年後* 9 月に試験終了時の盲検解除を行った。

治験依頼者の見解：
治験担当医による因果関係の評価に同意する。ロキシスロマイシンによってアナフィラキシーを引き起こした可能性が高く、時間的関係が明らかであった。

治験実施計画書番号：116855
治験実施施設番号：[redacted]
被験者番号：[redacted]
無作為化番号：[redacted]
安全性データベース管理番号：[redacted]
投与群：Fluticasone / Umeclidinium / Vilanterol
重篤な有害事象：慢性閉塞性肺疾患、肺炎

経過：
被験者は 7[redacted] 歳女性。盲検化試験（試験名：慢性閉塞性肺疾患患者を対象として、ドライパウダー吸入器を用いて毎朝 1 回投与する FF/UMEC/VI の固定用量 3 剤配合剤と FF/VI 及び UMEC/VI の固定用量 2 剤配合剤との有効性、安全性及び忍容性を比較する、第 III 相、52 週、無作為化、二重盲検、3 群並行群間試験）に登録。

慢性閉塞性肺疾患に対し、治験薬（吸入剤）1 吸入を 1 日 1 回、[redacted] 年 12 月 17 日から 翌年* 11 月 23 日まで投与した。

*新薬承認情報提供時に置き換え

翌年* 11 月 23 日に、治験薬の初回投与から 341 日後に、重度（グレード 3）の慢性閉塞性気道疾患増悪を発現した。重篤性分類規準は、「死に至るもの」及び「治療のための入院又は入院期間の延長が必要であるもの」。追加事象は、中等度（グレード 2）の肺炎（翌年* 11 月 23 日発現、重篤性分類規準：「治療のための入院又は入院期間の延長が必要であるもの」及び GSK 判断の「医学的に重要な状態」）。
患者は、ピペラシリン+タゾバクタム（Tacobac）、モルヒネ（Morphium）及び酸素で治療された。治験薬は、翌年* 11 月 23 日に中止された。慢性閉塞性気道疾患増悪の転帰は翌年* 11 月 [redacted] 日に死亡した。追加的事象の転帰には、肺炎（未回復）が含まれた。患者は 翌年* 11 月 [redacted] 日に死亡した。報告された死因は慢性閉塞性気道疾患増悪と心不全であった。剖検は行われなかった。

治験担当医は、慢性閉塞性気道疾患増悪、肺炎について、治験薬との因果関係を「合理的な可能性なし」と判断。

関連する検査結果：
翌年* 11 月 23 日 医原性気胸（右）、翌年* 11 月 27 日に回復、右基底部浸潤（肺炎 vs 胸水 vs 無気肺）、検査値なし、トロポニンのわずかな上昇、既知の左脚ブロック

診断検査結果（特に明記のない限り、正常値は未記載）：
翌年* 11 月 27 日に、血中尿素値は 34mg/dL（正常低値：0.00、正常高値：50）、PO2 値は 47.50mmHg（正常低値：83、正常高値：108）であった。翌年* 11 月 29 日の白血球数は 11.6 GI/l（正常低値：4、正常高値：10）であった。

翌年* 12 月 2 日に死亡 EOSI によって受領した追加情報：
翌年* 11 月 [redacted] 日に死亡した。死亡証明書に記載された直接の死因は遷延性右心不全であった。直接の原因となった病態は肺炎による COPD 増悪であった。死因に対処した。剖検は行わなかった。死亡が目撃された。死亡に先立つ徴候及び症状は、高度の段階的呼吸困難を伴う遷延性右心不全であった。蘇生は試みられなかった。患者は蘇生処置（DNR）指示を受けなかった。院内死亡。被験者は末期状態又は末期前状態であった。死亡は突然ではなかった。被験者には、死因の可能性を示唆する新たな臨床徴候又は症状が認められなかった。この死亡は心臓血管手術又は処置に起因するものではなかった。死亡の原因は、心臓血管以外の手術又は処置によるものではなかった。主な死因は心不全であった。
二次的な死因はなかった。病歴による死亡のリスクがあった。死亡に寄与した可能性のある死亡前 4 週間以内に、新たな投薬又は長期投薬の用量の変更はなかった。

翌々年* 3 月 7 日に肺炎 EOSI によって追加情報を入手：
肺炎の症状は、咳嗽レベルの増加、喀痰膿性の増加、呼吸困難の悪化などであった。胸部聴診では、断続性ラ音/ラ音及び/又は気管支又は気管支肺胞呼吸音の証拠が示された。右胸水あり。低酸素血症あり。事象発現時には白血球数が高値であった。BUN は 19mg/dl

（7mmol/L）を上回った。被験者が混乱したというエビデンスがあった。肺炎が発現した時、被験者は医療現場（入院）にはいなかった。

治験依頼者の見解：
治験担当医による因果関係の評価に同意する。慢性閉塞性肺疾患の増悪は、対象疾患/集団において一般的/予測される。ICS は肺炎のリスクを増加させる可能性があるが、この症例では FF/UMEC/VI との因果関係を示す論拠が不十分である。

治験実施計画書番号：116855
治験実施施設番号：[redacted]
被験者番号：[redacted]
無作為化番号：[redacted]
安全性データベース管理番号：[redacted]
投与群：Umeclidinium / Vilanterol
重篤な有害事象：失神

経過：
被験者は 7[redacted] 歳男性。盲検化試験（試験名：慢性閉塞性肺疾患患者を対象として、ドライパウダー吸入器を用いて毎朝 1 回投与する FF/UMEC/VI の固定用量 3 剤配合剤と FF/VI 及び UMEC/VI の固定用量 2 剤配合剤との有効性、安全性及び忍容性を比較する、第 III 相、52 週、無作為化、二重盲検、3 群並行群間試験）に登録。

慢性閉塞性肺疾患に対して、[redacted] 年 3 月 10 日から治験薬（吸入剤）1 吸入を 1 日 1 回受けた。

同年* 4 月 26 日、治験薬の初回投与から 47 日後、重度（グレード 3）の失神を発現した。重篤性分類規準は、「死に至るもの」及び「治療のための入院又は入院期間の延長が必要であるもの」。
治験薬を中止した。失神の転帰は 同年* 4 月 [redacted] 日に死亡した。患者は 同年* 4 月 [redacted] 日に死亡した。報告された死因は失神と心肺停止であった。剖検は行われなかった。

治験担当医は、失神について、治験薬との因果関係を「合理的な可能性なし」と判断。

同年* 6 月 8 日及び同年* 8 月 5 日に死亡 EOSI によって受領した追加情報：
患者は同年* 4 月 [redacted] 日に死亡した。死亡証明書に記載された直接の死因は呼吸器性心停止であった。直接の原因となった病態は入手できなかった。死亡の根底にある原因は入手できなかった。剖検は行わなかった。死亡が目撃された。死亡に先立つ徴候及び症状は入手できなかった。蘇生を試みた。院内死亡。被験者は末期状態又は前末期状態ではなかった。死亡は突然ではなかった。被験者には、潜在的な死因を示す新たな臨床徴候又は症状が認められ

た。症状はめまい及び失神であった。この死亡は心臓血管手術又は処置に起因するものではなかった。死亡の原因は、心臓血管以外の手術又は処置によるものではなかった。死亡の主な原因は、入手できない他の非心血管系診断であった。結果は他の非心血管系診断のエビデンスを示した。病歴による死亡のリスクはなかった。死亡に寄与した可能性のある死亡前 4 週間以内に、新たな投薬又は長期投薬の用量の変更はなかった。
翌々年* 9 月に試験終了時の盲検解除を行った。

治験依頼者の見解：
治験担当医による因果関係の評価に同意する。本症例の失神と UMEC/VI との因果関係を説明するには情報が不十分である。

治験実施計画書番号：116855
治験実施施設番号：[redacted]
被験者番号：[redacted]
無作為化番号：[redacted]
安全性データベース管理番号：[redacted]
投与群：Fluticasone / Vilanterol
重篤な有害事象：肝新生物

経過：
被験者は 6[redacted] 歳男性。盲検化試験（試験名：慢性閉塞性肺疾患患者を対象として、ドライパウダー吸入器を用いて毎朝 1 回投与する FF/UMEC/VI の固定用量 3 剤配合剤と FF/VI 及び UMEC/VI の固定用量 2 剤配合剤との有効性、安全性及び忍容性を比較する、第 III 相、52 週、無作為化、二重盲検、3 群並行群間試験）に登録。

慢性閉塞性肺疾患に対し、[redacted] 年 3 月 26 日から治験薬（吸入剤）1 吸入を 1 日 1 回投与した。

同年* 9 月 23 日に、治験薬の初回投与から 181 日後に、重度（グレード 3）の肝新生物を発現した。重篤性分類規準は、「死に至るもの」及び GSK 判断の「医学的に重要な状態」。治験薬を中止した。肝腫瘍の転帰は同年* 10 月 [redacted] 日に死亡した。患者は 同年* 10 月 [redacted] 日に死亡した。報告された死因は肝新生物及び心肺停止であった。剖検は行われなかった。

治験担当医は、肝腫瘍について、治験薬との因果関係を「合理的な可能性なし」と判断。

同年* 11 月 02 日に死亡 EOSI によって受領した追加情報：
被験者は 同年* 10 月 [redacted] 日に死亡した。死亡証明書に記載された直接の死因は心肺停止であった。直接の原因となった病態は入手できなかった。死因は肝腫瘍であった。剖検は行わなかった。死亡が目撃された。死亡に先立つ徴候及び症状は入手できなかった。蘇生を試み

た。院内死亡。被験者は末期状態又は末期前状態であった。死亡は突然ではなかった。被験者には、潜在的な死因を示す新たな臨床徴候又は症状が認められた。症状は腹痛であった。この死亡は心臓血管手術又は処置に起因するものではなかった。死亡は、非心血管手術又は処置に起因していた。主な死因は肝癌であった。二次的な死因はなかった。病歴による死亡のリスクはなかった。死亡に寄与した可能性のある死亡前 4 週間以内に、新たな投薬又は長期投薬の用量の変更はなかった。
翌々年* 9 月に試験終了時の盲検解除を行った。

治験依頼者の見解：
治験担当医による因果関係の評価に同意する。既往歴や危険因子に関する詳細はほとんどないが、生物学的妥当性が欠如しているため、肝新生物が FF/VI と関連があるとは考えにくい。

治験実施計画書番号：116855
治験実施施設番号：[redacted]
被験者番号：[redacted]
無作為化番号：[redacted]
安全性データベース管理番号：[redacted]
投与群：Fluticasone / Vilanterol
重篤な有害事象：小細胞肺癌

経過：
被験者は 6[redacted] 歳男性。盲検化試験（試験名：慢性閉塞性肺疾患患者を対象として、ドライパウダー吸入器を用いて毎朝 1 回投与する FF/UMEC/VI の固定用量 3 剤配合剤と FF/VI 及び UMEC/VI の固定用量 2 剤配合剤との有効性、安全性及び忍容性を比較する、第 III 相、52 週、無作為化、二重盲検、3 群並行群間試験）に登録。

慢性閉塞性肺疾患に対し、治験薬（吸入剤）1 吸入を 1 日 1 回、[redacted] 年 3 月 30 日から 同年* 4 月 8 日まで投与した。

既往歴には喫煙者があった。

同年* 6 月 22 日に、治験薬の初回投与から 84 日後、直近投与から 75 日後に、重度（グレード 3）の小細胞肺癌を発現した。重篤性分類規準は、「死に至るもの」、「治療のための入院又は入院期間の延長が必要であるもの」及び GSK 判断の「医学的に重要な状態」。患者は、オンダンセトロン、デキサメタゾン（デキサメタゾン）、エトポシド（エトポシド）及びカルボプラチンで治療された。小細胞肺癌の転帰は翌年* 1 月[redacted] 日に死亡した。患者は翌年* 1 月[redacted] 日に死亡した。報告された死因は小細胞肺癌であった。剖検は行われなかった。

治験担当医は、小細胞肺癌について、治験薬との因果関係を「合理的な可能性なし」と判断。小細胞肺癌の他の考えられる原因には、病歴があった。

関連する検査結果：
小細胞肺癌（G3）：cT2a （ cNO ） cMO、 UICC Stadium 1B. Lobus superior pulmonis sinistri

同年* 7 月 17 日に追加情報を受領：
7 月 22 日に、被験者が気管支鏡検査を受けたが、結果は報告されなかった。

治験担当医から報告されたその他の情報：
喫煙歴が重篤な有害事象の原因である可能性がある。同年* 6 月 22 日の気管支鏡検査。患者は、安静時に数日間呼吸困難があり、同年* 6 月 16 日より肺専門医を受診し、発熱、咳嗽、喀痰なしで入院した。胸部 X 線 同年* 6 月 17 日、CT スキャン 同年* 6 月 18 日、気管支鏡検査 同年* 6 月 22 日、組織学/病理検査の結果：小細胞肺癌、同年* 12 月 26 日に軽度の副鼻腔炎及び気管支炎により入院した。CT スキャンは、進行性中心肺癌と共に新しい肝、副腎転移を含む進行癌を示した。衰弱、呼吸困難あり。患者は緩和ケアに入院し、モルヒネ、鎮静薬及び特別な化学療法を含まない緩和療法を受けた。患者は SCLC の進行により 翌年* 11 月 [redacted] 日に死亡した。剖検は行われなかった。死亡診断書：肝転移、副腎転移を伴う小細胞肺癌からの血管浸潤による出血性ショック。
翌々年* 9 月に試験終了時の盲検解除を行った。

治験依頼者の見解：
治験担当医による因果関係の評価に同意する。FF/VI と関連があるとは考えにくい。患者は肺癌の危険因子として知られる喫煙者であり、癌は FF/VI 開始後 84 日で診断されたが、これは癌を発現するのに十分な時間ではないと思われる。

治験実施計画書番号：116855
治験実施施設番号：[redacted]
被験者番号：[redacted]
無作為化番号：[redacted]
安全性データベース管理番号：[redacted]
投与群：Fluticasone / Umeclidinium / Vilanterol
重篤な有害事象：心房細動

経過：
被験者は 6[redacted] 歳男性。盲検化試験（試験名：慢性閉塞性肺疾患患者を対象として、ドライパウダー吸入器を用いて毎朝 1 回投与する FF/UMEC/VI の固定用量 3 剤配合剤と FF/VI 及び

UMEC/VI の固定用量 2 剤配合剤との有効性、安全性及び忍容性を比較する、第 III 相、52 週、無作為化、二重盲検、3 群並行群間試験）に登録。

慢性閉塞性肺疾患に対し、治験薬（吸入剤）1 吸入を 1 日 1 回、[redacted]年 4 月 28 日から 翌年* 3 月 20 日まで投与した。

翌年* 3 月 20 日に、治験薬の初回投与から 327 日後、重度（グレード 3）の絶対頻脈性不整脈を発現した。重篤性分類規準は、「死に至るもの」及び GSK 判断の「医学的に重要な状態」。
ジギトキシンによる治療を行った。治験薬は、翌年* 3 月 20 日に中止された。絶対頻脈の転帰は 翌年* 3 月[redacted]日に致死的であった。患者は 翌年* 3 月[redacted]日に死亡した。報告された死因は絶対性頻脈性不整脈であった。剖検は行われなかった。

治験担当医は、絶対頻脈について、治験薬との因果関係を「合理的な可能性なし」と判断。

関連する検査結果：
主たる脳障害、2 回の蘇生：心静止

翌年* 4 月 28 日に不整脈 EOSI によって受領した追加情報：
心電図（ECG）を 翌年* 3 月 20 日に実施した。リズムストリップから、以下のことが明らかになった。心房細動の治療：薬物療法、除細動。

翌年* 4 月 27 日に死亡 EOSI によって受領した追加情報：
翌年* 3 月[redacted]日に死亡した。死亡証明書に記載された直接の死因は証明書ではなく、病院の報告のみであった。直接の原因となった状態は絶対的不整脈であった。死亡の根底にある原因は以前には不明であった。剖検は行わなかった。死亡が目撃された。死亡に先立つ徴候及び症状は、息切れ及び失神であった。蘇生を試みた。院内死亡。被験者は末期状態又は前末期状態ではなかった。死亡は突然ではなかった。被験者には、潜在的な死因を示す新たな臨床徴候又は症状が認められた。症状には不整脈があった。死亡は心臓血管手術又は手技に起因していた。死亡の原因は、心臓血管以外の手術又は処置によるものではなかった。主な死因は心不整脈であった。二次的な死因はなかった。病歴による死亡のリスクはなかった。死亡に寄与した可能性のある死亡前 4 週間以内に、新たな投薬又は長期投薬の用量の変更はなかった。

翌年* 5 月 31 日にうっ血性心不全 EOSI によって受領した追加情報：：
被験者は心不全の既往歴があった。心不全のため、予定外の医療機関への来院は行われなかった。心不全のため、予定外の救急治療室への来院となった。心不全のため予定外の入院となった。機能状態は NYHA クラス IV であった。心不全の徴候肺の断続性ラ音。心不全の症状は以下のとおりである：呼吸困難。心エコー図を 翌年* 3 月 20 日に実施した。拡張機能のエビデンスはなかった。有意な弁膜症のエビデンスはなかった。胸部 X 線撮影は実施し

なかった。Multiple Gated Acquisition Scan は実施されなかった。機械的補助器具の使用はなかった。最終的な一次診断は絶対頻脈で、患者は 翌年* 3 月 [redacted] 日に死亡した。

治験依頼者の見解：
治験担当医による因果関係の評価に同意する。本症例は、治験薬投与開始から 327 日後に絶対性頻脈（心房細動）が起こり、患者は心不全の病歴（NYHA クラス IV）を有するため、FF/UMEC/VI と関連があるとは考えにくい。

治験実施計画書番号：116855
治験実施施設番号：[redacted]
被験者番号：[redacted]
無作為化番号：[redacted]
安全性データベース管理番号：[redacted]
投与群：Fluticasone / Umeclidinium / Vilanterol
重篤な有害事象：慢性閉塞性肺疾患

経過：
被験者は 7[redacted] 歳女性。盲検化試験（試験名：慢性閉塞性肺疾患患者を対象として、ドライパウダー吸入器を用いて毎朝 1 回投与する FF/UMEC/VI の固定用量 3 剤配合剤と FF/VI 及び UMEC/VI の固定用量 2 剤配合剤との有効性、安全性及び忍容性を比較する、第 III 相、52 週、無作為化、二重盲検、3 群並行群間試験）に登録。

慢性閉塞性肺疾患に対し、治験薬（吸入剤）1 吸入を 1 日 1 回、[redacted] 年 5 月 13 日から 同年* 6 月 11 日まで投与した。

翌年* 2 月 8 日に、治験薬の初回投与から 271 日後、直近投与から 242 日後に、重度（グレード 3）の慢性閉塞性気道疾患増悪を発現した。重篤性分類規準は、「死に至るもの」。Tazobac を投与した。慢性閉塞性気道疾患増悪の転帰は 翌年* 2 月 [redacted] 日に死亡した。患者は 翌年* 2 月 [redacted] 日に死亡した。報告された死因は慢性閉塞性気道疾患増悪であった。剖検は行われなかった。

治験担当医は、慢性閉塞性気道疾患について、治験薬との因果関係を「合理的な可能性なし」と判断。

関連する検査結果：病院からの報告において、関連性のある診断結果は入手できなかった。

翌年* 5 月 18 日に死亡 EOSI によって受領した追加情報：
被験者は 翌年* 2 月 [redacted] 日に死亡した。死亡証明書に記載された直接の死因は慢性閉塞性肺疾患であった。直ちに原因となった状態は慢性閉塞性肺疾患による呼吸不全であった。死亡

の根底にある原因は慢性閉塞性肺疾患であった。剖検は行わなかった。死亡が目撃された。死亡に先行する徴候及び症状は重篤な有害事象の報告を参照。蘇生は試みられなかった。蘇生処置（DNR）指示がなかった。院内死亡。被験者は末期状態又は末期前状態であった。死亡は突然ではなかった。被験者には、潜在的な死因を示す新たな臨床徴候又は症状が認められた。症状は慢性閉塞性肺疾患であった。この死亡は心臓血管手術又は処置に起因するものではなかった。死亡の原因は、心臓血管以外の手術又は処置によるものではなかった。死亡の主因は慢性閉塞性肺疾患の他の非心血管系診断であった。二次的な死因はなかった。病歴による死亡のリスクがあった。死亡に寄与した可能性のある死亡前 4 週間以内に、新たな投薬又は長期投薬の用量の変更はなかった。

治験担当医から報告されたその他の情報：
「RAMOS OFF IP Follow UP PHONE CALL VISIT 7」の間、本日、患者は 翌年* 2 月 [redacted] 日に死亡したと夫から説明を受けた。翌年* 8 月、慢性閉塞性肺疾患増悪のため、[redacted] に入院した。患者は抗生物質（ピペラシリン/タゾバクタム）と全身性ステロイドで治療されたが、状態は改善せず、翌年* 2 月 [redacted] 日に呼吸不全により死亡した。薬剤の用量及び投与期間については、簡潔な報告では言及していない。病院の報告からは追加データやその他の情報は入手できない。剖検は行われなかった。
翌々年* 9 月に試験終了時の盲検解除を行った。

治験依頼者の見解：
治験担当医による因果関係の評価に同意する。慢性閉塞性肺疾患の増悪は FF/UMEC/V と関連があるとは考えにくい。慢性閉塞性肺疾患の増悪は、対象疾患/集団において一般的/予測される。

治験実施計画書番号：116855
治験実施施設番号：[redacted]
被験者番号：[redacted]
無作為化番号：[redacted]
安全性データベース管理番号：[redacted]
投与群：Fluticasone / Vilanterol
重篤な有害事象：慢性閉塞性肺疾患

経過：
被験者は 5[redacted] 歳男性。盲検化試験（試験名：慢性閉塞性肺疾患患者を対象として、ドライパウダー吸入器を用いて毎朝 1 回投与する FF/UMEC/VI の固定用量 3 剤配合剤と FF/VI 及び UMEC/VI の固定用量 2 剤配合剤との有効性、安全性及び忍容性を比較する、第 III 相、52 週、無作為化、二重盲検、3 群並行群間試験）に登録。

慢性閉塞性肺疾患に対し、治験薬（吸入剤）1 吸入を 1 日 1 回、[redacted]年 10 月 7 日から 翌年* 2 月 10 日まで投与した。

既往歴には、心不全、亜イレウス、2 型糖尿病及び慢性閉塞性肺疾患があった。
併用薬は、長期酸素療法、マクロゴール、塩化カリウム、重炭酸ナトリウム、塩化ナトリウム（Movicol）、フロセミド（フロセミド）、パントプラゾール（パントプラゾール）、チアマゾール（チアマゾール）、メトホルミンであった。

翌年* 2 月 11 日、治験薬の初回投与から 127 日後、直近投与の 1 日後に、重度（グレード 3）の慢性閉塞性気道疾患増悪を発現した。重篤性分類規準は、「死に至るもの」、「治療のための入院又は入院期間の延長が必要であるもの」及び「生命を脅かすもの」であった。クラリスロマイシン（Klacid）、ヒトインスリン（Insuman）、ケタミン（Ketamine）、ミダゾラム、エノキサパリン、プレドニゾロン（プレドニゾロン）、塩酸メトクロプラミド（Mcp）、アンピシリンナトリウム、スルバクタムナトリウム（Unacid）、及びメロペネムで治療した。治験薬を 翌年* 2 月 10 日に中止した。慢性閉塞性気道疾患増悪の転帰は致死的であった。患者は 翌年* 5 月[redacted]日に死亡した。報告された死因は慢性閉塞性気道疾患増悪であった。剖検は行われなかった。

治験担当医は、慢性閉塞性気道疾患増悪について、治験薬との因果関係を「合理的な可能性あり」と判断。

関連する検査結果：
臨床検査結果、BGA、胸部 X 線、挿管及び侵襲的換気、翌年* 2 月 11 日：拡張型気管切開、翌年* 2 月 20 日：癒着剥離。翌年* 3 月 13 日の亜イレウス。

診断検査結果（特に明記のない限り、正常値は未記載）：
検査日不明：二酸化炭素の結果は 142mmHg であった。

翌年* 3 月 22 日、翌年* 5 月 29 日及び 翌年* 12 月 14 日に死亡 EOSI によって受領した追加情報：
患者は 翌年* 5 月[redacted]日に死亡した。死亡証明書に記載された直接の死因は多臓器不全であった。直接の原因となった病態は慢性閉塞性肺疾患 Grade 4、肺気腫であった。死因は多臓器不全であった。剖検は行わなかった。死亡が目撃された。死亡に先立つ徴候及び症状は多臓器不全であった。蘇生は試みられなかった。患者は蘇生処置（DNR）指示を受けなかった。院内死亡。被験者は末期状態又は前末期状態ではなかった。死亡は突然ではなかった。被験者には、潜在的な死因を示す新たな臨床徴候又は症状が認められた。症状は Co2-貯留であった。この死亡は心臓血管手術又は処置に起因するものではなかった。死亡の原因は、心臓血管以外の手術又は処置によるものではなかった。死亡の主因は多臓器不全の他の非心血管系診断であった。二次的な死因はなかった。病歴による死亡のリスクがあった。死亡の一因となった可能性のある、死亡前 4 週間以内の新たな投薬又は長期投薬の用量の変更があった。

治験担当医から報告されたその他の情報：
SAE は、呼吸器全般不足、Co2 貯留（約 142mmHG Co2）治療後の感染増悪、慢性閉塞性肺疾患が原因であった。人工呼吸、抗生物質、慢性閉塞性肺疾患の治療、実際：病院で臥床し、患者は 翌 年＊ 5 月 [redacted] 日に死亡し、死因は多臓器不全。

治験依頼者の見解：
慢性閉塞性肺疾患の増悪は対象疾患/集団で一般的/予測されるため、慢性閉塞性肺疾患の増悪が FF/VI と関連があるとは考えにくい。

治験実施計画書番号：116855
治験実施施設番号：[redacted]
被験者番号：[redacted]
無作為化番号：[redacted]
安全性データベース管理番号：[redacted]
投与群：Fluticasone / Umeclidinium / Vilanterol
重篤な有害事象：慢性閉塞性肺疾患

経過：
被験者は 6[redacted] 歳男性。盲検化試験（試験名：慢性閉塞性肺疾患患者を対象として、ドライパウダー吸入器を用いて毎朝 1 回投与する FF/UMEC/VI の固定用量 3 剤配合剤と FF/VI 及び UMEC/VI の固定用量 2 剤配合剤との有効性、安全性及び忍容性を比較する、第 III 相、52 週、無作為化、二重盲検、3 群並行群間試験）に登録。

慢性閉塞性肺疾患に対し、治験薬（吸入剤）1 吸入を 1 日 1 回、[redacted] 年 6 月 7 日から 同年＊ 11 月 6 日まで投与した。

合併症は慢性閉塞性肺疾患。

同年＊ 12 月 10 日、治験薬の初回投与から 186 日後、直近投与から 34 日後に、重度（グレード 3）の慢性閉塞性気道疾患増悪を発現した。重篤性分類規準は、「死に至るもの」及び「治療のための入院又は入院期間の延長が必要であるもの」。
被験者はフェノテロール、イプラトロピウム、酸素、ヒドロコルチゾン、ピペラシリン及びタゾバクタムで治療された。慢性閉塞性気道疾患増悪の転帰は 翌年＊ 1 月 [redacted] 日に死亡した。翌年＊ 1 月 [redacted] 日に死亡した。報告された死因は慢性閉塞性気道疾患増悪であった。

治験担当医は、慢性閉塞性気道疾患増悪について、治験薬との因果関係を「合理的な可能性なし」と判断。

翌年* 1 月 25 日に死亡 EOSI によって受領した追加情報：
翌年* 1 月 [redacted] 日に死亡した。死亡証明書に記載された直接の死因は入手できなかった。直接の原因となった病態は入手できなかった。死亡の根底にある原因は入手できなかった。剖検は行わなかった。死亡が目撃された。死亡に先立つ徴候及び症状は入手できなかった。蘇生を試みた。院内死亡。被験者は末期状態又は末期前状態であった。死亡は突然ではなかった。被験者には、潜在的な死因を示す新たな臨床徴候又は症状が認められた。症状は腎不全であった。この死亡は心臓血管手術又は処置に起因するものではなかった。死亡の原因は、心臓血管以外の手術又は処置によるものではなかった。死亡の主因は慢性閉塞性肺疾患の他の非心血管系診断であった。結果は他の非心血管系診断のエビデンスを示した。病歴による死亡のリスクがあった。死亡に寄与した可能性のある死亡前 4 週間以内に、新たな投薬又は長期投薬の用量の変更はなかった。

治験担当医から報告されたその他の情報：
患者は 同年* 12 月 10 日に息切れの増悪を呈し、同年* 12 月 13 に ED に来院し、重度の慢性閉塞性肺疾患増悪により入院した。彼は抗生物質（ピペラシリンとタゾバクタム）、コンチコステロイド（ヒドロコルチゾン）、気管支拡張薬を開始した。彼は 同年* 12 月 17 日に ICU に入院し、間欠的な NIV に提出された。投与開始日及び投与量不明。
翌年* 1 月 [redacted] 日に死亡したと家族から伝えられた。現在まで、死亡証明書は入手されていない。
翌年* 9 月に試験終了時の盲検解除を行った。

治験依頼者の見解：
治験担当医による因果関係の評価に同意する。慢性閉塞性肺疾患増悪は対象疾患/集団において一般的であるため、慢性閉塞性肺疾患増悪は FF/UMEC/VI と関連があるとは考えにくい。

治験実施計画書番号：116855
治験実施施設番号：[redacted]
被験者番号：[redacted]
無作為化番号：[redacted]
安全性データベース管理番号：[redacted]
投与群：Umeclidinium / Vilanterol
重篤な有害事象：慢性閉塞性肺疾患

経過：
被験者は 6[redacted] 歳男性。盲検化試験（試験名：慢性閉塞性肺疾患患者を対象として、ドライパウダー吸入器を用いて毎朝 1 回投与する FF/UMEC/VI の固定用量 3 剤配合剤と FF/VI 及び UMEC/VI の固定用量 2 剤配合剤との有効性、安全性及び忍容性を比較する、第 III 相、52 週、無作為化、二重盲検、3 群並行群間試験）に登録。

*新薬承認情報提供時に置き換え

慢性閉塞性肺疾患に対し、治験薬（吸入剤）1 吸入を 1 日 1 回、[redacted]年 6 月 28 日から 同年* 9 月 6 日まで投与した。

合併症は慢性閉塞性肺疾患。

同年* 8 月 11 日、治験薬の初回投与の 44 日後に、重度（グレード 3）の慢性閉塞性気道疾患増悪を発現した。重篤性分類規準は、「死に至るもの」及び「治療のための入院又は入院期間の延長が必要であるもの」。
治験薬は、同年* 9 月 6 日に中止された。慢性閉塞性気道疾患増悪の転帰は 同年* 9 月[redacted]日に死亡した。患者は同年* 9 月[redacted]日に死亡した。報告された死因は慢性閉塞性気道疾患増悪であった。剖検は行われなかった。

治験担当医は、慢性閉塞性気道疾患増悪について、治験薬との因果関係を「合理的な可能性なし」と判断。

同年* 9 月 27 日及び同年* 10 月 26 日に死亡 EOSI によって受領した追加情報：
同年* 9 月[redacted]日に死亡した。死亡診断書に記載された直接の死因は死亡診断書が入手できないことであった。直接の原因となった病態は入手できなかった。死亡の根底にある原因は慢性閉塞性肺疾患であった。剖検は行わなかった。死亡が目撃された。死亡に先立つ徴候及び症状は研究チームによるものではなかった。蘇生を試みた。院内死亡。被験者は末期状態又は末期前状態であった。死亡は突然ではなかった。被験者には、潜在的な死因を示す新たな臨床徴候又は症状が認められた。症状は慢性閉塞性肺疾患であった。この死亡は心臓血管手術又は処置に起因するものではなかった。死亡の原因は、心臓血管以外の手術又は処置によるものではなかった。死亡の主因は慢性閉塞性肺疾患の他の非心血管系診断であった。二次的な死因はなかった。病歴による死亡のリスクがあった。死亡に寄与した可能性のある死亡前 4 週間以内に、新たな投薬又は長期投薬の用量の変更はなかった。

治験担当医から報告されたその他の情報：
8 月 12 日の妻との電話連絡では、前日から息苦しさを感じ始めたとのことであった。
9 月 6 日、妻から患者様の症状が悪化し、8 月 26 日に入院する必要があると言われた。妻はどの薬剤が使用されているかを知らなかったが、酸素補給を受けていると言った。
今日、9 月 19 日の妻がもう一度電話をかけた。
同氏は、患者は 同年* 9 月[redacted]日に死亡したと述べた。
家族が死亡診断書を持参しなかった。剖検は行わなかった。
患者との接触の最終日は 同年* 8 月 12 日であり、家族との接触の最終日は 同年* 10 月 19 日であった。
翌年* 9 月に試験終了時の盲検解除を行った。

治験依頼者の見解：

*新薬承認情報提供時に置き換え

治験担当医による因果関係の評価に同意する。慢性閉塞性肺疾患の増悪は対象疾患/集団において一般的であるため、慢性閉塞性肺疾患の増悪は UMEC/VI と関連があるとは考えにくい。

治験実施計画書番号：116855
治験実施施設番号：[redacted]
被験者番号：[redacted]
無作為化番号：[redacted]
安全性データベース管理番号：[redacted]
投与群：Fluticasone / Vilanterol
重篤な有害事象：慢性閉塞性肺疾患

経過：
被験者は 6[redacted] 歳男性。盲検化試験（試験名：慢性閉塞性肺疾患患者を対象として、ドライパウダー吸入器を用いて毎朝 1 回投与する FF/UMEC/VI の固定用量 3 剤配合剤と FF/VI 及び UMEC/VI の固定用量 2 剤配合剤との有効性、安全性及び忍容性を比較する、第 III 相、52 週、無作為化、二重盲検、3 群並行群間試験）に登録。

慢性閉塞性肺疾患に対し、治験薬（吸入剤）1 吸入を 1 日 1 回、[redacted] 年 6 月 28 日から 同年* 12 月 [redacted] 日まで投与した。

合併症は慢性閉塞性肺疾患。

同年* 12 月 [redacted] 日に、治験薬の初回投与から [redacted] 日後、重度（グレード 3）の慢性閉塞性気道疾患増悪を発現した。重篤性分類規準は、「死に至るもの」。
治験薬は、同年*12 月 [redacted] 日に中止された。慢性閉塞性気道疾患増悪の転帰は 同年* 12 月 [redacted] 日に死亡した。患者は 同年*12 月 [redacted] 日に死亡した。報告された死因は慢性閉塞性気道疾患増悪であった。剖検は行われなかった。

治験担当医は、慢性閉塞性気道疾患増悪について、治験薬との因果関係を「合理的な可能性なし」と判断。

翌年* 1 月 2 日及び翌年* 3 月 17 日に死亡 EOSI によって受領した追加情報：
同年* 12 月 [redacted] 日に死亡した。死亡証明書に記載された直接の死因は急性呼吸不全であった。直接の原因となった病態は慢性閉塞性肺疾患であった。剖検は行わなかった。死亡が目撃された。死亡に先立つ徴候及び症状は、慢性閉塞性肺疾患症状及び胸痛であった。院内死亡。被験者は末期状態又は前末期状態ではなかった。死亡は突然ではなかった。被験者には、潜在的な死因を示す新たな臨床徴候又は症状が認められた。症状は胸痛であった。この死亡は心臓血管手術又は処置に起因するものではなかった。死亡の原因は、心臓血管以外の手術

又は処置によるものではなかった。死亡の主因は慢性閉塞性肺疾患増悪の他の非心血管系診断であった。二次的な死因はなかった。病歴による死亡のリスクがあった。死亡に寄与した可能性のある死亡前 4 週間以内に、新たな投薬又は長期投薬の用量の変更はなかった。

治験担当医から報告されたその他の情報：
近親者から慢性閉塞性肺疾患の増悪があり、昨日（同年* 12 月 [redacted] 日）に入院したとの通知があった。入院に関する他の詳細についてはまだ知られていない。
同年* 12 月 24 日のフォローアップ：本日（同年* 12 月 24 日）に、患者が胸痛後に入院中に死亡したことを知らせるために、本治験実施医療機関に電話をかけた患者（同年* 12 月 [redacted] 日）。より詳細な情報は、直ちに新しい情報を受け取る予定。胸部 X 線は入手できない。剖検未実施。
親族はより多くの情報を提供することを約束した。今後、さらに詳細な情報が得られる可能性がある。
死亡証明書は、一次死因が呼吸不全及び慢性閉塞性肺疾患であることを示す。入院の記録は入手できない。
翌年* 9 月に試験終了時の盲検解除を行った。

治験依頼者の見解：
治験担当医による因果関係の評価に同意する。慢性閉塞性肺疾患の増悪は対象疾患/集団において一般的であるため、慢性閉塞性肺疾患の増悪は FF/VI と関連があるとは考えにくい。

治験実施計画書番号：116855
治験実施施設番号：[redacted]
被験者番号：[redacted]
無作為化番号：[redacted]
安全性データベース管理番号：[redacted]
投与群：Fluticasone / Vilanterol
重篤な有害事象：死亡

経過：
被験者は 6[redacted] 歳男性。盲検化試験（試験名：慢性閉塞性肺疾患患者を対象として、ドライパウダー吸入器を用いて毎朝 1 回投与する FF/UMEC/VI の固定用量 3 剤配合剤と FF/VI 及び UMEC/VI の固定用量 2 剤配合剤との有効性、安全性及び忍容性を比較する、第 III 相、52 週、無作為化、二重盲検、3 群並行群間試験）に登録。

慢性閉塞性肺疾患に対し、治験薬（吸入剤）1 吸入を 1 日 1 回、[redacted] 年 3 月 21 日から 同年* 5 月 12 日まで投与した。

*新薬承認情報提供時に置き換え

同年* 9月 [redacted] 日、治験薬の初回投与から [redacted] 日後、直近投与から [redacted] 日後に、重度（グレード3）の死亡が発現した。重篤性分類規準は、「死に至るもの」及びGSK判断の「医学的に重要な状態」。死亡の転帰は 同年* 9月 [redacted] 日に死亡した。患者は 同年* 9月 [redacted] 日に死亡した。報告された死因は不明であった。剖検は行われなかった。

治験担当医は、死亡について、治験薬との因果関係を「合理的な可能性なし」と判断。

関連する検査結果：不明

同年* 11月07日に死亡 EOSIによって受領した追加情報：
同年* 9月 [redacted] 日に死亡した。死亡証明書に記載された直接の死因は原因不明であった。直接の原因となった病態は不明であった。死因の根底にある原因は不明であった。剖検は行わなかった。死亡は目撃されなかった。この被験者は最後に同年* 9月 [redacted] 日に生存していることが判明した。蘇生は試みられなかった。蘇生処置（DNR）指示がなかった。死亡は、病院内/病院、集中治療で発生した。被験者は末期状態又は末期前状態であった。被験者には、死因の可能性を示唆する新たな臨床徴候又は症状が認められなかった。この死亡は心臓血管手術又は処置に起因するものではなかった。死亡の原因は、心臓血管以外の手術又は処置によるものではなかった。二次的な死因はなかった。病歴による死亡のリスクはなかった。死亡に寄与した可能性のある死亡前4週間以内に、新たな投薬又は長期投薬の用量の変更はなかった。

治験担当医から報告されたその他の情報：
同年* 9月 [redacted] 日に妻の情報により、患者は死亡した。追加情報なし。治験薬に関連するエビデンスなし。追加情報なし。関連する併用薬は知られていない。診断結果は不明である。死は単に妻が電話で告げただけであった。更なる状況は不明である。疾患の重症度に基づいて、呼吸不全が疑われる。妻によるメッセージは「弱い心臓」、「心拍出量27%」、「腎臓」。それ以上の情報は入手できない、又は確認されていない。
翌年* 9月に試験終了時の盲検解除を行った。

治験依頼者の見解：
治験担当医による因果関係の評価に同意する。FF/VIとの因果関係を説明するための情報が不十分である。

治験実施計画書番号：116855
治験実施施設番号：[redacted]
被験者番号：[redacted]
無作為化番号：[redacted]
安全性データベース管理番号：[redacted]
投与群：Fluticasone / Vilanterol

*新薬承認情報提供時に置き換え

重篤な有害事象：急性呼吸不全

経過：
被験者は6[redacted]歳男性。盲検化試験（試験名：慢性閉塞性肺疾患患者を対象として、ドライパウダー吸入器を用いて毎朝1回投与するFF/UMEC/VIの固定用量3剤配合剤とFF/VI及びUMEC/VIの固定用量2剤配合剤との有効性、安全性及び忍容性を比較する、第III相、52週、無作為化、二重盲検、3群並行群間試験）に登録。

慢性閉塞性肺疾患に対し、[redacted]年11月25日から治験薬（吸入剤）1吸入を1日1回投与した。

翌年*　6月[redacted]日に、治験薬の初回投与から[redacted]日後に、重度（グレード3）の急性呼吸不全を発現した。重篤性分類規準は、「死に至るもの」及びGSK判断の「医学的に重要な状態」。治験薬を中止した。急性呼吸不全の転帰は翌年* 6月[redacted]日に死亡した。患者は翌年*　6月[redacted]日に死亡した。報告された死因は急性呼吸不全であった。

治験担当医は、急性呼吸不全について、治験薬との因果関係を「合理的な可能性なし」と判断。

翌年*　6月30日にクエリーに対する回答として受領した追加情報：最終来院日は翌年* 6月18日であった。

翌年*　7月2日、翌年*　11月26日及び翌々年* 5月31日に死亡EOSIによって受領した追加情報：
翌年* 6月[redacted]日に死亡した。死亡証明書に記載された直接の死因は急性呼吸不全であった。剖検は行わなかった。死亡は目撃されなかった。被験者は最後に翌年* 6月18日に生存していることが判明した。死亡の主な原因は、呼吸不全の他の非心血管系診断であった。二次的な死因はなかった。病歴による死亡のリスクはなかった。死亡に寄与した可能性のある死亡前4週間以内に、新たな投薬又は長期投薬の用量の変更はなかった。
投与開始の3年後* 9月に試験終了時の盲検解除を行った。

治験依頼者の見解：
治験担当医による因果関係の評価に同意する。治験薬投与開始から[redacted]日後に致死的な急性呼吸不全が発現したため、FF/VIに起因するとは考えにくいが、因果関係を示す論拠は不十分である。

治験実施計画書番号：116855
治験実施施設番号：[redacted]
被験者番号：[redacted]

*新薬承認情報提供時に置き換え

無作為化番号：[redacted]
安全性データベース管理番号：[redacted]
投与群：Umeclidinium / Vilanterol
重篤な有害事象：冠動脈不全

経過：
被験者は6[redacted]歳男性。盲検化試験（試験名：慢性閉塞性肺疾患患者を対象として、ドライパウダー吸入器を用いて毎朝1回投与するFF/UMEC/VIの固定用量3剤配合剤とFF/VI及びUMEC/VIの固定用量2剤配合剤との有効性、安全性及び忍容性を比較する、第III相、52週、無作為化、二重盲検、3群並行群間試験）に登録。

慢性閉塞性肺疾患に対して、[redacted]年2月16日から治験薬（吸入剤）1吸入を1日1回受けた。

翌年*1月[redacted]日に、治験薬の初回投与から[redacted]日後に、重度（グレード3）の冠不全を発現した。重篤性分類規準は、「死に至るもの」及びGSK判断の「医学的に重要な状態」。治験薬を中止した。冠動脈不全の転帰は翌年*1月[redacted]日に死亡した。患者は翌年*1月[redacted]日に死亡した。報告された死因は冠不全であった。

治験担当医は、冠不全について、治験薬との因果関係を「合理的な可能性なし」と判断。

翌年*3月10日及び翌年*5月31日に死亡EOSIによって受領した追加情報：
翌年*1月[redacted]日に死亡した。死亡証明書に記載された直接の死因は冠不全であった。剖検を行った。死亡は自宅で発生した。被験者は末期状態又は前末期状態ではなかった。死亡は突然であり、通常の活動中に発生した。被験者には、死因の可能性を示唆する新たな臨床徴候又は症状が認められなかった。この死亡は心臓血管手術又は処置に起因するものではなかった。死亡の原因は、心臓血管以外の手術又は処置によるものではなかった。死亡の主因は冠動脈不全の他の心血管系診断であった。二次的な死因はなかった。病歴による死亡のリスクはなかった。死亡に寄与した可能性のある死亡前4週間以内に、新たな投薬又は長期投薬の用量の変更はなかった。

治験担当医から報告されたその他の情報：
息子によれば、翌年*1月[redacted]日の朝、患者は頻呼吸を来し、緊急を呼ぶ主な理由であった。救急医は患者を診察し、自宅でベローダルの吸入を続けることを勧めた。救急隊員が退院してから数時間後に、患者は頻呼吸発作を繰り返し、数回のチアノーゼで軽快し、自宅で死亡した。
翌々年*9月に試験終了時の盲検解除を行った。

治験依頼者の見解：

*新薬承認情報提供時に置き換え

治験担当医による因果関係の評価に同意する。高血圧の病歴のある患者において、治験薬投与開始から [redacted] 日後に致死的な冠不全及び頻呼吸が発現したことから、UMEC/VI に起因するとは考えにくい。救急医は追加の治療なしに患者を帰宅させ、患者は呼吸不全で死亡した。

治験実施計画書番号：116855
治験実施施設番号：[redacted]
被験者番号：[redacted]
無作為化番号：[redacted]
安全性データベース管理番号：[redacted]
投与群：Fluticasone / Umeclidinium / Vilanterol
重篤な有害事象：心筋梗塞、肺炎

経過：
被験者は 6[redacted] 歳男性。盲検化試験（試験名：慢性閉塞性肺疾患患者を対象として、ドライパウダー吸入器を用いて毎朝 1 回投与する FF/UMEC/VI の固定用量 3 剤配合剤と FF/VI 及び UMEC/VI の固定用量 2 剤配合剤との有効性、安全性及び忍容性を比較する、第 III 相、52 週、無作為化、二重盲検、3 群並行群間試験）に登録。

慢性閉塞性肺疾患に対し、治験薬（吸入剤）1 吸入を 1 日 1 回、[redacted] 年 11 月 6 日から 翌年* 2 月 9 日まで投与した。

併用薬はリン酸オセルタミビル（タミフル）及びデキサメタゾン（デキサメタゾン）であった。

同年* 11 月 29 日に、治験薬の初回投与から 23 日後に、重度（グレード 3）の大葉性肺炎を発現した。重篤性分類規準は、「治療のための入院又は入院期間の延長が必要であるもの」、GSK 判断の「医学的に重要な状態」及び「生命を脅かすもの」であった。追加事象は、重度（グレード 3）の心筋梗塞（翌年* 3 月 [redacted] 日発現、「死に至るもの」、「治療のための入院又は入院期間の延長が必要であるもの」、GSK 判断の「医学的に重要な状態」及び「生命を脅かすもの」）。
患者は、デキサメタゾン（デキサメタゾン）、オメプラゾール（オメプラゾール）、ヘパリン（ノース）（ヘパリン）、セフォペラゾンナトリウム、スルバクタムナトリウム（スルペラゾン）、リネゾリド（Zivox）、セフトリアキソン（セフトリアキソン）、モキシフロキサシン（アベロックス）、バンコマイシン塩酸塩（エジシン）、シラスタチンナトリウム、イミペネム（グリミペネム）、イミペネム、セフォペラゾンナトリウム、スルバクタムロキサシン（スルファイロキサシン）、フルオマイシン（セムシロマイシン）、フルオマイシン+セスロマイシンナトリウム（グリスロマイシン）、フルオマイシン（グリスロマイシン）で治療された。治験薬 を 翌年* 2 月 9 日に中止した。大葉性肺炎の転帰は未回復。追加事

象の転帰は心筋梗塞（致死的）であった。患者は 翌年* 3 月 ■ 日に死亡した。報告された死因は心筋梗塞であった。剖検を行った。

治験担当医は、大葉性肺炎及び心筋梗塞について、治験薬との因果関係を「合理的な可能性なし」と判断。

関連する検査結果：
胸部 X 線、肺所見：左上葉に一側性の腺房硬化性浸潤を認め、肺腫瘤の証拠を伴う。同年*12 月 3 日/胸部 CT で確認された胸水はない：肺組織の多焦点破壊を伴う左上葉の一側性腺房浸潤。汎小葉性肺気腫。同年* 12 月 23 日胃腸科医 同年* 12 月 30 日慢性無症候性及び薬物誘発性肝炎、中等度の活動性、線維症及び胆汁うっ滞を伴う。排泄障害を伴う慢性実質性膵炎。臨床所見及び臨床検査に基づく診断。肝生検は実施しなかった。治験担当医による薬剤性肝炎の診断基準は GSK の基準と一致していない。肝イベントを開始する理由はない。

診断検査結果（特に明記のない限り、正常値は未記載）：
同年* 11 月 3 日の酸素飽和度は 90.80 未知（正常低：95.00、正常高：120.00）であった。同年* 12 月 3 日、アラニンアミノトランスフェラーゼの結果は 23.81U / L（正常低：0.00、正常高：41.00）、アラニンアミノトランスフェラーゼの結果は 23.81U / L（正常低：0.00、正常高：41.00）、アラニンアミノトランスフェラーゼの結果は 23.81 アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼの結果は 42.33U / L（正常低：0.00、正常高：38）、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼの結果は 42.33U / L（正常低：0.00、正常アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼの結果は 42.33U / L（正常低：0.00、正常高：38.00）、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼの結果は 42.33U / L（正常低：0.00、正常高：38.00）、好塩基球カウント結果は 0.08 （正常低：0.00、正常高：0.06）、血液 HIV RNA 結果は陰性であり、血液アルカリ性ホスファターゼの結果は 242.70u / L（正常低：0.00、正常高：275.00）、血液ビリルビン結果（正常低：0.00、正常高：25.70）、血液クレアチンホスホキナーゼ結果は 878.02u / L（正常低：0.00、正常 h （正常低：3.00、正常高：6.00）、血液乳酸脱水素酵素（正常低：226.00、正常高：450.00）、好酸球数は 0.57×10 ^ 9 / L（正常低：0.02、正常高：0.30）、γ-グルタミルトランスフェラーゼの結果は 206.45u / L ヘモグロビン結果は 136g / L（正常低：120.00、正常高：160.00）、国際標準化比の結果は 1.04 未知（正常低：0.90、正常高：1.20）であった。リンパ球数は 19%（正常低：19.00、正常高：37.00）、単球数は 1.33×10 ^ 9 / L（正常低：0.09、正常高値：0.60）、好中球数は 8.86×10 ^ 9 であった血小板数の結果は 583×10E9（正常低：150.00、正常高：400.00）であり、蛋白質の発現量は正常な低値：1.00、正常高値は 6.00、正常値は 1.00、正常高値は 6.00 であり、PO2 の結果は 55.0%に赤血球数は 3.55×10E12 / L（正常低：3.90、正常高値：5.00）、赤血球沈降速度は 58mm（正常下：65.00、正常高：85.00） / h、トロンビン時間の結果は19.90 秒（正常低：14.00、正常高：21.00）、白血球数は 13.48×10 ^ 9 / L（正常低：3.90、正常高：9.00）であった。

*新薬承認情報提供時に置き換え

同年* 12 月 4 日、血液 pH の結果は 7.47 未知（正常低：7.36、正常高：7.45）であり、PCO2 結果は 31.7%（正常低：35.00、正常高：45.00）であった。 同年* 12 月 12 日アラニンアミノトランスフェラーゼの結果は 103.24U / L（正常低：0.00、正常高：41.00）、アラニンアミノトランスフェラーゼの結果は 103.24U / L（正常低：0.00、正常高：41.00）、アラニンミノトランスフェラーゼの結果は 103.24 アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼの結果は 76.74u / L（正常低：0.00、正常高：38）、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼの結果は 76.74u / L（正常低：0.00、正常アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼの結果は 76.74u / L（正常低：0.00、正常高：38.00）であり、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼの結果は 76.74u / L（正常低：0.00、正常高：38.00）であった。 同年* 12 月 23 日、血液 pHの結果は 7.476 未知であった（正常低：7.35、正常高：7.45）。 同年* 12 月 23 日、酸素飽和度の結果は 92.50 未知（正常低：95.00、正常高：120.00）、PCO2 結果は 26.8%（正常低：35.00、正常高：45.00）、PO2 結果は 59.0%（正常低：80.00 、正常高：108.00）。同年* 12月 26 日、アラニンアミノトランスフェラーゼの結果は 185.68u / L（正常低：0.00、正常高：41.00）、アラニンアミノトランスフェラーゼの結果は 185.68u / L（正常低：0.00、正常高：41.00）、アラニンアミノトランスフェラーゼの結果は 185.68 アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼの結果は 75.05u / L（正常低：0.00、正常高：38）、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼの結果は 75.05u / L（正常低：0.00、正常アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼの結果は 75.05u / L（正常低：0.00、正常高：38.00）、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼの結果は 75.05u / L（正常低：0.00、正常高：38.00）、血中アルカリホスファターゼの結果はガンマ - グルタミルトランスフェラーゼの結果は、302.69u / L（正常低：0.00（正常低：0.00、正常高：275.00）であり、血液ビリルビン結果は 14.29mcmol / 、正常高：66.00）、タンパク質合計結果は 62.21g / L（正常低：65.00、正常高：85.00）であった。

追加情報：
追加治療は、グレミペネム及びヘムマイシンであった。
同年* 12 月 30 日及び翌年* 2 月 7 日に肺炎の CRF から入手した情報：肺炎の症状は呼吸困難の悪化であった。咳嗽レベルは通常であった。喀痰膿は増加しなかった。胸部聴診では、断続性ラ音/ラ音及び/又は気管支又は気管支肺胞呼吸音の証拠が示された。温度は 38C であった。呼吸数は 24 呼吸/分であった。心拍数は 100 拍/分であった。血圧 110/70mmHg。胸水はなかった。低酸素血症あり。事象発現時には白血球数が高値であった。BUN は 19mg/dl（7mmol/L）以下であった。被験者が混乱したというエビデンスがあった。肺炎が発現した時、被験者は医療現場（入院）にはいなかった。培養/スワブを採取した。細菌培養のためのサンプル源は呼吸器分泌物であった。肺炎培養から Streptococcus pyogenes を同定した。細菌培養のためのサンプル源は血液であった。肺炎培養から増殖は認められなかった。細菌培養のためのサンプル源は他であった。肺炎培養から増殖は認められなかった。

翌年* 6 月 5 日入手の追加情報：
死亡診断書に記載された死因：心筋梗塞。

心筋梗塞（直接の原因）は高コレステロール血症の状態によるものであった。
基礎原因は心筋梗塞と報告された。

翌年* 6 月 18 日に肺炎 EOSI によって追加情報を入手：
肺炎の症状は呼吸困難の悪化であった。咳嗽レベルは通常であった。喀痰膿は増加しなかった。胸部聴診では、断続性ラ音/ラ音及び/又は気管支又は気管支肺胞呼吸音の証拠が示された。温度は 38C であった。呼吸数は 18 回/分であった。心拍数は 100 拍/分であった。血圧 110/70mmHg。胸水はなかった。低酸素血症あり。事象発現時には白血球数が高値であった。BUN は 19mg/dl（7mmol/L）以下であった。被験者が混乱したというエビデンスはなかった。肺炎が発現した時、被験者は医療現場（入院）にはいなかった。培養/スワブを採取した。細菌培養のためのサンプル源は呼吸器分泌物であった。肺炎培養から Streptococcus pyogenes を同定した。細菌培養のためのサンプル源は血液であった。肺炎培養から増殖は認められなかった。細菌培養のためのサンプル源は他であった。肺炎培養から増殖は認められなかった。

翌年* 5 月 27 日に死亡 EOSI によって受領した追加情報：
患者は 翌 年 * 3 月 [redacted] 日に死亡した。死亡証明書に記載された直接の死因は心筋梗塞であった。直接の原因となった病態は高コレステロール血症であった。基礎死因は心筋梗塞であった。剖検を行った。死亡は目撃されなかった。被験者は最後に 翌年* 3 月 [redacted] 日に生存していることが判明した。蘇生を試みた。院内死亡。被験者は末期状態又は前末期状態ではなかった。死亡は突然であり、通常の活動中に発生した。被験者には、死因の可能性を示唆する新たな臨床徴候又は症状が認められなかった。この死亡は心臓血管手術又は処置に起因するものではなかった。死亡の原因は、心臓血管以外の手術又は処置によるものではなかった。主な死因は心筋梗塞であった。二次的な死因はなかった。病歴による死亡のリスクはなかった。死亡に寄与した可能性のある死亡前 4 週間以内に、新たな投薬又は長期投薬の用量の変更はなかった。

翌年* 5 月 27 日に心筋梗塞／不安定狭心症 CV EOSI によって受領した追加情報：
狭心症の症状は以下のとおりである。重度又は進行性の狭心症、安静時の狭心症、労作性狭心症の新規発現。内科的又は外科的処置後には発現しなかった。救急室/胸痛センターに来院しなかった。症状は心筋梗塞と一致しなかった。心電図（ECG）は実施しなかった。比較のための心電図の既往はなかった。画像検査が実施されなかった。冠動脈造影は行わなかった。血管形成術は行わなかった。冠動脈バイパス移植は行わなかった。最終診断は心筋梗塞 - ST 上昇であった。

治験担当医から報告されたその他の情報：
11 月 29 日、11 月 30 日、12 月 1 日、発熱 38℃があったが、医師への申し出なし、12 月 2 日近医受診。胸部 X 線撮影を行い、左肺上葉に浸潤を認めた。12 月 2 日、午前 11.00 に重篤な有害事象の治験分担医師に連絡し、午前 12:05 に入院した。翌年* 2 月 16 日、被験者

は病院#1 から退院し、病院#2 に転院した。入院期間中に併用薬物療法を受けた。翌年* 3 月 [redacted] 日に急性低血圧、肺水腫を発現し、死亡に至った。死亡日は 翌年* 3 月 [redacted] 日である。
剖検所見-死因としての急性心筋梗塞とそれに付随する左肺の大きな肺腔。
投与開始の3年後* 9 月に試験終了時の盲検解除を行った。

治験依頼者の見解：
治験担当医による因果関係の評価に同意する。重度の又は進行性狭心症、不安定狭心症、安静時狭心症、労作性狭心症の病歴を有する患者において、FF/UMEC/VI の投与開始から 23 日後に大葉性肺炎及び致死的心筋梗塞が発現したため、治験薬に起因するとは考えにくい。

治験実施計画書番号：116855
治験実施施設番号：[redacted]
被験者番号：[redacted]
無作為化番号：[redacted]
安全性データベース管理番号：[redacted]
投与群：Fluticasone / Umeclidinium / Vilanterol
重篤な有害事象：膵癌

経過：
被験者は 7[redacted] 歳男性。盲検化試験（試験名：慢性閉塞性肺疾患患者を対象として、ドライパウダー吸入器を用いて毎朝 1 回投与する FF/UMEC/VI の固定用量 3 剤配合剤と FF/VI 及び UMEC/VI の固定用量 2 剤配合剤との有効性、安全性及び忍容性を比較する、第 III 相、52 週、無作為化、二重盲検、3 群並行群間試験）に登録。

慢性閉塞性肺疾患に対し、治験薬（吸入剤）1 吸入を 1 日 1 回、[redacted] 年 10 月 30 日から 翌年* 9 月 28 日まで投与した。

既往歴には、肝転移、慢性閉塞性肺疾患、慢性呼吸不全、虚血性心疾患、慢性腎不全、慢性腎盂腎炎、心不全 NYHA class II、心房細動及び安定狭心症があった。
併用薬は、電解質ノース（ステロファンジン溶液）、フロセミド、オメプラゾール（オメプラゾール）、エノキサパリン、グルコース（グルコース溶液）、重炭酸ナトリウム、電解質ノース、ヘタスターチ（テトラスパン溶液）、ファモチジン（ファモチジン）、セフトリアキソン及びメトロニダゾール（メトロジル）であった。

翌年* 9 月 18 日、治験薬の初回投与から 323 日後に、重度（グレード 3）の膵癌を発現した。重篤性分類規準は、「死に至るもの」、「治療のための入院又は入院期間の延長が必要であるもの」及び GSK 判断の「医学的に重要な状態」。

*新薬承認情報提供時に置き換え

被験者はプラチフィリン酒石酸塩（Platyphylline Hydrotartate）で治療された。治験薬は、翌年* 9 月 28 日に中止された。膵癌の転帰は 翌年* 9 月 [redacted] 日に死亡した。翌年* 9 月 [redacted] 日に死亡した。報告された死因は膵癌であった。剖検は行われなかった。

治験担当医は、膵癌がについて、治験薬との因果関係を「合理的な可能性なし」と判断。

関連する検査結果：
胸部 X 線検査：浸潤の徴候なし。腹部らせん CT：膵癌の徴候。

診断検査結果（特に明記のない限り、正常値は未記載）：
翌年*9 月 22 日、アラニンアミノトランスフェラーゼの結果は 136u / L（正常低：0.00、正常高：40.00）、アラニンアミノトランスフェラーゼの結果は 136u / L（正常低：0.00、正常高：40）、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼの結果は 127 アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼの結果は 127u / L（正常低：0.00、正常高：40）、ビリルビンコンジュゲート結果は 60.1 μ mol/ L（正常低：0.00、正常 血液クレアチニン値は 291.77 μ mol/L（正常下 55.00、正常高値 115.00）、ヘモグロビン値は 116g（高値：4.50）、血中ビリルビン値は 91.5 μ mol/ L（正常低値：2.50、正常高値：20.50） / L（正常低：130.00、正常高：160.00）、血小板数は 133GI / l（正常低：200.00、正常高：400.00）、赤血球沈降速度の結果は 18 であり、正常低：1.00、正常高 ：15.00）、白血球数は 10.6GI / l（正常低：4.50、正常高：10.00）であった。

翌年* 10 月 20 日に死亡 EOSI によって受領した追加情報：
翌年* 9 月 [redacted] 日に死亡した。死亡診断書に記載された直接の死因は膵癌であった。直接の原因となった病態は不明であった。死因は不明であった。剖検は行わなかった。死亡は目撃されなかった。被験者は最後に 翌年* 8 月 12 日に生存していることが判明した。蘇生を試みた。院内死亡。被験者は末期状態又は末期前状態であった。死亡は突然ではなかった。被験者には、死因の可能性を示唆する新たな臨床徴候又は症状が認められなかった。この死亡は心臓血管手術又は処置に起因するものではなかった。死亡の原因は、心臓血管以外の手術又は処置によるものではなかった。主な死因は膵癌であった。二次的な死因はなかった。病歴による死亡のリスクがあった。

治験依頼者の見解：
治験担当医による因果関係の評価に同意する。治験薬投与開始から 323 日後に致死的な転移性膵癌が発現し、患者は末期状態であったため、UMEC/VI に起因するとは考えにくい。

治験実施計画書番号：116855
治験実施施設番号：[redacted]
被験者番号：[redacted]
無作為化番号：[redacted]

*新薬承認情報提供時に置き換え

安全性データベース管理番号：[redacted]
投与群：Umeclidinium / Vilanterol
重篤な有害事象：真菌性肺炎、慢性閉塞性肺疾患

経過：
被験者は6[redacted]歳男性。盲検化試験（試験名：慢性閉塞性肺疾患患者を対象として、ドライパウダー吸入器を用いて毎朝1回投与するFF/UMEC/VIの固定用量3剤配合剤とFF/VI及びUMEC/VIの固定用量2剤配合剤との有効性、安全性及び忍容性を比較する、第III相、52週、無作為化、二重盲検、3群並行群間試験）に登録。

慢性閉塞性肺疾患に対し、治験薬（吸入剤）1吸入を1日1回、[redacted]年12月16日から翌年* 7月[redacted]日まで投与した。

既往歴として慢性閉塞性肺疾患悪化及び胸膜炎があった。
併用薬はアセチルサリチル酸（Asa）及びヘパリン（未分画ヘパリン）であった。

翌年* 7月13日、治験薬の初回投与から209日後、重度（グレード3）の真菌性肺炎を発現した。重篤性分類規準は、「死に至るもの」、「治療のための入院又は入院期間の延長が必要であるもの」及びGSK判断の「医学的に重要な状態」。追加事象は、重度（グレード3）の慢性閉塞性気道疾患増悪（翌年* 7月13日発現、重篤性分類規準：「死に至るもの」及び「治療のための入院又は入院期間の延長が必要であるもの」）。
被験者はモキシフロキサシン、ベクロメタゾン、ブデソニド、フェノテロール臭化水素酸塩+イプラトロピウム臭化物（ベロディアル）及びセフトリアキソンで治療された。治験薬は、翌年* 7月[redacted]日に中止された。真菌性肺炎の転帰は翌年* 7月[redacted]日に死亡した。追加事象の転帰は、慢性閉塞性気道疾患増悪（翌年* 7月[redacted]日に死亡）であった。患者は翌年* 7月[redacted]日に死亡した。報告された死因は慢性閉塞性気道疾患増悪及び真菌性肺炎であった。剖検を行った。

治験担当医は、真菌性肺炎及び慢性閉塞性気道疾患増悪について、治験薬との因果関係を「合理的な可能性なし」と判断。

診断検査結果（特に明記のない限り、正常値は未記載）：
翌年* 7月 13日、血中クレアチニン値 102 μmol/L（正常低値：54.00、正常高値：134.00）、血糖値7.7mmol/L（正常低値：3.30、正常高値：5.50）、ヘモグロビン値148g/L（正常低値：120.00、正常高値：140.00）、赤血球沈降速度25mm/hr（正常低値：1.00、正常高値：10.00）、トロポニン値陰性（正常低値：0.00、正常高値：0.00）、白血球数13.00/l（正常値：正常低値：8.00）であった。

翌年* 9月9日及び翌年* 9月20日に死亡EOSIによって受領した追加情報：

患者は 翌年* 7 月 [redacted] 日に死亡した。死亡証明書に記載された直接の死因は急性呼吸不全であった。直接の原因となった病態は真菌（アスペルギルス）肺炎であった。死因は肺水腫であった。剖検を行った。死亡は目撃されなかった。被験者は最後に 翌年* 6 月 30 日に生存していることが判明した。蘇生を試みた。院内死亡。被験者は末期状態又は末期前状態であった。死亡は突然ではなかった。被験者には、死因の可能性を示唆する新たな臨床徴候又は症状が認められなかった。この死亡は心臓血管手術又は処置に起因するものではなかった。死亡の原因は、心臓血管以外の手術又は処置によるものではなかった。主な死因は、真菌（アスペルギルス）肺炎の他の非心血管系診断であった。二次的な死因はなかった。病歴による死亡のリスクがあった。死亡に寄与した可能性のある死亡前 4 週間以内に、新たな投薬又は長期投薬の用量の変更はなかった。

翌年* 10 月 20 日に肺炎 EOSI によって追加情報を入手：
肺炎の症状は、咳嗽レベルの増加、喀痰膿性の増加、呼吸困難の悪化などであった。両側胸水あり。肺炎が発現した時、被験者は医療現場（入院）にはいなかった。

翌々年* 1 月 12 日にクエリーに対する回答として受領した追加情報：
事象のリスク要因に関する詳細情報はない。おそらく、患者は吸入コルチコステロイドの長期使用及び全身性コルチコステロイド使用の頻発のために免疫不全であった。

治験依頼者の見解：
治験担当医による因果関係の評価に同意する。重度の慢性閉塞性肺疾患増悪の患者において、治験薬投与開始から 209 日後に真菌（アスペルギルス）肺炎及び肺水腫による致死的な急性呼吸不全が発現したため、UMEC/VI に起因するとは考えにくい。慢性閉塞性肺疾患増悪は対象集団でよくみられる。

治験実施計画書番号：116855
治験実施施設番号：[redacted]
被験者番号：[redacted]
無作為化番号：[redacted]
安全性データベース管理番号：[redacted]
投与群：Fluticasone / Vilanterol
重篤な有害事象：肺の悪性新生物

経過：
被験者は 6[redacted] 歳男性。盲検化試験（試験名：慢性閉塞性肺疾患患者を対象として、ドライパウダー吸入器を用いて毎朝 1 回投与する FF/UMEC/VI の固定用量 3 剤配合剤と FF/VI 及び UMEC/VI の固定用量 2 剤配合剤との有効性、安全性及び忍容性を比較する、第 III 相、52 週、無作為化、二重盲検、3 群並行群間試験）に登録。

*新薬承認情報提供時に置き換え

慢性閉塞性肺疾患に対し、治験薬（吸入剤）1 吸入を 1 日 1 回、[redacted]年 3 月 17 日から 同年* 6 月 17 日まで投与した。

同年* 12 月 [redacted] 日、治験薬の初回投与から [redacted] 日後、直近投与から [redacted] 日後に、患者は重度（グレード3）の用量を発現した。重篤性分類規準は、「死に至るもの」及び GSK 判断の「医学的に重要な状態」。肺癌の転帰は 同年* 12 月 [redacted] 日に死亡した。同年* 12 月 [redacted] 日に死亡した。報告された死因は肺癌と肺癌であった。

治験担当医は、肺癌について、治験薬との因果関係を「合理的な可能性なし」と判断。

翌年* 3 月 15 日及び 翌年* 5 月 11 日に死亡 EOSI によって受領した追加情報：
同年* 12 月 [redacted] 日に死亡した。死亡証明書に記載された直接の死因は肺癌であった。この死亡は心臓血管手術又は処置に起因するものではなかった。死亡の原因は、心臓血管以外の手術又は処置によるものではなかった。主な死因は肺癌であった。二次的な死因はなかった。病歴による死亡のリスクはなかった。死亡に寄与した可能性のある死亡前 4 週間以内に、新たな投薬又は長期投薬の用量の変更はなかった。

治験担当医から報告されたその他の情報：
最後に被験者への電話をしたのは 翌年* 3 月 14 日であった。しかし、被験者の妻が回答した。患者は 同 年 * 12 月 [redacted] 日に死亡したと述べた。死因は肺癌であった。情報は得られていないし、それを受け取ることはできなかった。
翌々年* 9 月に試験終了時の盲検解除を行った。

治験依頼者の見解：
治験担当医による因果関係の評価に同意する。冠動脈疾患及び脳卒中の病歴を有する患者において、治験薬投与開始から [redacted] 日後に致死的な肺癌が発現したことから、FF/VI に起因するとは考えにくい。

治験実施計画書番号：116855
治験実施施設番号：[redacted]
被験者番号：[redacted]
無作為化番号：[redacted]
安全性データベース管理番号：[redacted]
投与群：Umeclidinium / Vilanterol
重篤な有害事象：慢性閉塞性肺疾患

経過：
被験者は 6[redacted] 歳男性。盲検化試験（試験名：慢性閉塞性肺疾患患者を対象として、ドライパウダー吸入器を用いて毎朝 1 回投与する FF/UMEC/VI の固定用量 3 剤配合剤と FF/VI 及び

UMEC/VI の固定用量 2 剤配合剤との有効性、安全性及び忍容性を比較する、第 III 相、52 週、無作為化、二重盲検、3 群並行群間試験）に登録。

慢性閉塞性肺疾患に対し、治験薬（吸入剤）1 吸入を 1 日 1 回、[redacted]年 2 月 5 日から 同年* 12 月 22 日まで投与した。

合併症は慢性閉塞性肺疾患。

同年* 12 月 [redacted] 日に、治験薬の初回投与から [redacted] 日後、直近投与から [redacted] 日後に、重度（グレード 3）の慢性閉塞性気道疾患増悪を発現した。重篤性分類規準は、「死に至るもの」。塩酸エピネフリン（塩酸アドレナリン）、硫酸アトロピン注射液、デキサメタゾン、重炭酸ナトリウム及びプレドニゾロンで治療した。治験薬は、同年* 12 月 22 日に中止された。慢性閉塞性気道疾患増悪の転帰は 同年* 12 月 [redacted] 日に死亡した。患者は 同年* 12 月 [redacted]日に死亡した。報告された死因は慢性閉塞性気道疾患増悪であった。剖検を行った。

治験担当医は、慢性閉塞性気道疾患増悪について、治験薬との因果関係を「合理的な可能性なし」と判断。

関連する検査結果：
X 線 同 年 * 12 月 [redacted] 日 - 水疱性肺気腫、その他の検査は実施されていない

翌年* 2 月 15 日及び 2016 年 2 月 27 日に死亡 EOSI によって受領した追加情報：
同年* 12 月 [redacted] 日に死亡した。死亡証明書に記載された直接の死因は、慢性閉塞性肺疾患の進行であった。直接の原因となった病態は心肺不全であった。死亡の根底にある原因は慢性閉塞性肺疾患であった。剖検を行った。死亡は目撃されなかった。この被験者は 同年* 11 月 13 日に最後に生存していることが判明した。蘇生を試みた。院内死亡。被験者は末期状態又は末期前状態であった。死亡は突然ではなかった。被験者には、死因の可能性を示唆する新たな臨床徴候又は症状が認められなかった。この死亡は心臓血管手術又は処置に起因するものではなかった。死亡の原因は、心臓血管以外の手術又は処置によるものではなかった。死亡の主な原因は、慢性閉塞性肺疾患増悪の他の非心血管系診断であった。二次的な死因はなかった。病歴による死亡のリスクがあった。死亡に寄与した可能性のある死亡前 4 週間以内に、新たな投薬又は長期投薬の用量の変更はなかった。

治験担当医から報告されたその他の情報：
同年* 12 月 [redacted] 日 息切れは急激に増加した。患者はネブライザーでベロデュアリを内服したが、効果はなかった。患者は救急車を呼び、午前 5 時頃近医の救急外来に搬送された。呼吸不全（SpO2 56%）の症状の増加を考慮し、集中治療室に入院とした。しかし、呼吸停止と心臓の活動性は見られなかった。心肺蘇生を行ったが影響はなかった。患者は 同年* 12 月 [redacted] 日 6 時 10 分に死亡した。死亡原因：COPD の進行。
翌々年* 9 月に試験終了時の盲検解除を行った。

*新薬承認情報提供時に置き換え

治験依頼者の見解：
治験担当医による因果関係の評価に同意する。重度の慢性閉塞性肺疾患増悪の患者において、治験薬投与開始から [redacted] 日後に致死的な慢性閉塞性肺疾患進行と心肺不全が発現したため、UMEC/VI に起因するとは考えにくい。慢性閉塞性肺疾患増悪は対象集団でよくみられる。

治験実施計画書番号：116855
治験実施施設番号：[redacted]
被験者番号：[redacted]
無作為化番号：[redacted]
安全性データベース管理番号：[redacted]
投与群：Umeclidinium / Vilanterol
重篤な有害事象：うっ血性心不全

経過：
被験者は 7[redacted] 歳男性。盲検化試験（試験名：慢性閉塞性肺疾患患者を対象として、ドライパウダー吸入器を用いて毎朝 1 回投与する FF/UMEC/VI の固定用量 3 剤配合剤と FF/VI 及び UMEC/VI の固定用量 2 剤配合剤との有効性、安全性及び忍容性を比較する、第 III 相、52 週、無作為化、二重盲検、3 群並行群間試験）に登録。

慢性閉塞性肺疾患に対し、治験薬（吸入剤）1 吸入を 1 日 1 回、[redacted] 年 10 月 10 日から翌年* 4 月 [redacted] 日まで投与した。

合併症には、冠動脈性心疾患があった。
併用薬には、セフトリアキソン、シプロフロキサシン（シプロレット）、オメプラゾール（オメツ）及びエナラプリルがあった。

治験薬の初回投与から [redacted] 日後、重度（グレード 3）のうっ血性心不全を発現した。重篤性分類規準は、「死に至るもの」及び GSK 判断の「医学的に重要な状態」。
プレドニゾロン、フロセミド、フロセミド（ラシックス）、アスパラギン酸カリウム、アスパラギン酸マグネシウム（アスパルカム）、ビソプロロールフマル酸塩（コンコール）、ジゴキシン、アムロジピン、ヒドロクロロチアジドで治療した。治験薬は、翌 年＊4 月 [redacted] 日に中止された。うっ血性心不全の転帰は 翌年*4 月 [redacted] 日に死亡した。患者は 翌 年＊4 月 [redacted] 日に死亡した。報告された死因はうっ血性心不全であった。剖検を行った。

治験担当医は、うっ血性心不全について、治験薬との因果関係を「合理的な可能性なし」と判断。

関連する検査結果：

*新薬承認情報提供時に置き換え

胸部臓器の X 線検査：肺パターンが強化される肺に局所的及び浸潤影を認めない。根は凝縮し、膨張した。胸膜洞がない。左室を介して正中陰影が強調される。大動脈壁をシールする。

翌年* 4 月 22 日及び翌年* 6 月 30 日にうっ血性心不全 EOSI によって受領した追加情報：
被験者は心不全の既往歴があった。心不全のため、予定外の医療機関への来院は行われなかった。心不全は予定外の救急治療室への来院には至らなかった。心不全のため予定外の入院となった。診断結果は以下を含む：心不全の徴候 2+を超える下肢浮腫、肺の断続性ラ音、20 を超える呼吸数を伴う頻呼吸、腹部膨満及び/又は腹水の増加、体重増加。心不全の症状は以下のとおりである：呼吸困難、疲労の増強/運動耐容能の悪化。心エコー図は実施しなかった。右心カテーテル検査は実施しなかった。翌年* 4 月 17 日に胸部 X 線撮影を実施した。肺水腫のエビデンスはなかった。胸水の証拠はなかった。心拡大のエビデンスが認められた。Multiple Gated Acquisition Scan は実施されなかった。心不全による治療は、診療所、救急外来院、入院中に変更された。慢性心不全薬の増量があった。経口利尿薬が増加した。新規クラスの薬剤が追加された。利尿剤の静脈内投与が行われていた。強心薬が使用されていた静脈内血管拡張薬の使用はなかった。機械的補助器具の使用はなかった。最終的な一次診断は冠動脈性心疾患、慢性閉塞性肺疾患であった。

翌年* 7 月 10 日、翌年* 7 月 14 日、翌年* 9 月 03 日及び翌々年* 1 月 29 日に死亡 EOSI によって受領した追加情報：
患者は 翌 年 * 4 月 [redacted] 日に死亡した。死亡証明書に記載された直接の死因は代償不全性心肺不全であった。直接の原因となった状態は冠動脈疾患であった。死亡の根底にある原因は慢性閉塞性肺疾患であった。剖検を行った。死亡は目撃されなかった。この被験者は 翌年* 4 月 18 日に生存していることが最後に判明した。

治験依頼者の見解：
治験担当医による因果関係の評価に同意する。心肥大及び心不全の病歴を有する患者において、治験薬投与開始から [redacted] 日後に致死的なうっ血性心不全（冠動脈疾患により引き起こされた非代償性心肺不全）が発現したため、UMEC/VI に起因するとは考えにくい。

治験実施計画書番号：116855
治験実施施設番号：[redacted]
被験者番号：[redacted]
無作為化番号：[redacted]
安全性データベース管理番号：[redacted]
投与群：Fluticasone / Vilanterol
重篤な有害事象：冠動脈不全

*新薬承認情報提供時に置き換え

経過：
被験者は 7[redacted] 歳男性。盲検化試験（試験名：慢性閉塞性肺疾患患者を対象として、ドライパウダー吸入器を用いて毎朝 1 回投与する FF/UMEC/VI の固定用量 3 剤配合剤と FF/VI 及び UMEC/VI の固定用量 2 剤配合剤との有効性、安全性及び忍容性を比較する、第 III 相、52 週、無作為化、二重盲検、3 群並行群間試験）に登録。

慢性閉塞性肺疾患に対し、治験薬（吸入剤）1 吸入を 1 日 1 回、[redacted] 年 1 月 27 日から 翌年* 1 月 [redacted] 日まで投与した。

翌年* 1 月 [redacted] 日に、治験薬の初回投与から [redacted] 日後、及び治験薬の直近投与後で、重度（グレード 3）の冠不全を発現した。重篤性分類規準は、「死に至るもの」及び GSK 判断の「医学的に重要な状態」。
治験薬は、翌年* 1 月 [redacted] 日に中止された。冠動脈不全の転帰は 翌年* 1 月 [redacted] 日に死亡した。患者は 翌年* 1 月 [redacted] 日に死亡した。報告された死因は冠不全であった。剖検は行われなかった。

治験担当医は、冠不全について、治験薬との因果関係を「合理的な可能性なし」と判断。

翌年* 1 月 25 日、翌 年 * 1 月 27 日及び 翌 年 * 2 月 3 日に死亡 EOSI によって受領した追加情報：
翌年* 1 月 [redacted] 日に死亡した。死亡証明書に記載された直接の死因は冠不全であった。直接の原因となった状態は冠動脈疾患であった。死因は急性冠不全であった。剖検は行わなかった。蘇生を試みた。死亡は街頭/街路で発生した。被験者は末期状態又は末期前状態ではなかった。死亡は突然であり、通常の活動中に発生した。被験者には、死因の可能性を示唆する新たな臨床徴候又は症状が認められなかった。この死亡は心臓血管手術又は処置に起因するものではなかった。死亡の原因は、心臓血管以外の手術又は処置によるものではなかった。死亡の主因は冠動脈不全の他の心血管系診断であった。二次的な死因はなかった。病歴による死亡のリスクはなかった。死亡に寄与した可能性のある死亡前 4 週間以内に、新たな投薬又は長期投薬の用量の変更はなかった。
翌々年* 9 月に試験終了時の盲検解除を行った。

治験依頼者の見解：
治験担当医による因果関係の評価に同意する。冠動脈疾患及びうっ血性心不全の病歴を有する患者において、治験薬投与から [redacted] 日後に致死性な冠不全が発現したため、FF/VI に起因するとは考えにくい。

治験実施計画書番号：116855
治験実施施設番号：[redacted]

*新薬承認情報提供時に置き換え

被験者番号：[redacted]
無作為化番号：[redacted]
安全性データベース管理番号：[redacted]
投与群：Fluticasone / Umeclidinium / Vilanterol
重篤な有害事象：心肺停止

経過：
被験者は 7[redacted] 歳男性。盲検化試験（試験名：慢性閉塞性肺疾患患者を対象として、ドライパウダー吸入器を用いて毎朝 1 回投与する FF/UMEC/VI の固定用量 3 剤配合剤と FF/VI 及び UMEC/VI の固定用量 2 剤配合剤との有効性、安全性及び忍容性を比較する、第 III 相、52 週、無作為化、二重盲検、3 群並行群間試験）に登録。

慢性閉塞性肺疾患に対し、治験薬（吸入剤）1 吸入を 1 日 1 回、[redacted] 年 5 月 11 日から 同年* 12 月 [redacted] 日まで投与した。

被験者の既往歴には冠動脈バイパス術があった。
合併症には、うっ血性心不全、高コレステロール血症、糖尿病、高血圧及び冠動脈疾患があった。

同年* 12 月 [redacted] 日に、治験薬 の初回投与から [redacted] 日後に、被験者は重度（グレード 3）の心肺停止を発現した。重篤性分類規準は、「死に至るもの」及び GSK 判断の「医学的に重要な状態」。
治験薬は、同年* 12 月 [redacted] 日に中止された。心肺停止の転帰は致死的であった。患者は 同年* 12 月 [redacted] 日に死亡した。報告された死因は心肺停止であった。

治験担当医は、心肺停止について、治験薬との因果関係を「合理的な可能性なし」と判断。

同年* 12 月 17 日に死亡 EOSI によって受領した追加情報：
患者は 同年* 12 月 [redacted] 日に死亡した。死亡証明書に記載された直接の死因は心肺停止であった。直接の原因となった病態は不明であった。死亡の根底にある原因は不明であった。剖検は行わなかった。死亡は目撃されなかった。被験者は最後に 同年* 12 月 01 日に生存していることが判明した。蘇生は試みられなかった。蘇生処置（DNR）指示がなかった。死亡は自宅で発生した。被験者は末期状態又は前末期状態ではなかった。死亡は突然であり、睡眠中に発生した。被験者には、死因の可能性を示唆する新たな臨床徴候又は症状が認められなかった。この死亡は心臓血管手術又は処置に起因するものではなかった。死亡の原因は、非心血管手術又は手技によるものではなかった。主な死因は、その他原因不明の非心血管系診断であった。結果は心不全の証拠を示した。病歴による死亡のリスクがあった。死亡に寄与した可能性のある死亡前 4 週間以内に、新たな投薬又は長期投薬の用量の変更はなかった。

治験担当医から報告されたその他の情報：

*新薬承認情報提供時に置き換え

患者の近隣の人がクリニックへ連絡し、患者が自宅で 同年* 12 月 [redacted] 日に死亡を発見したことを述べたが、死亡の正確な日付を知らなかった。詳しい情報が待たれる。同年* 12 月 [redacted] 日 12:30 に、心肺停止により死亡した。死亡証明書に記載された死因は心肺停止であった。
翌々年* 9 月に試験終了時の盲検解除を行った。

治験依頼者の見解：
治験担当医による因果関係の評価に同意する。被験者は冠動脈バイパスの既往歴、うっ血性心不全の現病歴、糖尿病、高血圧及び冠動脈疾患の既往歴を有していたため、これらの重大な心臓の病歴が心肺停止の他の要因として疑われる。

治験実施計画書番号：116855
治験実施施設番号：[redacted]
被験者番号：[redacted]
無作為化番号：[redacted]
安全性データベース管理番号：[redacted]
投与群：Fluticasone / Vilanterol
重篤な有害事象：慢性閉塞性肺疾患

経過：
被験者は 7[redacted] 歳男性。盲検化試験（試験名：慢性閉塞性肺疾患患者を対象として、ドライパウダー吸入器を用いて毎朝 1 回投与する FF/UMEC/VI の固定用量 3 剤配合剤と FF/VI 及び UMEC/VI の固定用量 2 剤配合剤との有効性、安全性及び忍容性を比較する、第 III 相、52 週、無作為化、二重盲検、3 群並行群間試験）に登録。

慢性閉塞性肺疾患に対し、治験薬（吸入剤）1 吸入を 1 日 1 回、[redacted] 年 6 月 23 日から 翌年* 5 月 [redacted] 日まで投与した。

翌年* 5 月 18 日、治験薬の初回投与から 329 日後に、被験者は中等度（グレード 2）の慢性閉塞性気道疾患増悪が発現した。重篤性分類規準は、「死に至るもの」。
患者はピペラシリン+タゾバクタムで治療された。治験薬を 翌年* 5 月 [redacted] 日に中止した。
慢性閉塞性気道疾患増悪の転帰は 翌年* 5 月 [redacted] 日に死亡した。翌年* 5 月 [redacted] 日に死亡した。報告された死因は慢性閉塞性気道疾患増悪であった。剖検は行われなかった。

治験担当医は、慢性閉塞性気道疾患増悪について、治験薬との因果関係を「合理的な可能性なし」と判断。

治験担当医から報告されたその他の情報：
今日、施設は患者の息子から電話を受けた。

*新薬承認情報提供時に置き換え

彼は、父親が慢性閉塞性肺疾患増悪の診断を受けて 翌年* 5 月 18 日に入院した可能性があると言う。抗生物質とコルチコステロイドで治療されていた。彼は投与量、投与日を知らない。
我々は新しい情報を期待した。

追加情報：
今日（翌年* 5 月 27 日）、施設は患者の息子から電話を受けたが、翌年* 5 月 27 日に死亡したと同氏は通知した。今のところ、これ以上の情報は得られていない。

追加情報：今日、患者の息子は退院サマリーと死亡証明書のコピーを提供した。この文書によると、進行性の呼吸困難、咳嗽、化膿性喀痰により患者は 翌年* 5 月 18 日に ER に入院した。入院 1 日目の検査室を実施し、ABS の結果は 2 型呼吸不全を示し、慢性閉塞性肺疾患増悪と解釈した。Piperacilin Tazobactam を 翌年* 5 月 18 日から開始した。患者は酸素を含まない一般病棟に入院した。
翌年* 5 月 [redacted] 日に、風呂場の床で患者がチアノーゼと呼吸困難クラス IV の患者が発見され、同時期に心停止を来した。同日午前 11 時 55 分、死亡認定を受けた。これ以上の情報は得られていない。画像なし、X 線なし、検査結果なし。剖検は行わなかった。
翌年* 9 月に試験終了時の盲検解除を行った。

治験依頼者の見解：
治験担当医による因果関係の評価に同意する。慢性閉塞性肺疾患の増悪は対象疾患/集団でよくみられ、FF/VI と関連があるとは考えにくい。

治験実施計画書番号：116855
治験実施施設番号：[redacted]
被験者番号：[redacted]
無作為化番号：[redacted]
安全性データベース管理番号：[redacted]
投与群：Fluticasone / Vilanterol
重篤な有害事象：虚血性脳卒中

経過：
被験者は 8[redacted] 歳男性。盲検化試験（試験名：慢性閉塞性肺疾患患者を対象として、ドライパウダー吸入器を用いて毎朝 1 回投与する FF/UMEC/VI の固定用量 3 剤配合剤と FF/VI 及び UMEC/VI の固定用量 2 剤配合剤との有効性、安全性及び忍容性を比較する、第 III 相、52 週、無作為化、二重盲検、3 群並行群間試験）に登録。

慢性閉塞性肺疾患に対し、治験薬（吸入剤）1 吸入を 1 日 1 回、[redacted] 年 3 月 12 日から 翌年* 1 月 13 日まで投与した。

*新薬承認情報提供時に置き換え

翌年* 1 月 13 日に、治験薬の初回投与から 307 日後に、重度（グレード 3）の虚血性脳卒中を発現した。重篤性分類規準は、「死に至るもの」、「治療のための入院又は入院期間の延長が必要であるもの」及び GSK 判断の「医学的に重要な状態」。
治験薬は、翌年*1 月 13 日に中止された。虚血性脳卒中の転帰は 翌年* 1 月 [redacted] 日に死亡した。患者は 翌年* 1 月 [redacted] 日に死亡した。報告された死因は、虚血性脳卒中、心肺停止、動脈性高血圧、及び 2 型糖尿病であった。剖検は行われなかった。

治験担当医は、虚血性脳卒中について、治験薬との因果関係を「合理的な可能性なし」と判断。

関連する検査結果：
脳 CT スキャン：左側頭部の低吸収域

翌年* 1 月 27 日に死亡 EOSI によって受領した追加情報：
翌年* 6 月 [redacted] 日に死亡した。死亡証明書に記載された直接の死因は、慢性閉塞性肺疾患に罹患している患者の背景における虚血性脳卒中であった。直接の原因となった病態は慢性閉塞性肺疾患であった。基礎死因は 2 型糖尿病、動脈性高血圧であった。剖検は行わなかった。死亡が目撃された。死亡に先立つ徴候及び症状は心肺停止であった。蘇生を試みた。死亡は自宅で発生した。被験者は末期状態又は前末期状態ではなかった。死亡は突然ではなかった。被験者には、潜在的な死因を示す新たな臨床徴候又は症状が認められた。症状は虚血性脳卒中であった。この死亡は心臓血管手術又は処置に起因するものではなかった。死亡の原因は、心臓血管以外の手術又は処置によるものではなかった。主な死因は心肺停止の他の非心血管性診断であった。結果は他の非心血管系診断の証拠を示した。病歴による死亡のリスクがあった。死亡に寄与した可能性のある死亡前 4 週間以内に、新たな投薬又は長期投薬の用量の変更はなかった。

翌年* 5 月 23 日に脳血管イベント、脳卒中及び一過性脳虚血発作 EOSI によって受領した追加情報：
既往歴又は診察により、局所性又は全般的な神経障害の新規発現が明確に定義された。徴候と症状と一致する新たに定義された脳病変があった。この事象は不整脈の発現とは関連がなかった。外傷によるものではなかった。被験者は以下の症状を経験した：顔面、上肢、下肢、右側、構音障害/嚥下障害における運動及び/又は感覚の喪失。事象発現前に神経学的検査又は既往歴に異常はなかった。コンピュータ断層撮影（CT）スキャンを翌年* 1 月 13 日に行った。結果は梗塞の証拠を示した。磁気共鳴画像法（MRI）は実施されなかった。磁気共鳴血管造影（MRA）は実施されなかった。長期にわたる後遺症が認められた。被験者は介助なしに日常生活動性作を行うことができなかった。被験者はベッドに閉じ込められた。最終診断は虚血性脳卒中であった。

治験担当医から報告されたその他の情報：

*新薬承認情報提供時に置き換え

治験依頼者の見解：
治験担当医による因果関係の評価に同意する。虚血性脳卒中が FF/VI と関連があるとは考えにくい。患者は、2 型糖尿病及び高血圧の病歴を有しており、これらが他の要因として疑われる。

治験実施計画書番号：116855
治験実施施設番号：[redacted]
被験者番号：[redacted]
無作為化番号：[redacted]
安全性データベース管理番号：[redacted]
投与群：Fluticasone / Vilanterol
重篤な有害事象：急性呼吸不全、術後創感染、腎不全、心肺停止、院内感染

経過：
被験者は 6[redacted] 歳男性。盲検化試験（試験名：慢性閉塞性肺疾患患者を対象として、ドライパウダー吸入器を用いて毎朝 1 回投与する FF/UMEC/VI の固定用量 3 剤配合剤と FF/VI 及び UMEC/VI の固定用量 2 剤配合剤との有効性、安全性及び忍容性を比較する、第 III 相、52 週、無作為化、二重盲検、3 群並行群間試験）に登録。

慢性閉塞性肺疾患に対し、治験薬 1 吸入（1 日 1 回）を [redacted] 年 8 月 10 日から同年* 12 月 22 日まで投与した。

被験者の既往歴には膝の手術があった。

同年* 12 月 22 日に、治験薬の初回投与から 134 日後に、重度（グレード 3）の術後創傷感染を発現した。重篤性分類規準は、「死に至るもの」、「治療のための入院又は入院期間の延長が必要であるもの」、GSK 判断の「医学的に重要な状態」及び「生命を脅かすもの」。追加事象は、重度（グレード 3）の腎不全（同年* 12 月 22 日発現、重篤性分類規準：「死に至るもの」、「治療のための入院又は入院期間の延長が必要であるもの」、GSK 判断の「医学的に重要な状態」及び「生命を脅かすもの」）、重度（グレード 3）の心肺停止（同年* 12 月 22 日発現、重篤性分類規準：「死に至るもの」、「治療のための入院又は入院期間の延長が必要であるもの」、GSK 判断の「医学的に重要な状態」及び「生命を脅かすもの」）、重度（グレード 3）の院内感染症（同 年 * 12 月 22 日発現、重篤性分類規準：「死に至るもの」、「治療のための入院又は入院期間の延長が必要であるもの」及び「生命を脅かすもの」）、死亡、入院、生命を脅かす重篤な基準で重度（グレード 3）の急性呼吸不全（翌年* 6 月 [redacted] 日発現、重篤性分類規準：「死に至るもの」、「治療のための入院又は入院期間の延長が必要であるもの」、GSK 判断の「医学的に重要な状態」及び「生命を脅かすもの」）。

*新薬承認情報提供時に置き換え

コリスチン（コリスチナ）及びアンピシリンで治療した。治験薬は、同年* 12 月 22 日に中止された。術後創感染の転帰は 翌年* 6 月 [redacted] 日に死亡した。追加事象の転帰は、腎不全（同年* 12 月 23 日に回復）、急性呼吸不全（翌年* 6 月 [redacted] 日に死亡）、心肺停止（翌年* 6 月 [redacted] 日に死亡）、院内感染（翌年* 6 月 [redacted] 日に死亡）であった。患者は 翌年* 6 月 [redacted] 日に死亡した。報告された死因は、急性呼吸不全、術後創感染、院内感染及び心肺停止であった。剖検は行われなかった。

治験担当医は、術後創感染、腎不全、心肺停止、院内感染及び急性呼吸不全について、治験薬との因果関係を「合理的な可能性なし」と判断。

関連する検査結果：
抗生剤使用時の腸内細菌及びアセチルコバクターによる敗血症の陽性所見（Enterococcus and ACinetobacter positive）

翌年* 7 月 03 日、翌年* 7 月 26 日及び 翌年* 12 月 02 日に死亡 EOSI によって受領した追加情報：
被験者は翌年* 6 月 [redacted] 日に死亡した。死亡証明書に記載された直接の死因は急性呼吸不全であった。直接の原因となった病態は不明であった。基礎的な死因は冠状動脈性心疾患の可能性は不明であった。剖検は行わなかった。蘇生を試みた。院内死亡。被験者は末期状態又は前末期状態ではなかった。この死亡は心臓血管手術又は処置に起因するものではなかった。死亡の原因は、心臓血管以外の手術又は処置によるものではなかった。死亡の主因は心肺停止の他の心血管系診断であった。二次的な死因はなかった。病歴による死亡のリスクはなかった。死亡に寄与した可能性のある死亡前 4 週間以内に、新たな投薬又は長期投薬の用量の変更はなかった。

治験担当医から報告されたその他の情報：
計画された膝の手術を受けた被験者。同年* 12 月に実施。腸内細菌及びアセチルコバクターによる院内感染
病院チームは、急性腎不全のためすべての治療を中止すると決定した。腎不全は 24 時間しか経過しなかった合併症であり、その原因は水分枯渇又は前腎不全であり、心臓呼吸停止は多臓器不全に関連しない予期せぬ事象であった。
患者は 翌年* 1 月 1 日から 翌年* 1 月 10 日まで、膝の置換手術を待って入院していた。
剖検は行われていない。
死因：急性呼吸不全（施設で入手可能な死亡証明書に文書化）

治験依頼者の見解：
治験担当医による因果関係の評価に同意する。これらの事象が FF/VI との関連があるとは考えにくい。術後創感染、腸球菌性敗血症、アシノバクター性敗血症を合併していたため、これらが他の要因として疑われる。

*新薬承認情報提供時に置き換え

治験実施計画書番号：116855
治験実施施設番号：[redacted]
被験者番号：[redacted]
無作為化番号：[redacted]
安全性データベース管理番号：[redacted]
投与群：Umeclidinium / Vilanterol
重篤な有害事象：心肺停止

経過：
被験者は 6[redacted] 歳男性。盲検化試験（試験名：慢性閉塞性肺疾患患者を対象として、ドライパウダー吸入器を用いて毎朝 1 回投与する FF/UMEC/VI の固定用量 3 剤配合剤と FF/VI 及び UMEC/VI の固定用量 2 剤配合剤との有効性、安全性及び忍容性を比較する、第 III 相、52 週、無作為化、二重盲検、3 群並行群間試験）に登録。

慢性閉塞性肺疾患に対し、治験薬（吸入剤）1 吸入を 1 日 1 回、[redacted] 年 5 月 14 日から 同年*6 月 10 日まで投与した。

同年* 6 月 [redacted] 日、治験薬の初回投与から [redacted] 日後、及び治験薬の直近投与の [redacted] 日後に、重度（グレード 3）の心肺停止を発現した。重篤性分類規準は、「死に至るもの」及び GSK 判断の「医学的に重要な状態」。
治験薬は、同年* 6 月 10 日に中止された。心肺停止の転帰は同年* 6 月 [redacted] 日に死亡した。患者は 同年*6 月 [redacted] 日に死亡した。報告された死因は心肺停止であった。剖検は行われなかった。

治験担当医は、心肺停止について、治験薬との因果関係を「合理的な可能性なし」と判断。

同年* 6 月 24 日にクエリーに対する回答として受領した追加情報：剖検は行わなかった。

同年* 7 月 9 日に死亡 EOSI によって受領した追加情報：
被験者は 同年*6 月 [redacted] 日に死亡した。死亡証明書に記載された直接の死因は、心肺停止であった。直接の原因となった病態は不明であった。死因は心肺停止であった。剖検は行わなかった。死亡が目撃された。死亡に先立つ徴候及び症状は、被験者が無症状で突然起床した午前 3 時からの覚醒であった。蘇生は試みられなかった。蘇生処置（DNR）指示がなかった。院内死亡。被験者は末期状態又は前末期状態ではなかった。死亡は突然であり、睡眠中に発生した。被験者には、死因の可能性を示唆する新たな臨床徴候又は症状が認められなかった。この死亡は心臓血管手術又は処置に起因するものではなかった。死亡の原因は、心臓血管以外の手術又は処置によるものではなかった。死亡の主因は心肺停止の他の心血管呼吸器診断

であった。病歴による死亡のリスクはなかった。死亡に寄与した可能性のある死亡前 4 週間以内に、新たな投薬又は長期投薬の用量の変更はなかった。

治験担当医から報告されたその他の情報：
被験者 [redacted] は週中働いていた。症状なしに、同年* 6 月 [redacted] 日に、午前 3 時の被験者が急激に衰弱した。彼の妻は緊急と呼ばれた。救急車搬送中に死亡。死因：心肺停止、剖検：実施せず
翌年* 9 月に試験終了時の盲検解除を行った。

治験依頼者の見解：
治験担当医による因果関係の評価に同意する。治験薬との因果関係を説明するための情報が不十分である。

治験実施計画書番号：116855
治験実施施設番号：[redacted]
被験者番号：[redacted]
無作為化番号：[redacted]
安全性データベース管理番号：[redacted]
投与群：Umeclidinium / Vilanterol
重篤な有害事象：慢性閉塞性肺疾患

経過：
被験者は 6[redacted] 歳女性。盲検化試験（試験名：慢性閉塞性肺疾患患者を対象として、ドライパウダー吸入器を用いて毎朝 1 回投与する FF/UMEC/VI の固定用量 3 剤配合剤と FF/VI 及び UMEC/VI の固定用量 2 剤配合剤との有効性、安全性及び忍容性を比較する、第 III 相、52 週、無作為化、二重盲検、3 群並行群間試験）に登録。

慢性閉塞性肺疾患に対し、治験薬（吸入剤）1 吸入を 1 日 1 回、[redacted] 年 4 月 13 日から 同年* 4 月 30 日まで投与した。

合併症には元喫煙者があった。

同年* 4 月 25 日に、治験薬の初回投与から 12 日後に、重度（グレード 3）の慢性閉塞性気道疾患増悪が発現した。重篤性分類規準は、「死に至るもの」及び「治療のための入院又は入院期間の延長が必要であるもの」。
被験者はセフトリアキソン、ヒドロコルチゾン、サルブタモール及びイプラトロピウムで治療された。治験薬は、同年* 4 月 30 日に中止された。慢性閉塞性気道疾患増悪の転帰は同年* 5 月 [redacted] 日に死亡した。患者は 同 年 * 5 月 [redacted] 日に死亡した。報告された死因は慢性閉塞性気道疾患増悪、心不全、呼吸不全であった。剖検は行われなかった。

*新薬承認情報提供時に置き換え

治験担当医は、慢性閉塞性気道疾患増悪について、治験薬との因果関係を「合理的な可能性なし」と判断。

関連する検査結果：
X 線検査：4 月 27 日に施行。

治験担当医から報告されたその他の情報：
4 月 25 日に病院に入院。4 月 27 日に胸部 X 線撮影を実施した。4 月 28 日に悪化し、ICU へ転送することになった。機械的人工換気を行った。彼女が病院に到着したため、6 時間毎に噴霧されたサルブタモールとイプラトロピウムの投与を開始した。患者はセフトリアキソン 1gr/BID/IV を開始し、ヒドロコルチゾン 500mg/QD/IV。5 月 [redacted] 日、息子は慢性閉塞性肺疾患増悪による呼吸不全に続発する心不全で死亡したことを伝えた。療養歴と死亡証明書を求める。

同年* 6 月 5 日に死亡 EOSI によって受領した追加情報：
患者は同年* 5 月 [redacted] 日に死亡した。死亡証明書に記載された直接の死因は呼吸不全であった。直接の原因となった病態はコープ増悪であった。死因に対処した。剖検は行わなかった。死亡が目撃された。死亡に先立つ徴候及び症状は、呼吸不全、機械的人工換気、機械的人工換気からの離脱困難であった。蘇生は試みられなかった。蘇生処置（DNR）指示がなかった。院内死亡。被験者は末期状態又は前末期状態ではなかった。死亡は突然ではなかった。被験者には、死因の可能性を示唆する新たな臨床徴候又は症状が認められなかった。この死亡は心臓血管手術又は処置に起因するものではなかった。死亡の原因は、心臓血管以外の手術又は処置によるものではなかった。死亡の主因は、慢性閉塞性肺疾患増悪に続発する呼吸不全の他の非心血管系診断であった。二次的な死因はなかった。病歴による死亡のリスクがあった。死亡に寄与した可能性のある死亡前 4 週間以内に、新たな投薬又は長期投薬の用量の変更はなかった。
翌々年* 9 月に試験終了時の盲検解除を行った。

治験依頼者の見解：
治験担当医による因果関係の評価に同意する。慢性閉塞性肺疾患の増悪は UMEC/VI と関連があるとは考えにくい。慢性閉塞性肺疾患の増悪は、対象疾患/集団においてよくみられる事象であり、他の要因との関連性が疑われる。

治験実施計画書番号：116855
治験実施施設番号：[redacted]
被験者番号：[redacted]
無作為化番号：[redacted]
安全性データベース管理番号：[redacted]

*新薬承認情報提供時に置き換え

投与群：Fluticasone / Umeclidinium / Vilanterol
重篤な有害事象：慢性閉塞性肺疾患

経過：
被験者は 7[redacted] 歳女性。盲検化試験（試験名：慢性閉塞性肺疾患患者を対象として、ドライパウダー吸入器を用いて毎朝 1 回投与する FF/UMEC/VI の固定用量 3 剤配合剤と FF/VI 及び UMEC/VI の固定用量 2 剤配合剤との有効性、安全性及び忍容性を比較する、第 III 相、52 週、無作為化、二重盲検、3 群並行群間試験）に登録。

慢性閉塞性肺疾患に対し、治験薬（吸入剤）1 吸入を 1 日 1 回、[redacted] 年 5 月 6 日から 同年* 11 月 [redacted] 日まで投与した。

合併症には喫煙者があった。

治験薬の初回投与から 185 日後の 同年* 11 月 7 日に、重度（グレード 3）の慢性閉塞性気道疾患増悪を発現した。重篤性分類規準は、「死に至るもの」及び「治療のための入院又は入院期間の延長が必要であるもの」。
患者は、コルチコステロイド（コルチコステロイド（薬剤名不明））及び抗生物質（抗生物質（薬剤名不明））で治療された。治験薬は、同年* 11 月 [redacted] 日に中止された。慢性閉塞性気道疾患増悪の転帰は 同年* 11 月 [redacted] 日に死亡した。患者は 同年* 11 月 [redacted] 日に死亡した。報告された死因は慢性閉塞性肺疾患、心停止、心不全であった。剖検は行われなかった。

治験担当医は、慢性閉塞性気道疾患増悪について、治験薬との因果関係を「合理的な可能性なし」と判断。

関連する検査結果：
適用されない

治験担当医から報告されたその他の情報：
有害事象のエピクライシスを受領した。慢性閉塞性肺疾患増悪による呼吸不全のため、1107 日に入院した。11 月 8 日に人工呼吸を指摘された。患者はコルチコステロイド及び抗生物質（用量不明）による投薬及び血行動態の補助を受けた。11 月 17 日に気管切開術を施行した。抜管操作を行い、人工呼吸器なしでは 1 時間以上滞在できなかった。11 月 28 日、全身状態及び呼吸機能が悪化した。11 月 [redacted] 日剖検は行わなかった。死因による心停止

同年* 11 月 [redacted] 日、同年*12 月 16 日に死亡 EOSI によって受領した追加情報：
同年* 11 月 [redacted] 日で死亡した。死亡証明書に記載された直接の死因は心停止であった。直接の原因となった病態は、ヘビースモーカーによるコープ増悪であった。剖検は行わなかった。死亡が目撃された。死亡に先立つ徴候及び症状は呼吸不全であった。蘇生を試みた。院内死亡。被験者は末期状態又は前末期状態ではなかった。死亡は突然ではなかった。被験者

には、死因の可能性を示唆する新たな臨床徴候又は症状が認められなかった。この死亡は心臓血管手術又は処置に起因するものではなかった。死亡の原因は、心臓血管以外の手術又は処置によるものではなかった。主な死因は心不全であった。結果は他の非心血管系診断のエビデンスを示した。病歴による死亡のリスクがあった。死亡に寄与した可能性のある死亡前4週間以内に、新たな投薬又は長期投薬の用量の変更はなかった。
翌々年* 9月に試験終了時の盲検解除を行った。

治験依頼者の見解：
治験担当医による因果関係の評価に同意する。慢性閉塞性肺疾患増悪は、対象疾患/集団においてよくみられる事象であり、他の要因との関連性が疑われることから、FF/UMEC/VIと関連があるとは考えにくい。

治験実施計画書番号：116855
治験実施施設番号：[redacted]
被験者番号：[redacted]
無作為化番号：[redacted]
安全性データベース管理番号：[redacted]
投与群：Fluticasone / Umeclidinium / Vilanterol
重篤な有害事象：下肢骨折

経過：
被験者は6[redacted]歳男性。盲検化試験（試験名：慢性閉塞性肺疾患患者を対象として、ドライパウダー吸入器を用いて毎朝1回投与するFF/UMEC/VIの固定用量3剤配合剤とFF/VI及びUMEC/VIの固定用量2剤配合剤との有効性、安全性及び忍容性を比較する、第III相、52週、無作為化、二重盲検、3群並行群間試験）に登録。

慢性閉塞性肺疾患に対し、治験薬（吸入剤）1吸入を1日1回、[redacted]年11月10日から同年*12月8日まで投与した。

同年*12月8日、治験薬の初回投与から28日後、重度（グレード3）の下肢骨折を発現した。重篤性分類規準は、「死に至るもの」。
治験薬は、同年*12月8日に中止された。下肢骨折の転帰は致死的であった。同年*12月[redacted]日に死亡した。報告された死因は下肢骨折であった。剖検は行われなかった。

治験担当医は、下肢骨折について、治験薬との因果関係を「合理的な可能性なし」と判断。

翌年* 3月15日に死亡EOSIによって受領した追加情報：
患者は同年* 12月[redacted]日に死亡した。死亡証明書に記載された直接の死因は心停止であった。直接の原因となった病態は脛骨と腓骨骨折であった。死因に対処した。剖検は行わなか

った。死亡は目撃されなかった。被験者は 同年* 12 月 05 日に生存していることが最後に判明した。蘇生を試みた。院内死亡。被験者は末期状態又は前末期状態ではなかった。死亡は突然ではなかった。被験者には、死因の可能性を示唆する新たな臨床徴候又は症状が認められなかった。この死亡は心臓血管手術又は処置に起因するものではなかった。死亡の原因は、非心血管手術又は手技によるものではなかった。主な死因は心停止の他の心血管系診断であった。二次的な死因はなかった。病歴による死亡のリスクはなかった。死亡に寄与した可能性のある死亡前 4 週間以内に、新たな投薬又は長期投薬の用量の変更はなかった。

治験担当医から報告されたその他の情報：
今日（翌年* 3 月 3 日）は同年* 12 月以降、患者とのコミュニケーションを数回試みた結果、患者の娘とのコミュニケーションができた。彼女は 12 月 [redacted] 日に父親が死亡したと言った。患者の娘に言ったところによると、12 月 8 日に街頭事故（患者が街頭で転倒して転落）を起こし、脛骨と腓骨が重複骨折して病院に入院した。
12 月 [redacted] 日に患者は突然の代償不全に陥り、ICU に転院した。12 月 [redacted] 日、夜間、心肺停止のため ICU で死亡。患者の娘は心停止で死亡したと言ったが、残念ながら確認できない。
翌年* 4 月 6 日、新たな情報は得られなかった。死亡診断書にアクセスできなかったが、患者の死体解剖を行わなかったという娘からのメッセージを受け取っている。
翌々年* 9 月に試験終了時の盲検解除を行った。

治験依頼者の見解：
治験担当医による因果関係の評価に同意する。下肢骨折は治療開始からわずか 28 日後に発現したため、FF/UMEC/VI と関連があるとは考えにくい。

治験実施計画書番号：116855
治験実施施設番号：[redacted]
被験者番号：[redacted]
無作為化番号：[redacted]
安全性データベース管理番号：[redacted]
投与群：Fluticasone / Vilanterol
重篤な有害事象：多臓器機能不全症候群、呼吸不全、椎間板突出

経過：
被験者は 7[redacted] 歳男性。盲検化試験（試験名：慢性閉塞性肺疾患患者を対象として、ドライパウダー吸入器を用いて毎朝 1 回投与する FF/UMEC/VI の固定用量 3 剤配合剤と FF/VI 及び UMEC/VI の固定用量 2 剤配合剤との有効性、安全性及び忍容性を比較する、第 III 相、52 週、無作為化、二重盲検、3 群並行群間試験）に登録。

慢性閉塞性肺疾患に対し、治験薬（吸入剤）1 吸入を 1 日 1 回、[redacted] 年 4 月 20 日から 同年* 11 月 12 日まで投与した。

*新薬承認情報提供時に置き換え

同年* 9 月 17 日、治験薬の初回投与から 150 日後に、重度（グレード 3）の椎間板突出を発現した。重篤性分類規準は、「治療のための入院又は入院期間の延長が必要であるもの」であった。追加事象は、重度（グレード 3）の多臓器不全（同年* 10 月 27 日発現、重篤性分類規準：「死に至るもの」、「治療のための入院又は入院期間の延長が必要であるもの」及び GSK 判断の「医学的に重要な状態」）、及び重度（グレード 3）の呼吸不全（同年* 10 月 27 日発現、重篤性分類規準：「死に至るもの」、「治療のための入院又は入院期間の延長が必要であるもの」及び GSK 判断の「医学的に重要な状態」）。
治験薬は、同年* 11 月 12 日に中止された。椎間板突出の転帰は 同年* 10 月 1 日に回復した。追加事象の転帰は、多臓器不全（致死的）及び呼吸不全（致死的）であった。同年* 11 月 [redacted] 日に死亡した。報告された死因は心臓不整脈、多臓器不全、敗血症、呼吸不全であった。剖検は行われなかった。

治験担当医は、椎間板突出、多臓器不全、呼吸不全について、治験薬との因果関係を「合理的な可能性なし」と判断。

同年* 12 月 16 日に死亡 EOSI によって受領した追加情報：
同年* 11 月 [redacted] 日に死亡した。死亡証明書に記載された直接の死因は直接の原因であった。重度の不整脈直接の原因となった病態は多臓器不全であった。死亡の根底にある原因は敗血症であった。病巣不明。剖検は行わなかった。死亡は目撃されなかった。この被験者は同年* 11 月 [redacted] 日に最後に生存していることが判明した。蘇生を試みた。院内死亡。被験者は末期状態又は末期前状態であった。死亡は突然ではなかった。被験者には、潜在的な死因を示す新たな臨床徴候又は症状が認められた。症状は敗血症であった。この死亡は心臓血管手術又は処置に起因するものではなかった。死亡の原因は、心臓血管以外の手術又は処置によるものではなかった。主な死因は病巣不明の敗血症であった。二次的な死因はなかった。病歴による死亡のリスクがあった。死亡に寄与した可能性のある死亡前 4 週間以内に、新たな投薬又は長期投薬の用量の変更はなかった。

翌年* 2 月 9 日に CV EOSI によって受領した追加情報：
心停止。

治験担当医から報告されたその他の情報：
患者は椎間板ヘルニア C5-C6 と診断され、外科的に 同年* 10 月 1 日に治療され、改善を示した。同年* 10 月 27 日に呼吸不全を発現し、集中治療及び機械的人工換気を必要とした。同年* 11 月 [redacted] 日に死亡した。直接的な原因：重篤な不整脈、仲介した原因：多発性臓器不全、根本の原因：未知の敗血症病巣、死因は死亡診断書から入手し、剖検は行わなかった。翌々年* 9 月に試験終了時の盲検解除を行った。

治験依頼者の見解：

*新薬承認情報提供時に置き換え

治験担当医による因果関係の評価に同意する。本事象が FF/VI と関連があるとは考えにくい。患者は 1 ヶ月前に椎間板手術を受け、呼吸不全を発現し、集中治療を要した。また、病巣不明の敗血症があり、多臓器不全に至った可能性がある。最近の手術及び起こりうる合併症が事象に対する他の要因として関連性が疑われる。

治験実施計画書番号：116855
治験実施施設番号：[redacted]
被験者番号：[redacted]
無作為化番号：[redacted]
安全性データベース管理番号：[redacted]
投与群：Fluticasone / Umeclidinium / Vilanterol
重篤な有害事象：心肺停止

経過：
被験者は 6[redacted] 歳女性。盲検化試験（試験名：慢性閉塞性肺疾患患者を対象として、ドライパウダー吸入器を用いて毎朝 1 回投与する FF/UMEC/VI の固定用量 3 剤配合剤と FF/VI 及び UMEC/VI の固定用量 2 剤配合剤との有効性、安全性及び忍容性を比較する、第 III 相、52 週、無作為化、二重盲検、3 群並行群間試験）に登録。

慢性閉塞性肺疾患に対し、治験薬（吸入剤）1 吸入を 1 日 1 回、[redacted] 年 5 月 26 日から 同年*7 月 [redacted] 日まで投与した。

同年* 7 月 [redacted] 日に、治験薬の初回投与から [redacted] 日後、重度（グレード 3）の心肺停止を発現した。重篤性分類規準は、「死に至るもの」及び GSK 判断の「医学的に重要な状態」。治験薬は、同年*7 月 [redacted] 日に中止された（投与中止は陰性）。心肺停止の転帰は 同年*7 月 [redacted] 日に死亡した。患者は 同年* 6 月 [redacted] 日に死亡した。報告された死因は心肺停止であった。剖検は行われなかった。

治験担当医は、心肺停止について、治験薬との因果関係を「合理的な可能性なし」と判断。

治験担当医から報告されたその他の情報：
患者との最後の連絡は 同年* 6 月 23 日（3 回目来院のためセンターに来院）であった。同年* 7 月 31 日に、センターは臨床的に重要な（ST 低下、T 逆転）異常心電図患者を受けた。治験分担医師は、回答が得られなかった患者とのコミュニケーションを図った。同年* 8 月 3日、治験分担医師は心電図の報告を入手したため、患者に連絡し、循環器内科に受診するよう依頼した。この娘は、同年* 7 月 [redacted] 日に非外傷性心肺停止により死亡したことを教えている。自宅で死亡し、バイタルサインもなく入院。死亡証明書及び試験資料の写しをできるだけ早く提供するよう家族に求める。

*新薬承認情報提供時に置き換え

追加コメント：
同年* 8 月 5 日、同年*9 月 28 日及び 同年* 10 月 15 日に死亡 EOSI によって受領した
追加情報：
患者は 同年* 7 月 [redacted] 日に死亡した。死亡診断書に記載された直接の死因は、これまでのところ、患者の死亡診断書を持っていなかった。剖検は行わなかった。死亡は目撃されなかった。この被験者は 同年* 7 月 [redacted] 日に最後に生存していることが判明した。蘇生を試みた。死亡は自宅で発生した。被験者は末期状態又は前末期状態ではなかった。死亡は突然であり、通常の活動中に発生した。被験者には、潜在的な死因を示す新たな臨床徴候又は症状が認められた。症状は心電図異常であった。この死亡は心臓血管手術又は処置に起因するものではなかった。死亡の原因は、心臓血管以外の手術又は処置によるものではなかった。主な死因は心筋梗塞であった。二次的な死因はなかった。病歴による死亡のリスクはなかった。死亡に寄与した可能性のある死亡前 4 週間以内に、新たな投薬又は長期投薬の用量の変更はなかった。

同年* 8 月 12 日及び 同年* 9 月 28 日に心筋梗塞／不安定狭心症 CV EOSI によって受領した追加情報：
内科的又は外科的処置後には発現しなかった。救急室/胸痛センターに来院しなかった。事象発現時には、抗狭心症、抗血栓薬、抗不整脈薬又は他の関連薬剤を投与していなかった。症状は心筋梗塞と一致しなかった。心電図（ECG）は実施しなかった。同 年 * 6 月 23 日の事象以前の比較心電図は、ST 低下、T 波の平坦化/反転を示した。画像検査が実施されなかった。冠動脈造影は行わなかった。血管形成術は行わなかった。

治験依頼者の見解：
治験担当医による因果関係の評価に同意する。本症例の心肺停止と FF/UMEC/VI との因果関係を説明するには情報が不十分である。

治験実施計画書番号：116855
治験実施施設番号：[redacted]
被験者番号：[redacted]
無作為化番号：[redacted]
安全性データベース管理番号：[redacted]
投与群：Fluticasone / Umeclidinium / Vilanterol
重篤な有害事象：心停止

経過：
被験者は 6[redacted] 歳男性。盲検化試験（試験名：慢性閉塞性肺疾患患者を対象として、ドライパウダー吸入器を用いて毎朝 1 回投与する FF/UMEC/VI の固定用量 3 剤配合剤と FF/VI 及び

UMEC/VI の固定用量 2 剤配合剤との有効性、安全性及び忍容性を比較する、第 III 相、52 週、無作為化、二重盲検、3 群並行群間試験）に登録。

慢性閉塞性肺疾患に対し、治験薬（吸入剤）1 吸入を 1 日 1 回、[redacted] 年 3 月 2 日から 同年* 4 月 [redacted] 日まで投与した。

同年* 4 月 [redacted] 日に、治験薬の初回投与から [redacted] 日後に、患者は重度（グレード 3）の心停止を発現した。重篤性分類規準は、「死に至るもの」及び GSK 判断の「医学的に重要な状態」。
治験薬は、同年* 4 月 [redacted] 日に中止された。心停止の転帰は 同年* 4 月 [redacted] 日に死亡した。
患者は 同年* 4 月 [redacted] 日に死亡した。報告された死因は心停止と心室細動であった。剖検を行った。剖検による死因は心室細動であった。

治験担当医は、心停止について、治験薬との因果関係を「合理的な可能性なし」と判断。

同年* 5 月 16 日及び 同年* 6 月 24 日に不整脈 EOSI によって受領した追加情報：
心停止は認められなかった。心電図（ECG）は実施しなかった。

同年* 5 月 16 日に死亡 EOSI によって受領した追加情報：
同年* 4 月 [redacted] 日に死亡した。死亡診断書に記載された直接の死因は心室細動であった。直接の原因となった病態は拡張型心筋症であった。剖検を行った。死亡は目撃されなかった。この被験者は 同年* 3 月 30 日に生存していることが最後に判明した。蘇生は試みられなかった。蘇生処置（DNR）指示がなかった。救急車内又は救急車で死亡した。被験者は末期状態又は前末期状態ではなかった。死亡は突然であり、通常の活動中に発生した。被験者には、死因の可能性を示唆する新たな臨床徴候又は症状が認められなかった。この死亡は心臓血管手術又は処置に起因するものではなかった。死亡の原因は、心臓血管以外の手術又は処置によるものではなかった。主な死因は心不整脈であった。結果は他の心臓診断の証拠を示した。病歴による死亡のリスクはなかった。死亡に寄与した可能性のある死亡前 4 週間以内に、新たな投薬又は長期投薬の用量の変更はなかった。

同年* 5 月 19 日にクエリーに対する回答として受領した追加情報：
肺腫瘍の既往歴はなかった。剖検の結果は彼の背景と一致していない。
患者は心停止のため死亡した。

同年* 7 月 7 日に不整脈 EOSI によって受領した追加情報：
心停止は認められなかった。心電図（ECG）は実施しなかった。
不整脈の臨床診断はデータ不明である。

治験担当医から報告されたその他の情報：

*新薬承認情報提供時に置き換え

同年* 5 月 3 日、患者の妻がセンターに来院し、同年* 2 月 [redacted] 日に心停止により患者が死亡したことを言及した。入院せず。救急車で死亡した。剖検を患者に実施し、以下の結果を得た。直接的な死因は心室細動。仲介原因は拡張型心筋症、根本原因は肺腫瘍。しかしながら、これらの根拠は患者の病歴やその基礎疾患と一致していない。患者は生涯入院し、内科的治療や処置は受けなかった。

治験依頼者の見解：
治験担当医による因果関係の評価に同意する。剖検の結果、拡張型心筋症であることが判明し、肺腫瘍が根本原因であるとの言及もあった。この事象は他の要因との関連性が疑われる。

治験実施計画書番号：116855
治験実施施設番号：[redacted]
被験者番号：[redacted]
無作為化番号：[redacted]
安全性データベース管理番号：[redacted]
投与群：Fluticasone / Umeclidinium / Vilanterol
重篤な有害事象：肺炎

経過：
被験者は 5[redacted] 歳男性。盲検化試験（試験名：慢性閉塞性肺疾患患者を対象として、ドライパウダー吸入器を用いて毎朝 1 回投与する FF/UMEC/VI の固定用量 3 剤配合剤と FF/VI 及び UMEC/VI の固定用量 2 剤配合剤との有効性、安全性及び忍容性を比較する、第 III 相、52 週、無作為化、二重盲検、3 群並行群間試験）に登録。

慢性閉塞性肺疾患に対し、治験薬（吸入剤）1 吸入を 1 日 1 回、[redacted] 年 3 月 3 日から 同年*4 月 7 日まで投与した。

同年* 3 月 24 日、治験薬の初回投与から 21 日後、重度（グレード 3）の肺炎を発現した。重篤性分類規準は、「死に至るもの」、「治療のための入院又は入院期間の延長が必要であるもの」及び GSK 判断の「医学的に重要な状態」。
被験者はラニチジン、サルブタモール、イプラトロピウム、ヒドロコルチゾン、トリメトプリム及びスルファメトキサゾールで治療された。治験薬は、同年* 4 月 7 日に中止された。肺炎の転帰は 同年* 4 月 [redacted] 日に死亡した。患者は 同 年 * 4 月 [redacted] 日に死亡した。報告された死因は肺炎、心肺停止、呼吸不全であった。剖検は行われなかった。

治験担当医は、肺炎について、治験薬との因果関係を「合理的な可能性なし」と判断。

関連する検査結果：
同年* 3 月 24 日の胸部 X 線：右半胸郭の肺炎。

*新薬承認情報提供時に置き換え

治験担当医から報告されたその他の情報：
同年* 3 月 29 日に患者の妻と連絡し、3 月 24 日に患者が入院したとの連絡をとった。
呼吸困難、発熱あり。病院で胸部プレートを施行し、「肺炎」と解釈した。酸素療法、抗生物質、噴霧療法が適応となった。治験担当医は、同年* 3 月 30 日に患者を診察する。改善なしに安定していることを発見する。
治験分担医師が 同年* 3 月 31 日に来院。彼は安定している。同年* 4 月 8 日、治験担当医が来院する。同博士は、治療に反応することなく、患者は好ましくない経過をたどると報告している。
同年* 4 月 11 日、治験分担医師が診察し、同年* 4 月 [redacted] 日に死亡したと連絡
同年* 4 月 1 日まで、患者は治験薬の投与を受けた。死亡診断書に記載された死因は以下のとおり：心肺停止、呼吸不全。剖検は行わなかった。同年* 3 月 21 日に最後に患者がセンターに来院した。

同年* 4 月 12 日、同年* 7 月 07 日、同年* 7 月 27 日に肺炎 EOSI によって追加情報を入手：
肺炎の症状は呼吸困難の悪化であった。咳嗽レベルは通常であった。喀痰膿は増加しなかった。胸部聴診では、断続性ラ音/ラ音及び/又は気管支又は気管支肺胞呼吸音の証拠が示された。温度は 36C であった。呼吸数は 26 呼吸/分であった。心拍数は 120 拍/分であった。低酸素血症あり。事象発現時の WBC 数は正常であった。BUN は 19mg/dl（7mmol/L）を上回った。被験者が混乱したというエビデンスはなかった。肺炎が発現した時、被験者は医療現場（入院）にはいなかった。培養・スワブは採取しなかった。

同年* 5 月 13 日及び同年* 5 月 16 日に死亡 EOSI によって受領した追加情報：
患者は 同年* 4 月 [redacted] 日に死亡した。死亡証明書に記載された直接の死因は心肺停止であった。直ちに原因となった状態は呼吸不全であった。剖検は行わなかった。死亡が目撃された。死亡に先立つ徴候及び症状は、感覚一過性の喪失であった。酸素療法。蘇生を試みた。院内死亡。被験者は末期状態又は前末期状態ではなかった。死亡は突然ではなかった。

治験依頼者の見解：
治験担当医による因果関係の評価に同意する。肺炎が FF/UMEC/VI と関連があるとは考えにくい。本事象は治験薬投与開始からわずか 21 日後に発現し、因果関係を判断するための詳細情報が不足している。

治験実施計画書番号：116855
治験実施施設番号：[redacted]
被験者番号：[redacted]
無作為化番号：[redacted]
安全性データベース管理番号：[redacted]

*新薬承認情報提供時に置き換え

投与群：Fluticasone / Vilanterol
重篤な有害事象：慢性閉塞性肺疾患

経過：
被験者は 6[redacted] 歳女性。盲検化試験（試験名：慢性閉塞性肺疾患患者を対象として、ドライパウダー吸入器を用いて毎朝 1 回投与する FF/UMEC/VI の固定用量 3 剤配合剤と FF/VI 及び UMEC/VI の固定用量 2 剤配合剤との有効性、安全性及び忍容性を比較する、第 III 相、52 週、無作為化、二重盲検、3 群並行群間試験）に登録。

患者は慢性閉塞性肺疾患に対して、[redacted] 年 5 月 15 日から 1 日 1 回、治験薬（吸入剤）1 吸入を受けた。

同年* 8 月 10 日、治験薬の初回投与から 87 日後、重度（グレード 3）の慢性閉塞性気道疾患増悪を発現した。重篤性分類規準は、「死に至るもの」及び「治療のための入院又は入院期間の延長が必要であるもの」。
酸素、ヒドロコルチゾン（Hidrocortisona）及び臭化イプラトロピウム（Bromuro De Ipratropio）で処置した。治験薬を中止した。慢性閉塞性気道疾患増悪の転帰は 同年* 8 月 [redacted] 日に死亡した。患者は 同年* 8 月 [redacted] 日に死亡した。報告された死因は慢性閉塞性気道疾患増悪と呼吸不全であった。剖検は行われなかった。

治験担当医は、慢性閉塞性気道疾患増悪について、治験薬との因果関係を「合理的な可能性なし」と判断。

治験担当医から報告されたその他の情報：
同年* 8 月 11 日より入院。患者は慢性閉塞性肺疾患増悪を経験していたと推測され、呼吸補助器付き気管内挿管を必要とした。
上記の説明はパートナーから同様であると伝えられた。彼はこの出来事についてもっと多くの情報を持ち込むことを約束していた。同年* 8 月 16 日、病院の医師と連絡を取り、患者が呼吸補助器を継続し、安定していると言及した。同年*8 月 18 日、tel の夫との接触により、同日気管切開術が紹介された。同年*8 月 25 日に夫が医療機関に来院し、患者は死亡し、薬剤を返却した。

その他の詳細：
被験動物は、同年* 8 月 10 日に 1 分間に 1 リットル（連続注入）で機械的人工換気で処理した。

同年* 10 月 16 日及び 同年* 12 月 16 日に死亡 EOSI によって受領した追加情報：
同年* 8 月 [redacted] 日に死亡した。死亡証明書に記載された直接の死因は慢性閉塞性肺疾患の増悪であった。直接の原因となった状態は呼吸不全であった。剖検は行わなかった。院内死亡。この死亡は心臓血管手術又は処置に起因するものではなかった。死亡の原因は、心臓血管以

外の手術又は処置によるものではなかった。死亡に寄与した可能性のある死亡前 4 週間以内に、新たな投薬又は長期投薬の用量の変更はなかった。
翌々年* 9 月に試験終了時の盲検解除を行った。

治験依頼者の見解：
治験担当医による因果関係の評価に同意する。慢性閉塞性肺疾患の増悪は対象疾患/集団でよくみられ、他の要因との関連性が疑われるため、FF/VI と関連があるとは考えにくい。

治験実施計画書番号：116855
治験実施施設番号：[redacted]
被験者番号：[redacted]
無作為化番号：[redacted]
安全性データベース管理番号：[redacted]
投与群：Fluticasone / Umeclidinium / Vilanterol
重篤な有害事象：糖尿病

経過：
被験者は 5[redacted] 歳男性。盲検化試験（試験名：慢性閉塞性肺疾患患者を対象として、ドライパウダー吸入器を用いて毎朝 1 回投与する FF/UMEC/VI の固定用量 3 剤配合剤と FF/VI 及び UMEC/VI の固定用量 2 剤配合剤との有効性、安全性及び忍容性を比較する、第 III 相、52 週、無作為化、二重盲検、3 群並行群間試験）に登録。

慢性閉塞性肺疾患に対し、治験薬（吸入剤）1 吸入を 1 日 1 回、[redacted] 年 6 月 23 日から 同年* 9 月 3 日まで投与した。

合併症には、冠動脈疾患、麻痺、高血圧があった。

翌年* 6 月[redacted] 日、治験薬の初回投与から [redacted] 日後、直近投与から [redacted] 日後に、重度（グレード 3）の糖尿病増悪が発現した。重篤性分類規準は、「死に至るもの」、「治療のための入院又は入院期間の延長が必要であるもの」及び GSK 判断の「医学的に重要な状態」。糖尿病増悪の転帰は 翌年* 6 月 [redacted] 日に死亡した。翌年* 6 月 [redacted] 日に死亡した。報告された死因は糖尿病増悪であった。

治験担当医は、糖尿病増悪について、治験薬との因果関係を「合理的な可能性なし」と判断。

関連する検査結果：
診断検査に関する情報なし

治験担当医から報告されたその他の情報：

*新薬承認情報提供時に置き換え

糖尿病増悪のため入院。
血糖値 550 と腎機能障害あり。彼は 翌年* 6 月 [redacted] 日に死亡した。現時点では、これ以上の情報は得られていない。
翌年* 9 月に試験終了時の盲検解除を行った。

治験依頼者の見解：
治験担当医による因果関係の評価に同意する。本患者は糖尿病増悪のため入院した。治験薬と関連があるとは考えにくい。冠動脈疾患及び高血圧の既往があり、糖尿病と FF/UMEC/VI との因果関係を説明するための情報が不十分である。

治験実施計画書番号：116855
治験実施施設番号：[redacted]
被験者番号：[redacted]
無作為化番号：[redacted]
安全性データベース管理番号：[redacted]
投与群：Fluticasone / Vilanterol
重篤な有害事象：多臓器機能不全症候群、虚血性脳卒中

経過：
被験者は 7[redacted] 歳男性。盲検化試験（試験名：慢性閉塞性肺疾患患者を対象として、ドライパウダー吸入器を用いて毎朝 1 回投与する FF/UMEC/VI の固定用量 3 剤配合剤と FF/VI 及び UMEC/VI の固定用量 2 剤配合剤との有効性、安全性及び忍容性を比較する、第 III 相、52 週、無作為化、二重盲検、3 群並行群間試験）に登録。

慢性閉塞性肺疾患に対し、治験薬（吸入剤）1 吸入を 1 日 1 回、[redacted] 年 8 月 3 日から 翌年* 2 月 22 日まで投与した。

翌年* 2 月 21 日に、治験薬の初回投与から 202 日後に、重度（グレード 3）の多臓器不全を発現した。重篤性分類規準は、「死に至るもの」、「治療のための入院又は入院期間の延長が必要であるもの」及び GSK 判断の「医学的に重要な状態」。追加事象は、重度（グレード 3）の虚血性脳卒中（ 翌年* 2 月 21 日発現、重篤性分類規準：「治療のための入院又は入院期間の延長が必要であるもの」及び GSK 判断の「医学的に重要な状態」）。
治験薬は、翌年* 2 月 22 日に中止された。多臓器不全の転帰は翌年* 3 月 [redacted] 日に死亡した。追加事象の転帰には、虚血性脳卒中（ 翌年* 3 月 8 日に回復）が含まれた。患者は翌年* 3 月 [redacted] 日に死亡した。報告された死因は多臓器不全であった。剖検は行われなかった。

治験担当医は、多臓器不全及び虚血性脳卒中について、治験薬との因果関係を「合理的な可能性なし」と判断。

*新薬承認情報提供時に置き換え

追加説明情報：
翌年* 2 月 22 日に IP は恒久的に中止されたが、SAE によるものではなかった。

翌年* 9 月 02 日に死亡 EOSI によって受領した追加情報：
翌年* 3 月 [redacted] 日に死亡した。死亡証明書に記載された直接の死因は多臓器不全であった。直接の原因となった病態は入手できなかった。死亡の根底にある原因は利用可能な情報ではなかった。剖検は行わなかった。死亡が目撃された。死亡に先立つ徴候及び症状は入院した。蘇生を試みた。院内死亡。被験者は末期状態又は末期前状態であった。死亡は突然ではなかった。被験者には、潜在的な死因を示す新たな臨床徴候又は症状が認められた。症状は多臓器不全であった。この死亡は心臓血管手術又は処置に起因するものではなかった。死亡は、非心血管手術又は処置に起因していた。死亡の主な原因は、多臓器不全の他の非心血管系診断であった。二次的な死因はなかった。病歴による死亡のリスクはなかった。死亡に寄与した可能性のある死亡前 4 週間以内に、新たな投薬又は長期投薬の用量の変更はなかった。

治験担当医から報告されたその他の情報：
2 月 21 日に感覚障害により入院し、おそらく腫瘍によると考えられ、脳「生検」が予定された。2 月 29 日に治験薬の投与を中断した。3 月 8 日生検結果が出るまで退院した。3 月 9 日に試験は中止された。3 月 21 日に生検の結果、腫瘍は除外され、診断は虚血性脳卒中であることが確認された。3 月 [redacted] 日に、近親者により患者が多臓器不全のため 3 月 [redacted] 日に死亡したという報告があったが、残念ながら、より多くの情報を得るためにいくつかの試みが試みられたが、更なる情報は入手できなかった。
翌々年* 9 月に試験終了時の盲検解除を行った。

治験依頼者の見解：
すべての事象の因果関係に関する治験担当医の評価に同意する。治験薬との因果関係を説明するための情報が不十分である。

治験実施計画書番号：116855
治験実施施設番号：[redacted]
被験者番号：[redacted]
無作為化番号：[redacted]
安全性データベース管理番号：[redacted]
投与群：Fluticasone / Vilanterol
重篤な有害事象：C 型肝炎

経過：
被験者は 5[redacted] 歳男性。盲検化試験（試験名：慢性閉塞性肺疾患患者を対象として、ドライパウダー吸入器を用いて毎朝 1 回投与する FF/UMEC/VI の固定用量 3 剤配合剤と FF/VI 及び

UMEC/VI の固定用量 2 剤配合剤との有効性、安全性及び忍容性を比較する、第 III 相、52 週、無作為化、二重盲検、3 群並行群間試験）に登録。

慢性閉塞性肺疾患に対し、治験薬（吸入剤）1 吸入を 1 日 1 回、[redacted]年 4 月 14 日から 同年* 4 月 29 日まで投与した。

既往歴には肝不全（アルコール中毒による）があった。

同年* 4 月 23 日に、治験薬の初回投与から 9 日後に、重度（グレード 3）の C 型肝炎を発現した。重篤性分類規準は、「死に至るもの」及び GSK 判断の「医学的に重要な状態」。フロセミド及びラクツロースで治療した。治験薬は、同 年＊4 月 29 日に中止された。C 型肝炎の転帰は 同年* 5 月[redacted]日に死亡した。患者は 同 年＊5 月[redacted]日に死亡した。報告された死因は C 型肝炎であった。剖検は行われなかった。

治験担当医は、C 型肝炎について、治験薬との因果関係を「合理的な可能性なし」と判断。

関連する検査結果：
アルブミン 3g/l、SGOT 132UL、SGPT 32UL、アルカリホスファターゼ 214μl、ビリルビン 14.6mg/dl、GGT 321U/l

同年* 7 月 29 日及び 同年* 8 月 5 日に死亡 EOSI によって受領した追加情報：
被験者は 同 年＊5 月[redacted]日に死亡した。死亡証明書に記載された直接の死因は心停止であった。直接の原因となった状態は n/a であった。死因は n/A であった。剖検は行わなかった。死亡が目撃された。死亡に先立つ徴候及び症状は、入手可能な情報ではなかった。蘇生は試みられなかった。蘇生処置（DNR）指示がなかった。院内死亡。被験者は末期状態又は末期前状態ではなかった。死亡は突然ではなかった。被験者には、死因の可能性を示唆する新たな臨床徴候又は症状が認められなかった。この死亡は心臓血管手術又は処置に起因するものではなかった。死亡は、非心血管手術又は処置に起因していた。主な死因は心不全であった。二次的な死因はなかった。病歴による死亡のリスクはなかった。死亡に寄与した可能性のある死亡前 4 週間以内に、新たな投薬又は長期投薬の用量の変更はなかった。

追加情報入手：剖検は行われなかった。
[redacted]は重複のため削除され、[redacted]は症例の記録となる。

治験担当医から報告されたその他の情報：
発熱、倦怠感、腹部膨満を伴わない腹痛で救急外来に来院し、検査室を実施したところ、心停止、心不全のため、同年* 5 月[redacted]日に C 型肝炎関連シンプトムが悪化し、死亡した急性浮腫性腹水症と診断し、入院となった。
剖検未実施
翌年* 9 月に試験終了時の盲検解除を行った。

*新薬承認情報提供時に置き換え

治験依頼者の見解：
治験担当医による因果関係の評価に同意する。生物学的妥当性の欠如により、C 型肝炎が FF/VI と関連があるとは考えにくい。

治験実施計画書番号：116855
治験実施施設番号：[redacted]
被験者番号：[redacted]
無作為化番号：[redacted]
安全性データベース管理番号：[redacted]
投与群：Fluticasone / Vilanterol
重篤な有害事象：心停止、上部消化管出血、気胸

経過：
被験者は 7[redacted] 歳男性。盲検化試験（試験名：慢性閉塞性肺疾患患者を対象として、ドライパウダー吸入器を用いて毎朝 1 回投与する FF/UMEC/VI の固定用量 3 剤配合剤と FF/VI 及び UMEC/VI の固定用量 2 剤配合剤との有効性、安全性及び忍容性を比較する、第 III 相、52 週、無作為化、二重盲検、3 群並行群間試験）に登録。

慢性閉塞性肺疾患に対し、治験薬（吸入剤）1 吸入を 1 日 1 回、[redacted] 年 10 月 27 日から 翌年* 7 月 25 日まで投与した。

既往歴として大腸過形成性ポリープ及び上部消化管出血があった。合併症として胃十二指腸潰瘍（治癒）があった。

翌年* 7 月 20 日に、治験薬の初回投与から 267 日後に、重度（グレード 3）の気胸を発現した。重篤性分類規準は、「治療のための入院又は入院期間の延長が必要であるもの」及び GSK 判断の「医学的に重要な状態」。追加事象は、重度（グレード 3）の上部消化管出血（翌年*7 月 26 日発現、重篤性分類規準：「死に至るもの」、「治療のための入院又は入院期間の延長が必要であるもの」及び GSK 判断の「医学的に重要な状態」）、重度（グレード 3）の心停止（翌年*8 月[redacted] 日発現、重篤性分類規準：「死に至るもの」、「治療のための入院又は入院期間の延長が必要であるもの」及び GSK 判断の「医学的に重要な状態」）。
被験者はフィトメナジオン（ビタミン K）で治療され、治験薬が 翌年*7 月 25 日に中止された。気胸の転帰は 翌年*7 月 24 日に回復した。追加事象の転帰は、心停止（翌年*8 月[redacted] 日に死亡）及び上部消化管出血（翌年*8 月[redacted] 日に死亡）であった。患者は 翌年*8 月[redacted] 日に死亡した。報告された死因は上部消化管出血及び心停止であった。剖検は行われなかった。

*新薬承認情報提供時に置き換え

治験担当医は、気胸、上部消化管出血、心停止について、治験薬との因果関係を「合理的な可能性なし」と判断。

翌年* 11 月 03 日、 翌年* 12 月 02 日に死亡 EOSI によって受領した追加情報：
患者は 翌年*8 月 [redacted] 日に死亡した。死亡証明書に記載された直接の死因は心肺停止であった。直接の原因となった病態は上部消化管出血であった。原死因は上部消化管出血で入院。剖検は行わなかった。死亡が目撃された。死亡に先立つ徴候及び症状は、病院のカルテには追加情報がなかった。蘇生を試みた。院内死亡。被験者は末期状態又は末期前状態であった。死亡は突然ではなかった。被験者には、潜在的な死因を示す新たな臨床徴候又は症状が認められた。症状は上部消化管出血で入院。この死亡は心臓血管手術又は処置に起因するものではなかった。死亡の原因は、心臓血管以外の手術又は処置によるものではなかった。死亡の主な原因は、心停止及び呼吸停止の他の心血管系診断であった。二次的な死因はなかった。病歴による死亡のリスクがあった。死亡に寄与した可能性のある死亡前 4 週間以内に、新たな投薬又は長期投薬の用量の変更はなかった。

治験担当医から報告されたその他の情報：
患者は 翌年* 7 月 20 日に肺生検を受け、合併症として気胸を呈した。入院し、胸膜ドレーンチューブを留置した。患者は翌年* 7 月 24 日に退院し、7 月 26 日に再び上部消化管出血により入院した。上部消化管内視鏡検査で十二指腸潰瘍の治癒を認めた。
同日再出血し、赤血球 2 単位で輸血。
7 月 28 日に 2 単位の赤血球を再輸血した。
7 月 30 日と 8 月 2 日は再び毎日 2 単位を輸血した。

治験依頼者の見解：
治験担当医による因果関係の評価に同意する。肺生検の合併症として気胸があった。十二指腸潰瘍の病歴があり、消化管出血を起こした可能性が最も高く、心停止に至った可能性が最も高かった。これら 3 件の事象はいずれも他の要因との関連性が疑われ、FF/VI と関連があるとは考えにくい。

治験実施計画書番号：116855
治験実施施設番号：[redacted]
被験者番号：[redacted]
無作為化番号：[redacted]
安全性データベース管理番号：[redacted]
投与群：Umeclidinium / Vilanterol
重篤な有害事象：心停止、肺塞栓症、慢性閉塞性肺疾患

経過：

*新薬承認情報提供時に置き換え

被験者は 7[redacted] 歳男性。盲検化試験（試験名：慢性閉塞性肺疾患患者を対象として、ドライパウダー吸入器を用いて毎朝 1 回投与する FF/UMEC/VI の固定用量 3 剤配合剤と FF/VI 及び UMEC/VI の固定用量 2 剤配合剤との有効性、安全性及び忍容性を比較する、第 III 相、52 週、無作為化、二重盲検、3 群並行群間試験）に登録。

慢性閉塞性肺疾患に対し、治験薬（吸入剤）1 吸入（1 日 1 回）を [redacted] 年 1 月 29 日から同年* 4 月 10 日まで投与した。

同年* 4 月 10 日、治験薬の初回投与から 71 日後、直近投与から 1 日未満で、患者は重度（グレード 3）の肺塞栓症を発現した。重篤性分類規準は、「死に至るもの」、「治療のための入院又は入院期間の延長が必要であるもの」、GSK 判断の「医学的に重要な状態」及び「生命を脅かすもの」。追加事象は、重度（グレード 3）の慢性閉塞性気道疾患増悪（同年* 4 月 10 日発現、重篤性分類規準：「死に至るもの」、「治療のための入院又は入院期間の延長が必要であるもの」及び「生命を脅かすもの」）、重度（グレード 3）の心停止（同年* 4 月 14 日発現、重篤性分類規準：「死に至るもの」、「治療のための入院又は入院期間の延長が必要であるもの」、GSK 判断の「医学的に重要な状態」及び「生命を脅かすもの」）。
被験者は sodium polystyrene sulfonate (Sodium Polystyrene Sulfonate Powder)、 domperidone (Domperidone Tablet、 ciprofloxacin (Ciprofloxacin Injection)、 dopamine hydrochloride (Dopamine Hcl Injection)、 esomeprazole (Esomeprazole Tablet)、 atracurium besilate、 lactulose (Lactulose Syrup)、 acetylsalicylic acid (Aspirin Tablet、 oseltamivir (Oseltamivir Capsule)、 dopamine hydrochloride (Dopamine Hcl Injection)、 dopamine hydrochloride (Dopamine Hcl Injection)、 ipratropium bromide (Ipratropium Br)、 bisacodyl (Bisacodyl Suppository)、 haloperidol (Haloperidol Tablet)、 dopamine hydrochloride (Dopamine Hcl Injection)、 bisoprolol fumarate (Bisoprolol Fumarate Tablet)、 rivaroxaban (Rivaroxaban Tablet)、 calcium gluconate、 epinephrine (Adrenaline)、 dopamine hydrochloride (Dopamine Hcl Injection)、 epinephrine (Adrenaline)、 vasopressin (Vasopressin Injection)、 insulin nos (Actrapid Injection)、 norepinephrine (Norepinephrine Injection)、 dopamine hydrochloride (Dopamine Hcl Injection)、 ciprofloxacin (Ciprofloxacin Injection)、 atracurium besilate (Atracurium Besilate Injection)、 ciprofloxacin (Ciprofloxacin Injection)、 dexmedetomidine hydrochloride、 electrolytes nos、 malic acid (Sterofundin Iso Infusion)、 midazolam (Midazolam Injection)、 glucose (Dextrose)、 fentanyl、 pantoprazole (Pantoprazole Injection)、 ciprofloxacin (Ciprofloxacin Injection)、 magnesium sulfate、 furosemide (Furosemide Injection)、 ciprofloxacin (Ciprofloxacin Tablet)、 ciprofloxacin (Ciprofloxacin Injection)、 hydrocortisone (Hydrocortisone Injection)、 enoxaparin sodium (Enoxaparin Sodium Injection)、 oxygen (Oxygen Therapy) and ciprofloxacin (Ciprofloxacin Injection)による治療を受けた。
治験薬は、同 年＊4 月 10 日に中止された。肺塞栓症の転帰は致死的であった。追加事象の転帰は、心停止（致死的）及び慢性閉塞性気道疾患増悪（致死的）であった。患者は 同

年* 4 月 [redacted] 日に死亡した。報告された死因は心停止、慢性閉塞性気道疾患増悪、肺塞栓症であった。剖検は行われなかった。

治験担当医は、肺塞栓症、慢性閉塞性気道疾患増悪、心停止について、治験薬との因果関係を「合理的な可能性あり」と判断。肺塞栓症の他の考えられる原因は、試験参加に関連した活動及び病歴であった。慢性閉塞性気道疾患増悪の他の考えられる原因は、試験参加に関連した活動があった。心停止の他の考えられる原因は、試験参加に関連した活動があった。

関連する検査結果：
同年* 4 月 10 日の CT スキャン肺アニオグラフィー-右中葉の内側区域の部分的陰影欠損は、肺塞栓症又は血流アーチファクトによる可能性がある。甲状腺刺激ホルモン 1.05mIU/L 血清チロキシン（T4）遊離血清 12.43pmol/L パレキセルの報告では、右上葉及び片側葉に網状結節性浸潤が認められることが示されている。

治験担当医から報告されたその他の情報：
被験者は 同年* 3 月 20 日から肺炎を発現した。同年* 3 月 27 日に行われた胸部 X 線検査で検出された。抗生物質が処方されていた。被験者は 同年* 4 月 2 日のフォローアップで、彼の状態は改善されていなかった。抗生物質の新しい経路が規定されていた。同年* 4 月 8 日の連絡先電話では、被験者は痰の性質に関して感染状態が改善しているようだと指摘された。しかし、彼は息切れがなく、酸素供給を維持するためにより高い酸素流量を必要とする。感染後、彼は自宅で移動が少なく、PE の危険因子である。胸部 CT スキャンは 同年* 4 月 10 日に行われ、被検者には肺塞栓術があることが確認された。さらに被験者は 同年* 4 月 10 日と 14 日に COPD 悪化を発現した。これらは生命を脅かすエピソードであり、同年* 4 月 14 日に心停止を起こした。被験者は心停止による脳損傷を患っているかもしれない。彼は COPD 薬、IV 及び経口ステロイド及び抗生物質での治療のために ICU に入院した。ICU で機械的に換気されている間、被験者は 同年* 4 月 [redacted] 日に心房細動のエピソードを発現し、心停止の別のエピソードを生じた。被験者は最大の昇圧薬の支持を必要とする心停止後にさらに悪化し、その後 同年* 4 月 [redacted] 日に死亡した。

治験依頼者の見解：
治験担当医による因果関係の評価に同意しない。自宅での移動が少ない高齢患者（7[redacted] 歳）において、治験薬投与開始から 71 日後に。致死的な肺塞栓症、慢性閉塞性肺疾患増悪及び心停止が発現したため、UMEC/VI に起因するとは考えにくい。ICU で換気されている間、患者は心房細動のエピソードを来たし、再び心停止を起こした。

治験実施計画書番号：116855
治験実施施設番号：[redacted]
被験者番号：[redacted]
無作為化番号：[redacted]

*新薬承認情報提供時に置き換え

安全性データベース管理番号：[redacted]
投与群：Fluticasone / Vilanterol
重篤な有害事象：慢性閉塞性肺疾患

経過：
被験者は 7[redacted] 歳男性。盲検化試験（試験名：慢性閉塞性肺疾患患者を対象として、ドライパウダー吸入器を用いて毎朝 1 回投与する FF/UMEC/VI の固定用量 3 剤配合剤と FF/VI 及び UMEC/VI の固定用量 2 剤配合剤との有効性、安全性及び忍容性を比較する、第 III 相、52 週、無作為化、二重盲検、3 群並行群間試験）に登録。

慢性閉塞性肺疾患に対し、治験薬（吸入剤）1 吸入を 1 日 1 回、[redacted] 年 5 月 13 日から同年* 12 月 5 日まで投与した。

併用薬はヒドロコルチゾン、シプロフロキサシン、ピペラシリン+タゾバクタム、アンピシリン+スルバクタム、ジゴキシン（ラニコール）、ラニチジン、オメプラゾールであった。

翌年* 1 月 8 日に、治験薬の初回投与から 240 日後、及び治験薬の最近の投与から 34 日後に、重度（グレード 3）の慢性閉塞性気道疾患増悪を発現した。重篤性分類規準は、「死に至るもの」及び「治療のための入院又は入院期間の延長が必要であるもの」。慢性閉塞性気道疾患増悪の転帰は 翌年* 1 月 [redacted] 日に死亡した。患者は翌年* 1 月 [redacted] 日に死亡した。報告された死因は慢性閉塞性気道疾患増悪であった。剖検は行われなかった。

治験担当医は、慢性閉塞性気道疾患増悪について、治験薬との因果関係を「合理的な可能性なし」と判断。

診断検査結果（特に明記のない限り、正常値は未記載）：
翌年* 1 月 14 日、血糖値 124.00mg/dL（正常低値：70 例、正常高値：110 例）、血中尿素値62.00mg/dL（正常低値：10 例、正常高値：50 例）、ヘマトクリット値 36%、血小板数 172.000/mm3（正常低値：150000 例、正常高値：400000 例）、白血球数 8.500/mm3 であった。

治験担当医から報告されたその他の情報：
今朝、患者の息子から電話が寄せられ、患者は 翌年* 1 月 [redacted] 日に亡くなったと話した。彼は状況についてさらに詳しく述べることはできなかったが、患者は数日前から入院した。私たちは病院からもっと多くの情報を得るよう努めています。同年* 12 月 6 日以降、治験薬は服用しなかった。翌年* 2 月 4 日、既往歴のコピーを入手することができた。患者は翌年* 1 月 08 日に ICU に入院した。診断：重度の慢性閉塞性肺疾患増悪。翌年* 1 月 10 日に一般病棟に移送され、翌年* 1 月 [redacted] 日に死亡した。死者の環境について詳細は不明。この日は簡単に次のように伝えられた。患者は死亡した。これがすべての情報。死亡診断書を入手できず、剖検も行わなかった。

*新薬承認情報提供時に置き換え

翌年* 2月 [redacted] 日に死亡 EOSI によって受領した追加情報：：
翌年* 1月 [redacted] 日に死亡した。死亡証明書に記載された直接の死因は入手できなかった。直接の原因となった病態は入手できなかった。死亡の根底にある原因は入手できなかった。剖検は行わなかった。死亡が目撃された。死亡に先立つ徴候及び症状は、呼吸困難-貧血-気管支炎であった。蘇生は試みられなかった。蘇生処置（DNR）指示がなかった。院内死亡。被験者は末期状態又は前末期状態ではなかった。死亡は突然ではなかった。被験者には、死因の可能性を示唆する新たな臨床徴候又は症状が認められなかった。この死亡は心臓血管手術又は処置に起因するものではなかった。死亡の原因は、心臓血管以外の手術又は処置によるものではなかった。死亡の主な原因は、他の非心血管系疾患である慢性閉塞性肺疾患増悪の診断であった。二次的な死因はなかった。病歴による死亡のリスクがあった。死亡に寄与した可能性のある死亡前 4 週間以内に、新たな投薬又は長期投薬の用量の変更はなかった。
翌々年* 9月に試験終了時の盲検解除を行った。

治験依頼者の見解：
治験担当医による因果関係の評価に同意する。慢性閉塞性肺疾患は、慢性閉塞性肺疾患の増悪は対象疾患/集団で一般的であり、他の要因との関連性が疑われるため、FF/VI と関連があるとは考えにくい。

治験実施計画書番号：116855
治験実施施設番号：[redacted]
被験者番号：[redacted]
無作為化番号：[redacted]
安全性データベース管理番号：[redacted]
投与群：Fluticasone / Vilanterol
重篤な有害事象：低酸素症

経過：
被験者は 5[redacted] 歳男性。盲検化試験（試験名：慢性閉塞性肺疾患患者を対象として、ドライパウダー吸入器を用いて毎朝 1 回投与する FF/UMEC/VI の固定用量 3 剤配合剤と FF/VI 及び UMEC/VI の固定用量 2 剤配合剤との有効性、安全性及び忍容性を比較する、第 III 相、52 週、無作為化、二重盲検、3 群並行群間試験）に登録。

慢性閉塞性肺疾患に対し、治験薬（吸入剤）1 吸入を 1 日 1 回、[redacted] 年 4 月 30 日から 同年* 9 月 6 日まで投与した。

同年* 9 月 5 日に、治験薬の初回投与から 128 日後に、重度（グレード 3）の低酸素症を発現した。重篤性分類規準は、「死に至るもの」及び GSK 判断の「医学的に重要な状態」。治験薬は、同年* 9 月 6 日に中止された。低酸素症の転帰は致死的であった。患者は同年* 9 月 [redacted] 日に死亡した。報告された死因は低酸素症であった。剖検は行われなかった。

*新薬承認情報提供時に置き換え

治験担当医は、低酸素症について、治験薬との因果関係を「合理的な可能性なし」と判断。

同年* 11 月 14 日に死亡 EOSI によって受領した追加情報：
直接の原因となった状態は呼吸不全であった。死亡の根底にある原因は慢性閉塞性肺疾患であった。剖検は行わなかった。死亡は目撃されなかった。被験者は最後に 同年* 9 月 6 日に生存していることが判明した。蘇生は試みられなかった。蘇生処置（DNR）指示がなかった。自宅で死亡した。被験者は末期状態又は前末期状態ではなかった。死亡は突然ではなかった。被験者には、死因の可能性を示唆する新たな臨床徴候又は症状が認められなかった。この死亡は心臓血管手術又は処置に起因するものではなかった。死亡の原因は、心臓血管以外の手術又は処置によるものではなかった。死亡の主な原因は、慢性閉塞性肺疾患合併症の他の非心血管系診断であった。二次的な死因はなかった。病歴による死亡のリスクはなかった。死亡に寄与した可能性のある死亡前 4 週間以内に、新たな投薬又は長期投薬の用量の変更はなかった。

治験担当医から報告されたその他の情報：
同年* 9 月 11 日に日誌の記入漏れの警告を受け、17:59 に患者に電話した。電話は、同年* 9 月 [redacted] 日に死亡したとの家族から回答があった。ラインが不良でコミュニケーションが困難であった。詳しい情報を得るために被験者が自宅に戻った。同年* 9 月 13 日に被験者に家に帰り、その出来事について息子に話した。同氏は、同年* 9 月 5 日月曜日の朝、酸素装置が作動していないことを伝えるため、自宅の酸素供給業者に電話をかけたと述べた。月曜日の午後に装置を交換した。被験者は新しい機械が正常に作動していなかったことに従った。同年* 9 月 [redacted] 日（木）午前、父親は重度の呼吸困難があると指摘した。彼は救急車を呼んだが、父親は救急車が到着する前に 8 時 30 分に腕で死亡した。被験者は救急隊員により死亡宣告された。最終連絡先は 同年* 8 月 16 日の 4 回目の訪問であった。私は 同年* 10 月 6 日に患者の家に行き、患者の息子が応じた。彼は母親が移動し、家を貸していると私に告げた。彼は外に出た。私は死亡診断書を入手できず、息子による剖検は行われなかった。
翌年* 9 月に試験終了時の盲検解除を行った。

治験依頼者の見解：
治験担当医による因果関係の評価に同意する。慢性閉塞性肺疾患の病歴のある患者において、治験薬投与 128 日後に呼吸不全による致死的な低酸素症 I が発現したため、FF/VI に起因するとは考えにくい。息子は父親に酸素装置に問題があると述べた。

治験実施計画書番号：116855
治験実施施設番号：[redacted]
被験者番号：[redacted]
無作為化番号：[redacted]

*新薬承認情報提供時に置き換え

安全性データベース管理番号：[redacted]
投与群：Fluticasone / Vilanterol
重篤な有害事象：呼吸不全、慢性閉塞性肺疾患

経過：
被験者は7[redacted]歳男性。盲検化試験（試験名：慢性閉塞性肺疾患患者を対象として、ドライパウダー吸入器を用いて毎朝1回投与するFF/UMEC/VIの固定用量3剤配合剤とFF/VI及びUMEC/VIの固定用量2剤配合剤との有効性、安全性及び忍容性を比較する、第III相、52週、無作為化、二重盲検、3群並行群間試験）に登録。

慢性閉塞性肺疾患に対し、治験薬（吸入剤）1吸入を1日1回、[redacted]年5月7日から翌年* 2月25日まで投与した。

既往歴には慢性閉塞性肺疾患があった。

翌年* 2月25日に、治験薬の初回投与から294日後、及び治験薬を最新の投与から0分後に、重度（グレード3）の呼吸不全を発現した。重篤性分類規準は、「死に至るもの」、「治療のための入院又は入院期間の延長が必要であるもの」及びGSK判断の「医学的に重要な状態」。追加事象は、重度（グレード3）の慢性閉塞性気道疾患増悪（翌年* 2月25日発現、重篤性分類規準：「死に至るもの」及び「治療のための入院又は入院期間の延長が必要であるもの」）。
被験者は、ピペラシリンナトリウム、タゾバクタムナトリウム（タゾシン）、赤血球、濃縮（赤血球濃縮物）、臭化水素酸フェノテロール、臭化イプラトロピウム（アトロベントベータ）、ヒドロコルチゾン、コハク酸ヒドロコルチゾンナトリウム（ソルコルテフ）、エノキサパリン（クレキサン）、栄養補給剤鼻剤（支持体）、エピネフリン（アドレナリン）、ミダゾラムマレイン酸（ドルミカム）、モルヒネ、三硝酸グリセリン（ニトロシン）、スクシニルコリン、ケタミン、アモキシシリン、クラグメンチン（硫酸マグネシウム）、及びヒドロマグネシウムで治療された。治験薬 を 翌年* 2月25日に中止した。呼吸不全の転帰は翌年*3月[redacted]日に死亡した。追加事象の転帰は、慢性閉塞性気道疾患増悪（翌年* 3月[redacted]日に死亡）であった。翌年* 3月[redacted]日に死亡した。報告された死因は、呼吸不全及び慢性閉塞性肺疾患増悪であった。剖検は行われなかった。

治験担当医は、呼吸不全及び慢性閉塞性気道疾患増悪について、治験薬との因果関係を「合理的な可能性なし」と判断。

関連する検査結果：
翌年* 2月27日付の注釈による胸部X線写真の報告は以下の通りである。破壊的な肺浸潤を示す。翌年* 2月27日の胸部の聴診で、両側性の捻髪音と喘鳴が報告された。呼吸窮迫、軟心音がある患者。胸部 翌年* 2月28日に、CVPライン挿入後のX線は、左気胸及び肋間ドレーン（ICD）が挿入されたことを示した。翌年* 2月28日に、ICD挿入後の胸部X

*新薬承認情報提供時に置き換え

線は、右側に挿入された右側気胸と ICD を明らかにした。放射線科 翌年* 2 月 26 日に採取された胸部 X 線の報告は次のとおりである。Rt 肺野のわずかな容積の喪失、Rt 肺の中央部における実質明瞭性のびまん性エアレーションの喪失。Lt 肺の間質性変化はほとんどなく、慢性的にみえる。Lt 基底胸膜は厚く見える。
心陰影は拡張しない。翌年* 3 月 1 日及び 2 日の CXR の報告では、両側 IC ドレーン、Rt 皮下気腫が報告されている。中期に発現した不透明度は、液体貯留、胸水貯留?ですか?肺損傷による採血?翌年* 3 月 6 日に気管吸引液を採取し、Klebsiella oxytoca を培養した。翌年* 3 月 17 日に気管吸引物を採取し、Pseudomonas aeruginosa 培養した。翌年* 3 月 17 日の報告：CT スキャン：Rt IC ドレナージのキンキンク、重度の小葉中心性気腫性変化、Rt 下部帯奇異型嚢胞が基底側に形成され、Rt 気胸を来した。肝静脈うっ血+拡張から明らかな不全の特徴。肺高血圧症及び門脈圧亢進症。RT 肺底部の液体は?凝固血又は複合インフルエンザ

診断検査結果（特に明記のない限り、正常値は未記載）：
翌年* 2 月 25 日に、血圧の拡張期結果が 115mmHg（正常低：60.00、正常高：90.00）、血圧の収縮期結果が 202mmHg（正常低：90.00、正常高：140.00）、体温の結果が 36.9℃（正常低：35.00、正常高：38.00）、心拍数が 148（正常低：60.00、正常高：100.00）、酸素飽和度が 49%（正常低：80.00、正常高：100.00）であった。翌年* 3 月 1 日の血中クレアチニン測定値は 177.00mmol/L（低値：60.00、高値：100.00）、血中カリウム値 5.4mmol/L（低値：3.30、高値：5.30）、血中ナトリウム値 144mmol/L（低値：135.00、高値：147.00）、血中尿素値 20.00mmol/L（低値：2.60、高値：7.00）、C 反応性蛋白値 88mg/L（低値：0.00、高値：10.00）、ヘマトクリット値 0.34l/L（低値：0.37、高値：0.49、高値：10.10）、ヘモグロビン値 10.10（高値：10.10.10）であった。翌年* 4 月 25 日に、呼吸数の結果は 39 回であった（正常低：12.00、正常高：20.00）。

翌年* 4 月 28 日に死亡 EOSI によって受領した追加情報：
翌年* 3 月 [redacted] 日に死亡した。死亡証明書に記載された直接の死因は自然原因であった。直接の原因となった状態は呼吸不全であった。死因は慢性閉塞性肺疾患であった。剖検は行わなかった。死亡は目撃されなかった。この被験者は 翌年* 3 月 [redacted] 日に最後に生存していることが判明した。蘇生は試みられなかった。蘇生処置（DNR）指示がなかった。人工呼吸器装着中の入院中に死亡した。被験者は末期状態又は末期前状態であった。死亡は突然ではなかった。被験者には、死因の可能性を示唆する新たな臨床徴候又は症状が認められなかった。この死亡は心臓血管手術又は処置に起因するものではなかった。死亡の原因は、心臓血管以外の手術又は処置によるものではなかった。死亡の主な原因は、呼吸不全の他の非心血管系診断であった。二次的な死因はなかった。病歴による死亡のリスクがあった。死亡に寄与した可能性のある死亡前 4 週間以内に、新たな投薬又は長期投薬の用量の変更はなかった。

翌年* 5 月 3 日にクエリーに対する回答として受領した追加情報：
自然死のため剖検は行われていない

治験担当医から報告されたその他の情報：
翌年* 2 月 26 日、15 時 5 分、患者の息子から父親と死傷者であるとのメッセージを受けた。私は 15 時 17 分、父親は 翌年* 2 月 25 日（木）に食欲不振があると言いました。翌年* 2 月 25 日土曜日の夜、呼吸困難があった。彼は 翌年* 2 月 25 日の夜に父親を被災者に引き受け、依然として死傷者であった。医師は蘇生現場で彼と忙しい。翌朝を呼んで、患者の義理の娘に話をしました。16 時に家族が退院したと話し、医師は ICU ベッドを待っていた。新たな情報はない。PI は 翌年* 2 月 27 日の夕方に来院した。人工呼吸器装着中の蘇生室。患者は 翌年* 3 月 1 日に ICU に行った。翌年* 3 月 6 日に息子との電話連絡彼は、父親が依然として人工呼吸器と監視装置を使用していると報告した。ときには眼を開けるが、主に鎮静している。電話 翌年* 3 月 15 日の息子との通信によると、患者は依然として同じである。翌日気管切開を予定した。治験担当医 翌年* 3 月 19 日に訪問し、ICU の看護師に報告し、人工呼吸器から離脱することに苦労していると報告した。翌年* 3 月 16 日酸素飽和度が不十分なため、気管切開は行わなかった。喀痰からクレブシエラ菌が培養されたため、タゾシン 4.5mg の抗生剤投与を受けていた。これは院内感染と考えられている。翌年* 3 月 [redacted] 日、10 時 6 分に息子が呼び出し、病院は父親がうまくいっていないため、彼を呼び出したと語った。彼は苦しみつつあり、人工呼吸器を装着中である。患者は 10：35 に死亡した。死亡証明書は以下のとおりである：自然経過。

治験依頼者の見解：
治験担当医による因果関係の評価に同意する。致死的な呼吸不全及び慢性閉塞性肺疾患増悪は、治験薬投与開始から 294 日後に発現し、患者は慢性閉塞性肺疾患を有していたため、FF/VI に起因するとは考えにくい。

治験実施計画書番号：116855
治験実施施設番号：[redacted]
被験者番号：[redacted]
無作為化番号：[redacted]
安全性データベース管理番号：[redacted]
投与群：Fluticasone / Vilanterol
重篤な有害事象：肺炎

経過：
被験者は 5[redacted] 歳男性。盲検化試験（試験名：慢性閉塞性肺疾患患者を対象として、ドライパウダー吸入器を用いて毎朝 1 回投与する FF/UMEC/VI の固定用量 3 剤配合剤と FF/VI 及び UMEC/VI の固定用量 2 剤配合剤との有効性、安全性及び忍容性を比較する、第 III 相、52 週、無作為化、二重盲検、3 群並行群間試験）に登録。

慢性閉塞性肺疾患に対し、治験薬（吸入剤）1 吸入を 1 日 1 回、[redacted]年 4 月 26 日から翌年* 1 月 5 日まで投与した。

併用薬は、ビタミン B 物質他（ビタミン B 複合体）、スルファメトキサゾール、トリメトプリム（バクタム）、パラセタモール、アモキシシリン、クラブラン酸（オーグメンチン）、セフトリアキソンナトリウム（ロセフィン）、トラネキサム酸（シクロカプロン）、ヒドロコルチゾンコハク酸ナトリウム（ソルコーテフ）、メトロニダゾール（フラギル）であった。

翌年* 1 月 5 日に、治験薬の初回投与から 254 日後、重度（グレード 3）の肺炎を発現した。重篤性分類規準は、「死に至るもの」、「治療のための入院又は入院期間の延長が必要であるもの」及び GSK 判断の「医学的に重要な状態」。
治験薬は、翌年* 1 月 5 日に中止された。肺炎の転帰は致死的であった。翌年* 1 月[redacted]日に死亡した。報告された死因は肺炎であった。剖検は行われなかった。

治験担当医は、肺炎について、治験薬との因果関係を「合理的な可能性なし」と判断。

関連する検査結果：
結核菌に対する PCR 法が要求され、結果は陰性であった。1 月 6 日採取、翌年* 1 月 9 日に結果を受領。
翌年* 1 月 5 日に喀痰 TB ミックを実施したところ、陰性であった。翌年* 1 月 9 日に結果を受領。重症肺炎と診断された。

翌年* 1 月 23 日に肺炎 EOSI によって追加情報を入手：
肺炎の症状は、咳嗽レベルの増加、喀痰膿性の増加、呼吸困難の悪化などであった。胸部聴診では、断続性ラ音/ラ音及び/又は気管支又は気管支肺胞呼吸音の証拠が示された。体温は 36.1C であった。呼吸数は 36 呼吸/分であった。心拍数は 58 拍/分であった。血圧 67/54mmHg。胸水はなかった。低酸素血症あり。事象発現時に白血球数が測定されなかった。被験者が混乱したというエビデンスはなかった。肺炎が発現した時、被験者は医療現場（入院）にはいなかった。培養・スワブは採取しなかった。

翌年* 1 月 23 日、翌年* 1 月 30 日に死亡 EOSI によって受領した追加情報：
翌年* 1 月[redacted]日に死亡した。死亡証明書に記載された直接の死因は自然原因であった。直接の原因となった病態は慢性閉塞性肺疾患であった。死亡の根底にある原因は慢性閉塞性肺疾患であった。剖検は行わなかった。死亡が目撃された。死亡に先立つ徴候及び症状は脱力及び酸素投与であった。蘇生は試みられなかった。蘇生処置（DNR）指示がなかった。院内死亡。被験者は末期状態又は末期前状態ではなかった。死亡は突然ではなかった。被験者には、死因の可能性を示唆する新たな臨床徴候又は症状が認められなかった。この死亡は心臓血管手術又は処置に起因するものではなかった。死亡の原因は、心臓血管以外の手術又は処置によるものではなかった。死亡の主な原因は、他の重症肺炎の非心血管系診断であった。

二次的な死因はなかった。病歴による死亡のリスクはなかった。死亡に寄与した可能性のある死亡前 4 週間以内に、新たな投薬又は長期投薬の用量の変更はなかった。

治験依頼者の見解：
治験担当医による因果関係の評価に同意する。FF/VI は治験薬投与開始から 254 日後に生じ、患者が慢性閉塞性肺疾患を有していたため、致死的な肺炎が FF/VI に起因するとは考えにくい。

治験実施計画書番号：116855
治験実施施設番号：[redacted]
被験者番号：[redacted]
無作為化番号：[redacted]
安全性データベース管理番号：[redacted]
投与群：Fluticasone / Vilanterol
重篤な有害事象：死亡

経過：
被験者は 7[redacted] 歳男性。盲検化試験（試験名：慢性閉塞性肺疾患患者を対象として、ドライパウダー吸入器を用いて毎朝 1 回投与する FF/UMEC/VI の固定用量 3 剤配合剤と FF/VI 及び UMEC/VI の固定用量 2 剤配合剤との有効性、安全性及び忍容性を比較する、第 III 相、52 週、無作為化、二重盲検、3 群並行群間試験）に登録。

慢性閉塞性肺疾患に対し、治験薬 1 吸入（1 日 1 回）を [redacted] 年 6 月 23 日から同年* 7 月 7 日まで投与した。

同年* 7 月 [redacted] 日、治験薬の初回投与から [redacted] 日後、直近投与から [redacted] 日後に、被験者は自然原因による重度（グレード 3）の死亡を発現した。重篤性分類規準は、「死に至るもの」及び GSK 判断の「医学的に重要な状態」。
治験薬は 同年* 7 月 7 日に中止された。自然原因による死亡の転帰は 同年* 7 月 [redacted] 日に死亡した。患者は 同年* 7 月 [redacted] 日に死亡した。報告された死因は自然死であった。剖検は行われなかった。

治験担当医は、自然原因による死亡について、治験薬との因果関係を「合理的な可能性なし」と判断。

同年* 8 月 12 日及び 同年* 11 月 21 日に死亡 EOSI によって受領した追加情報：
患者は 同年* 7 月 [redacted] 日に死亡した。死亡証明書に記載された直接の死因は自然原因であった。直接の原因となった病態は不明であった。死因の根底にある原因は不明であった。剖検は行わなかった。死亡は目撃されなかった。被験者は最後に同 年 * 7 月 07 日に生存してい

ることが判明した。蘇生は試みられなかった。蘇生処置（DNR）指示がなかった。死亡は自宅で発生した。被験者は末期状態又は前末期状態ではなかった。死亡は突然であり、睡眠中に発生した。被験者には、死因の可能性を示唆する新たな臨床徴候又は症状が認められなかった。この死亡は心臓血管手術又は処置に起因するものではなかった。死亡の原因は、心臓血管以外の手術又は処置によるものではなかった。病歴による死亡のリスクはなかった。死亡に寄与した可能性のある死亡前 4 週間以内に、新たな投薬又は長期投薬の用量の変更はなかった。

治験担当医から報告されたその他の情報：
参加者は自宅で睡眠中に死亡した。御家族就寝前の状態は良好であるという。被験者から異常な徴候及び症状が認められなかったり、報告されたりしなかった。一人で過ごすため、夕方から何が起こったかはだれにもわかりません。翌朝、同年* 7 月 [redacted] 日に死亡したことが判明した。彼は家から死体にまっすぐに連れていった。家族は自然死したと告げられた。相対死亡証明書は死因として「自然原因」と記載されていると記載されている。

治験依頼者の見解：
治験担当医による因果関係の評価に同意する。高血圧、糖尿病、BMI18 の既往を有する高齢患者（7[redacted] 歳）において、治験薬投与開始から [redacted] 日後に死亡したため、FF/VI に起因するとは考えにくい。

治験実施計画書番号：116855
治験実施施設番号：[redacted]
被験者番号：[redacted]
無作為化番号：[redacted]
安全性データベース管理番号：[redacted]
投与群：Umeclidinium / Vilanterol
重篤な有害事象：心筋梗塞

経過：
被験者は 7[redacted] 歳男性。盲検化試験（試験名：慢性閉塞性肺疾患患者を対象として、ドライパウダー吸入器を用いて毎朝 1 回投与する FF/UMEC/VI の固定用量 3 剤配合剤と FF/VI 及び UMEC/VI の固定用量 2 剤配合剤との有効性、安全性及び忍容性を比較する、第 III 相、52 週、無作為化、二重盲検、3 群並行群間試験）に登録。

慢性閉塞性肺疾患に対し、治験薬（吸入剤）1 吸入を 1 日 1 回、[redacted] 年 6 月 5 日から 同年* 8 月 21 日まで投与した。

合併症には虚血性心疾患と高血圧があった。
併用薬には三硝酸グリセリン（トリジル）があった。

*新薬承認情報提供時に置き換え

治験薬の初回投与から 75 日後の 同年* 8 月 19 日に、重度（グレード 3）の心筋梗塞を発現した。重篤性分類規準は、「死に至るもの」、「治療のための入院又は入院期間の延長が必要であるもの」及び GSK 判断の「医学的に重要な状態」。
被験者はアミオダロン及びアセチルサリチル酸（Disprin Cv）で治療された。治験薬は、同年* 8 月 21 日に中止された。心筋梗塞の転帰は致死的であった。患者は同年* 9 月 [redacted] 日に死亡した。報告された死因は心筋梗塞であった。剖検は行われなかった。

治験担当医は、心筋梗塞について、治験薬との因果関係を「合理的な可能性なし」と判断。

関連する検査結果：
同年* 8 月 21 日に血管造影を実施し、左主幹部病変を示した。心電図検査を実施した。心電図は過去の心電図からの変化は示さなかった。

診断検査結果（特に明記のない限り、正常値は未記載）：
同年* 8 月 19 日の血中クレアチンホスホキナーゼ値は 34IU/L（正常低値：0.00、正常高値：172.00）、C 反応性蛋白値は 146.2mg/L（正常低値：0.00、正常高値：5.00）、トロポニン I 値は 30ng/L 未満（正常低値：0.00、正常高値：70.00）であった。

同年* 9 月 3 日、 同年* 9 月 4 日、同年* 10 月 26 日、翌年* 10 月 06 日に心筋梗塞／不安定狭心症 CV EOSI によって受領した追加情報：
狭心症の症状は以下のとおりである。重度又は加速性の狭心症、安静時の狭心症、非定型症状の新規発現。内科的又は外科的処置後に発現した事象。同年* 8 月 19 日に救急室/胸痛センターを受診した。被験者は 同年* 8 月 19 日に病院に入院した。事象発現時には、抗狭心症、抗血栓薬、抗不整脈薬又は他の関連薬剤を投与していなかった。症状は心筋梗塞と一致しなかった。心電図（ECG）を 同年* 8 月 19 日に実施した。比較のための心電図の既往はなかった。同年* 8 月 19 日のピーククレアチンキナーゼは 34IU/L（基準範囲：0～172）であった。同年* 8 月 19 日のピーククレアチンキナーゼ MB は 0.5NG/ML（基準範囲：6～3.5）、同年* 8 月 19 日のトロポニン I のピークは 30NG/L 未満（基準範囲：0～70）であった。画像検査が実施されなかった。冠動脈造影は、同年* 8 月 21 日で実施され、異常であった。主要な心外膜に有意な病変のエビデンスがあった。2 本の血管が侵された。ステントのエビデンスはなく、ステント血栓症のエビデンスもなかった。駆出率は評価されなかった。血管形成術は行わなかった。同年* 8 月 22 日に冠動脈バイパス移植を行った。最終診断は不安定狭心症であった。

同年* 9 月 3 日及び 同年* 9 月 4 日に血行再建 CV EOSI によって受領した追加情報：
冠血行再建術を施行した。
緊急冠動脈バイパス移植を 2 つの移植片と共に 同年* 8 月 22 日に実施した。末梢血行再建は行わなかった。

同年* 11 月 20 日及び 同年* 11 月 30 日に死亡 EOSI によって受領した追加情報：：
被験者は 同年* 9 月 [redacted] 日に死亡した。死亡証明書に記載された直接の死因は心筋梗塞であった。直接の原因となった病態は左主幹部病変であった。基礎死因は虚血性心疾患であった。剖検は行わなかった。死亡が目撃された。死亡に先立つ徴候及び症状は、バイパス手術による合併症後に ICU に再入院した患者であった。患者は心肺停止となり、死亡した。
蘇生を試みた。院内死亡。被験者は末期状態又は末期前状態であった。死亡は突然ではなかった。被験者には、死因の可能性を示唆する新たな臨床徴候又は症状が認められなかった。死亡は心臓血管手術又は手技に起因していた。死亡の原因は、心臓血管以外の手術又は処置によるものではなかった。主な死因は心筋梗塞であった。二次的な死因はなかった。病歴による死亡のリスクがあった。死亡に寄与した可能性のある死亡前 4 週間以内に、新たな投薬又は長期投薬の用量の変更はなかった。

治験担当医から報告されたその他の情報：
血管造影実施後、心臓専門医は 同年* 8 月 22 日に緊急バイパス手術を予定した。試験薬中止期間が長い可能性があり、日誌検査又はスパイロメトリー検査を実施できないため、試験を中止する決定が下された。治験薬の最終投与は 同年* 8 月 21 日であった。患者は胸痛と胸部圧迫感で ER 室に来院した。患者は心臓専門医に紹介され、血管造影のために送られた。患者は退院後数日で再入院した。同年* 9 月 [redacted] 日に冠動脈バイパス術の合併症で ICU に入院し、同日中に心肺停止状態となり死亡した。剖検は行わなかった。証明書による死亡原因は不明である。最新情報：死因は心筋梗塞であることが確認される。
翌々年* 9 月に試験終了時の盲検解除を行った。

治験依頼者の見解：
治験担当医による因果関係の評価に同意する。虚血性心疾患及び高血圧を有する患者では、治験薬投与開始からわずか 75 日後に致死的な心筋梗塞が発現したため、UMEC/VI に起因するとは考えにくい。

治験実施計画書番号：116855
治験実施施設番号：[redacted]
被験者番号：[redacted]
無作為化番号：[redacted]
安全性データベース管理番号：[redacted]
投与群：Umeclidinium / Vilanterol
重篤な有害事象：心房細動

経過：
被験者は 6[redacted] 歳男性。盲検化試験（試験名：慢性閉塞性肺疾患患者を対象として、ドライパウダー吸入器を用いて毎朝 1 回投与する FF/UMEC/VI の固定用量 3 剤配合剤と FF/VI 及び

UMEC/VI の固定用量 2 剤配合剤との有効性、安全性及び忍容性を比較する、第 III 相、52 週、無作為化、二重盲検、3 群並行群間試験）に登録。

慢性閉塞性肺疾患に対して、[redacted] 年 4 月 21 日から 同年* 11 月 14 日まで、治験薬（吸入剤）1 吸入を 1 日 1 回投与した。

合併症は発作性心房細動であった。

同年* 11 月 14 日、治験薬の初回投与から 207 日後、被験者は急速な心室反応を伴う重度（グレード 3）の心房細動を発現した。重篤性分類規準は、「死に至るもの」、「治療のための入院又は入院期間の延長が必要であるもの」及び GSK 判断の「医学的に重要な状態」。被験者はプレドニゾン、ヒドロコルチゾン、臭化水素酸フェノテロール（ベロテック）、フロセミド、カルベジロール及び塩化ナトリウムで治療された。治験薬は、同 年 * 11 月 14 日に中止された。急速心室応答を伴う心房細動の転帰は、同年* 11 月 [redacted] 日に致死的であった。患者は 同年* 11 月 [redacted] 日に死亡した。報告された死因は、速い心室応答を伴う心房細動及び速い心室応答を伴う心房細動であった。剖検は行われなかった。

治験担当医は、急速な心室反応を伴う心房細動が治験薬について、治験薬との因果関係を「合理的な可能性なし」と判断。

関連する検査結果：
結果は知らされていない。

同年* 11 月 16 日、同年* 12 月 19 日に死亡 EOSI によって受領した追加情報：
同年* 11 月 [redacted] 日に死亡した。死亡証明書に記載された直接の死因は自然原因であった。直接の原因となった病態は不整脈であった。死因は心房細動であった。剖検は行わなかった。死亡は目撃されなかった。被験者は 同年* 11 月 [redacted] 日に生存していることが最後に判明した。蘇生は試みられなかった。蘇生処置（DNR）指示がなかった。院内死亡。被験者は末期状態又は前末期状態ではなかった。死亡は突然ではなかった。被験者には、死因の可能性を示唆する新たな臨床徴候又は症状が認められなかった。この死亡は心臓血管手術又は処置に起因するものではなかった。死亡の原因は、心臓血管以外の手術又は処置によるものではなかった。死亡の主因は脳卒中であった。結果は心不全、心臓不整脈、脳卒中のエビデンスを示した。病歴による死亡のリスクがあった。死亡の一因となった可能性のある、死亡前 4 週間以内の新たな投薬又は長期投薬の用量の変更があった。

同年* 12 月 19 日及び翌年* 5 月 30 日に不整脈 EOSI によって受領した追加情報：
被験者は心不全の既往歴があった。心不全のため、予定外の医療機関への来院は行われなかった。心不全は予定外の救急治療室への来院には至らなかった。心不全のため、予定外の入院には至らなかった。機能状態は NYHA クラス II であった。心不全の徴候>2+ 下肢の浮腫、肺の断続性ラ音。心不全の症状は以下のとおりである：発作性夜間呼吸困難。心エコー図は

実施しなかった。右心カテーテル検査は実施しなかった。胸部 X 線撮影は実施しなかった。Multiple Gated Acquisition Scan は実施されなかった。心不全による治療は、診療所、救急外来院、入院中に変更された。慢性心不全薬の増量があった。経口利尿剤の増加はなかった。新しいクラスの薬が追加されました。静脈内利尿剤の使用があった。変圧器の使用はなかった。静脈内の血管拡張剤は使用されなかった。機械的支援装置は使用されなかった。最終的な一次診断は、拡張型心筋症であった。

治験担当医から報告されたその他の情報：
Visit 5 では心房細動が急速に進行し、急速な心室反応が認められ、現在は中止基準が満たされておらず、患者は治療のために病院に紹介された。早期心房細動と気管支痙攣を伴って入院しました。血液検査のみが行われた：Hb クレアチニン及びテオフィリンレベル。患者は噴霧治療が行われた。患者が応答しなくて、CVA が診断されたと推定される 17:00 の姉妹で服用したが、症状は改善したが、12 時 15 分 12:10 に回復しておらず、生命の徴候がないと診断されました。他の手続きはなかった。死亡診断書には、自然経過と記載されています。剖検は行われなかった。患者は病院にいる間に脳血管事故の可能性がありました。心房細動と 2 回の発作のために CVA の診断が行われたばかりであった。病院ノートでは、無症候性発作の 2 つの事象を除いて、CVA 診断に適合する神経学的徴候の診断及び言及は確認されていない。推測のみで確認されたていない SAE は追加する必要はない。前年*10 月 10 日の治験のためのスクリーニングする前に、翌年* 5 月 10 日に患者は CHF のために病院に入院した。患者は心不全の兆候及び症状を引き起こした COPD 及び拡張心臓を有していたが、今回の入院では、個別に言及すべき状態悪化として言及されていない。

治験依頼者の見解：
治験担当医による因果関係の評価に同意する。治験薬投与開始から 207 日後に発現し、患者は発作性心房細動の病歴を有するため、致死的な心房細動が UMEC/VI に起因するとは考えにくい。

治験実施計画書番号：116855
治験実施施設番号：[redacted]
被験者番号：[redacted]
無作為化番号：[redacted]
安全性データベース管理番号：[redacted]
投与群：Fluticasone / Umeclidinium / Vilanterol
重篤な有害事象：心停止

経過：
被験者は 6[redacted] 歳男性。盲検化試験（試験名：慢性閉塞性肺疾患患者を対象として、ドライパウダー吸入器を用いて毎朝 1 回投与する FF/UMEC/VI の固定用量 3 剤配合剤と FF/VI 及び

UMEC/VI の固定用量 2 剤配合剤との有効性、安全性及び忍容性を比較する、第 III 相、52 週、無作為化、二重盲検、3 群並行群間試験）に登録。

慢性閉塞性肺疾患に対し、治験薬（吸入剤）1 吸入を 1 日 1 回、[redacted] 年 2 月 22 日から 同年* 11 月 [redacted] 日に投与した。

同年* 11 月 [redacted] 日、治験薬の初回投与から [redacted] 日後に、被験者はグレード 3 の重度の心停止を発現した。重篤性分類規準は、「死に至るもの」及び GSK 判断の「医学的に重要な状態」。
治験薬を 同年* 11 月 [redacted] 日に中止した。心停止の転帰は 同年* 11 月 [redacted] 日に死亡した。患者は 同年* 11 月 [redacted] 日に死亡した。報告された死因は心停止であった。剖検は行われなかった。

治験担当医は、心停止について、治験薬との因果関係を「合理的な可能性なし」と判断。

同年* 11 月 21 日に死亡 EOSI によって受領した追加情報：
患者は 同年* 11 月 [redacted] 日に死亡した。死亡証明書に記載された直接の死因は「心停止」であり、直接の原因となった病態は「息切れ」で、死亡する前に短時間に胸痛を訴えて病院に搬送された。死亡の根底にある原因は不明であった。剖検は行わなかった。死亡は目撃されなかった。被験者は最後に 同年* 11 月 [redacted] 日で生存していることが判明した。蘇生を試みた。院内死亡。被験者は末期状態又は前末期状態ではなかった。死亡は突然ではなかった。被験者には、潜在的な死因を示す新たな臨床徴候又は症状が認められた。症状は、家族のメンバーが述べた息切れであった。この死亡は心臓血管手術又は処置に起因するものではなかった。死亡の原因は、心臓血管以外の手術又は処置によるものではなかった。主な死因は心不全であった。二次的な死因はなかった。病歴による死亡のリスクがあった。死亡に寄与した可能性のある死亡前 4 週間以内に、新たな投薬又は長期投薬の用量の変更はなかった。

治験担当医から報告されたその他の情報：
患者の病歴の一部である心臓障害により、同年* 11 月 [redacted] 日に近親者と同様、病院に入院した。情報源としての彼の病歴の記録は、前年*の心筋梗塞の既往歴であり、情報を確認するための更なる情報や報告は入手できなかった。
死亡証明書によると、患者はそれ以上の詳細は入手できず、死亡日として 同年* 11 月 [redacted] 日と確認された。入手可能な情報又は慢性心不全の病院からの医療記録はないが、親族が記述した情報のみである。
翌年* 9 月に試験終了時の盲検解除を行った。

治験依頼者の見解：
治験担当医による因果関係の評価に同意する。治験薬投与開始から [redacted] 日後に心停止が起こり、本患者には心筋梗塞及び心不全の既往があるため、FF/UMEC/VI と関連があるとは考えにくい。

*新薬承認情報提供時に置き換え

治験実施計画書番号：116855
治験実施施設番号：[redacted]
被験者番号：[redacted]
無作為化番号：[redacted]
安全性データベース管理番号：[redacted]
投与群：Umeclidinium / Vilanterol
重篤な有害事象：肺水腫

経過：
被験者は 5[redacted] 歳男性。盲検化試験（試験名：慢性閉塞性肺疾患患者を対象として、ドライパウダー吸入器を用いて毎朝 1 回投与する FF/UMEC/VI の固定用量 3 剤配合剤と FF/VI 及び UMEC/VI の固定用量 2 剤配合剤との有効性、安全性及び忍容性を比較する、第 III 相、52 週、無作為化、二重盲検、3 群並行群間試験）に登録。

慢性閉塞性肺疾患に対し、治験薬（吸入剤）1 吸入を 1 日 1 回、[redacted] 年 10 月 15 日から 翌年* 1 月 28 日まで投与した。

翌年* 1 月 [redacted] 日に、治験薬の初回投与から [redacted] 日後に、重度（グレード 3）の肺水腫を発現した。重篤性分類規準は、「死に至るもの」及び GSK 判断の「医学的に重要な状態」。治験薬を 翌年* 1 月 28 日に中止した（投与中止は陰性）。肺水腫の転帰は 翌年* 1 月 [redacted] 日に死亡した。翌年* 1 月 [redacted] 日に死亡した。報告された死因は肺水腫であった。剖検を行った。

治験担当医は、肺水腫について、治験薬との因果関係を「合理的な可能性なし」と判断。

関連する検査結果：
剖検の結果：心筋硬化症、肺水腫。

治験担当医から報告されたその他の情報：
「翌年* 1 月 28 日夕方、全身状態が良く、家族とともに楽しい食事をしていた。翌年* 1 月28 日 am 3.0-4.0 重度の発作性呼吸困難、Ventoline、O2 は助けにならない。112 に電話し、救急車で救急病院 PLOIESTI に患者を搬送し、法医学サービスで転帰をとる。翌年* 1 月 30 日の証明書では、死亡の原因として心肺不全、重症肺水腫、心筋硬化症が挙げられている。患者は病院、内科、呼吸器科から退院したチケットが複数あり、心臓病学は無かった。チケットの一つに、過去に高血圧や冠動脈性心疾患の診断について言及した。薬剤として、患者は 同年* 6 月 19 日まで Preductal MR のみを持っていた。ECG を見直し、正常と考えた。」

*新薬承認情報提供時に置き換え

翌年* 2 月 22 日、翌年* 3 月 03 日、及び 翌年* 3 月 11 日に死亡 EOSI によって受領した追加情報：
翌年* 1 月 [redacted] 日に死亡した。死亡証明書に記載された直接の死因は急性心肺不全であった。直接の原因となった病態は肺水腫であった。死因は心房硬化症であった。剖検を行った。死亡は目撃されなかった。この被験者は最後に 同年* 12 月 30 日に生存していることが判明した。蘇生を試みた。死亡は自宅で発生した。被験者は末期状態又は前末期状態ではなかった。死亡は突然であり、睡眠中に発生した。被験者には、死因の可能性を示唆する新たな臨床徴候又は症状が認められなかった。この死亡は心臓血管手術又は処置に起因するものではなかった。死亡の原因は、心臓血管以外の手術又は処置によるものではなかった。主要な死因は、心臓血管以外の肺非心臓性肺疾患の診断であった。二次的な死因はなかった。病歴による死亡のリスクはなかった。死亡に寄与した可能性のある死亡前 4 週間以内に、新たな投薬又は長期投薬の用量の変更はなかった。

翌年* 3 月 13 日、翌々年* 6 月 30 日、翌々年* 6 月 12 日にうっ血性心不全 EOSI によって受領した追加情報：
心不全の既往はなかった。心不全のため、予定外の医療機関への来院は行われなかった。心不全は予定外の救急治療室への来院には至らなかった。
心不全のため予定外の入院となった。機能状態は NYHA クラス

治験依頼者の見解：
治験担当医による因果関係の評価に同意する。心不全の病歴（NYHA Class IV）及び心筋硬化症の患者において、UMEC/VI の投与開始から [redacted] 日後に肺水腫により引き起こされた致死的な急性心呼吸不全が発現したため、治験薬に起因するとは考えにくい。

治験実施計画書番号：116855
治験実施施設番号：[redacted]
被験者番号：[redacted]
無作為化番号：[redacted]
安全性データベース管理番号：[redacted]
投与群：Fluticasone / Umeclidinium / Vilanterol
重篤な有害事象：脳新生物、単純部分発作

経過：
被験者は 6[redacted] 歳男性。盲検化試験（試験名：慢性閉塞性肺疾患患者を対象として、ドライパウダー吸入器を用いて毎朝 1 回投与する FF/UMEC/VI の固定用量 3 剤配合剤と FF/VI 及び UMEC/VI の固定用量 2 剤配合剤との有効性、安全性及び忍容性を比較する、第 III 相、52 週、無作為化、二重盲検、3 群並行群間試験）に登録。

[redacted]/10/05-翌年* /05/22

*新薬承認情報提供時に置き換え

慢性閉塞性肺疾患に対し治験薬（吸入剤）1 吸入×1 回/日の投与を実施。

翌年* /02/26
治験薬の初回投与から 144 日後、重度の脳新生物（グレード 3）が発現。重篤性分類基準は、「治療のための入院又は入院期間の延長が必要であるもの」及び GSK 判断の「医学的に重要な状態」。
追加事象は重度のジャクソン発作（グレード 3）（翌年* /03/11 発現、重篤性分類基準：「死に至るもの」及び GSK 判断の「医学的に重要な状態」）。
Ceftriaxone（Cefort）、aminophylline（Miofilin）、hydrocortisone hydrogen succinate（Hydrocortisone Hemisuccinate）、furosemide （Furosemid）、dexamethasone（Dexametazona）、 carbamazepine（Carbamazepina）及び mannitol（Manitol）にて治療。
翌年* /05/22
flutic fur+umeclid+vilant 又は flutic fur+vilant 又は umeclid+vilante は中止（デチャレンジ陰性）。
翌年* /09/[redacted]
脳新生物の転帰は死亡。
追加事象の転帰はジャクソン発作（翌年* /03/11 回復）。
翌年* /09/[redacted]
被験者は死亡。報告された死因は脳新生物。剖検の実施はなし。

関連する検査結果：
翌年* /02（日付不明）
コンピュータ断層撮影（CT）スキャンを実施したところ左頭頂葉の脳腫瘍を所見。脳転移は認めず。

追加情報：
本事象の脳新生物に対して試験薬にとられた処置は中止。本事象のジャクソン発作に対してとられた処置は投与量変更なし。

翌年* /06/09 付追加情報：
重篤有害事象（SAE）電子症例報告書（eCRF）以外から入手した情報：
造影剤なしの頭蓋コンピュータ断層撮影（CT）スキャンのコピーを入手（訳文は下記に示す）：左頭頂部の皮質-皮質下における高信号及び低信号の混在像：厚く、高信号を認める壁（幅は不定）に囲まれた体液。画像から、大きさは 2.6/2/8/2.4、前頭頂部の左側にあり、周囲に広範な指状の浮腫がある。転移の疑いがあり、これは臨床状況に組み入れるべきである。脳室系は対称性であり、大きさも正常。正中線構造の位置も正常。鼻腔、篩骨及び乳突蜂巣の含気は正常。鼻粘膜の肥厚あり。骨構造変異は認めず。結論：左頭頂部脳内病変。造影 CT による経過観察が必要である。

翌年* /07/22 付追加情報：

eCRF 以外から入手した情報：
家族の認識では、被験者はまず意識消失し、その後、痙攣発作を呈した。一次診断が最も痙攣発作の原因である可能性が高いため、事象名は変更すべきでないとの報告。

翌年* /09/20 及び 翌年* /09/21 付追加情報：
死亡に関する eCRF から入手した情報：
翌年* /09/[redacted]
被験者は死亡。死亡診断書に記載された直接の死因は心肺停止。直接の死因を来した症状は脳腫瘍。死亡の根底にある原因は不明。剖検の実施なし。死亡時、立会人あり。死亡前に認めた徴候及び症状は家族により目撃。徴候及び症状の記録なし。蘇生法は試みず。被験者は蘇生措置拒否（DNR）指示せず。自宅で死亡。末期又は前末期の状態であった。
突然死ではなかった。死亡の潜在的原因を示唆するような新規の臨床徴候又は症状はなし。死亡は心臓血管手術又は処置が原因ではない。死亡は非心臓血管手術又は処置が原因ではない。死亡の主因は脳腫瘍の癌。死亡の二次的要因はなし。病歴から死亡のリスクあり。死亡前 4 週以内に死亡の原因となりうる新規薬剤又は長期使用薬剤の投与量の変更なし。

治験担当医から報告されたその他の情報：
翌年* /03/12
意識消失、右上肢の運動障害及びジャクソン発作のため救急科（ED）に来院。呼吸困難もあり。ED への移送中に神経学的症状は消失。神経科医が診察したところ、神経学的徴候は全く認めず。頭蓋コンピュータ断層撮影（CT）スキャン検査に関する情報は誰にも知らされず。この時点で呼吸困難及び慢性閉塞性肺疾患（慢性閉塞性肺疾患）の診断から、呼吸器科医を受診させたところ呼吸器科医は 翌年* /03/12 に患者を入院させた。入院中、患者の家族が治験担当医（PI）に電話し、頭蓋 CT について述べ、PI が同情報を、患者を入院させた呼吸器科医に伝達。慢性閉塞性肺疾患増悪があったとして治療を実施していたが、慢性閉塞性肺疾患症状の悪化は見られず、退院時（翌年* /03/15）、腫瘍科に紹介となった。本日、腫瘍科に入院。

翌年* /03/12 実施の血液検査：
赤血球沈降速度（ESR）：26 mm/h
ヘモグロビン：16.4 g/dL
白血球数：12700 /mm3
ヘマトクリット：53.5%
尿素：42 mg/dL
クレアチニン：1.39 mg/dL
グルタミン酸オキサロ酢酸トランスアミナーゼ（TGO）：33 u/L
血糖：186 mg/dL

被験者が使用した全薬剤は、電子症例報告書（eCRF）に併用薬として記録。脳波（EEG）、核磁気共鳴画像（MRI）、腰椎穿刺又は血液培養などその他の検査に関する情報はなし。薬

物乱用又はアルコール過剰摂取の既往はなし。痙攣発作発現時、痙攣発作に対するその他の要因は認められていなかった。

治験依頼者の見解：
治験担当医による因果関係の評価に同意する。末期又は末期前状態の患者において、FF/UMEC/VI の投与開始から 144 日後に致死的なジャクソン発作及び脳腫瘍により引き起こされた心肺停止が発現したことから、治験薬に起因するとは考えにくい。

治験実施計画書番号：116855
治験実施施設番号：[redacted]
被験者番号：[redacted]
無作為化番号：[redacted]
安全性データベース管理番号：[redacted]
投与群：Umeclidinium / Vilanterol
重篤な有害事象：心停止

経過：
被験者は 6[redacted] 歳男性。盲検化試験（試験名：慢性閉塞性肺疾患患者を対象として、ドライパウダー吸入器を用いて毎朝 1 回投与する FF/UMEC/VI の固定用量 3 剤配合剤と FF/VI 及び UMEC/VI の固定用量 2 剤配合剤との有効性、安全性及び忍容性を比較する、第 III 相、52 週、無作為化、二重盲検、3 群並行群間試験）に登録。

患者は慢性閉塞性肺疾患に対して、[redacted] 年 9 月 16 日から治験薬（吸入剤）1 吸入を 1 日 1 回受けた。

既往歴には、心筋梗塞、心房細動、冠動脈疾患、心不全、動脈性高血圧があった。

同年* 11 月 [redacted] 日、治験薬の初回投与から [redacted] 日後に、被験者はグレード 5 の心停止を発現した。重篤性分類規準は、「死に至るもの」及び GSK 判断の「医学的に重要な状態」。心停止の転帰は 同年* 11 月 [redacted] 日に死亡した。患者は 同年* 11 月 [redacted] 日に死亡した。報告された死因は心停止と心筋梗塞であった。剖検を行った。

治験担当医は、心停止について、治験薬との因果関係を「合理的な可能性なし」と判断。

関連する検査結果：
家族だけが入手できるため、死体解剖の報告のコピーは入手できなかった。

治験担当医から報告されたその他の情報：

*新薬承認情報提供時に置き換え

連絡先患者への連絡を試みた結果、多くの日誌が残っていたが、患者には連絡が取れなかった。最終的には 同年* 10 月 17 日に患者の家族との接触を達成することができた。彼らは、同年* 10 月 11 日に、彼の娘が船で仕事をしていると告げられたときに、患者は心停止を起こしたと伝えた。彼は胸の左側に痛みがあり、少しばらくすると意識を失った。救急車を呼び、救急治療室で患者が死亡したと申告された。患者には救急治療室への全途中で蘇生処置が行われていると伝えた。彼らは意識を取り戻さなかった。なぜなら、娘も何日も見逃しても、詳細な情報が得られないからである。同年* 11 月 19 日に患者の家族に連絡をとり、解剖病理学者からの死亡証明書のコピーを我々に渡し、彼らが持っている唯一の文書であると伝えたからである。また、同年* 11 月 11 日に心臓検査が予定されていたため、数日間（抗凝固薬投与）心臓病薬の投与を中断したことにも気付いた。IP を中断しなかった。IP とログパッドが回復した。病理診断は心肺急性不全、急性心筋梗塞、全身性アテローム性肺梗塞、肺梗塞、腸梗塞であった。

追加内容
同年* 11 月 19 日、2 月 11 日、2 月 13 日及び 翌年* 2 月 18 日に心筋梗塞／不安定狭心症 CV EOSI によって受領した追加情報：
発現時の症状の持続時間は 2 時間/0 分であった。狭心症の症状は以下のとおりである。非定型的症状内科的又は外科的処置後には発現しなかった。同年* 11 月 [redacted] 日に救急室/胸痛センターを受診した。事象発現時には、抗狭心症、抗血栓薬、抗不整脈薬又は他の関連薬剤を投与していなかった。症状は心筋梗塞と一致していた。心電図（ECG）の評価はできなかった。比較のための心電図の既往はなかった。画像検査が実施されなかった。冠動脈造影は行わなかった。血管形成術は行わなかった。冠動脈バイパス移植は行わなかった。最終診断は心筋梗塞 - ST 上昇であった。

同年* 11 月 24 日に死亡 EOSI によって受領した追加情報：
被験者は 同年* 11 月 [redacted] 日に死亡した。死亡診断書に記載されている死亡原因の直接的な原因は、心肺蘇生であった。即時原因を引き起こした状態は、急性心筋梗塞であった。剖検が行われた。死亡は目撃された。死に至る前の兆候と症状は、前胸部と上腹部の痛みとそれに続く意識の喪失でした。蘇生が試みられた。救急車で死亡した可能性がある。被験者は、末期又は前末期状態を有していた。死亡は突然で、通常の活動中に発生しました。被験者には潜在的死因を示唆した新たな臨床的徴候又は症状はなかった。この死亡は、心血管手術又は手術によるものではなかった。この死亡は、非心臓血管手術又は手術によるものではなかった。主な死因は心筋梗塞であった。副次的死因はなかった。臨床歴で死亡する危険性があった。死に至ったかもしれない死の前の 4 週間以内に慢性の投薬の用量に新しい投薬又は変化があった。

治験依頼者の見解：

治験担当医による因果関係の評価に同意する。心筋梗塞、心房細動、冠動脈疾患、心不全、動脈性高血圧の病歴を有する患者において、UMEC/VI の投与開始から [redacted] 日後に致死的な心停止が発現したため、治験薬に起因するとは考えにくい。

治験実施計画書番号：116855
治験実施施設番号：[redacted]
被験者番号：[redacted]
無作為化番号：[redacted]
安全性データベース管理番号：[redacted]
投与群：Fluticasone / Vilanterol
重篤な有害事象：慢性閉塞性肺疾患

経過：
被験者は 7[redacted] 歳女性。盲検化試験（試験名：慢性閉塞性肺疾患患者を対象として、ドライパウダー吸入器を用いて毎朝 1 回投与する FF/UMEC/VI の固定用量 3 剤配合剤と FF/VI 及び UMEC/VI の固定用量 2 剤配合剤との有効性、安全性及び忍容性を比較する、第 III 相、52 週、無作為化、二重盲検、3 群並行群間試験）に登録。

慢性閉塞性肺疾患に対し、治験薬（吸入剤）1 吸入を 1 日 1 回、[redacted] 年 2 月 20 日から 同年* 9 月 17 日まで投与した。

被験者の既往歴には慢性閉塞性肺疾患があった。

同年* 9 月 11 日、治験薬の初回投与から 203 日後に、重度（グレード 3）の慢性閉塞性気道疾患増悪を発現した。重篤性分類規準は、「死に至るもの」。
患者は、酸素（酸素療法）、クロナゼパム（リボトリル）、アルダクトン（アルダクトン）、サルブタモール（アスタベント）、ブデソニド（ブデフラム）、サルメテロールキシナホエート（Serevent）、プレドニゾン、臭化水素酸フェノテロール（ベロテック）、エノキサパリン（クレキサン）及び臭化イプラトロピウム（アトロベント）で治療された。治験薬は、同年* 9 月 17 日に中止された。慢性閉塞性気道疾患増悪の転帰は同年* 9 月 [redacted] 日に死亡した。患者は 同年* 9 月 [redacted] 日に死亡した。報告された死因は慢性閉塞性気道疾患増悪であった。剖検は行われなかった。

治験担当医は、慢性閉塞性気道疾患増悪について、治験薬との因果関係を「合理的な可能性なし」と判断。

翌年* 1 月 14 日及び翌年* 1 月 18 日に死亡 EOSI によって受領した追加情報：
同年* 9 月 [redacted] 日に死亡した。死亡証明書に記載された直接の死因は自然原因であった。直接の原因となった病態は慢性閉塞性肺疾患増悪であった。死亡の根底にある原因は慢性閉塞

性肺疾患であった。剖検は行わなかった。死亡が目撃された。死亡に先立つ徴候及び症状は、胸部圧迫感の患者の訴えであった。蘇生を試みた。院内死亡。被験者は末期状態又は末期前状態であった。死亡は突然ではなかった。被験者には、潜在的な死因を示す新たな臨床徴候又は症状が認められた。症状は最後の訴えは胸部圧迫感であった。この死亡は心臓血管手術又は処置に起因するものではなかった。死亡の原因は、心臓血管以外の手術又は処置によるものではなかった。死亡の主因は慢性閉塞性肺疾患増悪の他の非心血管系診断であった。二次的な死因はなかった。病歴による死亡のリスクがあった。死亡に寄与した可能性のある死亡前 4 週間以内に、新たな投薬又は長期投薬の用量の変更はなかった。
翌々年* 9 月に試験終了時の盲検解除を行った。

治験依頼者の見解：
治験担当医による因果関係の評価に同意する。慢性閉塞性肺疾患の病歴のある患者では、治験薬投与開始から 203 日後に FF/VI が発現したため、慢性閉塞性肺疾患の増悪が FF/VI に起因するとは考えにくい。

治験実施計画書番号：116855
治験実施施設番号：[redacted]
被験者番号：[redacted]
無作為化番号：[redacted]
安全性データベース管理番号：[redacted]
投与群：Umeclidinium / Vilanterol
重篤な有害事象：腸閉塞

経過：
被験者は 7[redacted] 歳女性。盲検化試験（試験名：慢性閉塞性肺疾患患者を対象として、ドライパウダー吸入器を用いて毎朝 1 回投与する FF/UMEC/VI の固定用量 3 剤配合剤と FF/VI 及び UMEC/VI の固定用量 2 剤配合剤との有効性、安全性及び忍容性を比較する、第 III 相、52 週、無作為化、二重盲検、3 群並行群間試験）に登録。

患者は慢性閉塞性肺疾患に対して、[redacted] 年 6 月 9 日から治験薬（吸入剤）1 吸入を 1 日 1 回受けた。

併用薬は、ヒドロコルチゾンコハク酸エステルナトリウム（Solu Cortef）、アセチルシステイン（N-アセチルシステイン）、酸素、アミトリプチリン、ヒドロクロロチアジド（Ridaq）及びスピロノラクトン（Spiractin）であった。

同年* 12 月 10 日に、治験薬の初回投与から 184 日後、被験者は中等度（グレード 2）の腸閉塞を発現した。重篤性分類規準は、「死に至るもの」及び GSK 判断の「医学的に重要な状態」。

モルヒネ、塩酸メトクロプラミド（マキソロン）及びパラセタモール（パナド）で治療した。
治験薬を中止した。イレウスの転帰は 同年* 12 月 [redacted] 日に死亡した。患者は 同年* 12月
[redacted] 日に死亡した。報告された死因は腸閉塞であった。剖検は行われなかった。

治験担当医は、腸閉塞について、治験薬との因果関係を「合理的な可能性なし」と判断。

関連する検査結果：
病院メモを参照。

翌年* 2 月 02 日に死亡 EOSI によって受領した追加情報：
同年* 12 月 [redacted] 日に死亡した。死亡証明書に記載された直接の死因は自然原因であった。
直接の原因となった病態は吐き気と嘔吐を伴う腸閉塞であった。基礎死因は腸閉塞であった。
剖検は行わなかった。死亡が目撃された。死亡に先立つ徴候及び症状は呼吸困難であった。
蘇生は試みられなかった。蘇生処置（DNR）指示がなかった。院内死亡。被験者は末期状態又は末期前状態であった。死亡は突然ではなかった。被験者には、潜在的な死因を示す新たな臨床徴候又は症状が認められた。症状は?による悪心、嘔吐?腸の構造。この死亡は心臓血管手術又は処置に起因するものではなかった。死亡の原因は、心臓血管以外の手術又は処置によるものではなかった。主な死因は、腸閉塞のその他の非心血管系診断であった。二次的な死因はなかった。病歴による死亡のリスクはなかった。死亡に寄与した可能性のある死亡前 4 週間以内に、新たな投薬又は長期投薬の用量の変更はなかった。

治験担当医から報告されたその他の情報：
患者は腹部腫瘤を呈した。
精査のため入院し、2 日後に経過した。待機中の病院は詳しい情報を記載する。

重篤な有害事象の用語が腸閉塞に変更された。併用薬を更新した患者は吐き気と嘔吐を呈し、検査時に腹部腫瘤が触知可能で+/4kg を失った。これ以上の情報は入手できない
翌年* 9 月に試験終了時の盲検解除を行った。

治験依頼者の見解：
治験担当医による因果関係の評価に同意する。治験薬投与開始から 184 日後に発現し、検査中の腹部腫瘤が認められたため、致死的な腸閉塞が UMEC/VI に起因するとは考えにくい。

治験実施計画書番号：116855
治験実施施設番号：[redacted]
被験者番号：[redacted]
無作為化番号：[redacted]
安全性データベース管理番号：[redacted]
投与群：Fluticasone / Vilanterol

*新薬承認情報提供時に置き換え

重篤な有害事象：腎不全

経過：
被験者は 4[redacted] 歳男性。盲検化試験（試験名：慢性閉塞性肺疾患患者を対象として、ドライパウダー吸入器を用いて毎朝 1 回投与する FF/UMEC/VI の固定用量 3 剤配合剤と FF/VI 及び UMEC/VI の固定用量 2 剤配合剤との有効性、安全性及び忍容性を比較する、第 III 相、52 週、無作為化、二重盲検、3 群並行群間試験）に登録。

慢性閉塞性肺疾患に対し、治験薬（吸入剤）1 吸入を 1 日 1 回、[redacted] 年 6 月 3 日から 翌年* 2 月 26 日まで投与した。

既往歴には、心筋梗塞、心筋梗塞、心筋梗塞及び心不全があった。合併症には、慢性閉塞性肺疾患、冠動脈疾患、うっ血性心不全、高血圧、高コレステロール血症、肥満及び 2 型糖尿病があった。

翌年* 2 月 15 日、治験薬の初回投与から 257 日後、重度（グレード 3）の腎不全を発現した。重篤性分類規準は、「死に至るもの」、「治療のための入院又は入院期間の延長が必要であるもの」及び GSK 判断の「医学的に重要な状態」。
被験者は酸素で治療された。治験薬は、翌年* 2 月 26 日に中止された。腎不全の転帰は 翌年* 3 月 [redacted] 日に死亡した。患者は翌年* 3 月 [redacted] 日に死亡した。報告された死因は腎不全及び自然死であった。剖検は行われなかった。

治験担当医は、腎不全について、治験薬との因果関係を「合理的な可能性なし」と判断。

関連する検査結果：
検査は行わなかった。入院中の患者は快適に保たれていた。

翌年* 4 月 7 日に死亡 EOSI によって受領した追加情報：
患者は 翌年* 3 月 [redacted] 日に死亡した。死亡証明書に記載された直接の死因は自然原因であった。直接の原因となった病態は次のようなものであろうか。腎不全。死因は特定されなかった。剖検は行わなかった。死亡が目撃された。死亡に先立つ徴候及び症状は不明で、入院していた。蘇生は試みられなかった。蘇生処置（DNR）指示がなかった。院内死亡。被験者は末期状態又は末期前状態であった。死亡は突然ではなかった。被験者には、潜在的な死因を示す新たな臨床徴候又は症状が認められた。症状は腎不全であった。この死亡は心臓血管手術又は処置に起因するものではなかった。死亡の原因は、非心血管手術又は手技によるものではなかった。主な死因は、その他の心血管以外の腎不全の診断であった。二次的な死因はなかった。病歴による死亡のリスクがあった。死亡に寄与した可能性のある死亡前 4 週間以内に、新たな投薬又は長期投薬の用量の変更はなかった。
翌々年* 9 月に試験終了時の盲検解除を行った。

*新薬承認情報提供時に置き換え

治験依頼者の見解：
治験担当医による因果関係の評価に同意する。心筋梗塞、心不全、冠動脈疾患、高血圧、高コレステロール血症、肥満、2 型糖尿病、慢性閉塞性肺疾患の病歴を有する患者において、治験薬投与開始から 257 日後に致死的な腎不全が発現したため、FF/VI に起因するとは考えにくい。

治験実施計画書番号：116855
治験実施施設番号：[redacted]
被験者番号：[redacted]
無作為化番号：[redacted]
安全性データベース管理番号：[redacted]
投与群：Fluticasone / Vilanterol
重篤な有害事象：膀胱癌

経過：
被験者は 6[redacted] 歳男性。盲検化試験（試験名：慢性閉塞性肺疾患患者を対象として、ドライパウダー吸入器を用いて毎朝 1 回投与する FF/UMEC/VI の固定用量 3 剤配合剤と FF/VI 及び UMEC/VI の固定用量 2 剤配合剤との有効性、安全性及び忍容性を比較する、第 III 相、52 週、無作為化、二重盲検、3 群並行群間試験）に登録。

慢性閉塞性肺疾患に対し、治験薬（吸入剤）1 吸入を 1 日 1 回、[redacted] 年 2 月 18 日から 翌年* 2 月 18 日まで投与した。

翌年* 2 月 17 日、治験薬の初回投与から 364 日後、被験者は中等度（グレード 2）の膀胱癌を発現した。重篤性分類規準は、「死に至るもの」、「治療のための入院又は入院期間の延長が必要であるもの」及び GSK 判断の「医学的に重要な状態」。
治験薬は、翌年* 2 月 18 日に中止された。膀胱癌の転帰は 翌年* 2 月 [redacted] 日に死亡した。
患者は 翌年* 2 月 [redacted] 日に死亡した。報告された死因は膀胱がんであった。

治験担当医は、膀胱癌について、治験薬との因果関係を「合理的な可能性なし」と判断。

治験担当医から報告されたその他の情報：
患者の息子が今日（翌年* 1 月 18 日）にセンターに電話をかけた。彼は、父親が血尿のため前日（翌年* 1 月 17 日）に入院したと話している。患者の息子は呼びかけ（翌年* 2 月 19 日）、父親はより良い制御のために集中治療に入院したと話している。治験分担医師が翌年* 2 月 [redacted] 日に来院した。患者は集中治療室（UTI）にいて、敗血症による機械的人工換気を受けている。感染源は膀胱であり、手術後の 翌年* 2 月 24 日に患者の妻が医療機関に来院した。夫が 翌年* 2 月 [redacted] 日に死亡したとの報告。翌年* 4 月 18 日 死亡証明書の受領。機能低下の原因として膀胱癌。

翌年* 2 月 24 日、翌年* 3 月 17 日、翌年* 5 月 19 日に死亡 EOSI によって受領した追加情報：
翌年* 2 月 [redacted] 日に死亡した。死亡証明書に記載された直接の死因は、膀胱 CA の手術に続発する敗血症であった。直接の原因となった病態は膀胱 CA であった。剖検は行わなかった。死亡が目撃された。死亡に先立つ徴候・症状が UCI にあり、蘇生を試みた。院内死亡。被験者は末期状態又は末期前状態であった。死亡は突然ではなかった。被験者には、潜在的な死因を示す新たな臨床徴候又は症状が認められた。症状は CA であった。この死亡は心臓血管手術又は処置に起因するものではなかった。死亡は非心血管手術又は手技に起因していた。主な死因は膀胱癌であった。二次的な死因はなかった。病歴による死亡のリスクがあった。死亡に寄与した可能性のある死亡前 4 週間以内に、新たな投薬又は長期投薬の用量の変更はなかった。
翌々年* 9 月に試験終了時の盲検解除を行った。

治験依頼者の見解：
治験担当医による因果関係の評価に同意する。生物学的妥当性が欠如しているため、膀胱癌が FF/VI と関連があるとは考えにくい。

治験実施計画書番号：116855
治験実施施設番号：[redacted]
被験者番号：[redacted]
無作為化番号：[redacted]
安全性データベース管理番号：[redacted]
投与群：Fluticasone / Vilanterol
重篤な有害事象：心肺停止

経過：
被験者は 8[redacted] 歳男性。盲検化試験（試験名：慢性閉塞性肺疾患患者を対象として、ドライパウダー吸入器を用いて毎朝 1 回投与する FF/UMEC/VI の固定用量 3 剤配合剤と FF/VI 及び UMEC/VI の固定用量 2 剤配合剤との有効性、安全性及び忍容性を比較する、第 III 相、52 週、無作為化、二重盲検、3 群並行群間試験）に登録。

慢性閉塞性肺疾患に対し、治験薬（吸入剤）1 吸入を 1 日 1 回、[redacted] 年 5 月 2 日から 同年* 10 月 [redacted] 日まで投与した。

同年* 10 月 [redacted] 日に、治験薬の初回投与から [redacted] 日後、重度（グレード 3）の心肺停止を発現した。重篤性分類規準は、「死に至るもの」及び GSK 判断の「医学的に重要な状態」。治験薬は、同年* 10 月 [redacted] 日に中止された。心肺停止の転帰は 同年* 10 月 [redacted] 日に死亡した。患者は 同年* 10 月 [redacted] 日に死亡した。報告された死因は心肺停止であった。

治験担当医は、心肺停止について、治験薬との因果関係を「合理的な可能性なし」と判断。

同年* 11 月 18 日、同年* 11 月 30 日、同年* 12 月 02 日、翌年* 2 月 17 日に死亡 EOSI によって受領した追加情報：
患者は 同年* 10 月 [redacted] 日に死亡した。死亡証明書に記載された直接の死因は心肺停止であった。直接の原因となった状態は、患者の息子が前日の父親が全身状態が良好で正常な状態で突然死であったと言っていることであった。心肺蘇生は行わなかった。死因は息子によると根本原因はなかった。剖検は行わなかった。死亡が目撃された。死亡に先立つ徴候及び症状は、徴候又は症状ではなかった。息子の話によると彼は死亡中に存在し突然であった。蘇生は試みられなかった。蘇生処置（DNR）指示がなかった。死亡は自宅で発生した。被験者は末期状態又は末期前状態ではなかった。死亡は突然であり、通常の活動中に発生した。被験者には、死因の可能性を示唆する新たな臨床徴候又は症状が認められなかった。この死亡は心臓血管手術又は処置に起因するものではなかった。死亡の原因は、心臓血管以外の手術又は処置によるものではなかった。二次的な死因はなかった。病歴による死亡のリスクはなかった。死亡に寄与した可能性のある死亡前 4 週間以内に、新たな投薬又は長期投薬の用量の変更はなかった。

治験担当医から報告されたその他の情報：
患者の息子に電話をした。
彼は、父親が心肺停止のため 同年* 10 月 [redacted] 日に自宅で死亡したと報告している。
患者の息子が死亡診断書を持参した。同年* 10 月 [redacted] 日（午後 7 時 55 分）の死亡。
死因：心肺停止

前日の父親の全身状態は良好で死は突然であったことを言う。心肺蘇生は行わなかった。
翌年* 9 月に試験終了時の盲検解除を行った。

治験依頼者の見解：
治験担当医による因果関係の評価に同意する。本事象が FF/VI と関連があるとは考えにくい。
患者は 8[redacted] 歳で、既に重篤な心血管イベントのリスクがあり、因果関係を評価するための既往歴や併用薬に関する詳細情報がない。

治験実施計画書番号：116855
治験実施施設番号：[redacted]
被験者番号：[redacted]
無作為化番号：[redacted]
安全性データベース管理番号：[redacted]
投与群：Fluticasone / Umeclidinium / Vilanterol
重篤な有害事象：膵癌

*新薬承認情報提供時に置き換え

経過：
被験者は6[redacted]歳男性。盲検化試験（試験名：慢性閉塞性肺疾患患者を対象として、ドライパウダー吸入器を用いて毎朝1回投与するFF/UMEC/VIの固定用量3剤配合剤とFF/VI及びUMEC/VIの固定用量2剤配合剤との有効性、安全性及び忍容性を比較する、第III相、52週、無作為化、二重盲検、3群並行群間試験）に登録。

慢性閉塞性肺疾患に対し、治験薬（吸入剤）1吸入を1日1回、[redacted]年2月13日から同年* 6月23日まで投与した。

同年* 5月21日に、治験薬の初回投与から97日後に、重度（グレード3）の膵癌を発現した。重篤性分類規準は、「死に至るもの」及びGSK判断の「医学的に重要な状態」。治験薬は、同年* 6月23日に中止された。膵癌の転帰は同年* 6月[redacted]日に死亡した。報告された死因は膵癌であった。

治験担当医は、膵癌について、治験薬との因果関係を「合理的な可能性なし」と判断。

治験担当医から報告されたその他の情報：
妻からの情報は、同年* 5月21日に黄疸を発現したことである。肝炎の症状は報告されていない。更なる調査と検査のため、同年* 5月28日に病院に入院した。他に情報は得られていない。同年* 6月5日：患者の妻から受けた情報。黄疸の有無を検査。CTスキャンにより膵臓癌が明らかになった。病院メモを要請中。同年* 6月11日：CTスキャンの結果を受領。患者は同年* 5月28日～同年* 6月5日から入院した。　　重篤な有害事象に関連する有害事象：大動脈瘤及び肺浸潤。治験担当医は、IP投与を継続すべきと判断した。患者の妻は、同年* 6月24日に再入院したことを十分に認識していないため、日誌入力のIPを続けないことを施設に知らせた。患者の中止を決定した。患者は治療来院の終了に立ち会うことができない。同年* 6月23日にIPを中止した。同年* 6月[redacted]日被験者の妻は、この朝、患者が脱落したことを伝えた。死亡証明書には死因が記載されている。自然死

同年* 9月23日に死亡EOSIによって受領した追加情報：
患者は同年* 6月[redacted]日に死亡した。死亡証明書に記載された直接の死因は自然原因であった。直接の原因となった病態は膵臓癌であった。死因は膵癌であった。剖検は行わなかった。死亡が目撃された。死亡に先立つ徴候及び症状は不明であった。院内死亡。被験者は末期状態又は末期前状態であった。死亡は突然ではなかった。被験者には、死因の可能性を示唆する新たな臨床徴候又は症状が認められなかった。この死亡は心臓血管手術又は処置に起因するものではなかった。死亡の原因は、心臓血管以外の手術又は処置によるものではなかった。主な死因は膵癌であった。二次的な死因はなかった。病歴による死亡のリスクはなかった。死亡に寄与した可能性のある死亡前4週間以内に、新たな投薬又は長期投薬の用量の変更はなかった。
翌々年* 9月に試験終了時の盲検解除を行った。

*新薬承認情報提供時に置き換え

治験依頼者の見解：
治験担当医による因果関係の評価に同意する。致死的な膵癌は、末期悪性腫瘍患者において治験薬投与開始からわずか 97 日後に発現したため、FF/UMEC/VI に起因するとは考えにくい。

治験実施計画書番号：116855
治験実施施設番号：[redacted]
被験者番号：[redacted]
無作為化番号：[redacted]
安全性データベース管理番号：[redacted]
投与群：Fluticasone / Umeclidinium / Vilanterol
重篤な有害事象：ブドウ球菌性肺炎

経過：
被験者は 6[redacted] 歳男性。盲検化試験（試験名：慢性閉塞性肺疾患患者を対象として、ドライパウダー吸入器を用いて毎朝 1 回投与する FF/UMEC/VI の固定用量 3 剤配合剤と FF/VI 及び UMEC/VI の固定用量 2 剤配合剤との有効性、安全性及び忍容性を比較する、第 III 相、52 週、無作為化、二重盲検、3 群並行群間試験）に登録。

[redacted]/09/22-翌年* /02/17
慢性閉塞性肺疾患に対し治験薬 1 吸入 1 日 1 回の投与を施行。
現病は慢性閉塞性肺疾患（慢性閉塞性肺疾患）。

翌年* /02/23
本剤の初回投与から 154 日後及び直近の投与から 6 日後、重度の黄色ブドウ球菌性肺炎（グレード 3）が発現。重篤性分類規準は「死に至るもの」「治療のための入院又は入院期間の延長が必要であるもの」及び GSK 判断の「医学的に重要な状態」。
potassium chloride（Slow K）、risperidone（Risperdal）、stilpane nos（Stilpane）、 enoxaparin（Clexane）、tramadol hydrochloride（Ultram［Tramadol］）、linezolid （Zyvoxid）、amoxicillin、clavulanic acid（Augmentin）、theophylline（Theoplus）、 prednisone（Pulmison）、tramadol hydrochloride（Tramal）、ampicillin、budesonide （Pulmicort）、salbutamol（Asthavent）、fenoterol hydrobromide（Berotec）、 hydrocortisone sodium succinate（Solu-Cortef）、lorazepam（Ativan）、ondansetron （Zofran）、acetylcysteine （Acc 200）、salbutamol（Ventolin）及び ipratropium bromide、 salbutamol（Duolin）にて治療。

翌年* /03/[redacted]
黄色ブドウ球菌性肺炎の転帰は死亡。被験者は死亡。報告された死因は黄色ブドウ球菌性肺炎。剖検の施行はなし。

関連する検査：
1.胸部 X 線：右側混濁及び胸水を伴う過膨張
2.心電図（ECG）：洞性頻脈
3.白血球数：29
4.C-反応性蛋白（CRP）：136.5 mg/L（翌年* /02/02）
5.CRP：339.7 mg/L（翌年*/01/29）
6.CRP：500mg/L（入院時）
7.メチシリン感受性黄色ブドウ球菌感染は喀痰及び胸水から培養された。

翌年*/05/08 付追加情報：
死亡に関する特定事象報告書より入手した情報：
被験者は 翌年*/03/[redacted] に死亡。死亡診断書に記載されている、死亡の直接の原因は、自然死。直接の原因を引き起こした疾患は、黄色ブドウ球菌性肺炎。死亡の根本原因は黄色ブドウ球菌性肺炎。剖検は施行されず。目撃者のいる死亡。死亡に先立つ徴候や症状は不明。蘇生の試みはなかった。被験者は蘇生措置拒否（DNR）を指示しなかった。病院にて死亡。末期状態もしくは末期前状態ではなかった。突然の死亡ではなかった。死亡の可能性のある原因を示唆する新たな臨床徴候や症状はなし。心血管系の手術や処置による死亡ではなかった。心血管系ではない手術や処置による死亡でもなかった。死亡の主な原因は肺炎による敗血症。二次的な死亡原因はなし。臨床歴から死亡の危険性はなかった。死亡の一因となり得る、死亡前 4 週間以内の新たな治療もしくは長期的な治療の投与量の変更はなかった。

翌年*/05/13 付追加情報：
肺炎に関する特定有害事象（EOSI）フォームより入手した情報：
肺炎の症状は咳嗽量の増加、喀痰化膿及び呼吸困難悪化。右胸水あり。低酸素血症あり。事象発現時、白血球（WBC）数高値。血中尿素窒素（BUN）は 19mg/dl（7mmol/L）超。肺炎発現中、被験者は医療機関に滞在中（入院中）であった。培養/スワブ検査を実施。細菌培養の検体は呼吸器分泌物。肺炎培養より同定。

治験担当医から報告されたその他の情報：
試験薬（IP）中止後、施設からインタビューのため電話にて連絡があった。被験者が電話に出なかったため、施設は被験者の妻に連絡した。被験者の妻は、被験者が慢性閉塞性肺疾患憎悪のため再入院したと報告した。被験者は電話を持って行かなかった。この時点で、これ以上の情報はなし。退院時、院内記録を依頼予定。黄色ブドウ球菌性肺炎、肺膿瘍が発現し、広範囲に及ぶ根本的肺疾患（慢性閉塞性肺疾患）により悪化し、死亡した。重篤な有害事象の事象名は黄色ブドウ球菌性肺炎に変更された。死亡診断書の死亡原因は自然死。主な死亡原因は肺炎。病院にて死亡。
診断検査と処置：

1.胸部 X 線：右側混濁及び胸水を伴う過膨張
2.心電図（ECG）：洞性頻脈
3.白血球数：29
4.C-反応性蛋白（CRP）：136.5 mg/L（翌年*/02/02）
5.CRP：339.7 mg/L（翌年*/01/29）
6.CRP：500mg/L（入院時）
メチシリン感受性黄色ブドウ球菌感染は喀痰及び胸水から培養された

治験依頼者の見解：
治験担当医による因果関係の評価に同意する。重篤な黄色ブドウ球菌性肺炎は、広範で進行性の慢性閉塞性肺疾患の病歴を有する患者において治験薬投与開始から 154 日後に発現したため、FF/UMEC/VI に起因するとは考えにくい。

治験実施計画書番号：116855
治験実施施設番号：[redacted]
被験者番号：[redacted]
無作為化番号：[redacted]
安全性データベース管理番号：[redacted]
投与群：Fluticasone / Umeclidinium / Vilanterol
重篤な有害事象：腎不全、肺炎

経過：
被験者は 7[redacted] 歳女性。盲検化試験（試験名：慢性閉塞性肺疾患患者を対象として、ドライパウダー吸入器を用いて毎朝 1 回投与する FF/UMEC/VI の固定用量 3 剤配合剤と FF/VI 及び UMEC/VI の固定用量 2 剤配合剤との有効性、安全性及び忍容性を比較する、第 III 相、52 週、無作為化、二重盲検、3 群並行群間試験）に登録。

慢性閉塞性肺疾患に対し、治験薬（吸入剤）1 吸入を 1 日 1 回、[redacted] 年 4 月 5 日から 同年* 8 月 22 日まで投与した。

合併症は慢性閉塞性肺疾患。
併用薬としては、レボチロキシンナトリウム（エルトロキシン）、レミフェンタニル塩酸塩（アルチバ）、ミダゾラムマレイン酸塩（ドルミカム）、非経口栄養補給（オリリリノメル N7+微量栄養素）、栄養補給用ノース（ニュートリソン低ナトリウム）、メトクロプラミド塩酸塩（マキソロン）、栄養補給用ノース（サバイダイムドオプド）、エノキサパリン（クレキサン）、エソメプラゾールマグネシウム（ネシウム）、モルヒネシウム（ネシウム）が挙げられた。

*新薬承認情報提供時に置き換え

同年* 8 月 22 日に、治験薬の初回投与から 139 日後、重度（グレード 3）の肺炎を発現した。重篤性分類規準は、「死に至るもの」、「治療のための入院又は入院期間の延長が必要であるもの」及び GSK 判断の「医学的に重要な状態」。追加事象は、重度（グレード 3）の腎不全（同年* 8 月 23 日発現、重篤性分類規準：「死に至るもの」、「治療のための入院又は入院期間の延長が必要であるもの」及び GSK 判断の「医学的に重要な状態」）。
被験者は、バンコマイシン、ドリペネム（ドリバックス）、クロトリマゾール、クロトリマゾール（メダスポール）、窒素、ダルコラックス（ダルコラックス）、塩酸セフェピム（マキシピム）、フリート浣腸（フリートエネマ）、フロセミド（ラシックス）、臭化イプラトロピウム、サルブタモール、イプラトロピウムコハク酸ナトリウム（コムビベンネブル）、ヒドロコルチゾンコハク酸エステルナトリウム（ソルテフ）、パラセトアニリン（パラフェニゾリン）、塩酸パラフェニゾリン（パノシル）、パラフェニシリン、パラフェニシリン（パニシリン）、パラセトアニリン（パニシリン）、フェニシリン、パラセトアニリン（パニシリン）で治療された。治験薬は、同年* 8 月 22 日に中止された。肺炎の転帰は 同年* 9 月 [redacted] 日に死亡した。追加事象の転帰は、腎不全（同年* 9 月 [redacted] 日に死亡）であった。患者は 同年* 9 月 [redacted] 日に死亡した。報告された死因は肺炎及び腎不全であった。剖検は行われなかった。

治験担当医は、肺炎及び腎不全について、治験薬との因果関係を「合理的な可能性なし」と判断。

関連する検査結果：
同年* 8 月 22 日に胸部 X 線撮影を実施。右上葉にわずかな変化。
気腔疾患は認められなかったが、変化は以前の試験とわずかに異なるようである。

同年* 9 月 28 日 同年* 10 月 17 日に死亡 EOSI によって受領した追加情報：
被験者は 同年* 9 月 [redacted] 日に死亡した。死亡証明書に記載された直接の死因は、重度の慢性閉塞性肺疾患を合併する肺炎であった。直接の原因となった病態は慢性閉塞性肺疾患であった。死亡の根底にある原因は慢性閉塞性肺疾患であった。剖検は行わなかった。死亡が目撃された。死亡に先立つ徴候及び症状は不明であった。この死亡は、院内で発生した。被験者は末期状態又は前末期状態ではなかった。死亡は突然ではなかった。被験者には、潜在的な死因を示す新たな臨床徴候又は症状が認められた。症状には、肺炎と診断された患者が含まれた。この死亡は心臓血管手術又は処置に起因するものではなかった。死亡の原因は、心臓血管以外の手術又は処置によるものではなかった。主な死因は肺炎の敗血症であった。二次的な死因はなかった。病歴による死亡のリスクはなかった。死亡に寄与した可能性のある死亡前 4 週間以内に、新たな投薬又は長期投薬の用量の変更はなかった。

同年* 10 月 17 日、同年* 11 月 28 日、同年* 11 月 29 日に肺炎 EOSI によって追加情報を入手：

肺炎の症状は、咳嗽レベルの増加、喀痰膿性の増加、呼吸困難の悪化などであった。低酸素血症あり。事象発現時には白血球数が高値であった。BUN は 19mg/dl（7mmol/L）以下であった。被験者が混乱したというエビデンスがあった。肺炎が発現した時、被験者は医療現場（入院）にはいなかった。培養/スワブを採取した。細菌培養のためのサンプル源は他であった。他は肺炎培養から同定された。

追加情報：
有効成分としてカルシウム、パントテン酸カルシウム、硫酸銅、脂肪乳剤、グルコース、ヨウ素、マグネシウム、マンガン、ニコチンアミド、窒素、リン酸カリウム、ピリドキシン、リボフラビン、セレン、塩化ナトリウム、フッ化ナトリウム、チアミン、塩化亜鉛を含有する。

治験担当医から報告されたその他の情報：
当施設の受付担当者は、同年* 8 月 25 日に SSC に患者の夫（当病院で働く）に慢性閉塞性肺疾患増悪のため 同年* 8 月 24 日に当施設から本患者が入院したことを伝えた。施設は患者の生年月日を確認するために病院に電話した。患者は同年* 8 月 22 日に施設に入院し、同年* 8 月 24 日に患者が入院したため、中等度の慢性閉塞性肺疾患増悪の治療を受けたが、これは今や重篤な有害事象である。治療及び診断検査に関する情報はまだ得られていないが、退院後は病院へのメモを要請する。入院日を確認し、同年* 8 月 23 日に更新した。SSC は同年* 9 月 19 日に病院と患者宅に連絡し、フォローアップを行った。患者の息子は 同年* 9 月 10 日に SSC が去ったことを伝えた。病院のノートと死亡証明書を要請する。同年* 10 月 17 日：Dr を治療したメディカルノートがこの重篤な有害事象に新たな重篤な有害事象を追加した。腎不全。慢性閉塞性肺疾患増悪期間が肺炎に更新された。病院の注記が待たれる。同年* 11 月 25 日：病院ノートを受領。患者 同年* 8 月 23 日に、慢性閉塞性肺疾患に合併した肺炎による重度の息切れ及び呼吸不全で ER に来院し、ER で挿管され、機械的人工換気及び変力作用薬によるサポートが必要となったため ICU に入院した。同年* 8 月 28 日に気管切開術を施行した。患者は 同年* 10 月 [redacted] 日に入院して死亡した。患者は腎不全を含む多臓器不全を発現した。死亡診断書の死亡原因は自然原因である。剖検は実施しなかった。
翌年* 9 月に試験終了時の盲検解除を行った。

治験依頼者の見解：
治験担当医による因果関係の評価に同意する。肺炎及び腎不全による致死的な敗血症は、慢性閉塞性肺疾患の病歴のある高齢患者（7[redacted] 歳）において、治験薬投与開始から 139 日後に発現したため、FF/UMEC/VI に起因するとは考えにくい。

治験実施計画書番号：116855
治験実施施設番号：[redacted]

*新薬承認情報提供時に置き換え

被験者番号：[redacted]
無作為化番号：[redacted]
安全性データベース管理番号：[redacted]
投与群：Fluticasone / Umeclidinium / Vilanterol
重篤な有害事象：交通事故

経過：
被験者は 6[redacted] 歳男性。盲検化試験（試験名：慢性閉塞性肺疾患患者を対象として、ドライパウダー吸入器を用いて毎朝 1 回投与する FF/UMEC/VI の固定用量 3 剤配合剤と FF/VI 及び UMEC/VI の固定用量 2 剤配合剤との有効性、安全性及び忍容性を比較する、第 III 相、52 週、無作為化、二重盲検、3 群並行群間試験）に登録。

慢性閉塞性肺疾患に対し、治験薬（吸入剤）1 吸入を 1 日 1 回、[redacted] 年 5 月 19 日から 同年* 12 月 20 日まで投与した。

翌年* 3 月 [redacted] 日に、治験薬の初回投与から [redacted] 日後、直近投与から [redacted] 日後に、重度（グレード 3）の自動車事故を発現した。重篤性分類規準は、「死に至るもの」及び GSK 判断の「医学的に重要な状態」。自動車事故の転帰は 翌年* 3 月 [redacted] 日に死亡した。翌年* 3 月 [redacted] 日に死亡した。報告された死因は死亡であった。

治験担当医は、自動車事故について、治験薬との因果関係を「合理的な可能性なし」と判断。

関連する検査結果：何も実施されなかった。

翌年* 4 月 20 日に死亡 EOSI によって受領した追加情報：
被験者は 翌年* 3 月 [redacted] 日に死亡した。死亡診断書に記載された直接の死因は現時点では不明であった。直接の原因となった病態は今のところ不明であった。この時点では死因が不明であった。剖検は行わなかった。死亡は目撃されなかった。この被験者は最後に 翌年* 3 月 [redacted] 日に生存していることが判明した。蘇生は試みられなかった。蘇生処置（DNR）指示がなかった。死亡は街頭の出入りであった。被験者は末期状態又は前末期状態ではなかった。死亡は突然であり、通常の活動中に発生した。被験者には、死因の可能性を示唆する新たな臨床徴候又は症状が認められなかった。この死亡は心臓血管手術又は処置に起因するものではなかった。死亡の原因は、心臓血管以外の手術又は処置によるものではなかった。主な死因は自動車事故による外傷であった。二次的な死因はなかった。病歴による死亡のリスクはなかった。死亡に寄与した可能性のある死亡前 4 週間以内に、新たな投薬又は長期投薬の用量の変更はなかった。

治験担当医から報告されたその他の情報：
本日再度、患者の友人に連絡し、患者が 翌年* 3 月 [redacted] 日に事故で死亡したことを伝えた。
これ以上の情報は入手できない。

追加情報：
死亡証明書及び死亡原因を受領した。非自然な原因。これ以上の情報は得られないことを確認した。
翌年* 9 月に試験終了時の盲検解除を行った。

治験依頼者の見解：
治験担当医による因果関係の評価に同意する。FF/UMEC/VI は治験薬投与開始から [redacted] 日後及び直近の投与から [redacted] 日後に発現したため、致死的な道路交通事故は FF/UMEC/VI に起因するとは考えにくい。

治験実施計画書番号：116855
治験実施施設番号：[redacted]
被験者番号：[redacted]
無作為化番号：[redacted]
安全性データベース管理番号：[redacted]
投与群：Fluticasone / Umeclidinium / Vilanterol
重篤な有害事象：慢性閉塞性肺疾患

経過：
被験者は 7[redacted] 歳男性。盲検化試験（試験名：慢性閉塞性肺疾患患者を対象として、ドライパウダー吸入器を用いて毎朝 1 回投与する FF/UMEC/VI の固定用量 3 剤配合剤と FF/VI 及び UMEC/VI の固定用量 2 剤配合剤との有効性、安全性及び忍容性を比較する、第 III 相、52 週、無作為化、二重盲検、3 群並行群間試験）に登録。

[redacted]/07/21
慢性閉塞性肺疾患に対し治験薬 1 吸入 1 日 1 回の投与を開始。

同年* /12/19
治験薬の初回投与から 151 日後、重度の慢性閉塞性気道疾患増悪（グレード 3）が発現。重篤性分類基準は、「死に至るもの」及び「治療のための入院又は入院期間の延長が必要であるもの」。
prednisolone（Solupred）及び amoxicillin + clavulanate potassium（Augmentin）にて治療。（デチャレンジ不明）。
同年* /12/[redacted]
慢性閉塞性気道疾患増悪の転帰は死亡。被験者は同日死亡。報告された死因は、慢性閉塞性気道疾患増悪。剖検の実施なし。

関連する検査結果：

*新薬承認情報提供時に置き換え

同年* /12/19
慢性閉塞性肺疾患（慢性閉塞性肺疾患）代償不全のため入院。
同年* /12/[redacted]
被験者は突然死亡。

治験担当医から報告されたその他の情報：
同年* /12/19
呼吸窮迫のため救急治療室へ搬送。体温は 38.8℃。慢性閉塞性肺疾患増悪と診断。
同年* /12/[redacted]
死亡。想定される死因：睡眠時気管支痙攣。剖検の実施なし。

治験依頼者の見解：
治験担当医による因果関係の評価に同意する。慢性閉塞性肺疾患増悪は FF/UMEC/VI と関連があるとは考えにくい。慢性閉塞性肺疾患の増悪は、対象疾患/集団において一般的/予測される。

治験実施計画書番号：116855
治験実施施設番号：[redacted]
被験者番号：[redacted]
無作為化番号：[redacted]
安全性データベース管理番号：[redacted]
投与群：Umeclidinium / Vilanterol
重篤な有害事象：肺ヘルニア

経過：
被験者は 7[redacted] 歳女性。盲検化試験（試験名：慢性閉塞性肺疾患患者を対象として、ドライパウダー吸入器を用いて毎朝 1 回投与する FF/UMEC/VI の固定用量 3 剤配合剤と FF/VI 及び UMEC/VI の固定用量 2 剤配合剤との有効性、安全性及び忍容性を比較する、第 III 相、52 週、無作為化、二重盲検、3 群並行群間試験）に登録。

慢性閉塞性肺疾患に対し、治験薬（吸入剤）1 吸入を 1 日 1 回、[redacted] 年 6 月 30 日から 同年* 7 月 17 日まで投与した。

同年* 9 月 [redacted] 日に、治験薬の初回投与から [redacted] 日後、直近投与から [redacted] 日後に、重度（グレード 3）の肺ヘルニアを発現した。重篤性分類規準は、「死に至るもの」。
エピネフリン（アドレナリン）及びサルブタモールで治療した。肺ヘルニアの転帰は 同年*9 月 [redacted] 日に死亡した。患者は 同年* 9 月 [redacted] 日に死亡した。報告された死因は肺ヘルニアであった。剖検は行われなかった。

治験担当医は、肺ヘルニアについて、治験薬との因果関係を「合理的な可能性なし」と判断。

関連する検査結果：
事例現場にいない PI に客観的な結果を求めることは不十分であり、本件について追加の問い合わせを断る。

診断検査結果（特に明記のない限り、正常値は未記載）：
翌年* 6 月 16 日の体温は 37 であった。検査日不明日：努力呼気肺活量の結果は 37%であった。不明日では努力肺活量の結果は 67%であった。検査日不明日：PCO2 が 46mmHg、検査日不明日：PO2 が 79mmHg、検査日不明日：肺活量が 121%であった。

同年* 11 月 20 日に死亡 EOSI によって受領した追加情報：
同年* 9 月 [redacted] 日に死亡した。死亡証明書に記載された直接の死因は利用不可能であった。直接の原因となった病態は不明であった。死因の根底は不明であった。剖検は行わなかった。死亡が目撃された。死亡に先立つ徴候及び症状は不明であった。蘇生を試みた。死亡は院内にて発生した。被験者は末期状態又は前末期状態ではなかった。死亡は突然ではなかった。被験者には、死因の可能性を示唆する新たな臨床徴候又は症状が認められなかった。この死亡は心臓血管手術又は処置に起因するものではなかった。死亡は、非心血管手術又は処置に起因していた。死亡の主な原因は、他の非心血管系診断の気管支痙攣であった。二次的な死因はなかった。病歴による死亡のリスクがあった。死亡に寄与した可能性のある死亡前 4 週間以内に、新たな投薬又は長期投薬の用量の変更はなかった。

翌年* 4 月 25 日に受領した追加情報：
7[redacted] 歳、全体的に状態は良好に保たれている。
患者の体重は 61kg で、身長は 1.57 メートルである。彼女は今、年間 20 パックという適度な習慣の喫煙者で、同年* 1 月に禁煙した。この患者はリウマチ性多発関節炎であり、メトトレキサートの投与を受けている。患者は閉塞性及び非常に痙攣性の呼吸不全を伴う重度の慢性閉塞性肺疾患を有している。この患者は一連の呼吸器代償不全のために入院した。いずれの場合も、これらの代償不全の起源である有意な痙攣成分が認められた。非侵襲的換気（NIV）による人工呼吸器サポートを数回経験した。
過去数カ月間に、臨床レベルで重大な肺ヘルニア、後部基底ヘルニアがあり、かなりの奇異呼吸を伴う呼吸障害を伴い、慢性閉塞性肺疾患が悪化することは疑いない。機能的呼吸レベルでは、再訓練期間の後、VEMS は理論値の 37%で、努力肺活量は 67%であった。Tiffenau の報告は 35%である。重大な肺拡張が認められ、CPT は 121%、残気量は 193%である。本剤投与による有意な変化は認められない。この患者は明らかに、吸入コルチコステロイド、気管支拡張薬、さらには全身コルチコステロイドで治療される。彼女の酸素 2L 以下のガスメトリーは 79mmHg の PaO2 と 46mmHg の PaCO2 を示した。DLCO は 38、肺胞容積に連動し、40%である。心エコーは正常。肺塞栓症を検索した評価を行い、陰性であることが判明した。スキャンレベルでは、特に下葉に顕著な肺気腫疾患が認められる。このシナリオを考

慮して、著者らは、この患者に、Gore‐Tex プレートの欠失の可能性を伴う彼女の呼吸の重大な不整脈の原因である彼女の肺ヘルニアの修復を提案することにした。
介入：全身麻酔下で、硬膜外鎮痛薬及び選択的挿管。設置
肺ヘルニアに関しては左開胸後側臥位で切開 1cm 目から、気管支痙攣を伴う徐脈、特に送気圧の有意な上昇が見られる。直ちに介入を中止し、患者を背臥位に戻した。この体位変換と、線維鏡検査によるプローブの良好な位置の確認にもかかわらず、我々はこの徐脈に対して直ちに心静止を行おうとした。当然のことながら、本剤、サルブトモール（電気注射器、体外式心マッサージ）による至適治療にもかかわらず、電気的活動を回復させることはできなかった。外部電撃を試みても、より効果的であるとは言えなかった。心臓と呼吸不全の不可逆的特徴に直面した場合、35 分後には再手術を断念する。

翌々年* 7 月 6 日に入手した追加情報：
7[redacted]歳、全体的に状態は良好に保たれている。
患者の体重は 61kg で、身長は 1.57 メートルである。
彼女は今、年間 20 パックという適度な習慣の喫煙者で、同年* 1 月に禁煙した。この患者はリウマチ性多発関節炎であり、メトトレキサートの投与を受けている。
何よりも、患者は閉塞性及び非常に痙攣性の呼吸不全を伴う重度の慢性閉塞性肺疾患を有している。この患者は一連の呼吸器代償不全のために入院した。いずれの場合も、これらの代償不全の起源である有意な痙攣成分が認められた。非侵襲的換気（NIV）による人工呼吸器サポートを数回経験した。
過去数カ月間に、臨床レベルで重大な肺ヘルニア、後部基底ヘルニアがあり、かなりの奇異呼吸を伴う呼吸障害を伴い、慢性閉塞性肺疾患が悪化することは疑いない。
機能的呼吸レベルでは、再訓練期間の後、VEMS は理論値の 37%で、努力肺活量は 67%であった。Tiffenau の報告は 35%である。重大な肺拡張が認められ、CPT は 121%、残気量は 193%である。本剤投与による有意な変化は認められない。
この患者は明らかに、吸入コルチコステロイド、気管支拡張薬、さらには全身コルチコステロイドで治療される。彼女の酸素 2L 以下のガスメトリーは 79mmHg の PaO2 と 46mmHg の PaCO2 を示した。DLCO は 38、肺胞容積に連動し、40%である。
心エコーは正常。肺塞栓症を検索した評価を行い、陰性であることが判明した。スキャンレベルでは、特に下葉に顕著な肺気腫疾患が認められる。このシナリオを考慮して、著者らは、この患者に、Gore‐Tex プレートを置く可能性のある、彼女の呼吸の重大な不整脈の原因である肺ヘルニアの修復を提案することにした。
介入：全身麻酔下で、硬膜外鎮痛薬及び選択的挿管。肺ヘルニアに対して左開胸後側臥位で 1cm 目から設置。

治験依頼者の見解：
治験担当医による因果関係の評価に同意する。患者は UMEC/VI を 17 日間のみ服用しており、本事象は最終投与から 69 日後に発現したが、治験担当医からの報告によれば、直近の

数ヶ月間に患者は重大な肺ヘルニアを有していた。UMEC/VI との因果関係を示す論拠が不十分である。

治験実施計画書番号：116855
治験実施施設番号：[redacted]
被験者番号：[redacted]
無作為化番号：[redacted]
安全性データベース管理番号：[redacted]
投与群：Fluticasone / Umeclidinium / Vilanterol
重篤な有害事象：呼吸停止

経過：
被験者は 5[redacted] 歳女性。盲検化試験（試験名：慢性閉塞性肺疾患患者を対象として、ドライパウダー吸入器を用いて毎朝 1 回投与する FF/UMEC/VI の固定用量 3 剤配合剤と FF/VI 及び UMEC/VI の固定用量 2 剤配合剤との有効性、安全性及び忍容性を比較する、第 III 相、52 週、無作為化、二重盲検、3 群並行群間試験）に登録。

慢性閉塞性肺疾患に対し、治験薬（吸入剤）1 吸入を 1 日 1 回、[redacted] 年 12 月 4 日から 翌年* 3 月 1 日まで投与した。

翌年* 3 月 [redacted] 日、治験薬の初回投与から [redacted] 日後、直近投与から [redacted] 日後に、患者はグレード 5 の呼吸停止を発現した。重篤性分類規準は、「死に至るもの」及び GSK 判断の「医学的に重要な状態」。
治験薬は、翌年* 3 月 1 日に中止された。呼吸停止の転帰は 翌年* 3 月 [redacted] 日に死亡した。
患者は 翌年* 3 月 [redacted] 日に死亡した。報告された死因は呼吸停止であった。

治験担当医は、呼吸停止について、治験薬との因果関係を「合理的な可能性なし」と判断。

翌年* 3 月 13 日に死亡 EOSI によって受領した追加情報：
患者は 翌年* 3 月 [redacted] 日に死亡した。死亡証明書に記載された直接の死因は呼吸停止であった。直接の原因となった状態は激しい慢性閉塞性肺疾患であった。死因に対処した。剖検は行わなかった。死亡は目撃されなかった。この被験者は最後に 翌年* 3 月 01 日に生存していることが判明した。蘇生は試みられなかった。蘇生処置（DNR）指示がなかった。死亡は自宅で発生した。被験者は末期状態又は末期前状態ではなかった。死亡は突然であり、睡眠中に発生した。被験者には、死因の可能性を示唆する新たな臨床徴候又は症状が認められなかった。この死亡は心臓血管手術又は処置に起因するものではなかった。死亡の原因は、心臓血管以外の手術又は処置によるものではなかった。死亡の主な原因は、他の非心血管性の呼吸停止の診断であった。二次的な死因はなかった。病歴による死亡のリスクはなかった。

死亡に寄与した可能性のある死亡前 4 週間以内に、新たな投薬又は長期投薬の用量の変更はなかった。

翌々年* 3 月 21 日に追加情報を入手：
剖検は実施されず、部位は死因に関する更なる情報がなかった。

治験担当医から報告されたその他の情報：
患者は 翌年* 3 月 [redacted] 日に自宅で亡くなり、一人で過ごしたため、緊急の医師から先生に電話をかけられました。患者子どもはいなかった。ログパッドと治験治療のリキャップ方法を知らない。
投与開始の3年後* 9 月に試験終了時の盲検解除を行った。

治験依頼者の見解：
治験担当医による因果関係の評価に同意する。治験薬投与開始 [redacted] 日後に呼吸停止が起こり、重篤な慢性閉塞性肺疾患の病歴があるため、本症例は FF/UMEC/VI と関連があるとは考えにくい。

治験実施計画書番号：116855
治験実施施設番号：[redacted]
被験者番号：[redacted]
無作為化番号：[redacted]
安全性データベース管理番号：[redacted]
投与群：Fluticasone / Umeclidinium / Vilanterol
重篤な有害事象：心停止

経過：
被験者は 6[redacted] 歳男性。盲検化試験（試験名：慢性閉塞性肺疾患患者を対象として、ドライパウダー吸入器を用いて毎朝 1 回投与する FF/UMEC/VI の固定用量 3 剤配合剤と FF/VI 及び UMEC/VI の固定用量 2 剤配合剤との有効性、安全性及び忍容性を比較する、第 III 相、52 週、無作為化、二重盲検、3 群並行群間試験）に登録。

慢性閉塞性肺疾患に対して、治験薬（吸入）1 吸入を 1 日 1 回、[redacted] 年 11 月 10 日から 翌年* 3 月 2 日まで受けた。

既往歴には慢性閉塞性肺疾患（翌年* 3 月以降未治療）があった。

翌年* 9 月 [redacted] 日、治験薬の初回投与から [redacted] 日後、直近投与から [redacted] 日後に、重度（グレード 3）の心停止が発現した。重篤性分類規準は、「死に至るもの」及び GSK 判断の「医学的に重要な状態」。

*新薬承認情報提供時に置き換え

心停止の転帰は 翌年* 9 月 [redacted] 日に死亡した。患者は 翌年* 9 月 [redacted] 日に死亡した。報告された死因は心停止であった。剖検は行われなかった。

治験担当医は、心停止について、治験薬との因果関係を「合理的な可能性なし」と判断。

翌年* 10 月 19 日及び 翌年* 12 月 30 日に死亡 EOSI によって受領した追加情報：
翌年* 9 月 [redacted] 日に死亡した。死亡診断書に記載された直接の死因は心肺停止であった。直接の原因となった病態は不明であった。死亡の根底にある原因は、過去の急性冠症候群の既往歴であった。剖検は行わなかった。死亡が目撃された。死亡に先立つ徴候及び症状は、自宅で突然の心停止が起こり、妻が目撃した。蘇生を試みた。院内死亡。被験者は末期状態又は前末期状態ではなかった。死亡は突然であり、通常の活動中に発生した。被験者には、死因の可能性を示唆する新たな臨床徴候又は症状が認められなかった。この死亡は心臓血管手術又は処置に起因するものではなかった。死亡の原因は、心臓血管以外の手術又は処置によるものではなかった。主な死因は心停止の他の心血管系診断であった。二次的な死因はなかった。病歴による死亡のリスクがあった。死亡に寄与した可能性のある死亡前 4 週間以内に、新たな投薬又は長期投薬の用量の変更はなかった。

治験担当医から報告されたその他の情報：
自宅で突然の心停止が起こり、妻が目撃した。
死亡は冠状動脈造影室で蘇生術を行った心臓専門医により確認された。死因：心停止 翌年* 9 月 [redacted] 日、剖検なし。
翌々年* 9 月に試験終了時の盲検解除を行った。

治験依頼者の見解：
治験担当医による因果関係の評価に同意する。患者は急性冠症候群の既往歴を有し、この事象は治験薬の投与中止から [redacted] 日後に生じた。患者は FF/UMEC/VI のみを 113 日間使用した。

治験実施計画書番号：116855
治験実施施設番号：[redacted]
被験者番号：[redacted]
無作為化番号：[redacted]
安全性データベース管理番号：[redacted]
投与群：Umeclidinium / Vilanterol
重篤な有害事象：急性呼吸不全、慢性閉塞性肺疾患、肺炎、敗血症、腎不全

経過：
被験者は 7[redacted] 歳男性。盲検化試験（試験名：慢性閉塞性肺疾患患者を対象として、ドライパウダー吸入器を用いて毎朝 1 回投与する FF/UMEC/VI の固定用量 3 剤配合剤と FF/VI 及び

UMEC/VI の固定用量 2 剤配合剤との有効性、安全性及び忍容性を比較する、第 III 相、52 週、無作為化、二重盲検、3 群並行群間試験）に登録。

[redacted] 年 3 月 12 日から、慢性閉塞性肺疾患に対し、治験薬（吸入剤）1 吸入を 1 日 1 回投与した。

合併症にはうつ病があった。
併用薬には、フロセミド、ラニチジン、オメプラゾール及びイミペネムがあった。

同年* 8 月 4 日、治験薬の初回投与から 145 日後に、重度（グレード 3）の慢性閉塞性気道疾患増悪を発現した。重篤性分類規準は、「死に至るもの」、「治療のための入院又は入院期間の延長が必要であるもの」及び「生命を脅かすもの」。追加事象は、重度（グレード 3）の急性呼吸不全（同年* 8 月 5 日発現、重篤性分類規準：「死に至るもの」、「治療のための入院又は入院期間の延長が必要であるもの」、GSK 判断の「医学的に重要な状態」及び「生命を脅かすもの」）、重度（グレード 3）の院内肺炎（同年* 8 月 11 日発現、重篤性分類規準：「死に至るもの」、「治療のための入院又は入院期間の延長が必要であるもの」、GSK 判断の「医学的に重要な状態」及び「生命を脅かすもの」）、重度（グレード 3）の敗血症（同年* 8 月 [redacted] 日発現、重篤性分類規準：「死に至るもの」、「治療のための入院又は入院期間の延長が必要であるもの」、GSK 判断の「医学的に重要な状態」及び「生命を脅かすもの」）、重度（グレード 3）の腎不全（同年* 8 月 [redacted] 日発現、重篤性分類規準：「死に至るもの」、「治療のための入院又は入院期間の延長が必要であるもの」、GSK 判断の「医学的に重要な状態」及び「生命を脅かすもの」）。
患者はサルブタモール（アルブテロール）、デキサメタゾン、シプロフロキサシン、アンピシリン、スルバクタム、ピペラシリン+タゾバクタム、コリスチン、ミダゾラム、クエン酸フェンタニル、ヘパリン（ヘパリン）、バンコマイシン、ブデソニド、ホルモテロール、イプラトロピウム、ノルエピネフリン（ノルアドレナリン）、サルブタモール、アミカシン、プロポフォール、メトクロプラミド、ヘパリンナトリウム、サルブタモールで治療された。治験薬を中止した。慢性閉塞性気道疾患増悪の転帰は 同年* 8 月 [redacted] 日に死亡した。追加事象の転帰は、急性呼吸不全（同年* 8 月 [redacted] 日に死亡）、院内感染性肺炎（同年* 8 月 [redacted] 日に死亡）、敗血症（同年* 8 月 [redacted] 日に死亡）、腎不全（同年* 8 月 [redacted] 日に死亡）であった。患者は 同年* 8 月 [redacted] 日に死亡した。報告された死因は、慢性閉塞性気道疾患増悪、急性呼吸不全、院内肺炎、敗血症、腎不全であった。剖検は行われなかった。

治験担当医は、慢性閉塞性気道疾患増悪し、急性呼吸不全、院内肺炎、敗血症、腎不全について、治験薬との因果関係を「合理的な可能性なし」と判断。

関連する検査結果：
同年* 8 月 5 日に、患者の赤血球数は 6.65×10000000/mcL（正常低値：正常高値：5.90）、呼吸数は 30Breath×Min（正常低値：正常高値：10 正常高値：40）であった。

*新薬承認情報提供時に置き換え

診断検査結果（特に明記のない限り、正常値は未記載）：
同年* 8 月 5 日、アラニンアミノトランスフェラーゼの結果は 20u / L（正常低：13、正常高：69）、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼの結果は 23u / L（正常低：15、正常高：46）、血液アルブミンの結果は 4.3 重炭酸塩の結果は 19.1mmol / L（正常低：22、正常高：26）、血液ビリルビンの結果は 1.0mg / dL（正常低：0.2、正常（正常低：98、正常高：106）、血中コレステロール値は 204mg / dL（正常低値：160、正常高値：240）、血中クレアチニン値は 1.21 （正常低：60、正常高：110）、血液 pH 結果は 7.36 未知（正常低：7.35、正常高：血圧の収縮期の結果は 180mmHg であった（正常下：3.5、正常高：5）、血圧拡張期の結果は 90mmHg（正常低：40、正常高：80）ノーマル・ロー：90、ノーマル・ハイ：140）、Blood （正常低：135、正常高：145）、血液尿素結果は 52mg / dL（正常低：15、正常高：50）、体温結果は 36℃ 36、正常高：37.5）、強制呼気量結果は 0.5 リットル（正常低：2.27、正常高：2.71）、ヘマトクリット値は 42.5%（正常低値：37、正常高値：54）、ヘモグロビン値は 13.1g /リンパ球数は 0.2 k / mcl（正常低：0.4、正常高：4.4）、平均細胞ヘモグロビン結果は 19.7 pg（正常低：28、正常高：36 ）、平均細胞量は 63.9fL（正常低：80、正常高：100）、単球数は 0.3k / mcl（正常低：0.00、正常高：0.8）、好中球数は 7.6k / mcl 酸素飽和度の結果は 88.7%（正常低：95、正常高：99）、PCO2 結果は 34.8mmHg（正常低：35、正常高：45）、PO2 の結果は 61.1 mmHg（正常低：85、正常高：105）、血小板カウンター279k / mcl（正常低：150、正常高：450）、白血球数は 8.3k / mcl（正常低：4、正常高：10）であった。
同年* 8 月 10 日、血中クレアチニン値は 1.5mg / dL（正常値 0.5、正常値 1.5）、血液 pH 値は7.42 未知数（正常値：7.35、正常値 7.45）、血液尿素値は 126mg / ヘモグロビン結果は 10.7g /dL（正常低：11、正常高：16）、PCO2（正常下：15、正常高：50） （正常低：85、正常高：105）、白血球数は 12.62k / mcl（正常低：4、正常 高：10）。
同年* 8 月 13 日、アラニンアミノトランスフェラーゼの結果は 61u / L（正常低：13、正常高：69）、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼの結果は 65u / L（正常低：15、正常高：46）、重炭酸塩の結果は 24 mmol / L（正常低：22、正常高：26）。
同年* 8 月 13 日、血中ビリルビン値は 1.0mg / dL（正常低値：160、正常高値：240）、血液クロリド値は 109mEq / L（正常値：98、正常値高値：106）、血中コレステロール値は 150 血中クレアチニン値は 0.91mg / dL（正常値：0.5、正常値：1.5）、血液 pH 値は 7.41 未知数（正常値：7.35、正常値： 7.45）、血中カリウム濃度は 4.3mEq / L（正常低：3.5、正常高：5）、体温は 37.5℃（正常低：36、正常高：37.5）、ヘマトクリット値は 31.5% ：39、正常高：54）、ヘモグロビン結果は 10.5g / dL（正常低：13、正常高：18）、PCO2 は 38mmHg（正常低：35、正常高：45）、PO2 の結果は 82.2mmHg （正常低：85、正常高：105）、血小板数は 250k / mcl（正常低：150、正常高：450）、白血球数は 13.5k / mcl（正常低：4、正常高：10）。
同年* 8 月 14 日、血液尿素の結果は 102 mg / dL（正常低：15、正常高：50）。
同年* 8 月 17 日、重炭酸塩の結果は 21.2mmol / L（正常低：22、正常高：26）、血液 pH の結果は 7.38 未知（正常低：7.35、正常高：7.45）、血液尿素の結果は 74.4mg / （正常低：

15、正常高：50）、血液尿素結果は 1.02mg / dL（正常低：0.5、正常高：1.5）、ヘマトクリット値は 25.6% ヘモグロビンの結果は 8.2g / dL（正常低：11、正常高：16）、PCO2 結果は 36.7mmHg（正常低：35、正常高：45）、PO2 の結果は 87.7mmHg（正常低： 105）、白血球数は 17.36k / mcl であった（正常低：4、正常高：10）。

治験担当医から報告されたその他の情報：
慢性閉塞性肺疾患 GOLD D を有する 7[redacted] 歳の患者は、2 月 27 日からプロトコル CTT116855 に参加した。8 月 5 日に、mMRC グレード 3 の呼吸困難、喘鳴、発熱なし、及び気管支拡張療法に対する反応不良の呼吸力学の悪化を呈して病院を受診した。患者は ICU に入院し、慢性閉塞性肺疾患の重度増悪と急性呼吸不全のために侵襲的機械的人工換気が開始された。緑膿菌及びアシネトバクターによる肺感染により院内感染肺炎、腎不全及び敗血症を発現する。PaO2/FIO2=186 とのガス交換の重度の障害が観察される。患者はイミペネム、バンコマイシン、アミカシンによる抗生物質治療と、肺塞栓症の可能性があるためヘパリンナトリウムによる抗凝固療法を受けた。同年* 8 月 [redacted] 日に、患者は変力薬に反応しない血行動態不全及び低血圧を呈し、記載された臨床的合併症の結果死亡する。PI は死亡するまで ICU で患者を訪れた。最終予定来院は 16 週目、同年* 6 月 26 日に行われた。入院前の最終予定外の来院は 8 月 15 日であった。死亡証明書では、死因は敗血症であった。

同年* 8 月 11 日及び 同年* 9 月 08 日に肺炎 EOSI によって追加情報を入手：
肺炎の症状は、喀痰膿の増加、呼吸困難の悪化であった。咳嗽レベルは通常であった。胸部聴診では、断続性ラ音/ラ音及び/又は気管支又は気管支肺胞呼吸音の証拠は示されなかった。温度は 37.6C であった。呼吸数は 16 呼吸/分であった。心拍数は 120 拍/分であった。血圧 110/70mmHg。胸水はなかった。低酸素血症あり。事象発現時には白血球数が高値であった。BUN は 19mg/dl（7mmol/L）を上回った。
被験者が混乱したというエビデンスがあった。肺炎が発現した時点で、被験者は医療現場（入院）であった。培養/スワブを採取した。細菌培養のためのサンプル源は呼吸器分泌物であった。肺炎培養からインフルエンザ菌を同定した。

同年* 10 月 7 日及び 同年* 10 月 22 日に死亡 EOSI によって受領した追加情報：：
同年* 8 月 [redacted] 日に死亡した。死亡証明書に記載された直接の死因は敗血症であった。直ちに原因となった状態は呼吸不全と敗血症性ショックであった。死因は慢性閉塞性肺疾患増悪と院内肺炎であった。剖検は行わなかった。死亡が目撃された。死亡に先立つ徴候と症状は、変力作用薬に反応しない血行動態不全と低血圧を呈し、その後心停止した。蘇生を試みた。院内死亡。被験者は末期状態又は末期前状態であった。死亡は突然ではなかった。被験者には、潜在的な死因を示す新たな臨床徴候又は症状が認められた。症状は、IMV 下の呼吸不全、院内感染肺炎、敗血症、通常の治療に反応しない血液学的失敗などであった。この死亡は心臓血管手術又は処置に起因するものではなかった。死亡の原因は、非心血管手術又は手技によるものではなかった。主な死因は肺炎による敗血症であった。結果は他の非心血管系

診断のエビデンスを示した。病歴による死亡のリスクがあった。死亡に寄与した可能性のある死亡前 4 週間以内に、新たな投薬又は長期投薬の用量の変更はなかった。
翌々年* 9 月に試験終了時の盲検解除を行った。

治験依頼者の見解：
すべての事象の因果関係に関する治験担当医の評価に同意する。慢性閉塞性肺疾患の増悪は対象疾患/集団においてよくみられる事象であり、他の要因との関連性が疑われることから、UMEC/VI と関連があるとは考えにくい。患者は慢性閉塞性肺疾患増悪のため ICU に入院し、入院 7 日後に院内肺炎と診断された。治験担当医によると、敗血症及び腎不全は Pseudomonas 及び Acineobacter によるものであり、この評価に同意する。

治験実施計画書番号：116855
治験実施施設番号：[redacted]
被験者番号：[redacted]
無作為化番号：[redacted]
安全性データベース管理番号：[redacted]
投与群：Fluticasone / Vilanterol
重篤な有害事象：非小細胞肺癌

経過：
被験者は 6[redacted] 歳男性。盲検化試験（試験名：慢性閉塞性肺疾患患者を対象として、ドライパウダー吸入器を用いて毎朝 1 回投与する FF/UMEC/VI の固定用量 3 剤配合剤と FF/VI 及び UMEC/VI の固定用量 2 剤配合剤との有効性、安全性及び忍容性を比較する、第 III 相、52 週、無作為化、二重盲検、3 群並行群間試験）に登録。

慢性閉塞性肺疾患に対し、治験薬（吸入剤）1 吸入を 1 日 1 回、[redacted] 年 5 月 29 日から 翌年* 1 月 6 日まで投与した。

既往歴には喫煙者があった。
併用薬にはアモキシシリン、プレドニゾン、ビノレルビン、シスプラチンがあった。

治験薬の初回投与から 215 日後、重度（グレード 3）の非小細胞肺癌を発現した。重篤性分類規準は、「死に至るもの」及び GSK 判断の「医学的に重要な状態」。
患者は、エノキサパリン及びピペラシリン+タゾバクタム（ピペラシリン-タゾバクタム）で治療され、治験薬は 翌年* 1 月 6 日に中止された。非小細胞肺癌の転帰は致死的であった。患者は 翌年* 4 月[redacted] 日に死亡した。報告された死因は非小細胞肺癌であった。剖検は行われなかった。

治験担当医は、非小細胞肺癌について、治験薬との因果関係を「合理的な可能性なし」と判断。

関連する検査結果：
CT 肺スキャンで右下葉に多発性結節性腫瘤を認め、縦隔リンパ節も認め、同年* 12 月 22 日胸部 X 線で右肺門部腫瘤を認めた。
同年* 12 月 30 日に、縦隔リンパ節を伴う右下葉に多発性結節性腫瘤を示す CT スキャンを実施した。
1 月 12 日に気管支鏡検査を行い、右下葉の肺腫瘤を経気管支生検した。手術は合併症もなく行われた。
1 月 14 日に肺経気管支生検の病理学的報告を受け、非特異的な炎症性変化を伴う肺組織が示された。
1 月 15 日に、CT ガイド下経胸郭生検を行った。
この生検の病理学的診断は以下の通りであった。肺組織に中等度の炎症性浸潤がみられ、リンパ球が優勢である。
翌年* 2 月 2 日、非小細胞肺癌（NSCLC）と診断し、新たな肺ファイバー光学経気管支生検を行った。
患者は 3 月 2 日に化学療法を開始した。

診断検査結果（特に明記のない限り、正常値は未記載）：
翌年* 1 月 6 日に、好中球数の結果は 90%であった（正常低値：40、正常高値：75）。

翌年* 4 月 19 日の追加情報：
右下肺葉にリンパ行性浸潤と COP を有する NSCLC と診断された患者。3 月 2 日以降、ビノレルビン及びシスプラチンによる化学療法を受けている患者。3 月 8 日、患者は重篤な呼吸困難の急性エピソードと肺塞栓症の臨床症状を呈し、エノキサパリンによる治療を開始した。患者は 3 月 18 日に退院し、3 月 21 日に右胸に激痛を訴えて来院した。急性肺炎と診断され、ピペラシリン - タゾバクタムによる抗生物質治療を受けます。患者は呼吸不全を発現し、治療への反応は不良である。患者は 4 月 [redacted] 日午後 16.30 に死亡した。

翌年* 7 月 7 日及び 翌年* 7 月 19 日に死亡 EOSI によって受領した追加情報：
患者は 翌 年 * 4 月 [redacted] 日に死亡した。死亡診断書に記載された直接の死因は心臓性不整脈であった。直接の原因となった病態は慢性呼吸不全であった。死亡の根底にある原因は肺癌であった。剖検は行わなかった。死亡が目撃された。死亡に先立つ徴候及び症状は、呼吸困難-二呼吸-血行動態不全であった。蘇生を試みた。院内死亡。被験者は末期状態又は末期前状態であった。死亡は突然ではなかった。被験者には、潜在的な死因を示す新たな臨床徴候又は症状が認められた。症状には呼吸不全-生検で診断された NSCLC が含まれた。この死亡は心臓血管手術又は処置に起因するものではなかった。死亡の原因は、心臓血管以外の手術又は処置によるものではなかった。主な死因は心不整脈であった。その結果、癌のエビデンス、

その他の非心血管系診断が示された。病歴による死亡のリスクはなかった。死亡に寄与した可能性のある死亡前 4 週間以内に、新たな投薬又は長期投薬の用量の変更はなかった。

治験担当医から報告されたその他の情報：
同年* 10 月 5 日より無力症、体重減少、気管支粘液分泌を認めた。患者は、病期分類に先立ち、肺がんが疑われる場合について評価段階にある。翌年*1 月 12 日、プレドニゾン 40mg による治療中、倦怠感及び気管支粘液分泌低下が軽減し、気分が改善した。患者は気管支拡張薬による治療を継続している。1 月 14 日に肺経気管支生検の病理学的報告を受け、非特異的な炎症性変化を伴う肺組織が示された。2 月 11 日の腫瘍内科医へのコンサルテーションが待たれているため診断報告を受け、3 月 11 日から化学療法を開始した。補完的放射線療法は、右下肺葉のリンパ浸潤及び COP を伴う NSCLC の診断で患者を開始する。3 月 2 日以降、ビノレルビン及びシスプラチンによる化学療法を受けている患者。3 月 8 日、患者は重篤な呼吸困難と肺塞栓症の臨床症状を呈し、エノキサパリンによる治療を開始した。患者は 3 月 18 日に退院し、3 月 21 日に右胸に激痛を訴えて来院した。急性肺炎と診断され、ピペラシリン - タゾバクタムによる抗生物質治療を受けます。患者は呼吸不全を発現し、治療への反応は不良である。
患者は 4 月 [redacted] 日午後 16.30 に死亡した。死亡診断書に記載された直接の死因は心疾患であった。不整脈。剖検は行わなかった。
翌々年* 9 月に試験終了時の盲検解除を行った。

治験依頼者の見解：
治験担当医による因果関係の評価に同意する。非小細胞肺癌が FF/VI と関連があるとは考えにくい。患者は元喫煙者であり、喫煙は肺癌のリスクを高めることが知られている。

治験実施計画書番号：116855
治験実施施設番号：[redacted]
被験者番号：[redacted]
無作為化番号：[redacted]
安全性データベース管理番号：[redacted]
投与群：Umeclidinium / Vilanterol
重篤な有害事象：術後創感染

経過：
被験者は 7[redacted] 歳男性。盲検化試験（試験名：慢性閉塞性肺疾患患者を対象として、ドライパウダー吸入器を用いて毎朝 1 回投与する FF/UMEC/VI の固定用量 3 剤配合剤と FF/VI 及び UMEC/VI の固定用量 2 剤配合剤との有効性、安全性及び忍容性を比較する、第 III 相、52 週、無作為化、二重盲検、3 群並行群間試験）に登録。

*新薬承認情報提供時に置き換え

慢性閉塞性肺疾患に対し、治験薬（吸入剤）1 吸入を 1 日 1 回、[redacted]年 6 月 3 日から 翌年* 1 月 22 日まで投与した。

翌年* 2 月 10 日、治験薬の初回投与から 252 日後、直近投与から 19 日後に、重度（グレード 3）の術後創傷感染を発現した。重篤性分類規準は、「死に至るもの」、「治療のための入院又は入院期間の延長が必要であるもの」及び GSK 判断の「医学的に重要な状態」。トラマドール、ラクトバチルスノス（Lacidofil）、ケトプロフェン、ケトプロフェン、ケトプロフェン（Ketonal（Ketoprofen））、クリンダマイシン（Dalacin C）、セファゾリン（Biofazolin）及び塩酸シプロフロキサシン（Cipronex）で被験者を治療した。術後創感染の転帰は 翌年* 5 月[redacted]日に死亡した。患者は 翌年* 5 月[redacted]日に死亡した。報告された死因は術後創感染であった。

治験担当医は、術後の創感染について、治験薬との因果関係を「合理的な可能性なし」と判断。

関連する検査結果：
創部からのスワブ、好気性細菌の試験、翌年*2 月 10 日の種子滅菌。
手術創からのスワブ、好気性細菌の検査 翌年*2 月 12 日：成育せず
手術創からのスワブ、手術創からの好気性細菌 翌年* 2 月 13 日：成育せず
手術創からのスワブ、手術創からの好気性細菌 翌年* 2 月 15 日：成育せず
手術創からのスワブ、好気性細菌 翌 年 * 2 月 16 日：成育せず
スワブ創傷胸骨創傷　翌年* 2 月 26 日：Staphylococcus epidermidis - クリンダマイシンに感受性の MRSE

診断検査結果（特に明記のない限り、正常値は未記載）：
翌年* 2 月 25 日に、C 反応性蛋白の結果は 75.94mg/L であった。
翌年* 2 月 26 日、血中クレアチニン値 66.00 μmol/L（正常低値：62.00、正常高値：106.00）、血中カリウム値 3.00mmol/L（正常低値：3.50、正常高値：5.10）、血中ナトリウム値 135.00mmol/L（正常低値：136.00、正常高値：145.00）、C 反応性蛋白値 89.80mg/L（正常低値：0.00、正常高値：5.00）、白血球数値 5.48g/L（正常低値：4.00、正常値：10.00）であった。翌年*2 月 29 日の C 反応性蛋白測定値は 260.00mg/L（正常低値：0.00、正常高値：5.00）であった。翌年*3 月 1 日の C 反応性蛋白の結果は 214.8mg/L（正常低値：0.00、正常高値：5.00）であった。
翌年* 3 月 2 日に、血中カリウム値は 3.10mmol/L（正常低値：3.50、正常高値：5.10）、血中ナトリウム値は 142.00mg/L（正常低値：136.00、正常高値：145.00）、C 反応性蛋白値は 260.90mg/L（正常低値：0.00、正常高値：5.00）であった。
翌年* 3 月 3 日に、C 反応性蛋白の結果は 220.00mg/L（正常低値：0.00、正常高値：5.00）であった。

翌年* 3 月 4 日に、C 反応性蛋白の結果は 151.00mg/L（正常低値：0.00、正常高値：5.00）であった。翌年* 3 月 6 日血中クレアチニン値 68.00 μmol/L（正常低値：62.00、正常高値：106.00）、C 反応性蛋白値 93.20mg/L（正常低値：0.00、正常高値：5.00）、白血球数 8.30g/L（正常低値：4.00、正常高値：10.00）であった。翌年*3 月 8 日、血中カリウム値は3.10mmol/L（正常低値：3.50、正常高値：5.10）、血中ナトリウム値は 137.00mmol/L（正常低値：136.00、正常高値：145.00）、C 反応性蛋白値は 125.90mg/L（正常低値：0.00、正常高値：5.00）であった。

翌年* 2 月 5 日に AQR を介して追加情報を入手：
患者は 同年* 5 月 [redacted] 日に外科で死亡し（再置換）、おそらく合併症として死亡した。胸骨の術後創感染、カード情報なし、患者の正確な死因。

治験担当医から報告されたその他の情報：
冠動脈バイパス術後、患者には複雑な膿瘍創傷膿瘍（VAC 療法）があった。
傷口からの心臓リハビリテーションスワブの入院中に、経験的に Ciprinol を含めた。
患者は入院した。病院様式 翌年*2 月 24 日～翌年* 2 月 25 日。
翌年*2 月 25 日～3 月 08 日、患者は、心臓手術部門に入院した。3 月 08 日以降、入院継続。病院からの文書これらは利用できません。
患者は外科部門で 同年* 5 月 [redacted] 日に、おそらく合併症として胸骨術後創傷感染で死亡した。カード情報及び患者の正確な死亡原因なし。

治験依頼者の見解：
治験担当医による因果関係の評価に同意する。治験薬投与から 252 日後及び UMEC/VI の直近投与から 19 日後に冠動脈バイパス術後の致死的な術後創感染が発現したため、治験薬に起因するとは考えにくい。

治験実施計画書番号：116855
治験実施施設番号：[redacted]
被験者番号：[redacted]
無作為化番号：[redacted]
安全性データベース管理番号：[redacted]
投与群：Umeclidinium / Vilanterol
重篤な有害事象：尿路感染症

経過：
被験者は 6[redacted] 歳女性。盲検化試験（試験名：慢性閉塞性肺疾患患者を対象として、ドライパウダー吸入器を用いて毎朝 1 回投与する FF/UMEC/VI の固定用量 3 剤配合剤と FF/VI 及び UMEC/VI の固定用量 2 剤配合剤との有効性、安全性及び忍容性を比較する、第 III 相、52 週、無作為化、二重盲検、3 群並行群間試験）に登録。

患者は慢性閉塞性肺疾患に対して、[redacted]年1月28日から治験薬（吸入剤）1吸入を1日1回受けた。

同年* 9月7日、治験薬の初回投与から222日後、重度（グレード3）の尿路感染症を発現した。重篤性分類規準は、「死に至るもの」及び「治療のための入院又は入院期間の延長が必要であるもの」。
治験薬を中止した。尿路感染症の転帰は同年* 9月[redacted]日に死亡した。報告された死因は入院であった。

治験担当医は、尿路感染症について、治験薬との因果関係を「合理的な可能性なし」と判断。

同年* 10月13日に死亡 EOSIによって受領した追加情報：
被験者は 同年* 9月[redacted]日に死亡した。死亡証明書に記載された直接の死因は尿路感染症であった。直接の原因となった病態は尿路感染症であった。死因は尿路感染症であった。剖検は行わなかった。死亡は目撃されなかった。被験者は最後に 同年* 9月[redacted]日に生存していることが判明した。蘇生は試みられなかった。蘇生処置（DNR）指示がなかった。院内死亡。被験者は末期状態又は末期前状態であった。死亡は突然ではなかった。被験者には、死因の可能性を示唆する新たな臨床徴候又は症状が認められなかった。この死亡は心臓血管手術又は処置に起因するものではなかった。死亡の原因は、心臓血管以外の手術又は処置によるものではなかった。主な死因は、尿路感染症の他の非心血管系診断であった。二次的な死因はなかった。病歴による死亡のリスクはなかった。死亡に寄与した可能性のある死亡前4週間以内に、新たな投薬又は長期投薬の用量の変更はなかった。

治験担当医から報告されたその他の情報：
同年* 9月4日から電話で患者と連絡を取ることを数回試みたがうまくいかなかった。昨日、私は患者の家を訪ねましたが、誰にも会うことができず、できるだけ早く連絡を取るよう要請されたメモを残しました。今日、近隣の患者さんから電話でお問い合わせがあり、同氏によれば、尿路感染症のため、同年* 7月7日から入院していることが伝えられました。残念ながら、私は患者の家族と接触していません。より多くのことを知ればすぐに、より多くの情報を送付する。今日は、患者が入院していたICUに連絡した。私は 同年* 1月16日に2日前に患者が死亡したという情報を得た。これは病院の個人が私に提供することができる唯一の情報であった。それでも、家で2回訪ねようとしたにもかかわらず、患者の家族との接触はなかった。同年* 10月12日に、私は患者の息子に診療記録についての申し立て書簡を送った。私は彼の回答を待っているが、残念ながら手紙による2番目の申し立てである。ここまで、患者の息子との接触はなかった。
翌々年* 9月に試験終了時の盲検解除を行った。

治験依頼者の見解：

治験担当医による因果関係の評価に同意する。UMEC/VI の投与開始から 222 日後に致死的な尿路感染症が発現したことから、治験薬に起因するとは考えにくい。因果関係を示す論拠は不十分である。

治験実施計画書番号：116855
治験実施施設番号：[redacted]
被験者番号：[redacted]
無作為化番号：[redacted]
安全性データベース管理番号：[redacted]
投与群：Fluticasone / Vilanterol
重篤な有害事象：脳血管発作

経過：
被験者は 7[redacted] 歳男性。盲検化試験（試験名：慢性閉塞性肺疾患患者を対象として、ドライパウダー吸入器を用いて毎朝 1 回投与する FF/UMEC/VI の固定用量 3 剤配合剤と FF/VI 及び UMEC/VI の固定用量 2 剤配合剤との有効性、安全性及び忍容性を比較する、第 III 相、52 週、無作為化、二重盲検、3 群並行群間試験）に登録。

患者は慢性閉塞性肺疾患に対して、[redacted] 年 7 月 14 日から治験薬（吸入）1 吸入を 1 日 1 回受けた。

同年* 7 月 20 日に、治験薬の初回投与の [redacted] 日後に、重度（グレード 3）の脳卒中を発現した。重篤性分類規準は、「死に至るもの」、「治療のための入院又は入院期間の延長が必要であるもの」及び GSK 判断の「医学的に重要な状態」。
治験薬を中断した。脳卒中の転帰は 同 年＊7 月 [redacted] 日に死亡した。患者は 同 年＊7 月 [redacted] 日に死亡した。報告された死因は脳卒中であった。

治験担当医は、脳卒中について、治験薬との因果関係を「合理的な可能性なし」と判断。

治験担当医から報告されたその他の情報：
今日、妻が朝、私に連絡し、患者が入院していることを伝えた。患者は 同 年＊7 月 20 日に栄養病棟に入院した。退院カードがあれば、より早くより多くの情報を送付する。今日、患者の息子が私の施設に来て、患者が死亡したことを伝えた。死亡診断書と医療記録を受領する際に、より多くの情報を提供する。息子は死の理由についての具体的な情報を知らず、すべての文書を早い時期に持参することを約束した。患者の妻は電話で患者の死因が脳卒中であることを告げた。患者の家族が病院から収集しなかったため、病院からのカルテは私には入手できません。私は死亡診断書を渡されただけであった。患者が服用した IP の最終投与日は不明である。これ以上の情報は入手できない。

*新薬承認情報提供時に置き換え

同年*8月4日及び同年*8月17日に脳血管イベント、脳卒中及び一過性脳虚血発作
EOSIによって受領した追加情報：
局所性又は全般的な神経障害の新規発現を明確に定義する既往歴又は臨床検査は存在しなかった。徴候及び症状と一致する新たに定義された脳病変はなかった。この事象は不整脈の発現とは関連がなかった。外傷によるものではなかった。事象発現前に神経学的検査又は既往歴に異常はなかった。コンピュータ断層撮影（CT）は行わなかった。磁気共鳴画像法（MRI）は実施されなかった。磁気共鳴血管造影（MRA）は実施されなかった。長期後遺症はなかった。最終診断は脳卒中で、型は不明であった。

同年*10月2日に死亡EOSIによって受領した追加情報：
同年*7月[redacted]日に死亡した。死亡証明書に記載された直接の死因は不明であった。直接の原因となった状態はストロックであった。死因は脳卒中であった。剖検は行わなかった。死亡は目撃されなかった。この被験者は最後に同年*7月[redacted]日に生存していることが判明した。蘇生は試みられなかった。蘇生処置（DNR）指示がなかった。院内死亡。被験者は末期状態又は末期前状態であった。死亡は突然ではなかった。被験者には、潜在的な死因を示す新たな臨床徴候又は症状が認められた。症状は同年*6月20日の脳卒中であった。この死亡は心臓血管手術又は処置に起因するものではなかった。死亡の原因は、心臓血管以外の手術又は処置によるものではなかった。死亡の主因は脳卒中であった。二次的な死因はなかった。病歴による死亡のリスクがあった。死亡に寄与した可能性のある死亡前4週間以内に、新たな投薬又は長期投薬の用量の変更はなかった。
翌々年*9月に試験終了時の盲検解除を行った。

治験依頼者の見解：
治験担当医による因果関係の評価に同意する。FF/VIの投与開始から[redacted]日後に致死的な脳卒中が発現したため、本事象は治験薬に起因するとは考えにくい。因果関係を示す論拠は不十分である。

治験実施計画書番号：116855
治験実施施設番号：[redacted]
被験者番号：[redacted]
無作為化番号：[redacted]
安全性データベース管理番号：[redacted]
投与群：Fluticasone / Umeclidinium / Vilanterol
重篤な有害事象：多臓器機能不全症候群、腸管虚血、慢性呼吸不全

経過：
被験者は6[redacted]歳男性。盲検化試験（試験名：慢性閉塞性肺疾患患者を対象として、ドライパウダー吸入器を用いて毎朝1回投与するFF/UMEC/VIの固定用量3剤配合剤とFF/VI及び

UMEC/VI の固定用量 2 剤配合剤との有効性、安全性及び忍容性を比較する、第 III 相、52 週、無作為化、二重盲検、3 群並行群間試験）に登録。

慢性閉塞性肺疾患に対し、治験薬（吸入剤）1 吸入を 1 日 1 回、[redacted]年 6 月 30 日から 同年＊ 9 月 25 日まで投与した。

既往歴には心筋梗塞があった。合併症には、昏睡、高血圧、貧血、閉塞性睡眠時無呼吸症候群及び脂質異常症があった。併用薬剤は未知（胃保護剤不明）であった。

同年* 9 月 25 日、治験薬の初回投与から 87 日後、重度（グレード 3）の慢性呼吸不全を発現した。重篤性分類規準は、「死に至るもの」、「治療のための入院又は入院期間の延長が必要であるもの」及び GSK 判断の「医学的に重要な状態」。追加事象は、重度（グレード 3）の腸間膜虚血（同年* 10 月 12 日発現、重篤性分類規準：「治療のための入院又は入院期間の延長が必要であるもの」及び GSK 判断の「医学的に重要な状態」）、重度（グレード 3）の多臓器不全（同年* 10 月 [redacted] 日発現、重篤性分類規準：「死に至るもの」、「治療のための入院又は入院期間の延長が必要であるもの」及び GSK 判断の「医学的に重要な状態」）。
気管支拡張剤（吸入器気管支拡張剤）及び水分補給液（輸液療法）で処置した。
治験薬を 同 年＊9 月 25 日に中止した。慢性呼吸不全の転帰は 同年* 10 月 [redacted] 日に死亡した。追加事象の転帰は、多臓器不全（同 年＊10 月 [redacted] 日に致死的）及び腸間膜虚血（未回復）であった。患者は 同 年＊10 月 [redacted] 日に死亡した。報告された死因は多臓器不全及び慢性呼吸不全であった。剖検は行われなかった。

治験担当医は、慢性呼吸不全、腸間膜虚血、多臓器不全について、治験薬との因果関係を「合理的な可能性なし」と判断

関連する検査結果：
胸部 X 線：心拡大。肺門の腫大。両側性の間質-肺胞性浸潤。
心電図：左脚ブロック
腹部 SCAN：腸間膜虚血性
Dimero D 4049 ng/mL

診断検査結果（特に明記のない限り、正常値は未記載）：
同年* 9 月 25 日の酸素飽和度は 83%（正常低値：不明、正常高値：不明）であった。
同年* 9 月 26 日、重炭酸塩の結果は 27.1（正常低：不明、正常高：不明）、血液クレアチンホスホキナーゼ結果は 319u / L（正常低：26.00、正常高：308.00）、血液クレアチンホスホキナーゼ MB 結果は 35 血糖値は 251mg / dL（正常低：70.00、正常高：110.00）、血中カリウム濃度は5.8mmol / L（正常低：3.50、正常血圧の測定結果は、正常血圧では不明であり、正常血圧測定結果は 145/90 mmHg であった（正常低：不明、正常高：不明）。血液尿素結果好中球数の結果は 81％（正常低：0.00、正常高：80.00）、酸素飽和度は 98％（正常低：

未知、正常高：80.00）であり、57mg / dL（正常低：15.00、正常高：50.00） PCO2 の結果は 75.5mmHg（正常低：未知、正常高：未知）、PO2 は 182mmHg（正常低：不明、正常高：不明）、トロポニン結果は 0.408ng / mL（正常低：0.00、正常高：0.05）、白血球数は 22（正常低：3.50、正常高：12.00）であった。

同年* 12 月 03 日に死亡 EOSI によって受領した追加情報：
同年* 10 月 [redacted] 日で死亡した。剖検は行わなかった。死亡は院内にて発生した。被験者は、末期又は前末期状態を有していなかった。死は突然ではなかった。主な死亡原因は、COPD の他の非心血管系の診断であった。病歴で死亡するリスクはなかった。死に至るかもしれない死の前の 4 週間以内に慢性の投薬の用量の新しい投薬や変化はなかった。

治験依頼者の見解：
治験担当医による因果関係の評価に同意する。いずれの事象も FF/UMEC/VI と関連する可能性は低い。患者は心筋梗塞、高血圧、脂質異常症の重大な心臓の病歴を有していた。また、胃保護剤（詳細不明）を内服していた。呼吸不全の悪化は、慢性閉塞性肺疾患で一般的/予測される。いずれの事象も FF/UMEC/VI との因果関係を示す論拠が不十分である。

治験実施計画書番号：116855
治験実施施設番号：[redacted]
被験者番号：[redacted]
無作為化番号：[redacted]
安全性データベース管理番号：[redacted]
投与群：Fluticasone / Vilanterol
重篤な有害事象：遠隔転移を伴う肺癌

経過：
被験者は 7[redacted] 歳男性。盲検化試験（試験名：慢性閉塞性肺疾患患者を対象として、ドライパウダー吸入器を用いて毎朝 1 回投与する FF/UMEC/VI の固定用量 3 剤配合剤と FF/VI 及び UMEC/VI の固定用量 2 剤配合剤との有効性、安全性及び忍容性を比較する、第 III 相、52 週、無作為化、二重盲検、3 群並行群間試験）に登録。

慢性閉塞性肺疾患に対し、治験薬（吸入剤）1 吸入を 1 日 1 回、[redacted] 年 7 月 6 日から 同年＊ 9 月 29 日まで投与した。

合併症には、慢性静脈不全及び慢性腎不全があった。
併用薬はペントキシフィリン（Hemovas）及びタムスロシン（Omnic Ocas）であった。

同年* 9 月 29 日、治験薬の初回投与から 85 日後、患者は重度（グレード 3）の肺癌転移を発現した。重篤性分類規準は、「死に至るもの」、「治療のための入院又は入院期間の延長が必要であるもの」及び GSK 判断の「医学的に重要な状態」。
エノキサパリン（Clexane）及びグルコース+生理食塩水で治療した。治験薬を 同 年＊9 月 29日に中止した。肺癌転移の転帰は 同 年＊10 月 [redacted] 日に死亡した。患者は 同 年＊10 月 [redacted] 日に死亡した。報告された死因は転移性肺癌であった。剖検は行われなかった。

治験担当医は、肺癌の転移について、治験薬との因果関係を「合理的な可能性なし」と判断。

関連する検査結果：
転移性肝癌を研究するための全身性症候群
直腸出血は血行動態に影響を及ぼさない

診断検査結果（特に明記のない限り、正常値は未記載）：
同年* 10 月 3 日に、ビリルビン抱合体は 7.98mg/dL（正常低値：0.10、正常高値：0.30）、血中アルブミン値は 3.06g/dL（正常低値：3.50、正常高値：5.00）、血中ビリルビン値は 8.6mg/dL（正常低値：0.10、正常高値：1.20）、血中クレアチニン値は 1.94mg/dL（正常低値：0.60、正常高値：1.40）、国際標準比値は 1.25（正常低値：0.70、高値：1.20）であった。

同年* 11 月 28 日、翌 年＊1 月 27 日、翌年* 2 月 21 日に死亡 EOSI によって受領した追加情報：
患者は 同 年＊10 月 [redacted] 日に死亡した。死亡診断書に記載された直接の死因は転移性肺腫瘍であった。直接の原因となった状態は心不全であった。死因の根底には情報がない。剖検は行わなかった。死亡は目撃されなかった。被験者は最後に 同 年＊10 月 06 日で生存していることが判明した。蘇生は試みられなかった。患者は蘇生処置（DNR）指示を受けなかった。死亡は院内にて発生した。被験者は末期状態又は末期前状態であった。死亡は突然ではなかった。被験者には、死因の可能性を示唆する新たな臨床徴候又は症状が認められなかった。この死亡は心臓血管手術又は処置に起因するものではなかった。死亡の原因は、心臓血管以外の手術又は処置によるものではなかった。主な死因は転移性肺腫瘍であった。二次的な死因はなかった。病歴による死亡のリスクはなかった。死亡に寄与した可能性のある死亡前 4 週間以内に、新たな投薬又は長期投薬の用量の変更はなかった。

治験担当医から報告されたその他の情報：
症例は 7[redacted] 歳の男性で、食欲不振、嘔吐を主訴に救急外来を受診した。先ヵ月の無力症と 5kg の喪失を指す。最小限の努力でも普段の呼吸困難を増やす。発熱なし。咳嗽はない。胸痛なし。

治験依頼者の見解：

治験担当医による因果関係の評価に同意する。治験薬投与開始　85　日後に肺癌と診断され、1ヶ月前に症状が明らかとなった。これは、癌が発生する時間が不十分であると考えられている。患者の喫煙歴に関する情報はない。

治験実施計画書番号：116855
治験実施施設番号：[redacted]
被験者番号：[redacted]
無作為化番号：[redacted]
安全性データベース管理番号：[redacted]
投与群：Fluticasone / Umeclidinium / Vilanterol
重篤な有害事象：敗血症性ショック、小腸閉塞、慢性閉塞性肺疾患、腹部癒着

経過：
被験者は7[redacted]歳男性。盲検化試験（試験名：慢性閉塞性肺疾患患者を対象として、ドライパウダー吸入器を用いて毎朝1回投与するFF/UMEC/VIの固定用量3剤配合剤とFF/VI及びUMEC/VIの固定用量2剤配合剤との有効性、安全性及び忍容性を比較する、第III相、52週、無作為化、二重盲検、3群並行群間試験）に登録。

[redacted]/04/13-同年*/08/24
慢性閉塞性肺疾患に対し、治験薬（吸入剤）（吸入剤）×1回/日を開始。

既往歴は、慢性閉塞性肺疾患（慢性閉塞性肺疾患）及び肺高血圧症。
併用薬：metamizole sodium （Metamizol）、 metoclopramide及びfurosemide。

翌年*/03/13
治験薬の初回投与から335日後、及び直近の投与から202日後、重度の慢性閉塞性気道疾患増悪（グレード3）が発現。重篤性分類基準は、「死に至るもの」及び「治療のための入院又は入院期間の延長が必要であるもの」。追加事象は、重度の腸閉塞（グレード3）（重篤性分類基準：「治療のための入院又は入院期間の延長が必要であるもの」及びGSK判断の「医学的に重要な状態」）、及び重度の敗血症性ショック（グレード 3）（翌年*/03/[redacted] 発現、重篤性分類基準：「死に至るもの」、「治療のための入院又は入院期間の延長が必要であるもの」及びGSK判断の「医学的に重要な状態」）。
salbutamol sulfate （Salbuair）、 ipratropium bromide、methylprednisolone （Metilprednisolone）及びamoxicillin + clavulanateにて治療。
翌年*/03/[redacted]
慢性閉塞性気道疾患増悪の転帰は死亡。追加事象の転帰は、腸閉塞（回復、翌年*/03/17）及び敗血症性ショック（死亡、翌年*/03/[redacted]）。
翌年*/03/[redacted]

被験者が死亡。報告された死因は、敗血症性ショック及び慢性閉塞性気道疾患増悪。剖検の実施はなし。

関連する検査：
翌年*/03/13
胸部 X 線を施行。急性の病変はなし。
翌年*/03/17
腹部骨盤コンピュータ断層撮影（CT）を施行。肛門側空腸及び口側回腸の腸閉塞に関連した腸管拡張を所見。

翌年*/07/19、翌年*/08/01 及び 翌年*/08/08 付追加情報：
注目すべき死亡事象（EOSI）フォームから入手した情報：
翌年*/03/[redacted]、被験者は死亡。死亡診断書に記載されている死亡の直接の原因は、死亡診断書未入手のため不明。直接の原因を引き起こした疾患は、死亡診断書未入手のため不明。死亡の根本原因は死亡診断書未入手のため不明。剖検は施行されず。目撃者のいない死亡。被験者の生存を最後に確認できたのは　翌年*/01/18。蘇生の試みはなかった。被験者は蘇生措置拒否（DNR）を指示しなかった。病院で死亡。末期状態もしくは末期前状態であった。突然死ではなかった。死亡の可能性のある原因を示唆する新たな臨床徴候や症状があった。症状は慢性閉塞性肺疾患増悪、腸閉塞及び敗血症性ショック。心血管系手術や処置による死亡ではなかった。心血管系以外の手術や処置による死亡。死亡の主な原因は、心血管系以外の他の診断（不明）。心血管系以外の他の診断の所見あり。臨床病歴における死亡リスクあり。死亡の一因となり得る、死亡前 4 週間以内の新たな薬剤の投与もしくは長期投与薬の投与量の変更はなし。

治験担当医から報告されたその他の情報：
翌年*/03/13
患者が安静時呼吸困難で入院。他の症状はなく、動脈血ガスにおいて慢性呼吸不全憎悪あり。
翌年*/03/17
びまん性腹痛を言及。腹部 CT にて腸閉塞を所見し、緊急手術を施行。24 時間で抜管され、病棟へ移送された。
翌年*/03/[redacted]
患者が意識低下（グラスゴー・コーマ・スケール［GCS］：6）を伴う臨床的増悪を表明。低血圧及び呼吸不全に対し挿管。患者は集中治療室（ICU）へ入院。不応性敗血症性ショックにて進展乏しく、同日死亡。死亡証明書の入手はできず、部検の施行はなし。注意：被験者は来院予定の間（同年*/08/24）試験治療を中止した。ただし、電話受診にて試験は継続。したがって、試験薬との関連性による可能性は低い。

治験依頼者の見解：
治験担当医による因果関係の評価に同意する。いずれの事象も FF/UMEC/VI と因果関係はないと考えられる。治験薬投与中止後 202 日目に発現し、時間的な関連性は認められなかった。

治験実施計画書番号：116855
治験実施施設番号：[redacted]
被験者番号：[redacted]
無作為化番号：[redacted]
安全性データベース管理番号：[redacted]
投与群：Umeclidinium / Vilanterol
重篤な有害事象：細菌感染、胆管細胞癌、胆管炎、医療機器閉塞、胆汁うっ滞

経過：
被験者は 7[redacted] 歳男性。盲検化試験（試験名：慢性閉塞性肺疾患患者を対象として、ドライパウダー吸入器を用いて毎朝 1 回投与する FF/UMEC/VI の固定用量 3 剤配合剤と FF/VI 及び UMEC/VI の固定用量 2 剤配合剤との有効性、安全性及び忍容性を比較する、第 III 相、52 週、無作為化、二重盲検、3 群並行群間試験）に登録。

慢性閉塞性肺疾患に対し、治験薬（吸入剤）1 吸入を 1 日 1 回、[redacted] 年 12 月 1 日から 翌年＊ 6 月 23 日まで投与した。

合併症は胆管細胞癌（第 V 期）。
併用薬は、ゲムシタビン、リネゾリド、シラスタチン、イミペネム（チエナム）、メタミゾールナトリウム（メタミゾール）、パラセタモール、メロペネム、アモキシシリン、クラブラン酸カリウム（アモキシシリナ・クラブラニオ）、エノキサパリン（クレキサン）、オメプラゾール（オメプラゾール）であった。

翌年* 11 月 20 日に、治験薬の初回投与から 355 日後、直近投与から 150 日後に、中等度の胆汁うっ滞を発現した。重篤な基準には、GSK 判断の「医学的に重要な状態」及び「臨床的に重要/介入を要する」。追加事象は、重度（グレード 3）の胆管細胞癌（翌 年＊12 月 7 日発現、重篤性分類規準：「死に至るもの」GSK 判断の「医学的に重要な状態」及び「臨床的に重要/介入を要する」）、中等度（グレード 2）の細菌感染症（翌年* 12 月 13 日発現、重篤性分類規準：「臨床的に重要/介入を要する」）、重度（グレード 3）の胆管炎（翌年* 12 月 13 日発現、重篤性分類規準：GSK 判断の「医学的に重要な状態」及び「臨床的に重要/介入を要する」）、重度（グレード 3）のデバイス閉塞（翌年* 12 月 13 日発現、重篤性分類規準：「臨床的に重要/介入を要する」）。
被験者には atarax（Atarax）を投与した。胆汁うっ滞の転帰は 翌 年＊11 月 29 日に後遺症で解決した。追加事象の転帰は、デバイス閉塞（翌年* 12 月 29 日に回復）、細菌感染（翌々年* 1 月3 日に回復）、胆管炎（翌々年* 1 月3 日に回復）、胆管癌（翌々年* 3 月[redacted] 日に死亡）であった。翌々年* 3 月[redacted] 日に死亡した。報告された死因は胆管細胞癌であった。剖検は行われなかった。

治験担当医は、胆汁うっ滞、胆管細胞癌、細菌感染、胆管炎、デバイス閉塞について、治験薬との因果関係を「合理的な可能性なし」と判断。

関連する検査結果：
腹部超音波検査（22/翌年* 11 月）：膵頭部新生物及び肝転移。
胆管細胞診（翌年* 11 月 25 日）：悪性細胞陰性。
CT スキャン（29/翌年* 11 月）：膵頭部腫瘍は aprox2.8cm、局所神経節転移、多発性肝転移で最大 5cm。
肝生検（翌年* 7 月 12 日）：胆管癌と一致する中分化腺癌の浸潤。

診断検査結果（特に明記のない限り、正常値は未記載）：
翌年* 11 月 20 日、アラニンアミノトランスフェラーゼの結果は 678.0 UI / L（通常低 16.00、正常高 63.00）、アラニンアミノトランスフェラーゼの結果は 678.0UI / L（通常低 16.00、正常高 63.00）、アミラーゼの結果は 107.0UI アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼの結果は227.0 UI / L（正常低：5.00、正常高：40.00）、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼの結果は 227.0UI / L（正常低：5.00、正常高 ：40.00）、血液ビリルビン結果は 17.8mg / dL（正常低：0.20、正常高：1.00）、ヘマトクリット値は 37.4%（正常低値：41.00、正常高値：50.00）、ヘモグロビン値は 12.3g / dL 低、13.00、正常高：18.00）、赤血球数は 3.85（正常低：4.50、正常高：5.50）であった。

翌々年* 6 月 9 日にクエリーに対する回答として受領した追加情報：剖検は行わなかった。

治験担当医から報告されたその他の情報：
患者は 2 日間の黄疸のため、翌年* 11 月 20 日に救急外来を受診した。
診査では、黄疸及び閉塞性黄疸を示唆する触知可能な胆嚢の存在が強調された。外科的処置は断念し、胆道ドレナージのために膵管内人工器官挿入による逆行性胆管膵管造影を実施し、良好な臨床反応及び胆汁うっ滞の減少を認めた。入院中、発熱や痒みはなく、安定した無症候性のままであった。患者は 翌年*11 月 29 日に退院し、経過観察と治療のため腫瘍科に通院する予定であった。
翌年* 12 月 7 日に肝生検を行うために入院予定で、胆管細胞癌第 4 期（肝転移）の診断が確認された。
患者は、発熱が 72 時間続いたため、翌年* 12 月 14 日に来院した。最初にカルバペネムによる経験的カバーが決定され、感染サービスによって腸球菌フェシウムによる菌血症が検出されたならば、リネゾリドにより修正される。入院中、ビリルビンが徐々に上昇し、12 月 29 日に胆道プロテーゼの閉塞が確認された。患者は手術前 28 日目に孤立性の発熱ピークを呈したため、治療にβラクタムを追加することにした。その後無熱でビリルビンの減少に伴い、患者は 翌々年*1 月 3 日に退院し、臨床腫瘍学に紹介される。

診断：

1. 胆管細胞癌第 4 期
2. 胆汁保護閉塞
3. 腸内細菌による細菌性胆管炎
4. 胆道吻合の修復

翌々年* 1 月 19 日にゲムシタビン 1st line による化学療法を開始。
翌々年* 9 月に試験終了時の盲検解除を行った。

治験依頼者の見解：
治験担当医による因果関係の評価に同意する。細菌感染、胆管細胞癌、胆管炎、胆汁うっ滞、デバイス閉塞は、生物学的妥当性が欠如しているため、UMEC/VI と関連があるとは考えにくい。

治験実施計画書番号：116855
治験実施施設番号：[redacted]
被験者番号：[redacted]
無作為化番号：[redacted]
安全性データベース管理番号：[redacted]
投与群：Fluticasone / Vilanterol
重篤な有害事象：心原性ショック

経過：
被験者は 6[redacted] 歳男性。盲検化試験（試験名：慢性閉塞性肺疾患患者を対象として、ドライパウダー吸入器を用いて毎朝 1 回投与する FF/UMEC/VI の固定用量 3 剤配合剤と FF/VI 及び UMEC/VI の固定用量 2 剤配合剤との有効性、安全性及び忍容性を比較する、第 III 相、52 週、無作為化、二重盲検、3 群並行群間試験）に登録。

慢性閉塞性肺疾患に対し、治験薬（吸入剤）1 吸入を 1 日 1 回、[redacted] 年 8 月 27 日から 翌年* 7 月 [redacted] 日まで投与した。

翌年* 7 月 [redacted] 日に、治験薬の初回投与から [redacted] 日後、被験者は重度（グレード 3）の心原性ショックを発現した。重篤性分類規準は、「死に至るもの」及び GSK 判断の「医学的に重要な状態」。
治験薬は、翌年* 7 月 [redacted] 日に中止された。心原性ショックの転帰は 翌年*7 月 [redacted] 日に死亡した。患者は 翌年* 7 月 [redacted] 日に死亡した。報告された死因は心原性ショックであった。剖検は行われなかった。

治験担当医は、心原性ショックについて、治験薬との因果関係を「合理的な可能性なし」と判断。

翌年* 9 月 1 日に死亡 EOSI によって受領した追加情報：
患者は 翌年*7 月 [redacted] 日に死亡した。死亡証明書に記載された直接の死因は不可逆的な心原性ショックであった。剖検は行わなかった。死亡が目撃された。死に先立つ徴候と症状は家族からしかわからなかったので彼は悪いと感じた。症状は特定できない。この情報はもう一度考慮されません。蘇生は試みられなかった。蘇生処置（DNR）指示がなかった。自宅・自宅で死亡。被験者は末期状態又は前末期状態ではなかった。死亡は突然であり、通常の活動中に発生した。被験者には、死因の可能性を示唆する新たな臨床徴候又は症状が認められなかった。この死亡は心臓血管手術又は処置に起因するものではなかった。死亡の原因は、心臓血管以外の手術又は処置によるものではなかった。死亡の主な原因は、不可逆性心原性ショックの他の心血管系診断であった。二次的な死因はなかった。病歴による死亡のリスクはなかった。死亡に寄与した可能性のある死亡前 4 週間以内に、新たな投薬又は長期投薬の用量の変更はなかった。

翌年* 12 月 30 日に心筋梗塞／不安定狭心症 CV EOSI によって受領した追加情報：
内科的又は外科的処置後には発現しなかった。翌年* 7 月 [redacted] 日に救急室/胸痛センターを受診した。事象発現時には、抗狭心症、抗血栓薬、抗不整脈薬又は他の関連薬剤を投与していなかった。症状は心筋梗塞と一致しなかった。心電図（ECG）は実施しなかった。比較のための心電図の既往はなかった。画像検査が実施されなかった。冠動脈造影は行わなかった。血管形成術は行わなかった。冠動脈バイパス移植は行わなかった。

治験担当医から報告されたその他の情報：
今日（翌年* 9 月 1 日）、患者の娘は、患者が不可逆的な心原性ショックにより 翌年*7 月 [redacted] 日に死亡したことを連絡した。このアウトブレイクは速く、彼の生命を救う何かできる結果は得られなかった。剖検は行わず、まだ死亡診断書はありません。死因は不可逆的な心原性ショックであり、症状及び徴候は不明であることのみがわかっている。
関連する併用薬/治療薬剤の使用中止に関する情報は存在しない。
関連する医学的条件/リスクファクター、関連診断結果
翌々年* 9 月に試験終了時の盲検解除を行った。

治験依頼者の見解：
治験担当医による因果関係の評価に同意する。FF/VI との因果関係を説明するための情報が不十分である。

治験実施計画書番号：116855
治験実施施設番号：[redacted]
被験者番号：[redacted]
無作為化番号：[redacted]
安全性データベース管理番号：[redacted]

*新薬承認情報提供時に置き換え

投与群：Fluticasone / Umeclidinium / Vilanterol
重篤な有害事象：心原性ショック

経過：
被験者は 7[redacted] 歳男性。盲検化試験（試験名：慢性閉塞性肺疾患患者を対象として、ドライパウダー吸入器を用いて毎朝 1 回投与する FF/UMEC/VI の固定用量 3 剤配合剤と FF/VI 及び UMEC/VI の固定用量 2 剤配合剤との有効性、安全性及び忍容性を比較する、第 III 相、52 週、無作為化、二重盲検、3 群並行群間試験）に登録。

慢性閉塞性肺疾患に対し、治験薬（吸入剤）1 吸入を 1 日 1 回、[redacted] 年 4 月 18 日から 同年* 8 月[redacted] 日まで投与した。

同年* 8 月[redacted] 日、治験薬の初回投与から[redacted] 日後、被験者は重度（グレード 3）の心原性ショックを発現した。重篤性分類規準は、「死に至るもの」及び GSK 判断の「医学的に重要な状態」。
治験薬は、同年*8 月[redacted] 日に中止された。心原性ショックの転帰は 同年* 8 月[redacted] 日に死亡した。患者は 同年* 8 月[redacted] 日に死亡した。報告された死因は心原性ショックであった。剖検は行われなかった。

治験担当医は、心原性ショックについて、治験薬との因果関係を「合理的な可能性なし」と判断。

関連する検査結果：
患者はもはやあらゆる種類の分析を続けておらず、速やかに締めくくった。

同年* 8 月 27 日及び 同年* 9 月 1 日に死亡 EOSI によって受領した追加情報：
被験者は 同年* 8 月[redacted] 日に死亡した。死亡証明書に記載された直接の死因は不可逆的な心原性ショックであった。剖検は行わなかった。死亡が目撃された。死に先立つ徴候と症状は家族からしかわからなかったので彼は悪いと感じた。症状は特定できない。この情報はもう一度考慮されません。蘇生は試みられなかった。蘇生処置（DNR）指示がなかった。院内死亡。被験者は末期状態又は前末期状態ではなかった。死亡は突然であり、通常の活動中に発生した。被験者には、死因の可能性を示唆する新たな臨床徴候又は症状が認められなかった。この死亡は心臓血管手術又は処置に起因するものではなかった。死亡の原因は、心臓血管以外の手術又は処置によるものではなかった。死亡の主な原因は、不可逆性心原性ショックの他の心血管系診断であった。二次的な死因はなかった。病歴による死亡のリスクはなかった。死亡に寄与した可能性のある死亡前 4 週間以内に、新たな投薬又は長期投薬の用量の変更はなかった。

同年* 12 月 30 日に心筋梗塞／不安定狭心症 CV EOSI によって受領した追加情報：

内科的又は外科的処置後には発現しなかった。患者は 同年* 8 月 08 日に救急室/胸痛センターを訪れた。この事象が発現した時点で、抗狭心症、抗血栓薬、抗不整脈薬又はその他の関連薬剤を投与されていなかった。症状は心筋梗塞と一致しなかった。心電図（ECG）は実施しなかった。比較のための心電図の既往はなかった。画像検査が実施されなかった。冠動脈造影は行わなかった。血管形成術は行わなかった。冠動脈バイパス移植は行わなかった。

治験担当医から報告されたその他の情報：
今日（同 年＊4 月 16 日）、患者の兄は不可逆的な心原性ショックにより 同年* 8 月 [redacted] 日に患者が死亡したと連絡した。このアウトブレイクは速く、彼の生命を救う何かできる結果は得られなかった。剖検は行われず、死亡証明書を通して死は不可逆的な心原性ショックによるものであり、症状と徴候は不明であることを知っているだけである。
関連する併用療法/治療薬剤に関する情報は得られていない。

治験依頼者の見解：
治験担当医による因果関係の評価に同意する。FF/UMEC/VI との因果関係を説明するための情報が不十分である。

治験実施計画書番号：116855
治験実施施設番号：[redacted]
被験者番号：[redacted]
無作為化番号：[redacted]
安全性データベース管理番号：[redacted]
投与群：Fluticasone / Vilanterol
重篤な有害事象：うっ血性心不全

経過：
被験者は 6[redacted] 歳男性。盲検化試験（試験名：慢性閉塞性肺疾患患者を対象として、ドライパウダー吸入器を用いて毎朝 1 回投与する FF/UMEC/VI の固定用量 3 剤配合剤と FF/VI 及び UMEC/VI の固定用量 2 剤配合剤との有効性、安全性及び忍容性を比較する、第 III 相、52 週、無作為化、二重盲検、3 群並行群間試験）に登録。

慢性閉塞性肺疾患に対し、治験薬（吸入剤）1 吸入を 1 日 1 回、[redacted] 年 8 月 5 日から 同年＊ 8 月 24 日まで投与した。

合併症には、高血圧、麻痺及び虚血性心疾患があった。併用薬は、塩化カリウム（スロー K）、塩化カリウム（ミスト塩化カリウム）、塩酸メトクロプラミド（マキソロン）、ランソプラゾール、ブデソニド（ブデフラム）、サルブタモール（サルブタモールネブラー）であった。

翌年* 1月13日に、治験薬の初回投与から161日後、直近投与から142日後に、重度（グレード3）のうっ血性心不全を発現した。重篤性分類規準は、「死に至るもの」、「治療のための入院又は入院期間の延長が必要であるもの」及びGSK判断の「医学的に重要な状態」。
患者はフロセミド（ラシックス）及びフロセミドで治療された。うっ血性心不全の転帰は翌年* 1月[redacted]日に死亡した。患者は翌年*1月[redacted]日に死亡した。報告された死因はうっ血性心不全であった。剖検は行われなかった。

治験担当医は、うっ血性心不全について、治験薬との因果関係を「合理的な可能性なし」と判断。

関連する検査結果：
なし

翌年* 2月25日にうっ血性心不全EOSIによって受領した追加情報：
被験者は心不全の既往歴があった。心不全のため、予定外の来院は行われなかった。心不全のため、予定外の救急治療室への来院となった。心不全のため予定外の入院となった。機能状態はNYHAクラスIVであった。診断結果は以下を含む：心不全の徴候肺の断続性ラ音、頸静脈怒張。心不全の症状は以下のとおりである：呼吸困難、起坐呼吸、発作性夜間呼吸困難、疲労/運動耐容能の悪化。翌年*1月13日に心エコー図を実施した。拡張機能のエビデンスはなかった。有意な弁膜症のエビデンスはなかった。右心カテーテル検査は実施しなかった。胸部X線撮影は実施しなかった。Multiple Gated Acquisition Scanは実施されなかった。心不全による治療は、診療所、救急外来院、入院中に変更された。慢性心不全薬の増量があった。経口利尿薬が増加した。新規クラスの薬剤は追加されなかった。利尿剤の静脈内投与が行われていた。強心薬の使用はなかった。静脈内血管拡張薬の使用はなかった。機械的補助器具の使用はなかった。最終的な一次診断はうっ血性心不全 - 虚血性心疾患と高血圧に続発する左室肥大であった。

翌年* 3月4日に死亡EOSIによって受領した追加情報：
翌々年* 1月13日被験者は翌年*1月[redacted]日に死亡した。死亡診断書に記載された直接の死因は不明-死亡診断書は入手できなかった。直接の原因となった病態はうっ血性心不全であった。死因は高血圧であった。剖検は行わなかった。死亡は目撃されなかった。被験者は翌年*1月[redacted]日に生存していることが最後に判明した。蘇生は試みられなかった。蘇生処置（DNR）指示がなかった。死亡は入院途中で自動車内又は自動車内で発生した。被験者は末期状態又は前末期状態ではなかった。死亡は突然であり、通常の活動中に発生した。

治験依頼者の見解：

治験担当医による因果関係の評価に同意する。うっ血性心不全は、治験薬投与開始から 161 日後及び直近の投与から 142 日後に発現しており、FF/VI と関連すると判断することはできない。

治験実施計画書番号：116855
治験実施施設番号：[redacted]
被験者番号：[redacted]
無作為化番号：[redacted]
安全性データベース管理番号：[redacted]
投与群：Fluticasone / Umeclidinium / Vilanterol
重篤な有害事象：慢性閉塞性肺疾患

経過：
被験者は 6[redacted] 歳男性。盲検化試験（試験名：慢性閉塞性肺疾患患者を対象として、ドライパウダー吸入器を用いて毎朝 1 回投与する FF/UMEC/VI の固定用量 3 剤配合剤と FF/VI 及び UMEC/VI の固定用量 2 剤配合剤との有効性、安全性及び忍容性を比較する、第 III 相、52 週、無作為化、二重盲検、3 群並行群間試験）に登録。

慢性閉塞性肺疾患に対し、治験薬（吸入剤）1 吸入を 1 日 1 回、[redacted] 年 9 月 15 日から 同年＊ 12 月 27 日に受けた。

合併症は慢性閉塞性肺疾患。
併用薬には、臭化水素酸デキストロメトルファン+コハク酸ドキシラミン+パラセタモール+塩酸プソイドエフェドリン（Vicks Medinite）、パラセタモール（Panado）、アモキシシリン（Amoxil）、テオフィリン、フロセミド、プレドニゾン、アジスロマイシン、サルブタモール（Salbutamol Nebule）、臭化フェノテロール、臭化イプラトロピウム（Atrovent/Berotec Aerosol）（Burotec：Saline：Atrovent neb（2：1））、ブデソニド（Budeflatriatriprote）、Foripriptium（Foriprobrate）、Foriptium）があった。

同年＊ 12 月 19 日に、治験薬の初回投与から 95 日後に、重度（グレード 3）の慢性閉塞性気道疾患増悪が発現した。重篤性分類規準は、「死に至るもの」及び「治療のための入院又は入院期間の延長が必要であるもの」。
治験薬は 同 年＊12 月 27 日に中止された。慢性閉塞性気道疾患増悪の転帰は同 年＊12 月 [redacted] 日に死亡した。同 年＊12 月 [redacted] 日に死亡した。報告された死因は慢性閉塞性気道疾患増悪と心停止であった。剖検は行われなかった。

治験担当医は、慢性閉塞性気道疾患増悪について、治験薬との因果関係を「合理的な可能性なし」と判断。

関連する検査結果：
CXR は 同 年＊12 月 27 日の入院時に行われ、びまん性の陰影の増大（限局性肺炎の証拠ではない）。読影報告を参照。

治験担当医から報告されたその他の情報：
患者は 同 年＊12 月 21 日に慢性閉塞性肺疾患増悪の治療を受け、同年* 12 月 19 日に開始した。患者は CXR を受け、ネブ系薬剤、抗生物質、プレドニゾンが投与された。患者は入院を拒否した。同年* 12 月 27 日に 19 時 30 分に入院し、抗生物質の静注、プレドニゾン、間欠的 CPAP でさらに治療した。患者は 同 年＊12 月 [redacted] 日に 10 時 20 分に死亡し、病院に来る息切れが増大した。入院して抗生物質とプレドニゾンを投与。間欠的 CPAP を開始し、28 日目に High care unitNote でフォルダをモニターしたところ、29 日目に「停止」を示し、蘇生は行わず、剖検は行わなかった。

翌年* 3 月 4 日に死亡 EOSI によって受領した追加情報：
被験者は 同 年＊12 月 [redacted] 日に死亡した。死亡証明書に記載された直接の死因は不明であった。直接の原因となった状態は呼吸不全であった。死亡の根底にある原因は慢性閉塞性肺疾患であった。剖検は行わなかった。死亡が目撃された。死亡に先立つ徴候及び症状は、CPAP 療法を受けている間、午前 10 時 20 分に停止していると記録された。蘇生は試みられなかった。患者は蘇生処置（DNR）指示を受けなかった。院内死亡。被験者は末期状態又は前末期状態ではなかった。死亡は突然ではなかった。被験者には、死因の可能性を示唆する新たな臨床徴候又は症状が認められなかった。この死亡は心臓血管手術又は処置に起因するものではなかった。死亡の原因は、心臓血管以外の手術又は処置によるものではなかった。主な死因は、急性心停止の他の心血管系診断（死因の記録がない-心筋梗塞又は不整脈の可能性が高い）であった。

治験依頼者の見解：
治験担当医による因果関係の評価に同意する。慢性閉塞性肺疾患の病歴のある患者では、治験薬投与開始から 95 日後に FF/VI が発現したため、慢性閉塞性肺疾患の増悪が FF/VI に起因するとは考えにくい。

治験実施計画書番号：116855
治験実施施設番号：[redacted]
被験者番号：[redacted]
無作為化番号：[redacted]
安全性データベース管理番号：[redacted]
投与群：Fluticasone / Vilanterol
重篤な有害事象：心不全

経過：

被験者は6[redacted]歳男性。盲検化試験（試験名：慢性閉塞性肺疾患患者を対象として、ドライパウダー吸入器を用いて毎朝1回投与するFF/UMEC/VIの固定用量3剤配合剤とFF/VI及びUMEC/VIの固定用量2剤配合剤との有効性、安全性及び忍容性を比較する、第III相、52週、無作為化、二重盲検、3群並行群間試験）に登録。

慢性閉塞性肺疾患に対し、治験薬（吸入剤）1吸入（1日1回）を[redacted]年5月12日から翌年*　3月19日まで投与した。

被験者の既往歴には冠動脈疾患があった。

翌年*3月19日に、治験薬の初回投与から312日後に、重度（グレード3）の心不全を発現した。重篤性分類規準は、「死に至るもの」及びGSK判断の「医学的に重要な状態」。治験薬は、翌年*3月19日に中止された。心不全の転帰は翌年*3月[redacted]日に死亡した。患者は翌年*3月[redacted]日に死亡した。報告された死因は心不全であった。

治験担当医は、心不全について、治験薬との因果関係を「合理的な可能性なし」と判断。

関連する検査結果：
手術を要する冠動脈疾患

翌年*7月11日、翌年*7月12日及び翌年*8月1日に死亡EOSIによって受領した追加情報：
翌年*　3　月　[redacted]　日に死亡した。死亡証明書に記載された直接の死因は入手できなかった。直接の原因となった病態は入手できなかった。死亡の根底にある原因は入手できなかった。死亡が目撃された。死亡に先立つ徴候と症状は進行性の呼吸困難で始まり、非代償性心不全と診断された。蘇生を試みた。院内死亡。被験者は末期状態又は前末期状態ではなかった。死亡は突然ではなかった。被験者には、死因の可能性を示唆する新たな臨床徴候又は症状が認められなかった。死亡は心臓血管手術又は手技に起因していた。死亡の原因は、心臓血管以外の手術又は処置によるものではなかった。主な死因は心不全であった。二次的な死因はなかった。病歴による死亡のリスクがあった。死亡に寄与した可能性のある死亡前4週間以内に、新たな投薬又は長期投薬の用量の変更はなかった。

翌々年*1月13日にうっ血性心不全EOSIによって受領した追加情報：
心不全の既往はなかった。心不全のため、予定外の医療機関への来院は行われなかった。心不全は予定外の救急治療室への来院には至らなかった。
心不全のため予定外の入院となった。機能状態はNYHAクラスIであった。心エコー図は実施しなかった。胸部X線撮影は実施しなかった。Multiple Gated Acquisition Scanは実施されなかった。外来、救急外来、入院中、心不全の治療に変化はなかった。慢性心不全薬の増量はなかった。

経口利尿薬の増加はなかった。新規クラスの薬剤は追加されなかった。利尿剤の静脈内投与は行わなかった。強心薬の使用はなかった。静脈内血管拡張薬の使用はなかった。最終的な一次診断は冠動脈バイパス術に続発する非代償性心不全であった。

翌々年* 1 月 13 日に血行再建 CV EOSI によって受領した追加情報：
冠血行再建術を施行した。
1 個の移植片を用いて 翌年* 3 月 17 日で選択的冠動脈バイパス移植を行った。末梢血行再建は行わなかった。

治験依頼者の見解：
治験担当医による因果関係の評価に同意する。冠動脈疾患の既往があり、手術が予定されていたため、心不全が FF/VI と関連があるとは考えにくい。最終診断は冠動脈バイパス手術に続発する非代償性心不全であった。

治験実施計画書番号：116855
治験実施施設番号：[redacted]
被験者番号：[redacted]
無作為化番号：[redacted]
安全性データベース管理番号：[redacted]
投与群：Umeclidinium / Vilanterol
重篤な有害事象：死亡

経過：
被験者は 7[redacted] 歳男性。盲検化試験（試験名：慢性閉塞性肺疾患患者を対象として、ドライパウダー吸入器を用いて毎朝 1 回投与する FF/UMEC/VI の固定用量 3 剤配合剤と FF/VI 及び UMEC/VI の固定用量 2 剤配合剤との有効性、安全性及び忍容性を比較する、第 III 相、52 週、無作為化、二重盲検、3 群並行群間試験）に登録。

慢性閉塞性肺疾患に対し、治験薬（吸入剤）1 吸入を 1 日 1 回、[redacted] 年 8 月 11 日から 翌年＊1 月 16 日まで投与した。

翌年* 1 月 [redacted] 日、治験薬の初回投与から [redacted] 日後、直近投与から [redacted] 日後に、重度（グレード 3）の死因不明の死亡を発現した。重篤性分類規準は、「死に至るもの」及び GSK 判断の「医学的に重要な状態」。
治験薬は、翌 年＊1 月 16 日に中止された。死因不明の転帰は致死的であった。患者は 翌年＊1 月 [redacted] 日に死亡した。報告された死因は自然死であった。剖検は行われなかった。

治験担当医は、死亡について、治験薬との因果関係を「合理的な可能性なし」と判断。

翌年* 3 月 16 日に死亡 EOSI によって受領した追加情報：
被験者は 翌 年 *　1 月 [redacted] 日に死亡した。死亡証明書に記載された直接の死因は自然死であった。直接の原因となった状態は自然死であった。死因は自然死であった。剖検は行わなかった。死亡は目撃されなかった。被験者は最後に 翌 年 *1 月 16 日に生存していることが判明した。蘇生は試みられなかった。蘇生処置（DNR）指示がなかった。死亡は自宅で発生した。被験者は末期状態又は末期前状態ではなかった。死亡は突然であり、睡眠中に発生した。被験者には、死因の可能性を示唆する新たな臨床徴候又は症状が認められなかった。この死亡は心臓血管手術又は処置に起因するものではなかった。死亡の原因は、心臓血管以外の手術又は処置によるものではなかった。主な死因は心臓血管以外の自然死の診断であった。二次的な死因はなかった。病歴による死亡のリスクはなかった。死亡に寄与した可能性のある死亡前 4 週間以内に、新たな投薬又は長期投薬の用量の変更はなかった。

治験担当医から報告されたその他の情報：
自宅で死亡。死亡証明書では、自然死。
翌々年* 9 月に試験終了時の盲検解除を行った。

治験依頼者の見解：
治験担当医による因果関係の評価に同意する。死亡が FF/VI と関連があるとは考えにくいが、因果関係を示す論拠が不十分である。

治験実施計画書番号：116855
治験実施施設番号：[redacted]
被験者番号：[redacted]
無作為化番号：[redacted]
安全性データベース管理番号：[redacted]
投与群：Fluticasone / Umeclidinium / Vilanterol
重篤な有害事象：喉頭癌

経過：
被験者は 7[redacted] 歳男性。盲検化試験（試験名：慢性閉塞性肺疾患患者を対象として、ドライパウダー吸入器を用いて毎朝 1 回投与する FF/UMEC/VI の固定用量 3 剤配合剤と FF/VI 及び UMEC/VI の固定用量 2 剤配合剤との有効性、安全性及び忍容性を比較する、第 III 相、52 週、無作為化、二重盲検、3 群並行群間試験）に登録。

慢性閉塞性肺疾患に対して、[redacted] 年 2 月 18 日から 同 年 *11 月 24 日まで、治験薬（吸入）1 吸入を 1 日 1 回投与した。

既往歴として呼吸困難及び喉頭癌があった。

同年* 12 月 7 日に、治験薬の初回投与から 292 日後に、重度（グレード 3）の喉頭癌を発現した。重篤性分類規準は、「治療のための入院又は入院期間の延長が必要であるもの」及び GSK 判断の「医学的に重要な状態」。追加事象は、喉頭癌（翌年* 1 月 [redacted] 日発現、重篤性分類規準：「死に至るもの」、「治療のための入院又は入院期間の延長が必要であるもの」及び GSK 判断の「医学的に重要な状態」）。喉頭癌の転帰は 同 年 * 12 月 12 日に回復した。追加事象の転帰には、喉頭が癌（翌 年 * 1 月 [redacted] 日に死亡）が含まれた。患者は 翌年 *　1 月 [redacted] 日に死亡した。報告された死因は喉頭がんであった。

治験担当医は、喉頭癌及び喉頭癌について、治験薬との因果関係を「合理的な可能性なし」と判断。

関連する検査結果：
喉頭癌を示した頸部及び胸部 TAC。

翌年* 4 月 15 日に死亡 EOSI によって受領した追加情報：
患者は 翌年*1 月 [redacted] 日に死亡した。死亡診断書に記載された直接の死因は喉頭癌であった。直接の原因となった病態は喉頭癌であった。死亡の根底にある原因は喉頭癌であった。剖検は行わなかった。死亡が目撃された。死亡に先立つ徴候及び症状は、重度の呼吸困難及び呼吸停止であった。蘇生は試みられなかった。患者は蘇生処置（DNR）指示を受けなかった。院内死亡。被験者は末期状態又は末期前状態であった。死亡は突然ではなかった。被験者には、死因の可能性を示唆する新たな臨床徴候又は症状が認められなかった。この死亡は心臓血管手術又は処置に起因するものではなかった。死亡の原因は、心臓血管以外の手術又は処置によるものではなかった。主な死因は喉頭癌であった。結果は他の非心血管系診断の証拠を示した。病歴による死亡のリスクはなかった。死亡に寄与した可能性のある死亡前 4 週間以内に、新たな投薬又は長期投薬の用量の変更はなかった。

治験担当医から報告されたその他の情報：
呼吸苦が増強したため、救急外来を受診した。薬物療法にもかかわらず気分が良くなかったため、入院を処方した。理学的検査で喘鳴を認め、耳鼻咽喉科的検査を要請した。頚部及び胸部 TAC を施行し、生検を実施した。喉頭癌を発見した。数日で気管切開を施行するよう提案した。同 年 * 12 月 12 日に退院し、同年* 12 月 17 日に気管切開、喉頭手術を施行した。医師は生検を行い、喉頭癌を発見した。入院中、少量の出血性分泌物を認め、1 月 [redacted] 日朝より体調が悪くなり、その日の終わりに死亡した。
重篤な有害事象の原因：喉頭癌。
軸索症状を回避するため気管切開術を施行したが、呼吸器出血と骨痙攣が出現し、死亡した。死亡原因は呼吸器性出血と骨攣縮であった。

治験依頼者の見解：

治験担当医による因果関係の評価に同意する。喉頭癌は FF/UMEC/VI と関連があるとは考えにくく、因果関係を示す十分な証拠はない。

治験実施計画書番号：116855
治験実施施設番号：[redacted]
被験者番号：[redacted]
無作為化番号：[redacted]
安全性データベース管理番号：[redacted]
投与群：Umeclidinium / Vilanterol
重篤な有害事象：敗血症性ショック

経過：
被験者は 6[redacted] 歳男性。盲検化試験（試験名：慢性閉塞性肺疾患患者を対象として、ドライパウダー吸入器を用いて毎朝 1 回投与する FF/UMEC/VI の固定用量 3 剤配合剤と FF/VI 及び UMEC/VI の固定用量 2 剤配合剤との有効性、安全性及び忍容性を比較する、第 III 相、52 週、無作為化、二重盲検、3 群並行群間試験）に登録。

患者は、慢性閉塞性肺疾患に対して、治験薬（吸入剤）1 吸入を 1 日 1 回、[redacted] 年 6 月 2 日から 同 年 * 7 月 25 日まで受けた。

被験者の既往歴には脳卒中があった。合併症は、高血圧、うっ血性心不全、末梢動脈不全、心房細動、糖尿病、及び指の潰瘍であった。

同年* 7 月 25 日に、治験薬の初回投与から 53 日後、被験者は中等度（グレード 2）の敗血症性ショックを発現した。重篤性分類規準は、「治療のための入院又は入院期間の延長が必要であるもの」及び GSK 判断の「医学的に重要な状態」。追加事象は、重度（グレード 3）の敗血症性ショック（同年* 8 月 19 日発現、重篤性分類規準：「死に至るもの」、「治療のための入院又は入院期間の延長が必要であるもの」及び GSK 判断の「医学的に重要な状態」）。
被験者はメロペネム、タゾバクタム、ピペラシリン及びバンコマイシンで治療された。治験薬は、同 年 * 7 月 25 日に中止された。敗血症性ショックの転帰は 同年* 8 月 17 日に回復した。追加事象の転帰は、敗血症性ショック（同年* 9 月 [redacted] 日に死亡）であった。患者は同年* 9 月 [redacted] 日に死亡した。報告された死因は敗血症性ショックであった。剖検は行われなかった。

治験担当医は、敗血症性ショックの最初のエピソードについて、治験薬との因果関係を「合理的な可能性なし」と判断。治験担当医は、2 回目の敗血症性ショックについて、治験薬との因果関係を「合理的な可能性あり」と判断。

*新薬承認情報提供時に置き換え

関連する検査結果：
心電図：心房細動、血液培養が陰性

診断検査結果（特に明記のない限り、正常値は未記載）：
同年* 7 月 25 日にアミラーゼは 28UI/L、血中アルブミン値は 2.93g/dL、血中ビリルビン値は0.32mg/dL、血中クレアチン値は 101L、血中クレアチン値は 2.92mg/dL、血糖値は 167mg/dL、血中カリウム値は 5.65mEq/L、血中ナトリウム値は 133mEq/L、血中尿酸値は 180mg/dL、ヘマトクリット値は 28%、ヘモグロビン値は 9.4g/dL、血小板数は 3700mm、血球数は 17100mm/L であった。

翌年* 4 月 26 日に死亡 EOSI によって受領した追加情報：
同年* 9 月 [redacted] 日に死亡した。死亡証明書に記載された直接の死因は心停止であった。直接の原因となった状態は敗血症性ショックであった。死因は敗血症性ショックであった。剖検は行わなかった。死亡が目撃された。死亡に先立つ徴候及び症状は病院個人によって目撃されたものであったが、その情報は得られていない。蘇生を試みた。院内死亡。被験者は末期状態又は前末期状態ではなかった。死亡は突然ではなかった。被験者には、死因の可能性を示唆する新たな臨床徴候又は症状が認められなかった。この死亡は心臓血管手術又は処置に起因するものではなかった。死亡の原因は、心臓血管以外の手術又は処置によるものではなかった。主な死因は shpck septico の敗血症であった。二次的な死因はなかった。病歴による死亡のリスクがあった。死亡の一因となった可能性のある、死亡前 4 週間以内の新たな投薬又は長期投薬の用量の変更があった。

治験担当医から報告されたその他の情報：
錯乱症候群のため icu に入院。

治験依頼者の見解：
この患者は敗血症性ショックを 2 回発現した。患者は重大な心疾患、末梢動脈不全、糖尿病、及び指の潰瘍の既往歴を有していた。治験担当医は、治験薬投与開始 53 日後の敗血症性ショックの最初のエピソードは治験薬との因果関係はないと考えた。患者は足に軟部組織感染があった。治験薬は中止され、この時点では再開されなかった。約 4 週間後の 2 回目のエピソードは、治験担当医により治験薬との因果関係ありと判断された。患者は、感染症の危険性を増大させるような病態を有しており、この病態が当該事象の他の要因として疑われる。

治験実施計画書番号：116855
治験実施施設番号：[redacted]
被験者番号：[redacted]
無作為化番号：[redacted]
安全性データベース管理番号：[redacted]
投与群：Umeclidinium / Vilanterol

*新薬承認情報提供時に置き換え

重篤な有害事象：食道扁平上皮癌

経過：
被験者は 6[redacted] 歳男性。盲検化試験（試験名：慢性閉塞性肺疾患患者を対象として、ドライパウダー吸入器を用いて毎朝 1 回投与する FF/UMEC/VI の固定用量 3 剤配合剤と FF/VI 及び UMEC/VI の固定用量 2 剤配合剤との有効性、安全性及び忍容性を比較する、第 III 相、52 週、無作為化、二重盲検、3 群並行群間試験）に登録。

慢性閉塞性肺疾患に対し、治験薬（吸入剤）1 吸入（1 日 1 回）を [redacted] 年 3 月 3 日から同年* 5 月 18 日まで投与した。

合併症には喫煙者があった。

同年* 7 月 28 日、治験薬の初回投与から 147 日後、直近投与から 71 日後に、被験者は重度（グレード 3）の食道扁平上皮癌を発現した。重篤性分類規準は、「死に至るもの」及び GSK 判断の「医学的に重要な状態」。
食道扁平上皮癌の転帰は 同 年 * 12 月 [redacted] 日に死亡した。患者は 同 年 * 12 月 [redacted] 日に死亡した。報告された死因は食道扁平上皮癌であった。剖検は行われなかった。

治験担当医は、食道扁平上皮癌について、治験薬との因果関係を「合理的な可能性なし」と判断。

関連する検査結果：
同年* 7 月 28 日：食道生検、結果：扁平上皮細胞癌腫

翌年* 5 月 11 日に死亡 EOSI によって受領した追加情報：
同年* 12 月 [redacted] 日に死亡した。死亡証明書に記載された直接の死因は急性呼吸促迫であった。直ちに原因となった病態は、食道下部 1/3 の扁平上皮癌による食道切除であった。死因は否定的であった。剖検は行わなかった。死亡が目撃された。死亡に先立つ徴候及び症状は急性呼吸窮迫であった。蘇生は試みられなかった。蘇生処置（DNR）指示がなかった。院内死亡。被験者は末期状態又は末期前状態であった。死亡は突然ではなかった。被験者には、死因の可能性を示唆する新たな臨床徴候又は症状が認められなかった。この死亡は心臓血管手術又は処置に起因するものではなかった。死亡は、非心血管手術又は処置に起因していた。主な死因は食道下部 1/3 の扁平上皮癌であった。二次的な死因はなかった。病歴による死亡のリスクはなかった。死亡に寄与した可能性のある死亡前 4 週間以内に、新たな投薬又は長期投薬の用量の変更はなかった。

治験担当医から報告されたその他の情報：

同年* 5 月より嚥下障害が出現した。同 年＊7 月 28 日に鼻胃内視鏡検査を行い、類表皮癌と確定診断した検査の間に生検を実施した。食道切除術を 同 年＊12 月 4 日に施行した。手術後は急性呼吸窮迫を併発した。患者は 同 年＊12 月 [redacted] 日に死亡した。

翌々年* 9 月に試験終了時の盲検解除を行った。

治験依頼者の見解：
治験担当医による因果関係の評価に同意する。食道癌は UMEC/VI と関連があるとは考えにくい。患者は治験薬を 76 日間しか使用しておらずし、治験薬の中止後 71 日目に診断された。嚥下困難の症状は、治験薬の投与中止と同月に発現した。これは、癌が発生する時間が不十分であると考えられ、生物学的妥当性が欠如している。

治験実施計画書番号：116855
治験実施施設番号：[redacted]
被験者番号：[redacted]
無作為化番号：[redacted]
安全性データベース管理番号：[redacted]
投与群：Fluticasone / Vilanterol
重篤な有害事象：脳血管発作

経過：
被験者は 7[redacted] 歳男性。盲検化試験（試験名：慢性閉塞性肺疾患患者を対象として、ドライパウダー吸入器を用いて毎朝 1 回投与する FF/UMEC/VI の固定用量 3 剤配合剤と FF/VI 及び UMEC/VI の固定用量 2 剤配合剤との有効性、安全性及び忍容性を比較する、第 III 相、52 週、無作為化、二重盲検、3 群並行群間試験）に登録。

慢性閉塞性肺疾患に対して、[redacted] 年 4 月 20 日から 同 年＊11 月 28 日まで、治験薬（吸入剤）1 吸入を 1 日 1 回投与した。

被験者の既往歴は高血圧であった。

同年* 11 月 28 日、治験薬の初回投与から 222 日後、重度（グレード 3）の脳卒中を発現した。重篤性分類規準は、「死に至るもの」、「治療のための入院又は入院期間の延長が必要であるもの」、「障害」、GSK 判断の「医学的に重要な状態」及び「生命を脅かすもの」。治験薬は、同 年＊11 月 28 日に中止された。脳卒中の転帰は致死的であった。患者は 同 年＊ 12 月 [redacted] 日に死亡した。報告された死因は脳卒中及び出血性脳卒中であった。剖検は行われなかった。

治験担当医は、脳卒中について、治験薬との因果関係を「合理的な可能性なし」と判断。

治験担当医から報告されたその他の情報：
この重篤な有害事象は今日私の知る限り、患者は 同 年＊11 月 28 日に午後に救急室に入院した。見当識障害、息切れ増強。
彼は通常の治療を行ったが、結果は全く示さなかった。脳の TC を用いた試験では虚血性脳卒中が確認され、症状は徐々に消失し、同年* 12 月 18 日に退院した。しかし、同年* 12 月 25 日に、失語症、錯乱の新たな症状を伴って開始した。再度、救急外来を受診し、TC で同部位の出血性脳卒中、症状が増悪、剖検を行わなかった 12 月 [redacted] 日死亡、死亡証明書から脳卒中と判明、機能低下証明書から脳卒中の診断が確定した。

同年* 12 月 9 日、翌 年＊1 月 19 日及び 翌 年＊1 月 21 日に脳血管イベント、脳卒中及び一過性脳虚血発作 EOSI によって受領した追加情報：
既往歴又は診察により、局所性又は全般的な神経障害の新規発現が明確に定義された。徴候と症状と一致する新たに定義された脳病変があった。この事象は不整脈の発現とは関連がなかった。外傷によるものではなかった。被験者は以下の症状を経験した：失語症/失語症、急性錯乱/認知変化、意識低下。事象発現前に神経学的検査又は既往歴に異常はなかった。コンピュータ断層撮影（CT）スキャンを 同 年＊11 月 30 日に行った。結果は梗塞の証拠を示した。磁気共鳴画像法（MRI）は実施されなかった。磁気共鳴血管造影（MRA）は実施されなかった。長期後遺症はなかった。最終診断は出血性脳卒中、脳内だった。

翌年* 3 月 7 日、翌 年＊4 月 11 日、翌 年＊4 月 23 日及び 翌 年＊6 月 7 日に死亡 EOSI によって受領した追加情報：
被験者は 同 年＊12 月 [redacted] 日に死亡した。死亡証明書に記載された直接の死因は出血性脳卒中であった。直接の原因となった状態は高血圧であった。死因は糖尿病であった。剖検は行わなかった。死亡は目撃されなかった。被験者は最後に 同 年＊12 月 [redacted] 日に生存していることが判明した。蘇生を試みた。院内死亡。被験者は末期状態又は前末期状態ではなかった。死亡は突然ではなかった。被験者には、死因の可能性を示唆する新たな臨床徴候又は症状が認められなかった。

治験依頼者の見解：
治験担当医による因果関係の評価に同意する。高血圧の既往歴があり、脳血管障害のリスクを増大させるため、FF/VI と関連があるとは考えにくい。

治験実施計画書番号：116855
治験実施施設番号：[redacted]
被験者番号：[redacted]
無作為化番号：[redacted]
安全性データベース管理番号：[redacted]
投与群：Fluticasone / Vilanterol

重篤な有害事象：脳血管発作

経過：
被験者は 7[redacted] 歳男性。盲検化試験（試験名：慢性閉塞性肺疾患患者を対象として、ドライパウダー吸入器を用いて毎朝 1 回投与する FF/UMEC/VI の固定用量 3 剤配合剤と FF/VI 及び UMEC/VI の固定用量 2 剤配合剤との有効性、安全性及び忍容性を比較する、第 III 相、52 週、無作為化、二重盲検、3 群並行群間試験）に登録。

患者は慢性閉塞性肺疾患に対して、[redacted] 年 2 月 26 日から治験薬（吸入剤）1 吸入を 1 日 1 回受けた。

合併症には、慢性閉塞性肺疾患、異脂肪血症及び動脈性高血圧があった。

同年* 8 月 26 日に、治験薬の初回投与から 182 日後に、重度（グレード 3）の脳卒中を発現した。重篤性分類規準は、「死に至るもの」、「治療のための入院又は入院期間の延長が必要であるもの」、GSK 判断の「医学的に重要な状態」及び「生命を脅かすもの」。治験薬を中止した。脳卒中の転帰は致死的であった。患者は 同 年＊9 月 [redacted] 日に死亡した。報告された死因は脳卒中であった。

治験担当医は、脳卒中について、治験薬との因果関係を「合理的な可能性なし」と判断。

同年* 11 月 8 日及び 同年*11 月 24 日に脳血管イベント、脳卒中及び一過性脳虚血発作 EOSI によって受領した追加情報：
既往歴又は診察により、局所性又は全般的な神経障害の新規発現が明確に定義された。徴候と症状と一致する新たに定義された脳病変があった。この事象は不整脈の発現とは関連がなかった。外傷によるものではなかった。被験者は以下の症状を経験した：顔面、上肢、下肢、右側における運動及び/又は感覚の喪失、顔面、上肢、下肢左側における運動及び/又は感覚の喪失、嚥下障害/失語症、構音障害/嚥下障害、急性錯乱/認知の変化、意識低下。事象発現前に神経学的検査又は既往歴に異常はなかった。同 年＊8 月 26 日でコンピュータ断層撮影（CT）スキャンを実施した。結果は梗塞の証拠を示した。磁気共鳴画像法（MRI）は実施されなかった。磁気共鳴血管造影（MRA）は実施されなかった。長期後遺症はなかった。最終診断は虚血性脳卒中であった。

同年* 11 月 18 日、同 年＊11 月 24 日及び 翌 年＊1 月 24 日に死亡 EOSI によって受領した追加情報：
患者は 同年* 9 月 [redacted] 日に死亡した。死亡診断書に記載された直接の死因は心停止であった。直接の原因となった状態は脳卒中であった。死因は動脈性高血圧であった。剖検は行わなかった。死亡は目撃されなかった。この被験者は 同 年＊9 月 [redacted] 日に最後に生存していることが判明した。蘇生を試みた。院内死亡。被験者は末期状態又は前末期状態ではなかった。死亡は突然ではなかった。被験者には、潜在的な死因を示す新たな臨床徴候又は症状が認めら

れた。症状は良心の喪失であった。この死亡は心臓血管手術又は処置に起因するものではなかった。死亡の原因は、心臓血管以外の手術又は処置によるものではなかった。死亡の主因は脳卒中であった。結果は脳卒中のエビデンスを示した。病歴による死亡のリスクがあった。死亡に寄与した可能性のある死亡前 4 週間以内に、新たな投薬又は長期投薬の用量の変更はなかった。

治験担当医から報告されたその他の情報：
8 月 30 日、妻が電話で連絡し、8 月 26 日からストークのため他院に入院することを伝えた。私たちは医師やその妻と連絡をとり続けるが、患者は別の病院にいる。

治験依頼者の見解：
治験担当医による因果関係の評価に同意する。脳血管障害は FF/VI と関連があるとは考えにくい。本患者には本事象のリスクを増大させる脂質異常症及び動脈性高血圧の病歴があった。

治験実施計画書番号：116855
治験実施施設番号：[redacted]
被験者番号：[redacted]
無作為化番号：[redacted]
安全性データベース管理番号：[redacted]
投与群：Umeclidinium / Vilanterol
重篤な有害事象：中枢神経系転移、結腸癌

経過：
被験者は 7[redacted] 歳男性。盲検化試験（試験名：慢性閉塞性肺疾患患者を対象として、ドライパウダー吸入器を用いて毎朝 1 回投与する FF/UMEC/VI の固定用量 3 剤配合剤と FF/VI 及び UMEC/VI の固定用量 2 剤配合剤との有効性、安全性及び忍容性を比較する、第 III 相、52 週、無作為化、二重盲検、3 群並行群間試験）に登録。

患者は慢性閉塞性肺疾患に対して、[redacted] 年 5 月 4 日から 1 日 1 回、治験薬（吸入剤）1 吸入を受けた。

翌年* 1 月 3 日に、治験薬の初回投与から 244 日後に、重度（グレード 3）の脳転移を発現した。重篤性分類規準は、「死に至るもの」、「治療のための入院又は入院期間の延長が必要であるもの」及び GSK 判断の「医学的に重要な状態」。追加事象は、重度（グレード 3）の結腸癌（翌年* 1 月 3 日発現、重篤性分類規準：「死に至るもの」、「治療のための入院又は入院期間の延長が必要であるもの」及び GSK 判断の「医学的に重要な状態」）。治験薬を中止した。脳転移の転帰は 翌 年＊2 月 [redacted] 日に死亡した。追加事象の転帰は結腸癌（翌 年＊2 月 [redacted] 日に死亡）であった。患者は 翌 年＊2 月 [redacted] 日に死亡した。報告された死因は脳転移及び結腸癌であった。剖検は行われなかった。

治験担当医は、脳転移及び結腸癌について、治験薬との因果関係を「合理的な可能性なし」と判断。

関連する検査結果：
剖検は行わなかった。

治験担当医から報告されたその他の情報：
患者は 翌 年＊1 月 4 日に脳腫瘍と診断された病院に入院した。治験担当医は昨日、1 月 5 日に通知された。現在、この患者は他の腫瘍を廃棄するために研究されている。より多くの情報が入手可能な場合は、CRF が更新される。患者は安定している。本日 2 月 [redacted] 日に、治験担当医に患者の死亡について通知した。確定診断は大腸癌の脳転移である。患者が入院中に使用した薬剤や検査についてより多くの情報を得ることは非常に困難である。そのため、これらの項目に関する情報は更新されていないが、より多くの情報を得るためにこの困難な日が過ぎた場合、家族に連絡するであろう。残念ながら、翌 年＊4 月 6 日現在、この患者に対するこれ以上の情報は入手できない。最後に、翌 年＊5 月現在まで新しい情報を入手することは不可能であった。

翌年* 4 月 13 日及び 翌年* 5 月 12 日に死亡 EOSI によって受領した追加情報：
被験者は 翌 年＊2 月 [redacted] 日に死亡した。院内死亡。この死亡は心臓血管手術又は処置に起因するものではなかった。主な死因は大腸癌であった。病歴による死亡のリスクがあった。
翌々年* 9 月に試験終了時の盲検解除を行った。

治験依頼者の見解：
治験担当医による因果関係の評価に同意する。結腸癌及び中枢神経系への転移は、結腸癌の既知の病因及び生物学的妥当性の欠如のため、UMEC/VI と関連があるとは考えにくい。

治験実施計画書番号：116855
治験実施施設番号：[redacted]
被験者番号：[redacted]
無作為化番号：[redacted]
安全性データベース管理番号：[redacted]
投与群：Fluticasone / Umeclidinium / Vilanterol
重篤な有害事象：慢性閉塞性肺疾患、肺炎

経過：
被験者は 7[redacted] 歳男性。盲検化試験（試験名：慢性閉塞性肺疾患患者を対象として、ドライパウダー吸入器を用いて毎朝 1 回投与する FF/UMEC/VI の固定用量 3 剤配合剤と FF/VI 及び

UMEC/VI の固定用量 2 剤配合剤との有効性、安全性及び忍容性を比較する、第 III 相、52 週、無作為化、二重盲検、3 群並行群間試験）に登録。

慢性閉塞性肺疾患に対し、治験薬（吸入剤）1 吸入を 1 日 1 回、[redacted]年 9 月 1 日から 翌年＊ 2 月 19 日まで投与した。

被験者の既往歴には慢性閉塞性肺疾患があった。
合併症には動脈性高血圧があった。

翌年* 1 月 16 日に、治験薬の初回投与から 137 日後に、重度（グレード 3）の慢性閉塞性気道疾患増悪を発現した。重篤性分類規準は、「死に至るもの」及び「治療のための入院又は入院期間の延長が必要であるもの」。追加事象は、重度（グレード 3）の肺炎（翌年* 1 月 16 日発現、重篤性分類規準：「死に至るもの」、「治療のための入院又は入院期間の延長が必要であるもの」及び GSK 判断の「医学的に重要な状態」）。
被験者はアンピシリン、スルバクタム（アンピシリン+スルバクタム）、イソファンインシュリン（インシュリン Nph）、ウナシン（ユナシン）、メロペネム、バンコマイシン、ヒドロコルチゾン、セフトリアキソン（アカンテックス）及びエノキサパリン（クレキサン）で治療された。治験薬は、翌 年＊2 月[redacted]日に中止された。慢性閉塞性気道疾患増悪の転帰は翌年* 2 月[redacted]日に死亡した。追加事象の転帰は、肺炎（翌 年＊2 月[redacted]日に死亡）であった。患者は 翌 年＊2 月[redacted]日に死亡した。報告された死因は肺炎、慢性閉塞性気道疾患増悪であった。剖検は行われなかった。

治験担当医は、慢性閉塞性気道疾患増悪、肺炎について、治験薬との因果関係を「合理的な可能性なし」と判断。

関連する検査結果：
腹部エコー：急性腹症を伴わない肝腫大を報告する
TAC 1：軽度の両側性胸水。うっ血性肝障害が原因と思われる
TAC 翌 年＊1 月 23 日：両側性胸水。おそらく分娩時の損傷に関する新たなデータはない。
翌年* 1 月 28 日 CT 血管造影：poulmonar
翌年* 1 月 25 日の血栓塞栓症のエビデンスなし
胸部 X 線で結石を認めた。
Acitenobacter Baumanii に対する気管支分泌培養陽性

診断検査結果（特に明記のない限り、正常値は未記載）：
翌年* 1 月 16 日、アラニンアミノトランスフェラーゼの結果は 71UI / L（正常低：0.00、正常高：55.00）、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼの結果は 52.00UI / L（正常低：5.00、正常高：34.00）、ビリルビンコンジュゲート結果は 0.22 （正常低：40.00、正常高：150.00）、血液ビリルビンの結果は 0.2mg / dL（正常低：0.00、正常高：0.50）であり、（正常下：0.20、正常高：1.20）、C 反応性蛋白質の結果は 69.3mg / L（正常下：0.10、正常

高：8.20）、ガンマ - （正常低：35.00、正常高：45.00）、PO2 の結果は 70mmHg（正常低：83.00、正常高： 108.00）及び pH 体液の結果は 7.41 未知（正常低：7.35、正常高：7.45）であった。

翌年* 3 月 17 日に肺炎 EOSI によって追加情報を入手：
肺炎の症状は、咳嗽レベルの増加、喀痰膿性の増加、呼吸困難の悪化などであった。体温は 36.2C であった。呼吸数は 22 呼吸/分であった。心拍数は 125 拍/分であった。血圧 132/95mmHg。右胸水あり。低酸素血症はなかった。被験者が混乱したというエビデンスがあった。肺炎が発現した時点で、被験者は医療現場（入院）であった。培養/スワブを採取した。細菌培養のためのサンプル源は呼吸器分泌物であった。他は肺炎培養から同定された。

翌年* 10 月 11 日及び 翌 々 年 * 3 月 02 日に死亡 EOSI によって受領した追加情報：：
被験者は 翌 年 * 2 月 [redacted] 日に死亡した。直接の原因となった病態は肺炎急性コムニチフス肺炎の院内感染であった。死因は急性呼吸不全であった。剖検は行わなかった。死亡が目撃された。死亡に先立つ徴候及び症状は急性心肺不全であった。蘇生は試みられなかった。患者は蘇生処置（DNR）指示を受けなかった。院内死亡。被験者は末期状態又は前末期状態ではなかった。死亡は突然ではなかった。被験者には、死因の可能性を示唆する新たな臨床徴候又は症状が認められなかった。この死亡は心臓血管手術又は処置に起因するものではなかった。死亡の原因は、心臓血管以外の手術又は処置によるものではなかった。主な死因は肺炎院内感染による呼吸不全の敗血症であった。二次的な死因はなかった。病歴による死亡のリスクはなかった。死亡に寄与した可能性のある死亡前 4 週間以内に、新たな投薬又は長期投薬の用量の変更はなかった。

治験担当医から報告されたその他の情報：
翌年* 1 月 16 日呼吸困難と発熱で受診し、慢性閉塞性肺疾患増悪と肺炎の診断で入院した。併用薬と治験薬を併用する。コルチコステロイド、経口及び静脈内抗生物質から開始する。
1 月 18 日：患者は腹痛を訴え、腹部エコーを行い、急性腹症のない肝腫大を報告し、造影剤なしの CT を要請して試験を完了した。
1 月 20 日 TAC 実施及び報告書：軽度の両側性胸水;うっ血性肝障害が原因である可能性が高い。
TAC はコントラストを決定する。
1 月 23 日 New TAC が両側性胸水を報告している。分娩時肝障害の可能性に関する新たなデータはない。1 月 26 日は呼吸窮迫呼吸困難及び酸素必要量を増加させる。
1 月 28 日 胸部の CT 血管造影は、治験を完了するよう要求される。患者は入院を続け、治験薬と併用薬を使用している。
2 月 12 日は、診断を受けた患者が治験薬の使用を維持し、ログパッドを完成させながら、中間ケア病棟に入室する。
2 月 [redacted] 日、患者は重度の呼吸不全により死亡した。死亡診断書に記載されているように

翌年* 1 月 25 日：胸部 X 線は凝縮を示した。気管支分泌物培養 Acitenobacter Baumanii 陽性

翌々年* 9 月に試験終了時の盲検解除を行った。

治験依頼者の見解：
治験担当医による因果関係の評価に同意する。慢性閉塞性肺疾患は対象疾患/集団において一般的であり、この症例における直接的な因果関係を示す論拠は不十分である。

治験実施計画書番号：116855
治験実施施設番号：[redacted]
被験者番号：[redacted]
無作為化番号：[redacted]
安全性データベース管理番号：[redacted]
投与群：Umeclidinium / Vilanterol
重篤な有害事象：慢性閉塞性肺疾患、静脈瘤潰瘍、急性肺水腫、感染性静脈瘤、肺炎、敗血症性ショック

経過：
被験者は 7[redacted] 歳男性。盲検化試験（試験名：慢性閉塞性肺疾患患者を対象として、ドライパウダー吸入器を用いて毎朝 1 回投与する FF/UMEC/VI の固定用量 3 剤配合剤と FF/VI 及び UMEC/VI の固定用量 2 剤配合剤との有効性、安全性及び忍容性を比較する、第 III 相、52 週、無作為化、二重盲検、3 群並行群間試験）に登録。

慢性閉塞性肺疾患に対し、治験薬（吸入剤）1 吸入を1 日 1 回、[redacted] 年5 月 13 日から同年* 6 月 17 日まで投与した。

合併症は慢性閉塞性肺疾患。

同年* 6 月には、治験薬の初回投与から約 1 ヵ月後、重度（グレード 3）の急性肺水腫を発現した。重篤性分類規準は、「死に至るもの」、「治療のための入院又は入院期間の延長が必要であるもの」及び GSK 判断の「医学的に重要な状態」。追加事象は、重度（グレード 3）の敗血症性ショック（同年* 6 月発現、重篤性分類規準：「死に至るもの」、「治療のための入院又は入院期間の延長が必要であるもの」及び GSK 判断の「医学的に重要な状態」）、重度（グレード 3）の慢性閉塞性気道疾患（同 年＊6 月 17 日発現、重篤性分類規準：「治療のための入院又は入院期間の延長が必要であるもの」）、重度（グレード 3）の静脈瘤潰瘍（同年* 6 月 17 日発現、重篤性分類規準：「死に至るもの」及び「治療のための入院又は入院期間の延長が必要であるもの」）、重度（グレード3）の静脈瘤感染（同年* 6 月 17 日発現、重篤性分類規準：「死に至るもの」、「治療のための入院又は入院期間

の延長が必要であるもの」及びGSK判断の「医学的に重要な状態」）、重度（グレード3）の肺炎（同年＊6月[redacted]日発現、重篤性分類規準：「死に至るもの」、「治療のための入院又は入院期間の延長が必要であるもの」及びGSK判断の「医学的に重要な状態」）。ヒドロコルチゾン（コルチゾール）及びクラリスロマイシンで治療した。治験薬は、同年＊ 6月17日に中止された。急性肺水腫の転帰は同年＊6月[redacted]日に死亡した。追加事象の転帰には、静脈瘤潰瘍（同年＊6月[redacted]日に死亡）、静脈瘤感染（同年＊6月[redacted]日に死亡）、肺炎（同年*6月[redacted]日に死亡）、敗血症性ショック（同年＊6月[redacted]日に死亡）、慢性閉塞性気道疾患増悪（未回復）があった。患者は同年*6月[redacted]日に死亡した。報告された死因は、肺炎、急性肺水腫、敗血症性ショック、静脈瘤潰瘍形成及び感染性静脈瘤であった。剖検は行われなかった。

治験担当医は、急性肺水腫、敗血症性ショック、慢性閉塞性気道疾患が増悪し、静脈瘤の潰瘍化、静脈瘤の感染、肺炎について、治験薬との因果関係を「合理的な可能性なし」と判断。

診断検査結果（特に明記のない限り、正常値は未記載）：
同年*6月のpH体液結果は7.41未知（正常低値：7.35、正常高値：7.45）であった。

同年*7月27日にクエリーに対する回答として受領した追加情報：
患者は3回目の来院時に同年＊ 6月10日（7月ではない）に受診し、状態は非常に良好であった。次に同年*6月21日に彼の死について告げられた

翌年*3月10日に肺炎EOSIによって追加情報を入手：
肺炎の症状は、咳嗽レベルの増加、喀痰膿性の増加、呼吸困難の悪化などであった。体温は36.2Cであった。心拍数は110拍/分であった。血圧84/60mmHg。低酸素血症はなかった。事象発現時には白血球数が高値であった。BUNは19mg/dl（7mmol/L）以下であった。肺炎が発現した時、被験者は医療現場（入院）にはいなかった。培養・スワブは採取しなかった。

翌年* 2月13日に死亡EOSIによって受領した追加情報：
同年* 6月[redacted]日に死亡した。

翌年* 3月14日に死亡EOSIによって受領した追加情報：
同年* 6月[redacted]日に死亡した。死亡証明書に記載された直接の死因は敗血症性ショックであった。直接の原因となった病態は肺炎で入院し、急性肺疾患を発現した。

浮腫及び感染性静脈瘤潰瘍が、その後敗血症性ショックに進展した。死亡の根底にある原因は、肺炎、急性肺浮腫、感染性静脈瘤潰瘍であった。剖検は行わなかった。死亡が目撃された。死亡に先立つ徴候及び症状は不明であった。蘇生を試みた。院内死亡。被験者は末期状態又は前末期状態ではなかった。死亡は突然ではなかった。この死亡は心臓血管手術又は処置に起因するものではなかった。死亡の原因は、心臓血管以外の手術又は処置によるものではなかった。主な死因は敗血症性ショックの敗血症であった。二次的な死因はなかった。病

歴による死亡のリスクはなかった。死亡に寄与した可能性のある死亡前 4 週間以内に、新たな投薬又は長期投薬の用量の変更はなかった。

治験担当医から報告されたその他の情報：：
私達は彼の妻から死について告げられた。患者は病院で死亡した。彼は以前には入院していなかった。残念ながら、現時点ではこれ以上の情報はありません。病院との情報交換を積極的に行っています。今後、より多くの情報が得られ次第、事後処理していきます。同 年＊6 月 10 日に最近 3 回目の来院があり、非常に良好な状態にあったことに注意されたい。CXR を得ることは不可能であった
同年* 7 月 25 日に病院から何らかの情報を得た。患者は、咳嗽、化膿性及び呼吸困難を伴うため、病院に到着した（尿意切迫）。一般状態で以下の条件を満たす場合に適合とした。PCR：224、96、 グルコース：71、白血球：30.700.動脈血ガス、PaO2：71;PaCo2：33.8.入院。身体的検査は、通常の一般状態、脈拍で行われた。110x';SpO2：94%;Temperature：36.2Â° C;BP：84/60mmHg。診断：ATS III 右葉肺炎、慢性閉塞性肺疾患、静脈瘤性潰瘍。緊急処置：コルチゾール 30g 静注;S.F.0.9%その他の適応：クラリトロマイシン 500mg、12 時間ごと;フラグミン 5.000U;コルチゾール 10g、静注、8 時間ごと;O2、93%未満の場合;バイタルサイン、6 時間ごと。最終情報エピクライシス：敗血症性ショック;肺炎（右葉）;慢性閉塞性肺疾患、感染性静脈瘤潰瘍。
結論。患者は肺炎で入院し、急性肺水腫を呈した。患者は好ましくない経過をたどり、同年*6 月 [redacted] 日に死亡した。証明書による死亡は敗血症性ショックである。剖検は行わなかった。

治験依頼者の見解：
治験担当医による因果関係の評価に同意する。いずれの事象も UMEC/VI との因果関係は否定された。肺炎のため入院し、急性肺水腫あり。具体的な日付は不明であるが、静脈瘤性潰瘍及び感染性静脈瘤の後に肺炎が発現した。本症例において UMEC/VI との因果関係を説明するための情報が不十分である。

治験実施計画書番号：116855
治験実施施設番号：[redacted]
被験者番号：[redacted]
無作為化番号：[redacted]
安全性データベース管理番号：[redacted]
投与群：Fluticasone / Umeclidinium / Vilanterol
重篤な有害事象：腸管穿孔

経過：

被験者は 5[redacted] 歳男性。盲検化試験（試験名：慢性閉塞性肺疾患患者を対象として、ドライパウダー吸入器を用いて毎朝 1 回投与する FF/UMEC/VI の固定用量 3 剤配合剤と FF/VI 及び UMEC/VI の固定用量 2 剤配合剤との有効性、安全性及び忍容性を比較する、第 III 相、52 週、無作為化、二重盲検、3 群並行群間試験）に登録。

慢性閉塞性肺疾患に対し、治験薬（吸入剤）1 吸入を 1 日 1 回、[redacted] 年 5 月 8 日から 同年＊ 10 月 12 日まで投与した。

同年* 10 月 13 日、治験薬の初回投与から 158 日後、直近投与から 1 日後に、重度（グレード3）の腸穿孔を発現した。重篤性分類規準は、「死に至るもの」及び GSK 判断の「医学的に重要な状態」。治験薬を 同 年＊10 月 12 日に中止した。腸穿孔の転帰は 同 年＊11 月[redacted] 日に死亡した。同年* 11 月[redacted] 日に死亡した。報告された死因は腸穿孔であった。剖検は行われなかった。

治験担当医は、腸穿孔について、治験薬との因果関係を「合理的な可能性なし」と判断。

翌年* 7 月 12 日、翌 年＊ 7 月 26 日、翌 年＊8 月 2 日及び 翌 年＊10 月 13 日に死亡 EOSI によって受領した追加情報：
患者は 同 年＊11 月[redacted] 日に死亡した。死亡診断書に記載された直接の死因は腸穿孔であった。直接の原因となった病態は不明であった。死因は不明であった。剖検は行わなかった。院内死亡。死亡は突然ではなかった。被験者には、潜在的な死因を示す新たな臨床徴候又は症状が認められた。症状は不明であった。この死亡は心臓血管手術又は処置に起因するものではなかった。死亡の原因は、心臓血管以外の手術又は処置によるものではなかった。主な死因は、他の非心血管性腸穿孔の診断であった。結果は他の非心血管系診断のエビデンスを示した。病歴による死亡のリスクはなかった。死亡に寄与した可能性のある死亡前 4 週間以内に、新たな投薬又は長期投薬の用量の変更はなかった。

翌年* 1 月 26 日にクエリーに対する回答として受領した追加情報：
腫瘍が確認されたか否か疑問。
患者が死亡し、家族からは患者に関する詳しい情報は得られなかった。

治験担当医から報告されたその他の情報：
患者は 同年* 10 月 13 日に急性腹痛を発現し、腫瘍による腸穿孔の診断で病院に入院した。
家族は、同 年＊ 10 月 19 日に治験医師と連絡を取り、患者の現状について通知する。今のところ、それ以上の背景はない。
この患者については、これ以上の情報は得られていない。
翌々年* 9 月に試験終了時の盲検解除を行った。

治験依頼者の見解：

治験担当医による因果関係の評価に同意する。治験担当医は、穿孔はおそらく腫瘍に続発したものであると考えることがより妥当と思われると指摘しているため、腸穿孔はFF/UMEC/VI と関連があるとは考えにくい。

治験実施計画書番号：116855
治験実施施設番号：[redacted]
被験者番号：[redacted]
無作為化番号：[redacted]
安全性データベース管理番号：[redacted]
投与群：Umeclidinium / Vilanterol
重篤な有害事象：多臓器機能不全症候群

経過：
被験者は7[redacted]歳女性。盲検化試験（試験名：慢性閉塞性肺疾患患者を対象として、ドライパウダー吸入器を用いて毎朝 1 回投与する FF/UMEC/VI の固定用量 3 剤配合剤と FF/VI 及び UMEC/VI の固定用量 2 剤配合剤との有効性、安全性及び忍容性を比較する、第 III 相、52 週、無作為化、二重盲検、3 群並行群間試験）に登録。

慢性閉塞性肺疾患に対し、治験薬（吸入剤）1 吸入を 1 日 1 回、[redacted]年 4 月 14 日から 同年＊4 月 23 日まで投与した。

同年* 4 月 24 日、治験薬の初回投与から 10 日後、及び治験薬の直近投与の 1 日後に、重度（グレード 3）の多臓器不全を発現した。重篤性分類規準は、「死に至るもの」、「治療のための入院又は入院期間の延長が必要であるもの」及び GSK 判断の「医学的に重要な状態」。治験薬は、同 年＊4 月 23 日に中止された（投与中止は陰性）。多臓器不全の転帰は致死的であった。患者は 同 年＊4 月[redacted]日に死亡した。報告された死因は多臓器不全であった。

治験担当医は、多臓器不全について、治験薬との因果関係を「合理的な可能性なし」と判断。

治験担当医から報告されたその他の情報：
投与開始の5年前*以降、腹部動脈瘤の手術を待っていた。4 月 24 日、手術予定のため、患者は入院した。手術中に合併症が患者の一般的な状態に出現した。死亡診断書によると、死亡原因は多臓器不全、腸間膜虚血、腹部大動脈瘤であった。医学的判断基準によると、腸間膜虚血、腹部大動脈瘤は多臓器不全と同じ事象である。

同年* 6 月 25 日及び 同年* 8 月 21 日に死亡 EOSI によって受領した追加情報：
同年* 4 月[redacted]日に死亡した。死亡証明書に記載された直接の死因は多臓器不全であった。直接の原因となった病態は不明であった。死因は腹部大動脈りゅうであった。剖検は行わな

かった。死亡は目撃されなかった。この被験者は最後に同 年＊4 月 [redacted] 日に生存していることが判明した。蘇生を試みた。院内死亡。被験者は末期状態又は前末期状態ではなかった。死亡は突然ではなかった。被験者には、死因の可能性を示唆する新たな臨床徴候又は症状が認められなかった。死亡は心臓血管手術又は手技に起因していた。死亡の原因は、心臓血管以外の手術又は処置によるものではなかった。死亡の主因は多臓器不全の他の非心血管系診断であった。二次的な死因はなかった。病歴による死亡のリスクはなかった。死亡に寄与した可能性のある死亡前 4 週間以内に、新たな投薬又は長期投薬の用量の変更はなかった。
翌々年* 9 月に試験終了時の盲検解除を行った。

治験依頼者の見解：
治験担当医による因果関係の評価に同意する。腹部動脈瘤の手術中に手術合併症を発現したため、多臓器機能障害は UMEC/VI と関連があるとは考えにくい。死亡証明書には、死因として腹部大動脈瘤、腸間膜虚血及び多臓器不全が含まれていた。

治験実施計画書番号：116855
治験実施施設番号：[redacted]
被験者番号：[redacted]
無作為化番号：[redacted]
安全性データベース管理番号：[redacted]
投与群：Fluticasone / Vilanterol
重篤な有害事象：急性心筋梗塞

経過：
被験者は 7[redacted] 歳男性。盲検化試験（試験名：慢性閉塞性肺疾患患者を対象として、ドライパウダー吸入器を用いて毎朝 1 回投与する FF/UMEC/VI の固定用量 3 剤配合剤と FF/VI 及び UMEC/VI の固定用量 2 剤配合剤との有効性、安全性及び忍容性を比較する、第 III 相、52 週、無作為化、二重盲検、3 群並行群間試験）に登録。

慢性閉塞性肺疾患に対し、治験薬（吸入剤）1 吸入を 1 日 1 回、[redacted] 年 10 月 27 日から翌年* 1 月 [redacted] 日まで投与した。

被験者の既往歴には片頭痛があった。
併用薬はシアノコバラミン、塩酸ピリドキシン、塩酸チアミン（Tol 12）、ピロキシカムであった。

翌年* 1 月 10 日、治験薬の初回投与から 75 日後、重度（グレード 3）の急性心筋梗塞を発現した。重篤性分類規準は、「死に至るもの」及び GSK 判断の「医学的に重要な状態」。治験薬は、翌 年＊1 月 [redacted] 日に中止された。急性心筋梗塞の転帰は致死的であった。患者は

翌年* 1月 [redacted] 日に死亡した。報告された死因は急性心筋梗塞及び心停止であった。剖検を行った。

治験担当医は、急性心筋梗塞について、治験薬との因果関係を「合理的な可能性なし」と判断。

関連する検査結果：
この事象に関連した診断検査はなかった。

翌年* 3月 18 日及び 翌年* 3月 28 日に心筋梗塞／不安定狭心症 CV EOSI によって受領した追加情報：
時間又は発現時の症状の持続時間は 0 時間/0 分であった。内科的又は外科的処置後には発現しなかった。救急室/胸痛センターに来院しなかった。事象発現時には、抗狭心症、抗血栓薬、抗不整脈薬又は他の関連薬剤を投与していなかった。症状は心筋梗塞と一致していた。心電図（ECG）は実施しなかった。同年* 11 月 24 日の有害事象発現前の比較心電図では、変化は認められなかった。
画像検査が実施されなかった。冠動脈造影は行わなかった。血管形成術は行わなかった。冠動脈バイパス移植は行わなかった。最終診断は心筋梗塞-非 ST 上昇であった。

翌年* 2月 24 日、翌 年 * 6 月 3 日及び 翌 年 * 11 月 15 日に死亡 EOSI によって受領した追加情報：
翌年* 1月 [redacted] 日で死亡した。死亡証明書に記載された直接の死因は IAM であった。直接の原因となった病態は背景にはなかった。死亡の根底にある原因は不明であった。剖検は行わなかった。死亡が目撃された。死亡に先立つ徴候及び症状は、肩及び胸部の激しい肩甲間痛であった。蘇生を試みた。自宅で死亡した。被験者は末期状態又は前末期状態ではなかった。死亡は突然であり、通常の活動中に発生した。被験者には、潜在的な死因を示す新たな臨床徴候又は症状が認められた。症状は背部痛であった。この死亡は心臓血管手術又は処置に起因するものではなかった。死亡の原因は、心臓血管以外の手術又は処置によるものではなかった。主な死因は心筋梗塞であった。二次的な死因はなかった。病歴による死亡のリスクはなかった。死亡に寄与した可能性のある死亡前 4 週間以内に、新たな投薬又は長期投薬の用量の変更はなかった。

治験依頼者の見解：
治験担当医による因果関係の評価に同意する。本症例において FF/VI との因果関係を説明するための情報が不十分である。

治験実施計画書番号：116855
治験実施施設番号：[redacted]
被験者番号：[redacted]

無作為化番号：[redacted]
安全性データベース管理番号：[redacted]
投与群：Fluticasone / Umeclidinium / Vilanterol
重篤な有害事象：アルコール中毒

経過：
被験者は 5[redacted] 歳女性。盲検化試験（試験名：慢性閉塞性肺疾患患者を対象として、ドライパウダー吸入器を用いて毎朝 1 回投与する FF/UMEC/VI の固定用量 3 剤配合剤と FF/VI 及び UMEC/VI の固定用量 2 剤配合剤との有効性、安全性及び忍容性を比較する、第 III 相、52 週、無作為化、二重盲検、3 群並行群間試験）に登録。

慢性閉塞性肺疾患に対し、治験薬（吸入剤）1 吸入を 1 日 1 回、[redacted] 年 6 月 29 日から 同年＊ 8 月 20 日まで投与した。

既往歴にはアルコール依存症があった。
合併症にはうつ病があった。

同年＊8 月 [redacted] 日に、最初の投与から [redacted] 日後、及び治験薬の最近の投与から [redacted] 日後に、重度（グレード 3）のアルコール中毒を発現した。重篤性分類規準は、「死に至るもの」及び GSK 判断の「医学的に重要な状態」。治験薬は、同 年＊8 月 20 日に中止された。アルコール中毒の転帰は 同 年＊8 月 [redacted] 日に死亡した。患者は 同 年＊8 月 [redacted] 日に死亡した。報告された死因はアルコール中毒であった。

治験担当医は、アルコール中毒について、治験薬との因果関係を「合理的な可能性なし」と判断。

同年＊11 月 09 日、同 年＊12 月 22 日に死亡 EOSI によって受領した追加情報：
被験者は 同 年＊8 月 [redacted] 日に死亡した。死亡証明書に記載された直接の死因はエティリック中毒であった。直接の原因となった状態は死んでいることが判った。死因は反応性うつ病であった。剖検を行った。死亡は目撃されなかった。この被験者は最後に 同 年＊8 月 [redacted] 日に生存していることが判明した。蘇生は試みられなかった。蘇生処置（DNR）指示がなかった。死亡は自宅で発生した。被験者は末期状態又は末期前状態ではなかった。死亡は突然ではなかった。被験者には、潜在的な死因を示す新たな臨床徴候又は症状が認められた。症状はアルコール中毒であった。この死亡は心臓血管手術又は処置に起因するものではなかった。死亡の原因は、心臓血管以外の手術又は処置によるものではなかった。主な死因はアルコール中毒による自殺であり、リスクファクターを有していた。二次的な死因はなかった。病歴による死亡のリスクはなかった。死亡に寄与した可能性のある死亡前 4 週間以内に、新たな投薬又は長期投薬の用量の変更はなかった。

治験担当医から報告されたその他の情報：

8 月 25 日に私は町外に住んでいた息子から電話を受け、彼女の母親が 8 月 [redacted] 日に死亡したことを知らせました。死亡証明書はエチリック中毒。患者は以前のアルコール嗜癖の既往歴を示さなかった。利用可能になるにつれて、より先行した事例を報告する予定である。
家族が面接を受け、e-dairy.に戻る。8 月 [redacted] 日の朝早朝に患者が家で起床し歩行したことを示唆した。彼女は聞いたが夫には診察されず、ベッドに戻った。夫は昼頃に部屋に入り、眠っていびき、尿が出るため濡れているのを発見した。彼女の息子は、夫が服を着替え、眠り続けると話している。起床しなかった。彼は午後 4 時 30 分に再度診察を希望し、彼女は死亡しているのを発見した。医師の診察、加療行為は受けていなかった。私はアルコール依存症について尋ね、息子は彼女がアルコールに問題があったが、最近 10 ヶ月は飲酒しなかったことを示した。このことについて知っている人はほとんどいないと言う。彼は 8 月 18 日に彼女に飲み物があるのを見たと指摘した。患者は 8 月 19 日に当事者に行き、飲酒しなかった。

治験依頼者の見解：
治験担当医による因果関係の評価に同意する。アルコール中毒は FF/UMEC/VI と関連があるとは考えにくい。本患者にはアルコール依存及びうつ病の既往があった。

治験実施計画書番号：116855
治験実施施設番号：[redacted]
被験者番号：[redacted]
無作為化番号：[redacted]
安全性データベース管理番号：[redacted]
投与群：Fluticasone / Umeclidinium / Vilanterol
重篤な有害事象：遠隔転移を伴う肺癌

経過：
被験者は 6[redacted] 歳女性。盲検化試験（試験名：慢性閉塞性肺疾患患者を対象として、ドライパウダー吸入器を用いて毎朝 1 回投与する FF/UMEC/VI の固定用量 3 剤配合剤と FF/VI 及び UMEC/VI の固定用量 2 剤配合剤との有効性、安全性及び忍容性を比較する、第 III 相、52 週、無作為化、二重盲検、3 群並行群間試験）に登録。

慢性閉塞性肺疾患に対し、治験薬（吸入剤）1 吸入を 1 日 1 回、[redacted] 年 7 月 5 日から 同年＊ 10 月 27 日に受けた。

合併症には喫煙者があった。併用薬にはブプレノルフィン（ブプレノルフィナ）、パラセタモール（アセトアミノフェン）、ケトプロフェン。

同年* 9 月 18 日、治験薬の初回投与から 75 日後、患者は重度（グレード 3）の肺癌転移を発現した。重篤性分類規準は、「死に至るもの」、「治療のための入院又は入院期間の延長

が必要であるもの」及び GSK 判断の「医学的に重要な状態」。治験薬は、同 年＊10 月 27 日に中止された。転移性肺癌の転帰は 翌年* 3 月 [redacted] 日に死亡した。患者は 翌 年＊3 月 [redacted] 日に死亡した。報告された死因は転移性肺癌であった。剖検は行われなかった。

治験担当医は、肺癌の転移について、治験薬との因果関係を「合理的な可能性なし」と判断。

関連する検査結果：
同年* 9 月 26 日に行われた腹部エコー検査は、右副腎腫瘤を示した。
同年* 10 月 6 日に行われた腹部及び骨盤 CT は、両側性副腎腫瘤、後腹膜リンパ節腫脹、及び膵結節を示した。
10 月 28 日に行った胸部及び腹部の PET スキャンは、原発巣と一致する右上肺葉で腹部腫瘤を確認し、代謝亢進性腫瘍を示し、左下肺葉結節は代謝活性が不明瞭で転移が疑われる。
103 年 11 月に低分化癌を確認するため副腎生検を行った。Pancytokeratin 陽性は悪性細胞（MC）の 100%、TTF‐1 陽性は MC の 100%、Citokeratin7 陽性は MC と Citokeratin20 で不満足であった。
推定診断：低分化型肺癌の腎動脈上転移患者は 11 月 28 日に IP 投与中止来院した。10 月 27 日から IP 投与を受けていない。

診断検査結果（特に明記のない限り、正常値は未記載）：
同年* 10 月 27 日に、C 反応性蛋白の結果は 54mg/dL（正常低値：0.00、正常高値：10.00）であった。

翌年* 4 月 7 日、翌 年＊4 月 26 日 EOSI に死亡 EOSI によって受領した追加情報：
翌年* 3 月 [redacted] 日に死亡した。死亡診断書に記載された直接の死因は心肺停止であった。直接の原因となった病態はメタスチス型肺癌であった。死亡の根底にある原因は慢性タバキズムであった。剖検は行わなかった。死亡が目撃された。死亡に先立つ徴候及び症状はやせていた。蘇生は試みられなかった。蘇生処置（DNR）指示がなかった。死亡は自宅で発生した。被験者は末期状態又は末期前状態であった。死亡は突然ではなかった。被験者には、死因の可能性を示唆する新たな臨床徴候又は症状が認められなかった。この死亡は心臓血管手術又は処置に起因するものではなかった。死亡の原因は、心臓血管以外の手術又は処置によるものではなかった。主な死因は多発性メタスターゼを伴う肺癌であった。二次的な死因はなかった。病歴による死亡のリスクがあった。死亡に寄与した可能性のある死亡前 4 週間以内に、新たな投薬又は長期投薬の用量の変更はなかった。

治験依頼者の見解：
治験担当医による因果関係の評価に同意する。転移性肺癌は FF/UMEC/VI と関連があるとは考えにくい。本患者は肺癌のリスクを増加させる喫煙者であった。

治験実施計画書番号：116855

治験実施施設番号：[redacted]
被験者番号：[redacted]
無作為化番号：[redacted]
安全性データベース管理番号：[redacted]
投与群：Fluticasone / Vilanterol
重篤な有害事象：心室細動、虚血性脳卒中、急性腎障害

経過：
被験者は6[redacted]歳女性。盲検化試験（試験名：慢性閉塞性肺疾患患者を対象として、ドライパウダー吸入器を用いて毎朝1回投与するFF/UMEC/VIの固定用量3剤配合剤とFF/VI及びUMEC/VIの固定用量2剤配合剤との有効性、安全性及び忍容性を比較する、第III相、52週、無作為化、二重盲検、3群並行群間試験）に登録。

慢性閉塞性肺疾患に対し、治験薬（吸入剤）1吸入を1日1回、[redacted]年4月15日から同年＊　10月6日まで投与した。

既往歴として高血圧及び糖尿病があった。

同年*10月6日、治験薬の初回投与から174日後、重度（グレード3）の急性腎不全を発現した。重篤性分類規準は、「死に至るもの」及びGSK判断の「医学的に重要な状態」。追加事象は、重度（グレード3）の心室細動（同年＊10月14日発現、重篤性分類規準：「死に至るもの」及びGSK判断の「医学的に重要な状態」）、重度（グレード3）の虚血性脳卒中（同年＊10月14日発現、重篤性分類規準：「死に至るもの」及びGSK判断の「医学的に重要な状態」）。被験者はセフトリアキソン、塩化ナトリウム及びラニチジンで治療された。治験薬は、同年＊10月6日に中止された。急性腎不全の転帰は同年＊10月[redacted]日に死亡した。追加事象の転帰には、心室細動（同年*10月[redacted]日に致死的）及び虚血性脳卒中（同年*10月[redacted]日に致死的）が含まれた。患者は同年*10月[redacted]日に死亡した。報告された死因は虚血性脳卒中、心室細動、急性腎不全であった。剖検は行われなかった。

治験担当医は、急性腎不全、心室細動、虚血性脳卒中について、治験薬との因果関係を「合理的な可能性なし」と判断。

関連する検査結果：
被験者は入院した。

同年*12月11日及び同年*12月16日に死亡EOSIによって受領した追加情報：
同年*10月[redacted]日に死亡した。死亡証明書に記載された直接の死因は、虚血性脳卒中、心房細動であった。直接の原因となった病態は心筋梗塞であった。死因は心筋梗塞であった。剖検は行わなかった。蘇生は試みられなかった。院内死亡。被験者は末期状態又は前末期状態ではなかった。死亡は突然ではなかった。被験者には、死因の可能性を示唆する新たな臨

床徴候又は症状が認められなかった。この死亡は心臓血管手術又は処置に起因するものではなかった。死亡の原因は、心臓血管以外の手術又は処置によるものではなかった。主な死因は心不整脈であった。二次的な死因はなかった。病歴による死亡のリスクはなかった。死亡の一因となった可能性のある死亡前 4 週間以内の新たな投薬や長期用量の変更はなかった。

治験担当医から報告されたその他の情報：
患者は虚血性脳卒中と心室細動のため 同年* 10 月 [redacted] 日に午前 9 時に死亡した。10 月 6 日に急性腎不全で入院し、10 月 11 日に退院し、その後、被験者の状態が悪化し、同日死亡したため、10 月 14 日から 10 月 [redacted] 日まで再入院が必要となった。急性腎不全患者の 14 日目に虚血性脳卒中と心房細動を発現した。血液中のクレアチニンと BUN が高値であることから、急性腎不全が検出される。Center は患者診断に関する追加情報がない
翌々年* 9 月に試験終了時の盲検解除を行った。

治験依頼者の見解：
治験担当医による因果関係の評価に同意する。いずれの事象も FF/VI との因果関係は否定された。糖尿病、高血圧の既往あり。糖尿病及び高血圧はいずれも、腎不全、心室細動、虚血性脳卒中のリスクを増大させる可能性がある。

治験実施計画書番号：116855
治験実施施設番号：[redacted]
被験者番号：[redacted]
無作為化番号：[redacted]
安全性データベース管理番号：[redacted]
投与群：Umeclidinium / Vilanterol
重篤な有害事象：脳血管発作

経過：
被験者は 7[redacted] 歳女性。盲検化試験（試験名：慢性閉塞性肺疾患患者を対象として、ドライパウダー吸入器を用いて毎朝 1 回投与する FF/UMEC/VI の固定用量 3 剤配合剤と FF/VI 及び UMEC/VI の固定用量 2 剤配合剤との有効性、安全性及び忍容性を比較する、第 III 相、52 週、無作為化、二重盲検、3 群並行群間試験）に登録。

慢性閉塞性肺疾患に対し、治験薬（吸入剤）1 吸入を1 日 1 回、[redacted] 年4 月 1 日から 同年* 5 月 5 日まで投与した。

被験者の既往歴には慢性閉塞性肺疾患増悪があった。併用薬は、フェノテロール、プレドニゾン、アモキシシリン、クラブラン酸（オーグメンチン）、ブデソニド（ブデフラム）、アジスロマイシン、臭化イプラトロピウム（Atrovent）、臭化水素酸フェノテロール（ベロテック）であった。

*新薬承認情報提供時に置き換え

同年* 5 月 [redacted] 日に、治験薬の初回投与後の未知の時間で、重度（グレード 3）の脳血管障害を発現した。重篤性分類規準は、「死に至るもの」及び GSK 判断の「医学的に重要な状態」。エピネフリン（アドレナリン）、エピネフリン（アドレナリン）及びエノキサパリン（クレキサン）で処置した。治験薬は、同 年＊5 月 5 日に中止された。脳血管障害の転帰は同 年＊5 月 [redacted] 日に死亡した。患者は 同 年＊5 月 [redacted] 日に死亡した。報告された死因は脳血管障害であった。剖検は行われなかった。

治験担当医は、脳血管障害について、治験薬との因果関係を「合理的な可能性なし」と判断。

同年* 5 月 20 日に脳血管イベント、脳卒中及び一過性脳虚血発作 EOSI によって受領した追加情報：
局所性又は全般的な神経障害の新規発現を明確に定義する既往歴又は臨床検査は存在しなかった。徴候と症状と一致する新たに定義された脳病変があった。この事象は不整脈の発現とは関連がなかった。外傷によるものではなかった。被験者は以下の症状を経験した：顔面、上肢、下肢、右側における運動及び/又は感覚の喪失、顔面、上肢、左側下肢の運動及び/又は感覚の喪失、急性錯乱/認知の変化、意識低下。事象発現前に神経学的検査又は既往歴に異常はなかった。コンピュータ断層撮影（CT）は行わなかった。磁気共鳴画像法（MRI）は実施されなかった。磁気共鳴血管造影（MRA）は実施されなかった。長期後遺症はなかった。最終診断は脳卒中で、型は不明であった。

同年* 10 月 28 日及び 翌 年＊1 月 18 日に死亡 EOSI によって受領した追加情報：
患者は 同 年＊5 月 [redacted] 日に死亡した。死亡診断書に記載された直接の死因は脳血管障害であった。直接の原因となった病態は慢性閉塞性肺疾患増悪であった。死亡の根底にある原因は慢性閉塞性肺疾患であった。剖検は行わなかった。死亡は目撃されなかった。この被験者は同年* 4 月に生存していることが最後に判明した。蘇生を試みた。院内死亡。被験者は末期状態又は前末期状態ではなかった。死亡は突然ではなかった。被験者には、死因の可能性を示唆する新たな臨床徴候又は症状が認められなかった。この死亡は心臓血管手術又は処置に起因するものではなかった。死亡の原因は、心臓血管以外の手術又は処置によるものではなかった。死亡の主因は脳卒中であった。二次的な死因はなかった。病歴による死亡のリスクがあった。死亡の一因となった可能性のある、死亡前 4 週間以内の新たな投薬又は長期投薬の用量の変更があった。

治験担当医から報告されたその他の情報：
4 月 1 日に CTT116855 で無作為に割り付けられた慢性閉塞性肺疾患ステージ 3 であることが判明している患者は、同年* 5 月 [redacted] 日に慢性閉塞性肺疾患増悪により入院した。入院治療に反応しなかった。

治験依頼者の見解：

治験担当医による因果関係の評価に同意する。慢性閉塞性肺疾患増悪の病歴のある患者において、治験薬投与開始後からの発現期間が不明であったため、致死的な脳血管障害はUMEC/VI に起因するとは考えにくい。

治験実施計画書番号：116855
治験実施施設番号：[redacted]
被験者番号：[redacted]
無作為化番号：[redacted]
安全性データベース管理番号：[redacted]
投与群：Umeclidinium / Vilanterol
重篤な有害事象：リンパ節転移、腺癌、肺塞栓症

経過：
被験者は 7[redacted] 歳男性。盲検化試験（試験名：慢性閉塞性肺疾患患者を対象として、ドライパウダー吸入器を用いて毎朝 1 回投与する FF/UMEC/VI の固定用量 3 剤配合剤と FF/VI 及び UMEC/VI の固定用量 2 剤配合剤との有効性、安全性及び忍容性を比較する、第 III 相、52 週、無作為化、二重盲検、3 群並行群間試験）に登録。

慢性閉塞性肺疾患に対し、治験薬（吸入剤）1 吸入（1 日 1 回）を [redacted] 年 5 月 29 日から翌年*1 月 [redacted] 日まで投与した。

合併症は腺癌、頸部腺癌、リンパ節癌転移及び転移性リンパ腫であった。併用薬にはアセチルシステイン（Fluimucil）があった。

同年* 11 月 16 日、治験薬の初回投与から 171 日後、患者は重度（グレード 3）のリンパ節転移を発現した。重篤性分類規準は、「死に至るもの」、「治療のための入院又は入院期間の延長が必要であるもの」及び GSK 判断の「医学的に重要な状態」。追加事象は、重度（グレード 3）の腺癌（同 年＊11 月 16 日発現、重篤性分類規準：「死に至るもの」、「治療のための入院又は入院期間の延長が必要であるもの」及び GSK 判断の「医学的に重要な状態」）重度（グレード 3）の肺塞栓症（同 年＊12 月 25 日発現、重篤性分類規準：「死に至るもの」、「治療のための入院又は入院期間の延長が必要であるもの」及び GSK 判断の「医学的に重要な状態」）。ワルファリン及びエノキサパリンで治療した。治験薬は、翌年* 1 月 [redacted] 日に中止された。リンパ節転移の転帰は 翌 年＊1 月 [redacted] 日に死亡した。追加事象の転帰は、腺癌（翌 年＊1 月 [redacted] 日に死亡）及び肺塞栓症（翌 年＊1 月 [redacted] 日に死亡）であった。患者は 翌年* 1 月 [redacted] 日に死亡した。報告された死因は肺塞栓症、リンパ節転移及び腺癌であった。剖検は行われなかった。

治験担当医は、リンパ節転移、腺癌及び肺塞栓症について、治験薬との因果関係を「合理的な可能性なし」と判断。

関連する検査結果：
同年* 11 月 16 日に右頸部リンパ節生検を実施した。

翌年* 1 月 4 日及び 翌年* 1 月 7 日に深部静脈血栓症/肺塞栓症 CV EOSI によって受領した追加情報：
患者は重度の息切れ、頻脈を呈した。診断検査：インピーダンスプレチスモグラフィーは実施されなかった。下肢圧迫超音波検査は行わなかった。静脈造影は行わなかった。磁気共鳴画像（MRI）スキャンは実施されなかった。同 年 * 12 月 25 日でコンピュータ断層撮影（CT）スキャンを実施した。PE のエビデンスがあった血管造影は行わなかった。換気血流スキャンは行わなかった。D ダイマー試験は実施しなかった。抗凝固療法を要した。

翌年* 3 月 1 日に死亡 EOSI によって受領した追加情報：
翌年* 1 月 [redacted] 日に死亡した。死亡証明書に記載された直接の死因は呼吸停止であった。直接の原因となった病態は肺塞栓症であった。死因は原因不明の腺癌であった。剖検は行わなかった。死亡は目撃されなかった。被験者は最後に 翌 年 * 1 月 [redacted] 日に生存していることが判明した。蘇生を試みた。院内死亡。被験者は末期状態又は前末期状態ではなかった。死亡は突然であり、通常の活動中に発生した。被験者には、死因の可能性を示唆する新たな臨床徴候又は症状が認められなかった。この死亡は心臓血管手術又は処置に起因するものではなかった。死亡の原因は、心臓血管以外の手術又は処置によるものではなかった。主な死因は肺塞栓症（PE）であった。二次的な死因はなかった。病歴による死亡のリスクがあった。死亡に寄与した可能性のある死亡前 4 週間以内に、新たな投薬又は長期投薬の用量の変更はなかった。

治験依頼者の見解：
治験担当医による因果関係の評価に同意する。末期疾患患者において、治験薬投与開始から 171 日後に既存の悪性腫瘍（腺癌）により引き起こされた肺塞栓症による致死的な呼吸停止が発現したため、UMEC/VI に起因するとは考えにくい。

治験実施計画書番号：116855
治験実施施設番号：[redacted]
被験者番号：[redacted]
無作為化番号：[redacted]
安全性データベース管理番号：[redacted]
投与群：Fluticasone / Vilanterol
重篤な有害事象：肺炎、敗血症、慢性閉塞性肺疾患、急性呼吸不全、心房細動

経過：

被験者は 8[redacted] 歳男性。盲検化試験（試験名：慢性閉塞性肺疾患患者を対象として、ドライパウダー吸入器を用いて毎朝 1 回投与する FF/UMEC/VI の固定用量 3 剤配合剤と FF/VI 及び UMEC/VI の固定用量 2 剤配合剤との有効性、安全性及び忍容性を比較する、第 III 相、52 週、無作為化、二重盲検、3 群並行群間試験）に登録。

患者は、慢性閉塞性肺疾患に対して、治験薬（吸入剤）1 吸入を 1 日 1 回、[redacted] 年 9 月 2 日から 翌 年＊7 月 17 日まで受けた。

併用薬は、オメプラゾール、オメプラゾール（Miracid）、オメプラゾール（Losc）、水酸化マグネシウム（Mom（水酸化マグネシウム））、アミトリプチリン及びセンナ（Senokot）であった。

翌年＊ 6 月 16 日に、治験薬の初回投与から 288 日後、重度（グレード 3）の慢性閉塞性気道疾患増悪が発現した。重篤性分類規準は、「死に至るもの」及び「治療のための入院又は入院期間の延長が必要であるもの」。追加事象は、重度（グレード 3）の院内肺炎（翌年＊7 月 17 日発現、重篤性分類規準：「死に至るもの」、「治療のための入院又は入院期間の延長が必要であるもの」及び GSK 判断の「医学的に重要な状態」）重度（グレード 3）の敗血症（翌 年＊7 月 17 日発現、重篤性分類規準：「死に至るもの」、「治療のための入院又は入院期間の延長が必要であるもの」及び GSK 判断の「医学的に重要な状態」）、重度（グレード 3）の急性呼吸不全（翌 年＊7 月 17 日発現、重篤性分類規準：「治療のための入院又は入院期間の延長が必要であるもの」及び GSK 判断の「医学的に重要な状態」）、重度（グレード 3）の心房細動（翌 年＊7 月 17 日発現、重篤性分類規準：「治療のための入院又は入院期間の延長が必要であるもの」及び GSK 判断の「医学的に重要な状態」）。アセチルシステイン（Nac Long）、ドキソフィリン（Puroxan）、臭化チオトロピウム（Spiriva）、レボフロキサシン（Cravit）、ピペラシリンナトリウム、タゾバクタムナトリウム（Tazocin）、グアイフェネシン（グリコレート）、テオフィリン（NuelinSr）、アジスロマイシン（ジスロマックス）、セフトリアキソン、ブロムヘキシゾン、デキサメタゾン、臭化フェノテロール、イプラトロピウム（Berodum Forte）、ベラパミル、塩酸アミロドン（Cordaropenum）、及びコリペネム。治験薬は、翌 年＊7 月 17 日に中止された。慢性閉塞性気道疾患増悪の転帰は致死的であった。追加的事象の転帰には、院内後天性肺炎（致死的）、敗血症（致死的）、急性呼吸不全（未回復）、心房細動（未回復）が含まれた。患者は 翌 年＊7 月 [redacted] 日に死亡した。報告された死因は敗血症、院内肺炎、慢性閉塞性気道疾患増悪であった。剖検は行われなかった。

治験担当医は、慢性閉塞性気道疾患増悪、院内肺炎、敗血症、急性呼吸不全、心房細動について、治験薬との因果関係を「合理的な可能性なし」と判断。

関連する検査結果：

喀痰培養（翌 年＊7 月 22 日） Acinetobacter baumannii（多剤耐性）血液培養-増殖なし。CXR（翌 年＊7 月 17 日）BLLEchocardiography（翌 年＊7 月 21 日）で LV 機能は良好で、LVEF は 78%であった。

診断検査結果（特に明記のない限り、正常値は未記載）：
翌年* 7 月 17 日の血中重炭酸塩濃度は 16.00mmol/L（正常低値：22.00、正常高値：26.00）、PCO2 濃度は 22.00mmHg（正常低値：35.00、正常高値：45.00）、白血球数は 13000.00/mm3（正常低値：4500.00、正常高値：11000.00）、体液 pH は 7.47（正常低値：7.35、正常高値：7.45）であった。

翌年* 10 月 19 日及び 翌年* 11 月 01 日に死亡 EOSI によって受領した追加情報：
患者は 翌 年＊3 月 [redacted] 日に死亡した。死亡証明書に記載された直接の死因は敗血症性ショックであった。直接の原因となった病態は敗血症であった。死因は院内感染肺炎であった。剖検は行わなかった。死亡が目撃された。死亡に先立つ徴候及び症状は、心停止、心電図シャワー収縮であった。蘇生を試みた。院内死亡。被験者は末期状態又は末期前状態であった。死亡は突然ではなかった。被験者には、死因の可能性を示唆する新たな臨床徴候又は症状が認められなかった。この死亡は心臓血管手術又は処置に起因するものではなかった。死亡の原因は、心臓血管以外の手術又は処置によるものではなかった。主な死因は肺炎による敗血症であった。二次的な死因はなかった。病歴による死亡のリスクがあった。死亡の一因となった可能性のある、死亡前 4 週間以内の新たな投薬又は長期投薬の用量の変更があった。

翌年* 10 月 28 日にクエリーに対する回答として受領した追加情報：剖検は行わなかった。

翌々年* 2 月 17 日に肺炎 EOSI によって追加情報を入手：
肺炎の症状は、咳嗽レベルの増加、喀痰膿性の増加、呼吸困難の悪化などであった。胸部聴診では、断続性ラ音/ラ音及び/又は気管支又は気管支肺胞呼吸音の証拠が示された。温度は 39C であった。呼吸数は 30 回/分であった。心拍数は 130 拍/分であった。血圧 100/60mmHg。胸水はなかった。低酸素血症あり。事象発現時には白血球数が高値であった。BUN は >19mg/dl（7mmol/L）であった。被験者が混乱したというエビデンスはなかった。肺炎が発現した時点で、被験者は医療現場（入院）であった。培養/スワブを採取した。細菌培養のためのサンプル源は呼吸器分泌物であった。肺炎培養から Pseudomonas aeruginosa を同定した。

治験担当医から報告されたその他の情報：
翌年* 6 月 16 日より発熱、呼吸困難、湿性咳嗽が出現し、4 回入院した。初回入院は 翌年＊ 6 月 23 日～6 月 27 日であった。
2 回目の入院は 翌 年＊7 月 1 日から 7 月 7 日であった。
3 回目の入院は、翌 年＊7 月 9 日から 7 月 13 日であり、最終入院は、7 月 13 日から入院

翌年* 7月17日から後天性肺炎（HAP）、心房細動（AF）、敗血症、急性呼吸不全を発現し、抗生剤投与を受けたが臨床症状は悪化し、CPRが失敗し、翌年* 7月 [redacted] 日に終了した。
AF（心房細動）はCVイベントではなかった。
翌々年* 9月に試験終了時の盲検解除を行った。

治験依頼者の見解：
治験担当医による因果関係の評価に同意する。致死的な敗血症、急性呼吸不全慢性閉塞性肺疾患増悪、心房細動は、院内感染肺炎を発現した高齢患者（8[redacted]歳）において治験薬投与開始から288日後に発現したため、FF/VIに起因するとは考えにくい。

治験実施計画書番号：116855
治験実施施設番号：[redacted]
被験者番号：[redacted]
無作為化番号：[redacted]
安全性データベース管理番号：[redacted]
投与群：Fluticasone / Umeclidinium / Vilanterol
重篤な有害事象：慢性閉塞性肺疾患

経過：
被験者は8[redacted]歳男性。盲検化試験（試験名：慢性閉塞性肺疾患患者を対象として、ドライパウダー吸入器を用いて毎朝1回投与するFF/UMEC/VIの固定用量3剤配合剤とFF/VI及びUMEC/VIの固定用量2剤配合剤との有効性、安全性及び忍容性を比較する、第III相、52週、無作為化、二重盲検、3群並行群間試験）に登録。

慢性閉塞性肺疾患に対し、治験薬（吸入剤）1吸入を1日1回、[redacted]年12月30日から翌年* 12月 [redacted] 日まで投与した。

翌年* 12月12日、治験薬の初回投与から348日後、重度（グレード3）の慢性閉塞性気道疾患増悪が発現した。重篤性分類規準は、「死に至るもの」。治験薬は、翌年＊12月 [redacted] 日に中止された。慢性閉塞性気道疾患増悪の転帰は翌年＊12月 [redacted] 日に死亡した。患者は翌年* 12月 [redacted] 日に死亡した。報告された死因は慢性閉塞性気道疾患増悪であった。剖検は行われなかった。

治験担当医は、慢性閉塞性気道疾患増悪について、治験薬との因果関係を「合理的な可能性なし」と判断。

関連する検査結果：
CXRを実施したが、CXRの結果は得られなかった。

翌々年*4 月 26 日に死亡 EOSI によって受領した追加情報：
患者は 翌 年＊12 月 [redacted] 日に死亡した。死亡証明書に記載された直接の死因は呼吸停止であった。直接の原因となった病態は慢性閉塞性肺疾患であった。死亡の根底にある原因は慢性閉塞性肺疾患であった。剖検は行わなかった。死亡が目撃された。死亡に先立つ徴候及び症状は突然の呼吸困難であった。蘇生を試みた。死亡は試験外の病院内又は試験外の病院内で発生した。被験者は末期状態又は前末期状態ではなかった。死亡は突然であり、通常の活動中に発生した。被験者には、死因の可能性を示唆する新たな臨床徴候又は症状が認められなかった。死亡は心臓血管手術又は手技に起因していた。死亡は、非心血管手術又は処置に起因していた。死亡の主因は慢性閉塞性肺疾患の他の非心血管系診断であった。二次的な死因はなかった。病歴による死亡のリスクがあった。死亡に寄与した可能性のある死亡前 4 週間以内に、新たな投薬又は長期投薬の用量の変更はなかった。

治験担当医から報告されたその他の情報：
患者は 翌 年＊12 月 12 日に湿性咳嗽、呼吸困難を有し、翌 年＊12 月 15 日に非治験施設に入院し、翌 年＊12 月 17 日に症状が改善するまで薬剤投与を受けた。患者は 翌 年＊12 月 [redacted] 日、午後 8.00 時に突然呼吸困難、急性呼吸不全、心停止を発現した。彼は CPR に失敗し、翌年*12 月 [redacted] 日、午後 10.20 時に死亡した。剖検を行わなかった。PI は被験者の娘に連絡できないため、元の病院に入院中の被験者の管理に関する情報はない。
PI は 翌 年＊12 月 28 日及び 翌 々 年＊1 月 3 日に被験者の娘に電話したが、彼女には連絡が取れなかった。
PI は 3 月 28 日、他院の被験者入院中の被験者の管理に関する情報について書簡を送ったが、病院からの回答はなかった。
翌々年*9 月に試験終了時の盲検解除を行った。

治験依頼者の見解：
治験担当医による因果関係の評価に同意する。慢性閉塞性肺疾患の病歴のある患者において治験薬投与開始から 348 日後に発現したため、致死的な慢性閉塞性肺疾患増悪は FF/UMEC/VI に起因するとは考えにくい。前週に慢性閉塞性肺疾患増悪のために入院し、軽快したため退院した。

治験実施計画書番号：116855
治験実施施設番号：[redacted]
被験者番号：[redacted]
無作為化番号：[redacted]
安全性データベース管理番号：[redacted]
投与群：Fluticasone / Vilanterol
重篤な有害事象：末梢動脈閉塞、尿路感染、慢性閉塞性肺疾患

経過：
被験者は 7[redacted] 歳男性。盲検化試験（試験名：慢性閉塞性肺疾患患者を対象として、ドライパウダー吸入器を用いて毎朝 1 回投与する FF/UMEC/VI の固定用量 3 剤配合剤と FF/VI 及び UMEC/VI の固定用量 2 剤配合剤との有効性、安全性及び忍容性を比較する、第 III 相、52 週、無作為化、二重盲検、3 群並行群間試験）に登録。

慢性閉塞性肺疾患に対し、治験薬（吸入剤）1 吸入を 1 日 1 回、[redacted] 年 5 月 12 日から 翌年＊ 3 月 2 日まで投与した。

併用薬には、ノルフロキサシン、ヒヨスチン（Hyoscin）、ジメチコン、活性型（シメチコン）、コルヒチン、モルヒネ、セファレキシン（セファレキシン）及びセフトリアキソンがあった。

翌年* 2 月 3 日に、治験薬の初回投与から 267 日後に、重度（グレード 3）の慢性閉塞性気道疾患増悪を発現した。重篤性分類規準は、「死に至るもの」。追加事象は、重度（グレード 3）の尿路感染症（翌年* 3 月 2 日発現、重篤性分類規準：「死に至るもの」）、重度（グレード 3）の末梢動脈閉塞（翌 年＊3 月 3 日発現、重篤性分類規準：「死に至るもの」及び GSK 判断の「医学的に重要な状態」）。患者は、ロキシスロマイシン、セフタジジム、アミノフィリン、セフトリアキソン（セフトリアゾン）、デキサメタゾン、フェノテロール臭化水素酸塩、イプラトロピウム臭化物（ベロダルネブラー）、テオフィリン（テオフィリン Sr）及びプロピオン酸フルチカゾン+キシナホ酸サルメテロール（セレチドエボヘイラー）で治療された。治験薬は、翌 年＊3 月 2 日に中止された。慢性閉塞性気道疾患増悪の転帰は 翌 年＊3 月[redacted] 日に死亡した。追加事象の転帰は、末梢動脈閉塞（翌 年＊3 月[redacted] 日に死亡）及び尿路感染症（翌 年＊3 月[redacted] 日に死亡）であった。患者は 翌年* 3 月[redacted] 日に死亡した。報告された死因は、慢性閉塞性気道疾患増悪、末梢動脈閉塞、尿路感染症であった。剖検は行われなかった。

治験担当医は、慢性閉塞性気道疾患が増悪し、尿路感染及び末梢動脈閉塞について、治験薬との因果関係を「合理的な可能性なし」と判断。

関連する検査結果：
喀痰抗酸菌（11/02/翌年*）を 3 日間投与：
抗酸菌は喀痰培養（11/02/翌年*）L 正常フローラを認めなかった。
尿培養（02/03/翌年*）：greater than10^ 5 CFU/mL
Acinetobacter baumannii..（MDR）
CTA（3/03/翌年*）：1.） 遠位腹部大動脈から右総腸骨動脈、内腸骨動脈及び外腸骨動脈に沿った動脈閉塞を伴う広範な血栓症、ならびに遠位外腸骨動脈、大腿動脈及び深大腿動脈の短区域性造影再構成を伴う大腿動脈及びその分枝。2.） 右近位総外腸骨動脈の部分的血栓症。

診断検査結果（特に明記のない限り、正常値は未記載）：

翌年* 2 月 2 日の PCO2 測定値は 29.00mmHg（正常低値：35.00、正常高値：45.00）、PO2 測定値は 161.00mmHg（正常低値：75.00、正常高値：100.00）、体液 pH 測定値は 7.47 未知（正常低値：7.35、正常高値：7.45）であった。
翌年* 2 月 7 日、重炭酸塩の採血結果は 27.00 mEq / L（正常低：21.00、正常高：32.00）、血液クロリドの結果は 101.00 mEq / L（正常低：98.00、正常高：111.00）、血液クレアチンの結果は 0.96 血中カリウムの結果は 4.2mEq / L（正常低：3.50、正常高：5.10）、血液ナトリウム結果は 137.00mEq / L（正常低：136.00、正常高 ：146.00）、血液尿素結果は 21.00mg%（正常低：7.90、正常高：20.00）、好酸球数は 0.00%（正常低：0.60、正常高：7.80）、リンパ球数は 4.00% ：20.50、正常高：46.50）、単球数は 3.20%（正常低：3.10、正常高：11.10）、好中球数は 92.60%（正常低：42.30、正常高：69.80） 12.10（正常低：4.30、正常高：10.50）であった。
翌年* 2 月 11 日、重炭酸塩の採血結果は 28.00 mEq / L（正常低：21.00、正常高：32.00）、血液クロライド結果は 102.00 mEq / L（正常低：98.00、正常高：111.00）、血中クレアチン結果は 1.07 血中カリウムの結果は 3.80mEq / L（正常低：3.50、正常高：5.10）、血液ナトリウム結果は 139.00mEq / L（正常低：136.00、正常高ヘモグロビンの結果は 15.30mg%（正常低：7.90、正常高：20.00）、ヘマトクリットの結果は 46.90%（正常低：35.90、正常高：50.90）好中球数の結果は 89.90%（正常低：42.30、正常高：69.80）であり、PCO2 の結果は 40.00mmHg であった（正常下：20.50、正常高：46.50）、リンパ球数は 4.90% PO2 の結果は149.00mmHg（正常低：75.00、正常高：100.00）、血小板カウント結果は 225.00（正常低：164.30、正常高：413.70）であり、白血球計数結果は 24.10（正常低：4.30、正常高：10.50）であった。
翌年* 3 月 1 日には、重炭酸塩の採血結果は 28.00 mEq / L（正常低：21.00、正常高：32.00）、血液クロリドの結果は 94.00 mEq / L（正常低：98.00、正常高：111.00）、血液クレアチニンの結果は 1.08 血中カリウムの結果は 3.90mEq / L（正常低：3.50、正常高：5.10）、血液ナトリウム結果は 131.00mEq / L（正常低：136.00、正常高 ヘモグロビンの結果は17.20mg%（正常低：7.90、正常高：20.00）、血小板数は 50.40%（正常低：35.90、正常高：50.90） （正常下：20.50、正常高：46.50）、好中球数は 92.20%（正常下：42.30、正常高：69.80）、血小板数は 258.00 であった （正常低：164.30、正常高：413.70）、白血球数は21.00（正常低：4.30、正常高：10.50）であった。
翌年* 3 月 2 日の PCO2 測定値は 29.00mmHg（正常低値：35.00、正常高値：45.00）、PO2 測定値は 161.00mmHg（正常低値：75.00、正常高値：100.00）、体液 pH 測定値は 7.47mmHg（正常低値：7.35、正常高値：7.45）であった。

翌年* 3 月 29 日及び 翌々年* 4 月 25 日に死亡 EOSI によって受領した追加情報：
被験者は 翌 年 * 3 月 [redacted] 日に死亡した。死亡証明書に記載された直接の死因は慢性閉塞性肺疾患であった。直接の原因となった病態は左下肢動脈閉塞と尿路感染症であった。死亡の根底にある原因は慢性閉塞性肺疾患であった。剖検は行わなかった。死亡は目撃されなかった。被験者は最後に 翌年* 3 月 [redacted] 日に生存していることが判明した。蘇生は試みられなかった。

患者は蘇生処置（DNR）指示を受けなかった。院内死亡。被験者は末期状態又は末期前状態であった。死亡は突然ではなかった。被験者には、死因の可能性を示唆する新たな臨床徴候又は症状が認められなかった。この死亡は心臓血管手術又は処置に起因するものではなかった。死亡の原因は、心臓血管以外の手術又は処置によるものではなかった。主な死因は尿路感染症による敗血症であった。結果は他の心臓診断の証拠を示した。病歴による死亡のリスクはなかった。死亡に寄与した可能性のある死亡前 4 週間以内に、新たな投薬又は長期投薬の用量の変更はなかった。

翌々年* 4 月 27 日に末梢動脈血栓塞栓症 EOSI によって受領した追加情報：
患者は 翌 年 *　3 月 03 日に血栓塞栓症を経験した。患者は、急性血管閉塞の典型的な徴候及び症状を経験した。症状は以下のとおりである。触知可能な脈拍の消失、急性の徴候及び症状。危険因子が存在する危険因子は以下のとおりである。既知のアテローム性動脈硬化プロセス、他の危険因子必要な介入は以下の通りである：医学的。超音波検査は実施されなかった。翌年* 3 月 03 日にコンピュータ断層撮影（CT）スキャンを実施した。CT は末梢動脈血栓塞栓症と一致し、ステント内の血栓塞栓症は明らかにならなかった。血栓塞栓症の部位は下肢であった。磁気共鳴画像（MRI）検査は実施されなかった。血管造影は行わなかった。

治験担当医から報告されたその他の情報：
3 日間の呼吸困難、咳。肺塞栓：呼吸音減弱。診断：慢性閉塞性肺疾患の急性増悪。デキサメタゾン 4mg 静注、6 時間毎による治療。seretide evohaler 2 puff bid. 発熱と尿検査で白血球を認めた。診断は UTI（2/03/翌年*）であった。抗生物質をホルタムに変更した。

治験依頼者の見解：
治験担当医による因果関係の評価に同意する。遠位腹部大動脈に沿った致死的な動脈閉塞、尿路感染症の敗血症及び慢性閉塞性肺疾患増悪は、治験薬投与開始から 267 日後に発現し、アテローム性動脈硬化プロセスの危険因子であるため、FF/VI に起因するとは考えにくい。

治験実施計画書番号：116855
治験実施施設番号：[redacted]
被験者番号：[redacted]
無作為化番号：[redacted]
安全性データベース管理番号：[redacted]
投与群：Fluticasone / Vilanterol
重篤な有害事象：慢性閉塞性肺疾患

経過：
被験者は 6[redacted] 歳女性。盲検化試験（試験名：慢性閉塞性肺疾患患者を対象として、ドライパウダー吸入器を用いて毎朝 1 回投与する FF/UMEC/VI の固定用量 3 剤配合剤と FF/VI 及び

*新薬承認情報提供時に置き換え

UMEC/VI の固定用量 2 剤配合剤との有効性、安全性及び忍容性を比較する、第 III 相、52 週、無作為化、二重盲検、3 群並行群間試験）に登録。

慢性閉塞性肺疾患に対し、治験薬（吸入剤）1 吸入を 1 日 1 回、[redacted] 年 10 月 6 日から 翌年＊ 9 月 [redacted] 日まで投与した。

翌年* 9 月 13 日、治験薬の初回投与から 343 日後に、重度（グレード 3）の慢性閉塞性気道疾患増悪を発現した。重篤性分類規準は、「死に至るもの」。治験薬は、翌 年＊9 月 [redacted] 日に中止された。慢性閉塞性気道疾患増悪の転帰は致死的であった。患者は 翌 年＊9 月 [redacted] 日に死亡した。報告された死因は慢性閉塞性気道疾患増悪であった。剖検は行われなかった。

治験担当医は、慢性閉塞性気道疾患増悪について、治験薬との因果関係を「合理的な可能性なし」と判断。

関連する検査結果：
なし

翌年* 11 月 17 日に死亡 EOSI によって受領した追加情報：
被験者は 翌 年＊9 月 [redacted] 日に死亡した。死亡証明書に記載された直接の死因は慢性閉塞性肺疾患増悪であった。直接の原因となった状態はジプネア、呼吸不全であった。死因は慢性閉塞性肺疾患増悪であった。剖検は行わなかった。死亡は目撃されなかった。被験者は最後に翌年* 9 月 [redacted] 日に生存していることが判明した。蘇生は試みられなかった。蘇生処置（DNR）指示がなかった。死亡は被験者の自宅/自宅で発生した。被験者は末期状態又は末期前状態であった。死亡は突然であり、睡眠中に発生した。被験者には、死因の可能性を示唆する新たな臨床徴候又は症状が認められなかった。この死亡は心臓血管手術又は処置に起因するものではなかった。死亡の原因は、心臓血管以外の手術又は処置によるものではなかった。死亡の主因は慢性閉塞性肺疾患増悪の他の非心血管系診断であった。二次的な死因はなかった。病歴による死亡のリスクはなかった。死亡に寄与した可能性のある死亡前 4 週間以内に、新たな投薬又は長期投薬の用量の変更はなかった。

治験担当医から報告されたその他の情報：
被験者の相対的情報提供医療機関（電話）によると、被験者は 3 日間の呼吸困難を有し、来院は拒否された。また、翌 年＊9 月 [redacted] 日（午前 3.30）に自宅で死亡した。死亡認定では急性慢性閉塞性肺疾患増悪と定義した。X 線撮影は行わず、剖検は行わなかった。医学的背景・危険因子は該当しない。
翌々年* 9 月に試験終了時の盲検解除を行った。

治験依頼者の見解：

治験担当医による因果関係の評価に同意する。慢性閉塞性肺疾患の病歴のある患者において、治験薬投与開始から 343 日後に致死的な慢性閉塞性肺疾患増悪が起こったため、FF/VI に起因するとは考えにくい。3 日前より呼吸困難が出現したが来院せず自宅で死亡した。

治験実施計画書番号：116855
治験実施施設番号：[redacted]
被験者番号：[redacted]
無作為化番号：[redacted]
安全性データベース管理番号：[redacted]
投与群：Umeclidinium / Vilanterol
重篤な有害事象：敗血症、急性呼吸不全、慢性閉塞性肺疾患、肺結核

経過：
被験者は 6[redacted] 歳男性。盲検化試験（試験名：慢性閉塞性肺疾患患者を対象として、ドライパウダー吸入器を用いて毎朝 1 回投与する FF/UMEC/VI の固定用量 3 剤配合剤と FF/VI 及び UMEC/VI の固定用量 2 剤配合剤との有効性、安全性及び忍容性を比較する、第 III 相、52 週、無作為化、二重盲検、3 群並行群間試験）に登録。

慢性閉塞性肺疾患に対し、治験薬（吸入剤）1 吸入を 1 日 1 回、[redacted] 年 2 月 2 日から 同年* 2月 5 日まで投与した。

併用薬は塩酸ピリドキシン（ビタミン B6）及びジアゼパム（バリウム）であった。

同年* 2 月 4 日、治験薬の初回投与の 2 日後に、重度（グレード 3）の敗血症を発現した。重篤性分類規準は、「死に至るもの」及び GSK 判断の「医学的に重要な状態」。追加事象は、重度（グレード 3）の急性呼吸不全（同 年＊2 月 4 日発現、重篤性分類規準：「死に至るもの」及び GSK 判断の「医学的に重要な状態」）、重度（グレード 3）の慢性閉塞性気道疾患増悪（同年* 2 月 4 日発現、重篤性分類規準：「死に至るもの」）、重度（グレード 3）の肺結核（同 年＊2 月 5 日発現、重篤性分類規準：「死に至るもの」及び GSK 判断の「医学的に重要な状態」）。アミノフィリン、ピラジナミド、エタンブトール、リファンピシン（リファンピン）、イソニアジド、臭化水素酸フェノテロール、臭化イプラトロピウム（Berodual Solution）、プロピオン酸フルチカゾン、キシナホ酸サルメテロール（Seretide Evohaler）、デキサメタゾン及びセフトリアキソンで治療した。治験薬は、同 年＊2 月 5 日に中止された。敗血症の転帰は 同 年＊2 月 [redacted] 日に死亡した。追加事象の転帰は、急性呼吸不全（同 年＊2 月 [redacted] 日に死亡）、慢性閉塞性気道疾患増悪（同年* 2 月 [redacted] 日に死亡）及び肺結核（同 年＊2 月 [redacted] 日に死亡）であった。患者は 同 年＊2 月 [redacted] 日に死亡した。報告された死因は、慢性閉塞性気道疾患増悪、急性呼吸不全、敗血症、肺結核であった。剖検は行われなかった。

治験担当医は、敗血症、急性呼吸不全、慢性閉塞性気道疾患増悪、肺結核について、治験薬との因果関係を「合理的な可能性なし」と判断。

関連する検査結果：
胸部 X 線（同 年＊2 月 4 日）：両肺の網状結節状陰影。喀痰中抗酸菌（同年* 2 月 4～6 日）：陽性 1+.
血液培養（4同 年＊2 月）：3 日間の増殖なし

診断検査結果（特に明記のない限り、正常値は未記載）：
同年* 2 月 4 日血中クレアチン値 1.81mg（正常低値：0.81mg、正常高値：1.41）、好酸球数8.60%（正常低値：6.00、正常高値：7.80）、平均赤血球ヘモグロビン濃度 31.00g（正常低値：32.10、正常高値：34.60）、PCO2 値 150.00mmHg（正常低値：35.00、正常高値：45.00）、PO2 値 73.00mmHg（正常値：低値：75.00、正常値：100.00）、血液中白血球数 40.40（正常値：正常低値：6.30、正常値：10.45、正常値：高値：7.50）であった。同年* 2 月 5 日のアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ測定値は 47.00 単位（正常低値：8、正常高値：40）、ビリルビン抱合体は 0.02mg（正常低値：0.10、正常高値：0.60）、血中ビリルビン値は 0.23mg（正常低値：0.30、正常高値：1.00）、血糖値は 261.00mg（正常低値：70.00、正常値：100.00）であった。

同年* 3 月 28 日及び 同年* 11 月 18 日に死亡 EOSI によって受領した追加情報：
同年*2 月 [redacted] 日に死亡した。死亡証明書に記載された直接の死因は肺結核であった。直接の原因となった状態は Rspiratory failure であった。死亡の根底にある原因は慢性閉塞性肺疾患であった。剖検は行わなかった。死亡は目撃されなかった。被験者は最後に 同 年＊2 月 [redacted] 日に生存していることが判明した。蘇生は試みられなかった。蘇生処置（DNR）指示がなかった。院内死亡。被験者は末期状態又は末期前状態であった。死亡は突然ではなかった。被験者には、死因の可能性を示唆する新たな臨床徴候又は症状が認められなかった。この死亡は心臓血管手術又は処置に起因するものではなかった。死亡の原因は、心臓血管以外の手術又は処置によるものではなかった。死亡の主な原因は、肺結核を伴う呼吸不全の他の非心血管系診断であった。二次的な死因はなかった。病歴による死亡のリスクはなかった。死亡に寄与した可能性のある死亡前 4 週間以内に、新たな投薬又は長期投薬の用量の変更はなかった。

治験担当医から報告されたその他の情報：
同年* 2 月 4 日;患者は 2 時間前に呼吸困難と昏睡を伴う意識消失のために入院した。身体診察：両肺、無意識、肺の呼気性喘鳴：呼吸音減弱。
診断：慢性閉塞性肺疾患増悪、心停止後脳症、敗血症
胸部 X 線（同 年＊2 月 4 日）で両肺の網状結節状陰影が認められた。
治療：Cef-32g 静注 OD。

ディランチン 500mg、静脈内点滴を 1 時間後、ジラチン 100mg、静脈内、8 時間毎、デパキン 200mg、飼料、6 時間毎。
同年* 2 月 5 日;喀痰抗酸菌陽性 1+。
最終診断：肺結核、呼吸不全を伴う慢性閉塞性肺疾患増悪。治療：結核に対して、イソニアジド、エテンブタル、レファンピシン、ピランジナミドを開始した。被験者は入院中の言葉で昏睡症状を追跡した。
患者は同 年＊2 月 [redacted] 日に慢性閉塞性肺疾患増悪と結核により死亡した。
関連する医学的条件/リスクファクター及び関連診断結果は存在しない。
剖検は行わなかった。
翌年* 9 月に試験終了時の盲検解除を行った。

治験依頼者の見解：
治験担当医による因果関係の評価に同意する。治験薬投与開始から 2 日後に致死的な敗血症、急性呼吸不全、慢性閉塞性肺疾患増悪及び肺結核が発現したため、UMEC/VI に起因するとは考えにくい。

治験実施計画書番号：116855
治験実施施設番号：[redacted]
被験者番号：[redacted]
無作為化番号：[redacted]
安全性データベース管理番号：[redacted]
投与群：Fluticasone / Vilanterol
重篤な有害事象：頭蓋脳損傷

経過：
被験者は 6[redacted] 歳男性。盲検化試験（試験名：慢性閉塞性肺疾患患者を対象として、ドライパウダー吸入器を用いて毎朝 1 回投与する FF/UMEC/VI の固定用量 3 剤配合剤と FF/VI 及び UMEC/VI の固定用量 2 剤配合剤との有効性、安全性及び忍容性を比較する、第 III 相、52 週、無作為化、二重盲検、3 群並行群間試験）に登録。

慢性閉塞性肺疾患に対し、治験薬（吸入剤）1 吸入を 1 日 1 回、[redacted] 年 2 月 28 日から 翌年＊ 1 月 9 日まで投与した。

併用薬には、ビサコジル、アセチルシステイン、トルペリゾン、パラセタモール、ジアゼパム、オメプラゾール及び臭化水素酸フェノテロール、臭化イプラトロピウム（Berodual Nebulizer）があった。

翌年* 1 月 10 日に、治験薬の初回投与から 316 日後、直近投与から 1 日後に、重度（グレード 3）の外傷性脳損傷を発現した。重篤性分類規準は、「死に至るもの」、「治療のため

の入院又は入院期間の延長が必要であるもの」及び GSK 判断の「医学的に重要な状態」。
被験者はメトクロプラミド（Plasil）、アトラクリウム、ミダゾラムマレイン酸塩（Dormicum）、フェンタニル、プロポフォール、コリスチン（コリスチメタト）、クリンダマイシン、セフタジジム、トラマドール、モルヒネ、トラネキサム酸（Transamin）及びセファゾリンで治療された。治験薬は、翌 年＊ 1 月 9 日に中止された。外傷性脳損傷の転帰は致死的であった。患者は 翌 年＊ 4 月 [redacted] 日に死亡した。報告された死因は外傷性脳損傷であった。剖検は行われなかった。

治験担当医は、外傷性脳損傷について、治験薬との因果関係を「合理的な可能性なし」と判断。

翌年＊ 9 月 11 日及び 翌々年＊ 5 月 02 日に死亡 EOSI によって受領した追加情報：
患者は 翌 年＊4 月 [redacted] 日に死亡した。死亡証明書に記載された直接の死因は事故による傷害であった。直接の原因となった病態は事故による傷害であった。死亡の根底にある原因は慢性閉塞性肺疾患であった。剖検は行わなかった。死亡が目撃された。死亡に先立つ徴候及び症状は緩和的であった。蘇生を試みた。院内死亡。被験者は末期状態又は前末期状態ではなかった。死亡は突然ではなかった。被験者には、死因の可能性を示唆する新たな臨床徴候又は症状が認められなかった。この死亡は心臓血管手術又は処置に起因するものではなかった。死亡は、非心血管手術又は処置に起因していた。主な死因は事故による外傷であった。二次的な死因はなかった。病歴による死亡のリスクはなかった。死亡に寄与した可能性のある死亡前 4 週間以内に、新たな投薬又は長期投薬の用量の変更はなかった。

治験担当医から報告されたその他の情報：
1 月 10 日に二輪車事故による自動車事故が発生し、入院が必要となった。患者は昏睡状態で意識不明であった。翌年＊ 4 月 [redacted] 日に、被験者は死亡したが、剖検の結果ではなく、関連する医学的状態/危険因子及び関連する診断結果は得られなかった。
翌々年＊ 9 月に試験終了時の盲検解除を行った。

治験依頼者の見解：
治験担当医による因果関係の評価に同意する。致死的な外傷性脳損傷は、治験薬投与開始から 316 日後に発現し、事故により直ちに起こったため、FF/VI に起因するとは考えにくい。

治験実施計画書番号：116855
治験実施施設番号：[redacted]
被験者番号：[redacted]
無作為化番号：[redacted]
安全性データベース管理番号：[redacted]
投与群：Fluticasone / Vilanterol
重篤な有害事象：突然死、慢性閉塞性肺疾患

*新薬承認情報提供時に置き換え

経過：
被験者は 8[redacted] 歳男性。盲検化試験（試験名：慢性閉塞性肺疾患患者を対象として、ドライパウダー吸入器を用いて毎朝 1 回投与する FF/UMEC/VI の固定用量 3 剤配合剤と FF/VI 及び UMEC/VI の固定用量 2 剤配合剤との有効性、安全性及び忍容性を比較する、第 III 相、52 週、無作為化、二重盲検、3 群並行群間試験）に登録。

慢性閉塞性肺疾患に対し、治験薬（吸入剤）1 吸入を 1 日 1 回、[redacted] 年 1 月 6 日から 同年＊ 6 月[redacted] 日まで投与した。

同年＊6 月[redacted] 日、治験薬の初回投与から[redacted] 日後、重度（グレード 3）の突然死を発現した。重篤性分類規準は、「死に至るもの」及び GSK 判断の「医学的に重要な状態」。追加事象は、重度（グレード 3）の慢性閉塞性肺疾患（同 年＊6 月[redacted] 日発現、重篤性分類規準：「死に至るもの」）。治験薬は、同 年＊6 月[redacted] 日に中止された。突然死の転帰は致死的であった。追加事象の転帰には、慢性閉塞性肺疾患（致死的）が含まれた。患者は 同年＊6 月[redacted] 日に死亡した。報告された死因は突然死と慢性閉塞性肺疾患であった。剖検は行われなかった。
治験担当医は、突然死及び慢性閉塞性肺疾患について、治験薬との因果関係を「合理的な可能性なし」と判断。

同年＊ 7 月 3 日、同 年＊ 8 月 25 日及び 翌 年＊ 8 月 10 日に死亡 EOSI によって受領した追加情報：
被験者は 同 年＊6 月[redacted] 日に死亡した。死亡証明書に記載された直接の死因は慢性閉塞性肺疾患であった。直接の原因となった病態は不明であった。死亡の根底にある原因は慢性閉塞性肺疾患であった。剖検は行わなかった。死亡が目撃された。死亡に先立つ徴候及び症状は、虚弱及び意識消失であった。蘇生は試みられなかった。蘇生処置（DNR）指示がなかった。死亡は自宅で発生した。被験者は末期状態又は末期前状態ではなかった。死亡は突然であり、睡眠中に発生した。被験者には、死因の可能性を示唆する新たな臨床徴候又は症状が認められなかった。この死亡は心臓血管手術又は処置に起因するものではなかった。死亡の原因は、心臓血管以外の手術又は処置によるものではなかった。二次的な死因はなかった。病歴による死亡のリスクはなかった。死亡に寄与した可能性のある死亡前 4 週間以内に、新たな投薬又は長期投薬の用量の変更はなかった。

治験担当医から報告されたその他の情報：
被験者の娘電話を施設に送り、同年＊ 6 月[redacted] 日に午前 24.00 頃に自宅で死亡したと伝えた。同年＊ 7 月 3 日に、同 年＊6 月[redacted] 日に死亡証明書を受領した。
23.10. 死因は「突然死症候群」であった。自宅で死亡したため剖検は行わなかった。しかし、死亡証明書に記載された死因は慢性閉塞性肺疾患であった。関連する併用薬・併用薬、関連する医学的状態・危険因子、関連する診断結果

CXR は行われず、被験者は自宅で死亡したため、病院に紹介されなかった。

治験依頼者の見解：
治験担当医による因果関係の評価に同意する。慢性閉塞性肺疾患の病歴を有する高齢患者（8[redacted] 歳）において、治験薬投与開始から [redacted] 日後に突然死及び慢性閉塞性肺疾患増悪が発現したことから、FF/VI に起因するとは考えにくい。死亡に先行した徴候及び症状は、脱力及び意識消失であった。

治験実施計画書番号：116855
治験実施施設番号：[redacted]
被験者番号：[redacted]
無作為化番号：[redacted]
安全性データベース管理番号：[redacted]
投与群：Umeclidinium / Vilanterol
重篤な有害事象：死亡

経過：
被験者は 6[redacted] 歳女性。盲検化試験（試験名：慢性閉塞性肺疾患患者を対象として、ドライパウダー吸入器を用いて毎朝 1 回投与する FF/UMEC/VI の固定用量 3 剤配合剤と FF/VI 及び UMEC/VI の固定用量 2 剤配合剤との有効性、安全性及び忍容性を比較する、第 III 相、52 週、無作為化、二重盲検、3 群並行群間試験）に登録。

慢性閉塞性肺疾患に対し、治験薬（吸入剤）1 吸入を 1 日 1 回、[redacted] 年 7 月 1 日から 同年＊ 8 月 [redacted] 日まで投与した。

併用薬にはプレドニゾン、シプロフロキサシン及びサルブタモールがあった。

同年* 8 月 [redacted] 日、治験薬の初回投与から [redacted] 日後、重度（グレード 3）の死亡を発現した。重篤性分類規準は、「死に至るもの」及び GSK 判断の「医学的に重要な状態」。被験者はモキシフロキサシンで治療された。治験薬は、同年* 8 月 [redacted] 日に中止された。死因不明の転帰は致死的であった。患者は 同 年＊8 月 [redacted] 日に死亡した。報告された死因は死亡であった。剖検は行われなかった。

治験担当医は、死亡について、治験薬との因果関係を「合理的な可能性なし」と判断。

関連する検査結果：
慢性閉塞性肺疾患の増悪

同年* 8 月 26 日に死亡 EOSI によって受領した追加情報：

患者は 同年* 8 月 [redacted] 日に死亡した。死亡証明書に記載された直接の死因は自然死であった。直接の原因となった病態は不明であった。死因は不明であった。剖検は行わなかった。死亡は目撃されなかった。この被験者は 同年* 8 月 [redacted] 日に生存していることが最後に判明した。蘇生は試みられなかった。蘇生処置（DNR）指示がなかった。死亡は自宅で発生した。被験者は末期状態又は前末期状態ではなかった。死亡は突然であり、睡眠中に発生した。被験者には、死因の可能性を示唆する新たな臨床徴候又は症状が認められなかった。この死亡は心臓血管手術又は処置に起因するものではなかった。死亡の原因は、心臓血管以外の手術又は処置によるものではなかった。死亡の主な原因は、そのほかの心血管系以外の診断名が不明であった。自然死証明書による。二次的な死因はなかった。病歴による死亡のリスクはなかった。死亡に寄与した可能性のある死亡前 4 週間以内に、新たな投薬又は長期投薬の用量の変更はなかった。

翌年* 1 月 4 日にクエリーに対する回答として受領した追加情報：
プレドニゾン及びシプロフロキサシンは被験者の死亡の原因ではなかった。

治験担当医から報告されたその他の情報：
自宅で死亡が発生し、法医が死亡証明書を出しているため、患者の正確な死因を確定することはできない。
明らかなことは、患者が入院を受け入れない慢性閉塞性肺疾患の増悪を来したことであり、これは非常に重度で呼吸予備能の低い慢性閉塞性肺疾患である。当局が自然死及び関連死による基礎肺疾患を有する死亡が重度であると分類していなかったため、原因死と製品研究との直接的な関係を確立することはできないことが明らかになった。死因は死亡証明書によれば自然である。8 月 17 日から死亡日までの経過に関する情報は得られていない。
翌年* 9 月に試験終了時の盲検解除を行った。

治験依頼者の見解：
治験担当医による因果関係の評価に同意する。本症例において UMEC/VI との因果関係を説明するための情報が不十分である。

治験実施計画書番号：116855
治験実施施設番号：[redacted]
被験者番号：[redacted]
無作為化番号：[redacted]
安全性データベース管理番号：[redacted]
投与群：Fluticasone / Vilanterol
重篤な有害事象：急性心不全

経過：

*新薬承認情報提供時に置き換え

被験者は 5[redacted] 歳男性。盲検化試験（試験名：慢性閉塞性肺疾患患者を対象として、ドライパウダー吸入器を用いて毎朝 1 回投与する FF/UMEC/VI の固定用量 3 剤配合剤と FF/VI 及び UMEC/VI の固定用量 2 剤配合剤との有効性、安全性及び忍容性を比較する、第 III 相、52 週、無作為化、二重盲検、3 群並行群間試験）に登録。

患者は、慢性閉塞性肺疾患に対して、治験薬（吸入剤）1 吸入を [redacted] 年 9 月 18 日から 翌年＊ 7 月[redacted] 日まで受けた。

翌年* 7 月[redacted] 日に、治験薬の初回投与から [redacted] 日後、重度（グレード 3）の急性非代償性心不全を発現した。重篤性分類規準は、「死に至るもの」及び GSK 判断の「医学的に重要な状態」。治験薬は、翌年* 7 月[redacted] 日に中止された。急性非代償性心不全の転帰は 翌 年＊7 月[redacted] 日に死亡した。翌年* 7 月[redacted] 日に死亡した。報告された死因は急性非代償性心不全であった。剖検を行った。

治験担当医は、急性非代償性心不全について、治験薬との因果関係を「合理的な可能性なし」と判断。

翌年* 9 月 7 日及び 翌年* 10 月 7 日に死亡 EOSI によって受領した追加情報：
患者は 翌 年＊7 月[redacted] 日に死亡した。死亡証明書に記載された直接の死因は急性心臓代償不全であった。直接の原因となった状態は適用できなかった。原死因は適用できなかった。剖検を行った。死亡は目撃されなかった。被験者は最後に 翌 年＊7 月[redacted] 日に生存していることが判明した。蘇生は試みられなかった。蘇生処置（DNR）指示がなかった。死亡は自宅で発生した。被験者は末期状態又は前末期状態ではなかった。死亡は突然であり、通常の活動中に発生した。被験者には、死因の可能性を示唆する新たな臨床徴候又は症状が認められなかった。この死亡は心臓血管手術又は処置に起因するものではなかった。死亡の原因は、非心血管手術又は手技によるものではなかった。死亡の主因は心臓代償不全の他の心血管診断であった。二次的な死因はなかった。病歴による死亡のリスクはなかった。死亡に寄与した可能性のある死亡前 4 週間以内に、新たな投薬又は長期投薬の用量の変更はなかった

翌年* 9 月 24 日及び 翌年* 10 月 7 日にうっ血性心不全 EOSI によって受領した追加情報：
心不全の既往はなかった。心不全のため、予定外の医療機関への来院は行われなかった。心不全は予定外の救急治療室への来院には至らなかった。
心不全のため、予定外の入院には至らなかった。心不全の症状は以下のとおりである：呼吸困難。心エコー図は実施しなかった。右心カテーテル検査は実施しなかった。胸部 X 線撮影は行わなかった。Multiple Gated Acquisition Scan は実施されなかった。外来、救急外来、入院中、心不全の治療に変化はなかった。慢性心不全薬の増量はなかった。経口利尿薬の増加はなかった。新規クラスの薬剤は追加されなかった。利尿剤の静脈内投与は行わなかった。

強心薬の使用はなかった。静脈内血管拡張薬の使用はなかった。機械的補助器具の使用はなかった。最終的な一次診断は肥大型心筋症であった。

治験担当医から報告されたその他の情報：
患者の主治医は、患者が自宅で死亡しているのを発見したことを伝えた。おそらく彼は翌年*7月[redacted]日に死亡した。彼はひとりで暮らしていた。彼は翌年*7月[redacted]日にediaryをとっている。情報は得られていない。住民が死亡についてより多くの情報を持っているならば、彼女は我々に通知するであろう。翌年*7月31日に剖検結果を得た。急性心臓代償不全がみられた。

治験依頼者の見解：
治験担当医による因果関係の評価に同意する。心不全の危険因子はなかったが、本症例においてFF/VIとの因果関係に関する情報は不十分であった。

治験実施計画書番号：116855
治験実施施設番号：[redacted]
被験者番号：[redacted]
無作為化番号：[redacted]
安全性データベース管理番号：[redacted]
投与群：Fluticasone / Umeclidinium / Vilanterol
重篤な有害事象：心不全、肺炎、敗血症

経過：
被験者は6[redacted]歳女性。盲検化試験（試験名：慢性閉塞性肺疾患患者を対象として、ドライパウダー吸入器を用いて毎朝1回投与するFF/UMEC/VIの固定用量3剤配合剤とFF/VI及びUMEC/VIの固定用量2剤配合剤との有効性、安全性及び忍容性を比較する、第III相、52週、無作為化、二重盲検、3群並行群間試験）に登録。

慢性閉塞性肺疾患に対し、治験薬（吸入剤）1吸入を1日1回、[redacted]年9月23日から同年*　10月21日まで投与した。

翌年*4月[redacted]日、治験薬の初回投与から[redacted]日後、直近投与から[redacted]日後に、重度（グレード3）の心代償不全を発現した。重篤性分類規準は、「死に至るもの」及びGSK判断の「医学的に重要な状態」。追加事象は、重度（グレード3）の肺炎（翌年*　4月[redacted]日発現、重篤性分類規準：「死に至るもの」及びGSK判断の「医学的に重要な状態」）、重度（グレード3）の敗血症（翌年*　4月[redacted]日発現、重篤性分類規準：「死に至るもの」及びGSK判断の「医学的に重要な状態」）。心代償不全の転帰は、翌年*　4月[redacted]日に致死的であった。追加事象の転帰は、肺炎（翌年*4月[redacted]日に死亡）及び敗血症（翌年*4月[redacted]日に死

亡）であった。患者は 翌 年＊ 4 月 [redacted] 日に死亡した。報告された死因は敗血症、肺炎、心代償不全であった。剖検は行われなかった。

治験担当医は、心代償不全、肺炎、敗血症について、治験薬との因果関係を「合理的な可能性なし」と判断。

翌年* 4 月 [redacted] 日及び 翌年* 10 月 7 日に死亡 EOSI によって受領した追加情報：
患者は 翌 年＊4 月 [redacted] 日に死亡した。死亡証明書に記載された直接の死因は心臓突然死であった。剖検は行わなかった。死亡は目撃されなかった。被験者は最後に 翌 年＊2 月 02 日に生存していることが判明した。院内死亡。被験者は末期状態又は前末期状態ではなかった。死亡は突然ではなかった。この死亡は心臓血管手術又は処置に起因するものではなかった。死亡の原因は、心臓血管以外の手術又は処置によるものではなかった。主な死因は肺炎による敗血症であった。結果は他の心臓診断の証拠を示した。病歴による死亡のリスクがあった。死亡に寄与した可能性のある死亡前 4 週間以内に、新たな投薬又は長期投薬の用量の変更はなかった。

翌々年* 5 月 18 日、翌々年* 7 月12 日、翌々年* 11 月 08 日に肺炎EOSI によって追加情報を入手：
咳嗽レベルは通常であった。
肺炎が発現した時、被験者は医療現場（入院）にはいなかった。培養・スワブは採取しなかった。

治験担当医から報告されたその他の情報：
[redacted] 日に患者へ電話した。翌 年＊4 月、Visit 5 コンタクトオフ IP。患者の姉妹は 翌 年＊4 月 [redacted] 日の夜に死亡したと言っている。今日は病院から手紙を入手した。患者は 翌 年＊4 月 [redacted] 日に死亡した。死因は肺炎の敗血症と心代償不全であった。剖検は行われなかった。
最後の電話連絡は 翌 年＊4 月 02 日に行われた。他の情報はない。
投与開始の3年後* 9 月に試験終了時の盲検解除を行った。

治験依頼者の見解：
治験担当医による因果関係の評価に同意する。心不全、肺炎、敗血症の事象が治験薬と関連があるとは考えにくい。本症例において治験薬との因果関係を説明するための情報が不十分である。

治験実施計画書番号：116855
治験実施施設番号：[redacted]
被験者番号：[redacted]
無作為化番号：[redacted]
安全性データベース管理番号：[redacted]

*新薬承認情報提供時に置き換え

投与群：Fluticasone / Umeclidinium / Vilanterol
重篤な有害事象：自殺既遂

経過：
被験者は 5[redacted] 歳男性。盲検化試験（試験名：慢性閉塞性肺疾患患者を対象として、ドライパウダー吸入器を用いて毎朝 1 回投与する FF/UMEC/VI の固定用量 3 剤配合剤と FF/VI 及び UMEC/VI の固定用量 2 剤配合剤との有効性、安全性及び忍容性を比較する、第 III 相、52 週、無作為化、二重盲検、3 群並行群間試験）に登録。

慢性閉塞性肺疾患に対し、治験薬（吸入剤）1 吸入を 1 日 1 回、[redacted] 年 11 月 25 日から翌年* 6 月 [redacted] 日まで投与した。

翌年* 6 月 [redacted] 日に、治験薬の初回投与から [redacted] 日後、重度（グレード 3）の自殺を発現した。重篤性分類規準は、「死に至るもの」及び GSK 判断の「医学的に重要な状態」。治験薬は、翌 年＊6 月 [redacted] 日に中止された。自殺の転帰は 翌 年＊6 月 [redacted] 日に死亡した。患者は翌年* 6 月[redacted] 日に死亡した。報告された死因は自殺であった。

治験担当医は、自殺について、治験薬との因果関係を「合理的な可能性なし」と判断。

翌年* 8 月 17 日及び 翌年* 8 月 19 日に死亡 EOSI によって受領した追加情報：
被験者は 翌年* 6 月 [redacted] 日に死亡した。死亡証明書に記載された直接の死因は自殺であった。直接の原因となった病態は不明であった。死因は不明であった。剖検は行わなかった。死亡は目撃されなかった。被験者は最後に 翌年* 6 月 [redacted] 日に生存していることが判明した。蘇生は試みられなかった。蘇生処置（DNR）指示がなかった。クロアチアのどこでも、どこでも死亡が起こり、被験者には末期状態又は臨終期前状態はなかった。死亡は突然であり、通常の活動中に発生した。被験者には、死因の可能性を示唆する新たな臨床徴候又は症状が認められなかった。この死亡は心臓血管手術又は処置に起因するものではなかった。死亡の原因は、心臓血管以外の手術又は処置によるものではなかった。死亡の主な原因は患者自身による自殺であり、リスク因子はなかった。二次的な死因はなかった。病歴による死亡のリスクはなかった。死亡に寄与した可能性のある死亡前 4 週間以内に、新たな投薬又は長期投薬の用量の変更はなかった。

投与開始の3年後* 9 月に試験終了時の盲検解除を行った。

治験依頼者の見解：
治験担当医による因果関係の評価に同意する。精神的問題の既往はなかったが、FF/UMEC/VI との因果関係を説明するための情報が不十分である。

治験実施計画書番号：116855

治験実施施設番号：[redacted]
被験者番号：[redacted]
無作為化番号：[redacted]
安全性データベース管理番号：[redacted]
投与群：Fluticasone / Vilanterol
重篤な有害事象：心突然死

経過：
被験者は 6[redacted] 歳男性。盲検化試験（試験名：慢性閉塞性肺疾患患者を対象として、ドライパウダー吸入器を用いて毎朝 1 回投与する FF/UMEC/VI の固定用量 3 剤配合剤と FF/VI 及び UMEC/VI の固定用量 2 剤配合剤との有効性、安全性及び忍容性を比較する、第 III 相、52 週、無作為化、二重盲検、3 群並行群間試験）に登録。

患者は慢性閉塞性肺疾患に対して、[redacted] 年 10 月 6 日から 1 日 1 回、治験薬（吸入剤）1 吸入を受けた。

合併症には、インスリン非依存性の高コレステロール血症及び糖尿病があった。

翌年* 4 月 [redacted] 日に、治験薬の初回投与から [redacted] 日後に、被験者は重度（グレード 3） の心臓突然死を発現した。重篤性分類規準は、「死に至るもの」及び GSK 判断の「医学的に重要な状態」。治験薬を中止した。心臓突然死の転帰は 翌年* 4 月 [redacted] 日に致死的であった。翌年* 4 月 [redacted] 日に死亡した。報告された死因は心臓突然死であった。剖検は行われなかった。

治験担当医は、心臓突然死が治験薬について、治験薬との因果関係を「合理的な可能性なし」と判断。心臓突然死の他の原因として考えられるものには、病歴があった。

治験担当医から報告されたその他の情報：
翌年* 4 月 [redacted] 日、午後 7 時死亡。救急医は 2～3 分以内に登場し、心臓突然死による患者の死亡を確認できた。今まで電話で医師に連絡することはできなかったが、できるだけ早く努力し、更なる情報を伝えていきたいと思う。翌年* 5 月 5 日、死亡証明書を入手、死亡原因は心臓突然死。入手可能なデータから治験薬との関連性を除外することはできない。翌年* 5 月 5 日の医師との電話連絡により、既知のリスクファクターである高コレステロール血症及び糖尿病による心臓突然死の証明書に署名する。IP との関連兆候なし。

追加情報
心臓突然死の他の原因として考えられるものには、高コレステロール血症及び糖尿病の病歴があった。最後の IP 投与日は不明である。

翌年* 7 月 19 日にに死亡 EOSI によって受領した追加情報：

*新薬承認情報提供時に置き換え

翌年* 4 月 [redacted] 日に死亡した。死亡証明書に記載された直接の死因は心臓突然死であった。直接の原因となった病態は不明であった。死因は不明であった。剖検は行わなかった。死亡は目撃されなかった。被験者は 翌 年＊4 月 [redacted] 日に生存していることが最後に判明した。蘇生は試みられなかった。蘇生処置（DNR）指示がなかった。死亡は街頭/街路で発生した。被験者は末期状態又は末期前状態ではなかった。死亡は突然であり、通常の活動中に発生した。被験者には、死因の可能性を示唆する新たな臨床徴候又は症状が認められなかった。この死亡は心臓血管手術又は処置に起因するものではなかった。死亡の原因は、心臓血管以外の手術又は処置によるものではなかった。主な死因は心不整脈であった。二次的な死因はなかった。病歴による死亡のリスクはなかった。死亡に寄与した可能性のある死亡前 4 週間以内に、新たな投薬又は長期投薬の用量の変更はなかった。

治験依頼者の見解：
治験担当医による因果関係の評価に同意する。高コレステロール血症、糖尿病の既往があり、これらが死因に対する他の原因として疑われる。

治験実施計画書番号：116855
治験実施施設番号：[redacted]
被験者番号：[redacted]
無作為化番号：[redacted]
安全性データベース管理番号：[redacted]
投与群：Fluticasone / Vilanterol
重篤な有害事象：心不全

経過：
被験者は 7[redacted] 歳男性。盲検化試験（試験名：慢性閉塞性肺疾患患者を対象として、ドライパウダー吸入器を用いて毎朝 1 回投与する FF/UMEC/VI の固定用量 3 剤配合剤と FF/VI 及び UMEC/VI の固定用量 2 剤配合剤との有効性、安全性及び忍容性を比較する、第 III 相、52 週、無作為化、二重盲検、3 群並行群間試験）に登録。

慢性閉塞性肺疾患に対し、治験薬（吸入剤）1 吸入を 1 日 1 回、[redacted] 年 3 月 19 日から 翌年＊ 1 月 31 日まで投与した。

既往歴には、大動脈冠動脈バイパス、安定インスリン依存性糖尿病、安定心房細動、慢性心不全があった。合併症には、下肢静止不能症候群、高コレステロール血症、胸水（両肺に胸水を繰り返す）、下肢静止不能症候群があった。

翌年* 2 月 1 日、治験薬の初回投与から 319 日後、直近投与から 1 日後に、重度（グレード 3）の心代償不全を発現した。重篤性分類規準は、「死に至るもの」、「治療のための入院又は入院期間の延長が必要であるもの」及び GSK 判断の「医学的に重要な状態」。被験

者はレボシメンダン（Simdax）で治療された。治験薬は、翌 年＊1 月 31 日に中止された。心代償不全の転帰は、翌年* 3 月 [redacted] 日に致死的であった。患者は 翌 年＊3 月 [redacted] 日に死亡した。報告された死因は心代償不全であった。

治験担当医は、心代償不全が治験薬について、治験薬との因果関係を「合理的な可能性なし」と判断。

関連する検査結果：
EKG 01.02.翌年*：心房細動 99 ppm 胸部 X 線 01.02.翌年*：胸水は両側、うっ血の徴候、顕著な心臓肥大、大動脈及び冠動脈硬化症、p.Bypass-OP、浸潤の徴候なし。腹部超音波検査 01.02.翌年*：顕著な肝腫大、顕著な肝周囲の腹水、規則的な膀胱。心臓超音波検査 01.02.翌年*：心臓 EF の左室拡大 35%。びまん性低痛症、大動脈弁 I の狭窄症、僧帽弁 I の狭窄末端不全症、三尖弁 II の不全症、頭蓋のコンピュータモグラフィー 01.02.翌年*：頚動脈の硬化、それ以上の剥離はない。胸部 X 線 17.02.翌年*：全般的な心肥大、右肺胸水、中葉の無気肺、肺炎の徴候なし。肺気腫の徴候。心臓の心エコー図検査 18.02.翌年*：軽度の左室拡大 EF45～50%、著明な右室拡大、両側動脈拡大、収縮期肺動脈圧 45mmHg、大静脈拡張

翌年* 6 月 27 日、翌 々 年＊10 月 10 日にうっ血性心不全 EOSI によって受領した追加情報：被験者は心不全の既往歴があった。心不全のため、予定外の医療機関への来院は行われなかった。心不全は予定外の救急治療室への来院には至らなかった。心不全のため予定外の入院となった。機能状態は NYHA クラス III. 心不全の徴候 2+を超える下肢浮腫、腹部膨満及び/又は腹水の増加、体重増加。心不全の症状は以下のとおりである：呼吸困難。翌年* 2 月 01 日に心エコー図を実施した。駆出率は 35%であった。拡張機能のエビデンスはなかった。有意な弁膜症のエビデンスはなかった。右心カテーテル検査は実施しなかった。翌年* 2 月 01 日に胸部 X 線撮影を実施した。肺水腫が認められる胸水が認められる心拡大のエビデンスが認められた。Multiple Gated Acquisition Scan は実施されなかった。心不全による治療は、診療所、救急外来院、入院中に変更された。慢性心不全薬の増量があった。経口利尿薬が増加した。新規クラスの薬剤が追加された。利尿剤の静脈内投与が行われていた。強心薬の使用はなかった。静脈内血管拡張薬の使用はなかった。機械的補助器具の使用はなかった。最終的な一次診断は虚血性心筋症であった。

治験依頼者の見解：
治験担当医による因果関係の評価に同意する。患者に大動脈冠動脈バイパス、インスリン依存性糖尿病、心房細動、心不全の既往があり、これが事象発現のリスクを増大させる可能性があるため、心不全が FF/VI と関連があるとは考えにくい。

治験実施計画書番号：116855
治験実施施設番号：[redacted]
被験者番号：[redacted]

*新薬承認情報提供時に置き換え

無作為化番号：[redacted]
安全性データベース管理番号：[redacted]
投与群：Umeclidinium / Vilanterol
重篤な有害事象：肺の悪性新生物

経過：
被験者は6[redacted]歳男性。盲検化試験（試験名：慢性閉塞性肺疾患患者を対象として、ドライパウダー吸入器を用いて毎朝1回投与するFF/UMEC/VIの固定用量3剤配合剤とFF/VI及びUMEC/VIの固定用量2剤配合剤との有効性、安全性及び忍容性を比較する、第III相、52週、無作為化、二重盲検、3群並行群間試験）に登録。

慢性閉塞性肺疾患に対して、[redacted]年3月26日から同年＊11月12日まで、治験薬（吸入剤）1吸入を1日1回投与した。

治験薬の初回投与から197日後の同年＊10月9日に、患者は重度（グレード3）の肺癌を発現した。重篤性分類規準は、「死に至るもの」及びGSK判断の「医学的に重要な状態」。被験者はunasyn（Unasyn）で治療された。治験薬は、同年*11月12日に中止された。肺癌の転帰は翌年＊2月[redacted]日に死亡した。患者は翌年＊2月[redacted]日に死亡した。報告された死因は肺癌であった。剖検は行われなかった。

治験担当医は、肺癌について、治験薬との因果関係を「合理的な可能性なし」と判断。

関連する検査結果：
心電図同年＊10月13日 洞調律102ppm IT、超音波検査腹部同年＊10月14日、腹部転移の徴候なし。Bronchoskopy 同年*10月15日 左上葉及び小舌は白色壊死組織で遮断され、神経不全麻痺は左側に再発する。組織型同年＊10月15日 肺扁平上皮癌。同 年＊10月23日に腫瘍科に転科した症例について、受領次第、詳細を報告する。肺癌の急激な増加のため、患者は試験薬の正しい服用を含む試験の手順に従うことができなくなった。そのため、治験薬の最終投与は同年＊11月12日に中止された。

翌年* 6月26日に死亡EOSIによって受領した追加情報：
翌年* 2月[redacted]日に死亡した。直接の原因となった病態は肺癌であった。死因は肺癌であった。剖検は行わなかった。被験者は末期状態又は末期前状態であった。死亡は突然ではなかった。被験者には、死因の可能性を示唆する新たな臨床徴候又は症状が認められなかった。この死亡は心臓血管手術又は処置に起因するものではなかった。死亡の原因は、心臓血管以外の手術又は処置によるものではなかった。主な死因は肺癌であった。二次的な死因はなかった。病歴による死亡のリスクがあった。死亡に寄与した可能性のある死亡前4週間以内に、新たな投薬又は長期投薬の用量の変更はなかった。

治験担当医から報告されたその他の情報：

息切れの増大のため、同年* 9 月 10 日に肺の CT スキャンを実施した。CT スキャンで左上葉と小舌葉に無気肺を認め、左肺門に中心拡大を認める。同年* 10 月 13 日、患者はこの所見を議論するために職務部長に出席し、更なる調査のために肺靭帯部エンゼンバッハに送られてきた。Hospital letter を受領後、詳細を記入する。患者は 翌 年＊2 月 [redacted] 日、自宅で死亡した。近隣の患者からの情報。剖検は行わず、死亡証明書も入手できなかった。
翌々年* 9 月に試験終了時の盲検解除を行った。

治験依頼者の見解：
治験担当医による因果関係の評価に同意する。本症例では、肺癌が UMEC/VI と関連があるとは考えにくい。喫煙歴により慢性閉塞性肺疾患の患者では、肺癌の発生リスクが高くなる。本症例の喫煙歴に関する情報は得られていないが、治験薬と関連があるとは考えにくい。

治験実施計画書番号：116855
治験実施施設番号：[redacted]
被験者番号：[redacted]
無作為化番号：[redacted]
安全性データベース管理番号：[redacted]
投与群：Umeclidinium / Vilanterol
重篤な有害事象：肺炎

経過：
被験者は 7[redacted] 歳男性。盲検化試験（試験名：慢性閉塞性肺疾患患者を対象として、ドライパウダー吸入器を用いて毎朝 1 回投与する FF/UMEC/VI の固定用量 3 剤配合剤と FF/VI 及び UMEC/VI の固定用量 2 剤配合剤との有効性、安全性及び忍容性を比較する、第 III 相、52 週、無作為化、二重盲検、3 群並行群間試験）に登録。

慢性閉塞性肺疾患に対し、治験薬（吸入剤）1 吸入を 1 日 1 回、[redacted] 年 7 月 29 日から 同年＊ 12 月 5 日まで投与した。

合併症には、慢性閉塞性肺疾患があった。

同年* 12 月 5 日に、治験薬の初回投与から 129 日後に、重度（グレード 3）の肺炎を発現した。重篤性分類規準は、「死に至るもの」、「治療のための入院又は入院期間の延長が必要であるもの」及び GSK 判断の「医学的に重要な状態」。被験者は酢酸カスポファンギン（Cancidas）、クラリスロマイシン（Klacid）及びメロペネム（Optinem）で治療された。治験薬は、同 年＊12 月 5 日に中止された。肺炎の転帰は 同 年＊12 月 [redacted] 日に死亡した。患者は 同 年＊12 月 [redacted] 日に死亡した。報告された死因は肺炎であった。剖検は行われなかった。

治験担当医は、肺炎について、治験薬との因果関係を「合理的な可能性なし」と判断。

関連する検査結果：
診断結果はホスピアトレッターの受領後すぐに得られる。敗血症と診断した。

翌年* 4 月 11 日に死亡 EOSI によって受領した追加情報：
被験者は 同 年＊12 月 [redacted] 日に死亡した。死亡証明書に記載された直接の死因は敗血症であった。直接の原因となった病態は左肺肺炎であった。基礎死因は無気肺左肺であった。剖検は行わなかった。死亡が目撃された。死亡に先立つ徴候と症状は病院の手紙によるものであり、肺炎は少なくともコントロールできなかった敗血症に導いた。蘇生は試みられなかった。患者は蘇生処置（DNR）指示を受けなかった。院内死亡。被験者は末期状態又は末期前状態であった。死亡は突然ではなかった。被験者には、潜在的な死因を示す新たな臨床徴候又は症状が認められた。症状は発熱であった。この死亡は心臓血管手術又は処置に起因するものではなかった。死亡の原因は、心臓血管以外の手術又は処置によるものではなかった。主な死因は肺炎による敗血症であった。二次的な死因はなかった。病歴による死亡のリスクがあった。死亡に寄与した可能性のある死亡前 4 週間以内に、新たな投薬又は長期投薬の用量の変更はなかった。

翌年* 4 月 11 日、翌 年＊6 月 20 日、翌 年＊6 月 27 日及び 翌 年＊6 月 14 日に肺炎 EOSI によって追加情報を入手：
肺炎の症状は呼吸困難の悪化であった。咳嗽レベルは通常であった。心拍数は 85 拍/分であった。胸水はなかった。低酸素血症あり。被験者が混乱したというエビデンスがあった。肺炎が発現した時、被験者は医療現場（入院）にはいなかった。培養/スワブを採取した。細菌培養のためのサンプル源は呼吸器分泌物であった。肺炎培養から Pseudomonas aeruginosa を同定した。

治験担当医から報告されたその他の情報：
病院に入院する呼吸困難が増加したため、同 年＊12 月 5 日付で入院した。依然として入院中の患者。ホスピタが受け取ったらすぐに、更なる情報が続く。同 年＊8 月 26 日の Visit 3 の訪問時に患者との最後の個人的接触。同年* 10 月 6 日 病院医による診療科の入院情報 同年* 12 月 10 日の娘による情報提供 同 年＊12 月 5 日入院、同 年＊12 月 8 日に集中治療室への転送。

治験依頼者の見解：
治験担当医による因果関係の評価に同意する。慢性閉塞性肺疾患患者はすでに肺炎のリスクが高く、この症例では UMEC/VI との因果関係を説明するための情報が不十分である。

治験実施計画書番号：116855
治験実施施設番号：[redacted]

*新薬承認情報提供時に置き換え

被験者番号：[redacted]
無作為化番号：[redacted]
安全性データベース管理番号：[redacted]
投与群：Fluticasone / Umeclidinium / Vilanterol
重篤な有害事象：脳梗塞

経過：
被験者は 5[redacted] 歳女性。盲検化試験（試験名：慢性閉塞性肺疾患患者を対象として、ドライパウダー吸入器を用いて毎朝 1 回投与する FF/UMEC/VI の固定用量 3 剤配合剤と FF/VI 及び UMEC/VI の固定用量 2 剤配合剤との有効性、安全性及び忍容性を比較する、第 III 相、52 週、無作為化、二重盲検、3 群並行群間試験）に登録。

慢性閉塞性肺疾患に対し、治験薬（吸入剤）1 吸入を 1 日 1 回、[redacted] 年 7 月 28 日から 同年＊12 月 30 日まで投与した。

合併症には、赤血球増加症及び慢性閉塞性肺疾患があった。
併用薬には、モルヒネ、エノキサパリン（クレキサン）及びアスピリンがあった。

翌年* 1 月 2 日、治験薬の初回投与から 158 日後、直近投与から 3 日後に、重度（グレード 3）の脳梗塞を発現した。重篤性分類規準は、「死に至るもの」、「治療のための入院又は入院期間の延長が必要であるもの」、GSK 判断の「医学的に重要な状態」及び「生命を脅かすもの」。脳梗塞の転帰は致死的であった。患者は 翌 年＊1 月 [redacted] 日に死亡した。報告された死因は、中大脳動脈の大規模梗塞、赤血球増加症及び慢性閉塞性肺疾患であった。

治験担当医は、脳梗塞について、治験薬との因果関係を「合理的な可能性なし」と判断。脳梗塞の他の原因として考えられるものには、治験対象疾患が含まれていた。

関連する検査結果：
翌年* 1 月 3 日の Ct スキャン、左中大脳動脈梗塞を確認

翌年* 2 月 15 日に脳血管イベント、脳卒中及び一過性脳虚血発作 EOSI によって受領した
追加情報：
既往歴又は診察により、局所性又は全般的な神経障害の新規発現が明確に定義された。徴候と症状と一致する新たに定義された脳病変があった。この事象は不整脈の発現とは関連がなかった。外傷によるものではなかった。被験者は以下の症状を経験した：顔面、上肢、下肢、右側、失語症/失語症、構音障害/嚥下困難、複視、意識低下。事象発現前に神経学的検査又は既往歴に異常はなかった。翌年* 1 月 03 日にコンピュータ断層撮影（CT）スキャンを実施した。結果は梗塞の証拠を示した。磁気共鳴画像法（MRI）は実施されなかった。磁気共鳴血管造影（MRA）は実施されなかった。長期にわたる後遺症が認められた。被験者は介

助なしに日常生活動性作を行うことができなかった。被験者はベッドに閉じ込められた。最終診断は虚血性脳卒中であった。

翌年*4 月 6 日に死亡 EOSI によって受領した追加情報：
患者は 翌 年＊1 月 [redacted] 日に死亡した。死亡証明書に記載された直接の死因は左中大脳動脈大梗塞であった。直接の原因となった状態は赤血球増加症であった。死亡の根底にある原因は重度の慢性閉塞性肺疾患であった。剖検は行わなかった。死亡が目撃された。死亡に先立つ徴候及び症状は意識のばらつきであり、片麻痺の改善はなく、家族に囲まれて死亡した。蘇生は試みられなかった。蘇生処置（DNR）指示がなかった。院内死亡。被験者は末期状態又は末期前状態であった。死亡は突然ではなかった。被験者には、死因の可能性を示唆する新たな臨床徴候又は症状が認められなかった。この死亡は心臓血管手術又は処置に起因するものではなかった。死亡の原因は、心臓血管以外の手術又は処置によるものではなかった。死亡の主因は脳卒中であった。結果は他の非心血管系診断のエビデンスを示した。病歴による死亡のリスクがあった。死亡に寄与した可能性のある死亡前 4 週間以内に、新たな投薬又は長期投薬の用量の変更はなかった。

治験依頼者の見解：
治験担当医による因果関係の評価に同意する。致死的な脳動脈梗塞は、赤血球増加症の既往がある患者において、治験薬投与開始から 158 日後、及び FF/UMEC/VI の直近投与から 3 日後に発現した。したがって、本事象と治験薬と関連があるとは考えにくい。

治験実施計画書番号：116855
治験実施施設番号：[redacted]
被験者番号：[redacted]
無作為化番号：[redacted]
安全性データベース管理番号：[redacted]
投与群：Umeclidinium / Vilanterol
重篤な有害事象：急性呼吸不全、低酸素性虚血性脳症、心筋梗塞

経過：
被験者は 6[redacted] 歳男性。盲検化試験（試験名：慢性閉塞性肺疾患患者を対象として、ドライパウダー吸入器を用いて毎朝 1 回投与する FF/UMEC/VI の固定用量 3 剤配合剤と FF/VI 及び UMEC/VI の固定用量 2 剤配合剤との有効性、安全性及び忍容性を比較する、第 III 相、52 週、無作為化、二重盲検、3 群並行群間試験）に登録。

慢性閉塞性肺疾患に対し、治験薬（吸入剤）1 吸入を 1 日 1 回、[redacted] 年 8 月 4 日から 同年＊ 11 月 11 日まで投与した。

合併症には心不全があった。

*新薬承認情報提供時に置き換え

同年* 11 月 11 日、治験薬の初回投与から 99 日後、重度（グレード 3）の急性呼吸不全を発現した。重篤性分類規準は、「死に至るもの」、「治療のための入院又は入院期間の延長が必要であるもの」及び GSK 判断の「医学的に重要な状態」。追加事象は、重度（グレード3）の心臓発作（同 年＊11 月 11 日発現、重篤性分類規準：「治療のための入院又は入院期間の延長が必要であるもの」及び GSK 判断の「医学的に重要な状態」）、重度（グレード 3）の無酸素脳症（同年* 11 月 13 日発現、重篤性分類規準：「治療のための入院又は入院期間の延長が必要であるもの」及び GSK 判断の「医学的に重要な状態」）。被験者はミダゾラム、アセチルサリチル酸リシン（カルデギク）、ドブタミン、ノルエピネフリン（ノルアドレナリン）、シスタトラクリウム、スフェンタニル（スフェンタニル）及びエピネフリン（アドレナリン）で治療された。治験薬は、同 年＊11 月 11 日に中止された。急性呼吸不全の転帰は 同 年＊11 月 [redacted] 日に死亡した。追加的事象の転帰は、無酸素性脳症（未回復）及び心臓発作（未回復）であった。同年* 11 月 [redacted] 日に死亡した。報告された死因は急性呼吸不全であった。剖検は行われなかった。

治験担当医は、急性呼吸不全、心臓発作、無酸素性脳症について、治験薬との因果関係を「合理的な可能性なし」と判断。

関連する検査結果：
脳波検査 1（同 年＊11 月 13 日）：
無酸素性ミオクローヌス状態及び脳波 2（同 年＊11 月 [redacted] 日）：burst suppression

同年* 12 月 14 日、翌 年＊2 月 25 日及び 翌 年＊3 月 1 日に死亡 EOSI によって受領した追加情報：
同年* 11 月 [redacted] 日に死亡した。死亡証明書に記載された直接の死因は急性呼吸不全であった。直接の原因となった病態は不明であった。剖検は行わなかった。死亡が目撃された。死亡に先立つ徴候及び症状は、重度の呼吸困難、失神、次いで呼吸停止及び心停止であった。蘇生を試みた。院内死亡。被験者は末期状態又は前末期状態ではなかった。死亡は突然ではなかった。被験者には、死因の可能性を示唆する新たな臨床徴候又は症状が認められなかった。この死亡は心臓血管手術又は処置に起因するものではなかった。死亡の原因は、心臓血管以外の手術又は処置によるものではなかった。死亡の主な原因は、急性呼吸不全の他の非心血管系診断であった。二次的な死因はなかった。病歴による死亡のリスクがあった。死亡に寄与した可能性のある死亡前 4 週間以内に、新たな投薬又は長期投薬の用量の変更はなかった。

治験依頼者の見解：
治験担当医による因果関係の評価に同意する。本疾患では呼吸不全が予測され、その結果低酸素性脳症が起こりうる。心不全既往あり。因果関係を示す論拠が不十分である。

治験実施計画書番号：116855
治験実施施設番号：[redacted]
被験者番号：[redacted]
無作為化番号：[redacted]
安全性データベース管理番号：[redacted]
投与群：Fluticasone / Vilanterol
重篤な有害事象：化学性腹膜炎、横隔膜下膿瘍、胆嚢穿孔、感染性胆嚢炎

経過：
被験者は7[redacted]歳男性。盲検化試験（試験名：慢性閉塞性肺疾患患者を対象として、ドライパウダー吸入器を用いて毎朝1回投与するFF/UMEC/VIの固定用量3剤配合剤とFF/VI及びUMEC/VIの固定用量2剤配合剤との有効性、安全性及び忍容性を比較する、第III相、52週、無作為化、二重盲検、3群並行群間試験）に登録。

慢性閉塞性肺疾患に対し、治験薬（吸入剤）1吸入を1日1回、[redacted]年4月9日から同年＊ 9月19日まで投与した。

同年＊ 6月15日に、治験薬の初回投与から67日後に、重度（グレード3）の胆嚢穿孔を発現した。重篤性分類規準は、「治療のための入院又は入院期間の延長が必要であるもの」及びGSK判断の「医学的に重要な状態」。追加事象は、重度（グレード3）の腹膜炎胆汁酸（同年＊6月15日発現、重篤性分類規準：「治療のための入院又は入院期間の延長が必要であるもの」及びGSK判断の「医学的に重要な状態」）、重度（グレード3）の壊疽性胆嚢炎（同年＊6月15日発現、重篤性分類規準：「治療のための入院又は入院期間の延長が必要であるもの」及びGSK判断の「医学的に重要な状態」）、重度（グレード3）の横隔膜下膿瘍（同年＊7月3日発現、重篤性分類規準：「治療のための入院又は入院期間の延長が必要であるもの」及びGSK判断の「医学的に重要な状態」）、重度（グレード3）の腹膜炎性胆汁酸（同年＊9月3日発現、重篤性分類規準：「死に至るもの」、「治療のための入院又は入院期間の延長が必要であるもの」及びGSK判断の「医学的に重要な状態」）。治験薬の投与は同年＊9月19日に中止された。胆嚢穿孔の転帰は同年＊7月2日に回復した。追加事象の転帰は、腹膜炎胆汁酸（同年＊7月2日に回復）、壊疽性胆嚢炎（同年＊7月2日に回復）、横隔膜下膿瘍（同年＊8月26日に四角で回復）、腹膜炎胆汁酸（致死的）であった。患者は同年＊ 9月[redacted]日に死亡した。報告された死因は胆汁酸腹膜炎であった。剖検を行った。

治験担当医は、胆嚢穿孔、腹膜炎胆汁酸、壊疽性胆嚢炎、横隔膜下膿瘍、腹膜炎胆汁酸について、治験薬との因果関係を「合理的な可能性なし」と判断。

関連する検査結果：

同年* 6 月 15 日 超音波：胆嚢：92.1×36.8-膨張性膀胱周囲線維。4.4mm の EGD 慢性胃十二指腸炎のスラッジ壁の内容物。眼球炎。総ビリルビン 8.2mmol/L（基準値 5、00～20、00mmol/l、チモールテスト 4.1d（基準値 0.0～4.0mmol/l）、AST ED（正常値 5～40IU）、ALT 39IU（正常値 5～40IU）、αアミラーゼ 148ED（正常値 0～200UNITS）、尿素 3.9mmol/l（基準値 2、5～8、3mmol/l）残留窒素 13、06mmol/l（基準値 8.4～27.8mmol/l）。血液 15.06.同年* 赤血球の一般分析 4.3×10×9/l（Norma、5-5、0×10×9/l）、ヘモグロビン 132g/l（標準値 130-160g/l）、白血球数 6.1×10×9/l（正常値 4.5～9.5×10×9/l）、色指数 0.91（正常値 0.9～1.1）、ESR 17mm/h（正常 2～15mm/時）尿一般分析で病理学的検査なし、胸部 X 線 同 年＊6 月 19 日：慢性気管支炎。心電図 同 年＊6 月 15 日 頻拍。中隔の瘢痕化を除外することはできない。前方ヘミブロック心筋の変性変化。

翌年* 6 月 30 日にクエリーに対する回答として受領した追加情報：
剖検を実施し、その結果に関するデータを得た。

翌年* 9 月 [redacted] 日に死亡 EOSI によって受領した追加情報：
同年* 9 月 [redacted] 日に死亡した。死亡証明書に記載された直接の死因は N/A であった。直接の原因となった状態は N/A であった。死因は胆嚢断端の破綻/胆嚢周囲炎であった。剖検を行った。死亡は目撃されなかった。この被験者は最後に同年* 9 月 17 日に生存していることが判明した。蘇生を試みた。院内死亡。被験者は末期状態又は末期前状態であった。死亡は突然ではなかった。被験者には、死因の可能性を示唆する新たな臨床徴候又は症状が認められなかった。この死亡は心臓血管手術又は処置に起因するものではなかった。死亡は、非心血管手術又は処置に起因していた。主要な死因は、急性壊疽性胆嚢炎の他の非心血管系診断であった。Gallblandder perforation. 結果は他の非心血管系診断のエビデンスを示した。病歴による死亡のリスクがあった。死亡の一因となった可能性のある、死亡前 4 週間以内の新たな投薬又は長期投薬の用量の変更があった。

治験担当医から報告されたその他の情報：
電話にて、胆汁性腹膜炎の緊急処置にて手術を施行したとの妻からの報告があった。現時点では集中治療室に入っている。情報を受け取った時点でデータを除外する。オペレーション 同年* 6 月 15 日：開腹術。胆嚢摘出術。衛生腹腔内ドレナージ。術後経過は順調で、縫合糸は 同 年＊6 月 25 日に抜去され、創は一次治癒した。翌 年＊5 月 3 日では、臨床データベースの主治医と治験担当医（繰り返し）が代表する照会において、この情報が施設で欠落している。胆嚢疾患の既往歴はなかった。患者は手術センターに入院した。同 年＊9 月 29 日 患者の妻が死亡証明書のコピーを持参し、死亡日は 同 年＊9 月 [redacted] 日に掲載した。死亡証明書のコピーは胆嚢断端の破綻と診断された死亡証明書のコピーである。
治験担当医は、医療機関に依頼書を送付し、診療録の写しを提出した。慢性閉塞性肺疾患に関連した悪化は、試験薬と関連しない状態ではなかった。
翌々年* 9 月に試験終了時の盲検解除を行った。

治験依頼者の見解：
治験担当医による因果関係の評価に同意する。壊疽性胆嚢炎による致死的な胆嚢穿孔及び胆汁性腹膜炎は、術後 67 日目に胆嚢断端が破綻した症例で FF/VI に起因するとは考えにくい。

治験実施計画書番号：116855
治験実施施設番号：[redacted]
被験者番号：[redacted]
無作為化番号：[redacted]
安全性データベース管理番号：[redacted]
投与群：Fluticasone / Umeclidinium / Vilanterol
重篤な有害事象：腹膜炎、急性腎障害、無脈性電気活動、敗血症

経過：
被験者は 5[redacted] 歳女性。盲検化試験（試験名：慢性閉塞性肺疾患患者を対象として、ドライパウダー吸入器を用いて毎朝 1 回投与する FF/UMEC/VI の固定用量 3 剤配合剤と FF/VI 及び UMEC/VI の固定用量 2 剤配合剤との有効性、安全性及び忍容性を比較する、第 III 相、52 週、無作為化、二重盲検、3 群並行群間試験）に登録。

慢性閉塞性肺疾患に対し、治験薬（吸入剤）1 吸入を 1 日 1 回、[redacted] 年 4 月 28 日から 同年＊ 6 月 27 日まで投与した。

既往歴には、狭心症、冠動脈疾患、うっ血性心不全、僧帽弁逆流、高血圧、高コレステロール血症、血管形成術（STENT INSERTION）及び大動脈弁疾患があった。併用薬は、三硝酸グリセリン（ニトログリセリンスプレー）、アセチルサリチル酸（アスピリン）、ベシル酸アムロジピン（ノルバスク）、アトルバスタチンカルシウム（リピトール）であった。

同年＊ 9 月 13 日、治験薬の初回投与から 138 日後、直近投与から 78 日後に、患者は重度（グレード 3）の化膿性腹膜炎を発現した。重篤性分類規準は、「治療のための入院又は入院期間の延長が必要であるもの」及び GSK 判断の「医学的に重要な状態」。追加事象は、重度（グレード 3）の急性腎損傷（同 年＊9 月 13 日発現、重篤性分類規準：「治療のための入院又は入院期間の延長が必要であるもの」及び GSK 判断の「医学的に重要な状態」）、重度（グレード 3）の敗血症（同年＊ 9 月 13 日発現、重篤性分類規準：「死に至るもの」、「治療のための入院又は入院期間の延長が必要であるもの」及び GSK 判断の「医学的に重要な状態」）、重度（グレード 3）の無脈性電気的活動（同 年＊9 月 14 日発現、重篤性分類規準：「治療のための入院又は入院期間の延長が必要であるもの」及び GSK 判断の「医学的に重要な状態」）。化膿性腹膜炎の転帰は未回復。追加事象の転帰は、無脈性電気活動（同 年＊9 月 14 日に回復）、敗血症（同 年＊9 月 [redacted] 日に死亡）、急性腎損傷（回復/未回復）であった。同 年＊9 月 [redacted] 日に死亡した。報告された死因は敗血症であった。剖検を行った。

*新薬承認情報提供時に置き換え

治験担当医は、化膿性腹膜炎、急性腎損傷、敗血症、無脈性電気活動について、治験薬との因果関係を「合理的な可能性なし」と判断。

関連する検査結果：
13 回/同 年＊9 月 1 日、1814 回の腹部 X 線及び胸部 X 線 - 以前からの X 線像上の有意な進行を伴わずに両側に粗大な間質性変化。局所的な気腔疾患や胸水貯留はない。片側横隔膜より下の遊離ガスを認めない。腸閉塞又は腸穿孔の証拠を認めない。同 年＊9 月 14 日 0734 胸部 X 線 - 間質性陰影が両側性に増大し、末梢型が優勢であった。これらは肺水腫と一致して以前から進行している。肺葉の硬化や胸水の貯留はない。同 年＊9 月 14 日/0936 胸部 X 線による混合気腔及び間質性変化の悪化は、おそらく右肺底部で両側性にみられる。明らかな肺葉の硬化や胸水の貯留はない。同 年＊9 月 14 日 1340 腹部 X 線-気便パターンの出現は非特異的である。
結腸フレーム内の糞便の一部。同 年＊9 月 14 日 1358 腹部超音波検査 - 一部の非特異的な液体充満腸管ループが右下腹部にみられる。右下腹部に肥厚した腸を認める。腎臓は、特に左側ではほとんど描出されない。右腎は萎縮している。水腎症なし。両側胸水が認められる。ごく微量の肝周囲及び脾周囲の液体が認められる。
同年＊ 9 月 13 日 1436CT 頭部 - 急性頭蓋内異常なし、特に急性頭蓋内出血又は急性梗塞なし。骨折なし。血管周囲腔又は慢性ラクナ梗塞を示す安定した両側性視床低密度。

同年＊ 11 月 26 日、同 年＊12 月 08 日、翌々 年＊3 月 28 日に死亡 EOSI によって受領した追加情報：
同年＊ 9 月 [redacted] 日に死亡した。死亡証明書に記載された直接の死因は不明であった。直接の原因となった病態は不明であった。死因は不明であった。剖検を行った。死亡が目撃された。死亡に先立つ徴候及び症状は、増加する血行動態の不安定、呼吸器代償不全、乳酸塩の上昇、心停止、蘇生、急性腎損傷、患者ケア中止、死亡であった。蘇生を試みた。院内死亡。被験者は末期状態又は前末期状態ではなかった。死亡は突然ではなかった。被験者には、潜在的な死因を示す新たな臨床徴候又は症状が認められた。症状は、血行動態が安定し、呼吸器代償不全、乳酸高値、心停止、急性腎損傷、腹腔内過程の虚血の可能性であった。この死亡は心臓血管手術又は処置に起因するものではなかった。死亡の原因は、心臓血管以外の手術又は処置によるものではなかった。死亡の主な原因は、病院記録に報告されていない敗血症性ショックによる敗血症であり、電話及び郵便による何回かの試みの後、家族から死亡証明書のコピーを受け取ることができない。病歴による死亡のリスクがあった。死亡に寄与した可能性のある死亡前 4 週間以内に、新たな投薬又は長期投薬の用量の変更はなかった。

治験担当医から報告されたその他の情報：
被験者は意識レベルの変化で救急外来を受診し、2日前から嘔吐、行動の変化、特に倦怠感の増強、間欠的な非特異的腹痛、1日前から呼吸器症状を訴えていた。被験者は血行動態が次第に不安定になり、挿管され、適切に蘇生された集中治療室に搬送された。心停止し、9

分間の心肺蘇生で正常洞調律の後に ROSC となった。腹部は次第に膨満し、かなり緊張していた。膀胱圧は上昇し、クレアチニンも入院以来、急性腎障害の徴候を示すように上昇していた。乳酸値の上昇及び腹腔内病変の疑いがあり、虚血の可能性がある。症状緩和目的のプロセスが実施され、患者のケアが取り下げられ、同 年＊9 月 [redacted] 日に被験者は死亡宣告された。診断は未だに敗血症性ショックと診断されていない。9 月 [redacted] 日/5.暫定剖検：1. 腹水（750mL）2.滲出液骨盤腹膜の膜 3.大腸粘膜浮腫及び粘膜滲出物の可能性 & 以上偽膜 4. 両側性胸水（RT で 1000ml、LT で 700ml）5.両側性肺うっ血、LT が RT を上回る.6.石灰化を伴う腹部大動脈アテローム性動脈硬化症.7.胆嚢摘出術及び鼠径ヘルニア嵌頓後の状態.8.肺塞栓症のエビデンスなし。待機最終剖検報告の要請これに対する家族からの要請で死亡証明書を待つ。死亡証明書を郵送する試みがいくつか行われた。電話メッセージは娘に残し、メールで娘に送付する依頼書はあったが、死亡証明書の受領に失敗した。最終剖検報告書：1. 急性滲出性腹膜炎 2.慢性受動性肝うっ血、肺うっ血、胸水。3. 限局性選択的神経壊死を伴う軽度の急性低酸素性虚血性脳症。
翌々年＊9 月に試験終了時の盲検解除を行った。

治験依頼者の見解：
治験担当医による因果関係の評価に同意する。腹膜炎は腹膜病変による可能性が最も高く、患者は 2 日間の嘔吐の既往があり、嵌頓鼡径ヘルニア修復術が暫定の剖検報告に記載されているため、いずれの事象も FF/UMEC/VI と関連があるとは考えにくい。敗血症、急性腎損傷、無脈性活動などの追加事象は、腹部病変及び腹膜炎の結果としてあらわれにくい。

治験実施計画書番号：116855
治験実施施設番号：[redacted]
被験者番号：[redacted]
無作為化番号：[redacted]
安全性データベース管理番号：[redacted]
投与群：Fluticasone / Vilanterol
重篤な有害事象：心室細動

経過：
被験者は 6[redacted] 歳女性。盲検化試験（試験名：慢性閉塞性肺疾患患者を対象として、ドライパウダー吸入器を用いて毎朝 1 回投与する FF/UMEC/VI の固定用量 3 剤配合剤と FF/VI 及び UMEC/VI の固定用量 2 剤配合剤との有効性、安全性及び忍容性を比較する、第 III 相、52 週、無作為化、二重盲検、3 群並行群間試験）に登録。

慢性閉塞性肺疾患に対し、治験薬（吸入剤）1 吸入を 1 日 1 回、[redacted] 年 4 月 18 日から 同年＊ 7 月 2 日まで投与した。

同年*7月[redacted]日、治験薬の初回投与から[redacted]日後、直近投与から[redacted]日後に、重度（グレード3）の心室細動を発現した。重篤性分類規準は、「死に至るもの」及びGSK判断の「医学的に重要な状態」。治験薬は同年*7月2日に中止された。心室細動の転帰は同年*7月[redacted]日に死亡した。患者は同年*7月[redacted]日に死亡した。報告された死因は心室細動であった。剖検は行われなかった。

治験担当医は、心室細動について、治験薬との因果関係を「合理的な可能性なし」と判断。

同年* 6月19日、同年*6月20日、同年*7月21日及び同年*2月29日に死亡EOSIによって受領した追加情報：
患者は同年* 7月[redacted]日に死亡した。死亡診断書に記載された直接の死因は心室細動であった。直接の原因となった病態は虚血性心疾患であった。死因は虚血性心疾患であった。剖検は行わなかった。死亡は目撃されなかった。被験者は最後に同年*7月[redacted]日に生存していることが判明した。蘇生は試みられなかった。蘇生処置（DNR）指示がなかった。死亡は自宅で発生した。被験者は末期状態又は前末期状態ではなかった。死亡は突然であり、通常の活動中に発生した。被験者には、死因の可能性を示唆する新たな臨床徴候又は症状が認められなかった。この死亡は心臓血管手術又は処置に起因するものではなかった。死亡の原因は、心臓血管以外の手術又は処置によるものではなかった。主な死因は心筋梗塞であった。二次的な死因はなかった。病歴による死亡のリスクがあった。死亡に寄与した可能性のある死亡前4週間以内に、新たな投薬又は長期投薬の用量の変更はなかった。

治験担当医から報告されたその他の情報：
同年*7月[redacted]日に死亡した自宅で発見。突然、予期せぬ。虚血性心疾患による死亡心室細動の原因剖検の要請はなかった。最後にPIが合ったのは同年*6月27日。IPの最終投与は、前回の入院中の既知の投与量の欠落と当該日以降の食事の終了の欠落に基づき、同年*7月2日と推定された。
翌年* 9月に試験終了時の盲検解除を行った。

治験依頼者の見解：
治験担当医による因果関係の評価に同意する。虚血性心疾患の既往がある患者において、致死的な心室細動は治験薬投与開始から[redacted]日後、FF/VIの直近投与から[redacted]日後に発現した。したがって、本事象と治験薬と関連があるとは考えにくい。

治験実施計画書番号：116855
治験実施施設番号：[redacted]
被験者番号：[redacted]
無作為化番号：[redacted]
安全性データベース管理番号：[redacted]
投与群：Fluticasone / Umeclidinium / Vilanterol

*新薬承認情報提供時に置き換え

重篤な有害事象：呼吸不全、肺炎、細菌性関節炎、蜂巣炎

経過：
被験者は 8[redacted] 歳女性。盲検化試験（試験名：慢性閉塞性肺疾患患者を対象として、ドライパウダー吸入器を用いて毎朝 1 回投与する FF/UMEC/VI の固定用量 3 剤配合剤と FF/VI 及び UMEC/VI の固定用量 2 剤配合剤との有効性、安全性及び忍容性を比較する、第 III 相、52 週、無作為化、二重盲検、3 群並行群間試験）に登録。

慢性閉塞性肺疾患に対し、治験薬（吸入剤）1 吸入を 1 日 1 回、[redacted] 年 4 月 20 日から 同年＊ 8 月 11 日まで投与した。

合併症は慢性閉塞性肺疾患。

同年* 8 月 2 日、治験薬の初回投与から 104 日後、重度（グレード 3）の敗血症性関節炎を発現した。重篤性分類規準は、「治療のための入院又は入院期間の延長が必要であるもの」及び GSK 判断の「医学的に重要な状態」。追加事象は、重度（グレード 3）の下肢蜂巣炎（同 年＊8 月 3 日発現、重篤性分類規準：「治療のための入院又は入院期間の延長が必要であるもの」及び GSK 判断の「医学的に重要な状態」）、重度（グレード 3）の肺炎（同 年＊8 月 9 日発現、重篤性分類規準：「死に至るもの」、「治療のための入院又は入院期間の延長が必要であるもの」及び GSK 判断の「医学的に重要な状態」）、重度（グレード3）の高炭酸ガス性呼吸不全（同 年＊8 月 [redacted] 日発現、重篤性分類規準：「治療のための入院又は入院期間の延長が必要であるもの」及び GSK 判断の「医学的に重要な状態」）。被験者は臭化イプラトロピウム（Atrovent）、セフロキシムナトリウム、圧縮空気（Bipap）、ロキシスロマイシン、メロペネム（メロペネム三水和物）及びエルタペネムで治療された。治験薬は、同 年＊8 月 11 日に中止された。敗血症性関節炎の転帰は未回復。追加的事象の転帰は、肺炎（同 年＊8 月 [redacted] 日に死亡）、高炭酸ガス血症性呼吸不全（未回復）、下肢蜂巣炎（未回復）であった。患者は 同年* 8 月 [redacted] 日に死亡した。報告された死因は肺炎であった。

治験担当医は、敗血症性関節炎、下肢蜂窩織炎、肺炎、高炭酸ガス性呼吸不全について、治験薬との因果関係を「合理的な可能性なし」と判断。

関連する検査：
一般的な微生物学的スワブ培養;左膝吸引は Enterobacter clocae 群及び Pseudomonas aeruginasae
Base excess　同 年＊8 月 11 日～11.0mmol/L; 同年*8 月 [redacted] 日～6.4mmol/L
胸部 X 線 同 年＊8 月 11 日-右下葉におけるびまん性間質性混濁

診断検査結果（特に明記のない限り、正常値は未記載）：

同年* 8 月 11 日、血中重炭酸塩値は 38.8mmol/L（正常低値：22.00、正常高値：32.00）、血中乳酸脱水素酵素値は 1.9mmol/L（正常低値：0.50、正常高値：1.60）、血液 pH 値は 7.23 不明（正常低値：7.35、正常高値：7.45）、酸素飽和度は 81%（正常低値：95.00、正常値：100.00）、PCO2 値は 68mmHg（正常値：低値：35.00、正常値：45.00）、PO2 値は正常.80mmHg（正常値：正常値：低値：100.00）であった。
同年* 8 月 [redacted] 日、血中重炭酸塩値は 37.0mmol/L（正常低値：22.00、正常高値：32.00）、血中乳酸脱水素酵素値は 1.0mmol/L（正常低値：0.50、正常高値：1.60）、血液 pH 値は 7.37 不明（正常低値：7.35、正常高値：7.45）、酸素飽和度は 98%（正常低値：95.00、正常値：100.00）、PCO2 値は 93.00mmHg（正常値：低値：35.00、正常値：45.00）、PO2：低値（正常値：122mmHg）であった
80.00、 正常高値：100.00）.

同年* 8 月 26 日、同 年 * 8 月 29 日、同 年 * 11 月 17 日に死亡 EOSI によって受領した追加情報：
同年* 8 月 [redacted] 日に死亡した。死亡証明書に記載された直接の死因は肺炎であった。直接の原因となった病態は慢性閉塞性肺疾患による呼吸不全であった。死因は肺炎であった。剖検は行わなかった。死亡が目撃された。死亡に先立つ徴候及び症状は、呼吸不全、感染性慢性閉塞性肺疾患であった。蘇生は試みられなかった。蘇生処置（DNR）指示がなかった。院内死亡。被験者は末期状態又は前末期状態ではなかった。死亡は突然ではなかった。被験者には、潜在的な死因を示す新たな臨床徴候又は症状が認められた。症状は呼吸不全であった。この死亡は心臓血管手術又は処置に起因するものではなかった。死亡の原因は、心臓血管以外の手術又は処置によるものではなかった。主な死因は肺炎の他の非心血管性診断であった。結果は他の非心血管系診断のエビデンスを示した。病歴による死亡のリスクがあった。死亡に寄与した可能性のある死亡前 4 週間以内に、新たな投薬又は長期投薬の用量の変更はなかった。

同年* 9 月 01 日及び 同年* 9 月 16 日に肺炎 EOSI によって追加情報を入手：
肺炎の症状は、咳嗽レベルの上昇、喀痰膿性の増加であった。胸部聴診では、断続性ラ音/ラ音及び/又は気管支又は気管支肺胞呼吸音の証拠が示された。温度は 37.9C であった。呼吸数は 32 呼吸/分であった。心拍数は 60 拍/分であった。血圧 138/58mmHg。低酸素血症あり。事象発現時には白血球数が高値であった。被験者が混乱したというエビデンスはなかった。肺炎が発現した時、被験者は医療現場（入院）にはいなかった。培養/スワブを採取した。細菌培養のためのサンプル源は血液であった。他は肺炎培養から同定された。

治験担当医から報告されたその他の情報：
左下肢血腫の併発を背景に左下肢蜂巣炎で入院。肺炎と診断。呼吸不全で死亡。肺炎の徴候は、咳嗽の増加、喀痰膿性痰の増加、胸部断続性ラ音、呼吸困難の悪化、低酸素血症、喫煙 33 年間、禁煙であった。
49.5 パック年

治験依頼者の見解：
治験担当医による因果関係の評価に同意する。FF/UMEC/VI の投与開始から 104 日後に肺炎による呼吸不全で死亡した。しかし、蜂窩織炎及び敗血症性関節炎の発現により入院したことから、患者は複数の重篤な合併症を有していた。前月、重篤な下痢のため入院した。これらの事象は治験薬と関連があるとは考えにくい。

治験実施計画書番号：116855
治験実施施設番号：[redacted]
被験者番号：[redacted]
無作為化番号：[redacted]
安全性データベース管理番号：[redacted]
投与群：Umeclidinium / Vilanterol
重篤な有害事象：心筋梗塞

経過：
被験者は 6[redacted] 歳男性。盲検化試験（試験名：慢性閉塞性肺疾患患者を対象として、ドライパウダー吸入器を用いて毎朝 1 回投与する FF/UMEC/VI の固定用量 3 剤配合剤と FF/VI 及び UMEC/VI の固定用量 2 剤配合剤との有効性、安全性及び忍容性を比較する、第 III 相、52 週、無作為化、二重盲検、3 群並行群間試験）に登録。

慢性閉塞性肺疾患に対し、治験薬（吸入剤）1 吸入を 1 日 1 回、[redacted] 年 6 月 29 日から 同年＊ 7 月 13 日まで投与した。

被験者の既往歴は赤血球増加症であった。
合併症として慢性閉塞性気道疾患増悪があった。

同年* 8 月 [redacted] 日に、治験薬の初回投与から [redacted] 日後、直近投与から [redacted] 日後に、重度（グレード 3）の心筋梗塞を発現した。重篤性分類規準は、「死に至るもの」及び GSK 判断の「医学的に重要な状態」。心筋梗塞の転帰は致死的であった。患者は 同年*8 月 [redacted] 日に死亡した。報告された死因は心筋梗塞であった。剖検は行われなかった。

治験担当医は、心筋梗塞について、治験薬との因果関係を「合理的な可能性なし」と判断。

同年* 8 月 29 日、翌 年＊1 月 31 日に心筋梗塞／不安定狭心症 CV EOSI によって受領した追加情報：
心不全の既往はなかった。心不全のため、予定外の医療機関への来院は行われなかった。心不全は予定外の救急治療室への来院には至らなかった。

心不全のため、予定外の入院には至らなかった。機能状態はNYHAクラスIVであった。心不全の徴候2+を超える下肢浮腫、体重増加。心不全の症状は以下のとおりである：疲労の増加/運動耐容能の悪化。心エコー図は実施しなかった。右心カテーテル検査は実施しなかった。胸部X線撮影は実施しなかった。Multiple Gated Acquisition Scanは実施されなかった。外来、救急外来、入院中、心不全の治療に変化はなかった。慢性心不全薬の増量はなかった。経口利尿薬の増加はなかった。新規クラスの薬剤が追加された。利尿剤の静脈内投与は行わなかった。強心薬の使用はなかった。静脈内血管拡張薬の使用はなかった。機械的補助器具の使用はなかった。最終的な一次診断はうっ血性心不全であった。

同年*8月26日、同年*8月29日及び同年*9月06日に死亡EOSIによって受領した追加情報：
患者は同年*8月[redacted]日に死亡した。死亡証明書に記載された直接の死因は急性MIであった。直接の原因となった病態は慢性閉塞性肺疾患であった。死因は記載されていなかった。剖検は行わなかった。死亡は目撃されなかった。この被験者は同年*8月[redacted]日に生存していることが最後に判明した。蘇生は試みられなかった。蘇生処置（DNR）指示がなかった。死亡は安静時又は安静時に発生した。被験者は末期状態又は前末期状態ではなかった。死亡は突然であり、通常の活動中に発生した。被験者には、死因の可能性を示唆する新たな臨床徴候又は症状が認められなかった。この死亡は心臓血管手術又は処置に起因するものではなかった。死亡の原因は、心臓血管以外の手術又は処置によるものではなかった。主な死因は心筋梗塞であった。二次的な死因はなかった。病歴による死亡のリスクがあった。死亡に寄与した可能性のある死亡前4週間以内に、新たな投薬又は長期投薬の用量の変更はなかった。

治験依頼者の見解：
治験担当医による因果関係の評価に同意する。致死的急性心筋梗塞は、赤血球増加症とNYHAクラスIVの既往がある患者において、治験薬投与開始から[redacted]日後及びUMEC/VIの直近投与から[redacted]日後に発現した。したがって、本事象と治験薬と関連があるとは考えにくい。

治験実施計画書番号：116855
治験実施施設番号：[redacted]
被験者番号：[redacted]
無作為化番号：[redacted]
安全性データベース管理番号：[redacted]
投与群：Fluticasone / Vilanterol
重篤な有害事象：慢性閉塞性肺疾患、虚血性脳卒中

経過：

被験者は9[redacted]歳男性。盲検化試験（試験名：慢性閉塞性肺疾患患者を対象として、ドライパウダー吸入器を用いて毎朝1回投与するFF/UMEC/VIの固定用量3剤配合剤とFF/VI及びUMEC/VIの固定用量2剤配合剤との有効性、安全性及び忍容性を比較する、第III相、52週、無作為化、二重盲検、3群並行群間試験）に登録。

慢性閉塞性肺疾患に対し、治験薬（吸入剤）1吸入を1日1回、[redacted]年6月21日から同年＊ 12月13日まで投与した。

合併症には、高血圧及び高コレステロール血症があった。
併用薬には、ドキュセート、メトプロロール酒石酸塩、パントプラゾール、セルトラリン、インスリンノース（インスリン）及びプラバスタチンがあった。

同年* 12 月 13 日、治験薬の初回投与から 175 日後、重度（グレード3）の慢性閉塞性気道疾患増悪を発現した。重篤性分類規準は、「治療のための入院又は入院期間の延長が必要であるもの」。追加事象は、重度（グレード3）の虚血性脳卒中（同 年＊12 月 13 日発現、重篤性分類規準：「死に至るもの」、「治療のための入院又は入院期間の延長が必要であるもの」及び GSK 判断の「医学的に重要な状態」）。メチルプレドニゾロン、アルテプラーゼ、レボサルブタモール（レボアルブテロール）、ドキシサイクリン及びイプラトロピウムで治療した。治験薬は、同年* 12 月 13 日に中止された。慢性閉塞性気道疾患増悪の転帰は同年* 12 月 22 日に回復した。追加事象の転帰には、虚血性脳卒中（翌 年＊1 月[redacted]日に死亡）が含まれた。患者は翌 年＊1 月[redacted]日に死亡した。報告された死因は虚血性脳卒中であった。剖検は行われなかった。

治験担当医は、慢性閉塞性気道疾患が悪化し、虚血性脳卒中について、治験薬との因果関係を「合理的な可能性なし」と判断。

関連する検査結果：
頭部 CT スキャン（造影なし）
急性の軸内又は軸外出血はない。非特異的な白質の低密度の散在。患者の年齢層内では、微小血管の虚血性変化に続発することが最も多い。右視床及び右内包前肢-年齢不明の虚血性変化。

翌年* 1 月 05 日に死亡 EOSI によって受領した追加情報：
被験者は翌 年＊1 月[redacted]日に死亡した。死亡診断書に記載された直接の死因は虚血性脳血管障害であった。直接の原因となった病態は脳アテローム性動脈硬化症であった。死亡の根底にある原因は皆無であった。剖検は行わなかった。死亡は目撃されなかった。この被験者は最後に 同 年＊12 月 31 日に生存していることが判明した。蘇生は試みられなかった。患者は蘇生処置（DNR）指示を受けなかった。死亡はホスピスケアセンター病院内・病院内で発生した。被験者は末期状態又は末期前状態であった。死亡は突然であり、睡眠中に発生した。被験者には、死因の可能性を示唆する新たな臨床徴候又は症状が認められなかった。この死

亡は心臓血管手術又は処置に起因するものではなかった。死亡の原因は、心臓血管以外の手術又は処置によるものではなかった。死亡の主因は脳卒中であった。二次的な死因はなかった。病歴による死亡のリスクがあった。死亡に寄与した可能性のある死亡前 4 週間以内に、新たな投薬又は長期投薬の用量の変更はなかった。

翌年* 5 月 25 日に脳血管イベント、脳卒中及び一過性脳虚血発作 EOSI によって受領した追加情報：
既往歴又は診察により、局所性又は全般的な神経障害の新規発現が明確に定義された。徴候と症状と一致する新たに定義された脳病変があった。この事象は不整脈の発現とは関連がなかった。
外傷によるものであった。被験者は以下の症状を経験した：嚥下困難/失語、構音障害/嚥下困難、急性錯乱/認知障害、意識低下、被験者は事象前に神経学的検査又は既往歴の異常を有していた。コンピュータ断層撮影（CT）スキャンを 同 年＊12 月 13 日で行った。結果は梗塞の証拠を示した。磁気共鳴画像法（MRI）は実施されなかった。磁気共鳴血管造影（MRA）は実施されなかった。長期にわたる後遺症が認められた。被験者は介助なしに日常生活動性作を行うことができなかった。被験者はベッドに閉じ込められた。最終診断は虚血性脳卒中であった。

治験担当医から報告されたその他の情報：
不明瞭な発語と錯乱により被験者を搬送し、脳血管虚血イベントと速い心室応答を伴う心房細動を発見した。神経学的所見は血栓塞栓性イベントに続発するものと疑われ、NIH 脳卒中スケールは 4 であり、tPA が提供された。治療後、神経症状は改善し、その後、標準治療として集中治療室に入院した。プライマリケアチームによる ICU での患者の評価で、患者は息切れを訴えた。評価後、慢性閉塞性肺疾患増悪と診断した。
したがって、慢性閉塞性肺疾患の増悪は診断であり、入院の原因ではないため、有害事象又は重篤な有害事象ではない。入院以来、患者は失見当識になった 12 月 14 日夕方まで、新しい神経学的欠損を発現することなく構音障害と半盲が解消した。失見当識は夜間に激越へと進行し、ハロペリドール 0.5mg を必要とした。12 月 15 日の朝の評価中、患者は鈍麻、GSC が 6 で、息苦しさを伴っていた。患者は気道保護のために挿管され、CT が施行され、新たな虚血性又は出血性イベントが生じた。てんかん病巣のない代謝性脳症の可能性を示す EEG を施行した。フェンタニル点滴施行。慢性閉塞性肺疾患増悪のため呼吸療法施行。患者は、MICU から緩和ケアを受けて 12 月 23 日に地域退院センターに搬送された。翌 年＊1 月 [redacted] 日、患者は反応がなく、頸動脈又は心尖拍動はなく、自発呼吸もなかった。死因は虚血性脳血管障害、脳アテローム性動脈硬化症であった。剖検は行わなかった。この事象の前回の施設訪問は、IP コンプライアンスが 12 月 01 日であった。
翌年* 9 月に試験終了時の盲検解除を行った。

治験依頼者の見解：

*新薬承認情報提供時に置き換え

治験担当医による因果関係の評価に同意する。慢性閉塞性肺疾患治療のためにFF/VIの投与開始から175日後に致死的な虚血性脳卒中及び慢性閉塞性肺疾患増悪が発現したため、治験薬に起因するとは考えにくい。頭部CTスキャンにより、患者の年齢群に続発する微小血管虚血性変化が認められた。心房細動の病歴あり。

治験実施計画書番号：116855
治験実施施設番号：[redacted]
被験者番号：[redacted]
無作為化番号：[redacted]
安全性データベース管理番号：[redacted]
投与群：Fluticasone / Umeclidinium / Vilanterol
重篤な有害事象：肺炎

経過：
被験者は8[redacted]歳男性。盲検化試験（試験名：慢性閉塞性肺疾患患者を対象として、ドライパウダー吸入器を用いて毎朝1回投与するFF/UMEC/VIの固定用量3剤配合剤とFF/VI及びUMEC/VIの固定用量2剤配合剤との有効性、安全性及び忍容性を比較する、第III相、52週、無作為化、二重盲検、3群並行群間試験）に登録。

慢性閉塞性肺疾患に対し、治験薬（吸入剤）1吸入を1日1回、[redacted]年1月19日から同年＊ 7月8日まで投与した。

合併症は、口腔真菌感染症、非定型抗酸菌感染症、慢性閉塞性気道疾患増悪があった。

同年＊ 5月30日、治験薬の初回投与から132日後に、重度（グレード3）の肺炎を発現した。重篤性分類規準は、「死に至るもの」及びGSK判断の「医学的に重要な状態」。患者は、パンテチン、エタンブトール二塩酸塩（エタンブトール塩酸塩）、リファンピシン、クラリスロマイシン、トリメトプリム、スルファメトキサゾール、クエン酸モサプリド（モサプリドクエン酸塩水和物）、クロチアゼパム、酒石酸ゾルピデム、フルニトラゼパム、ミノサイクリン塩酸塩、エンシュアリキッド、バンコマイシン塩酸塩、ロキソプロフェンナトリウム（ロキソプロフェンナトリウム水和物）、アミノ酸+電解質ノース+グルコース+チアミン塩酸塩（Bfluidract）、ピペクタン（セタミン塩酸塩）、パラメトキサシン、ピペクチンナトリウム（セタミン塩酸塩）、パラフェンナトリウム（ヒペクタン、塩酸ピペクタン）、パラセタミシン、塩酸ビペクタン、塩酸ピペクタン、塩酸ピペクチン（ヒペクタン）で治療された。治験薬は、同年＊7月8日に中止された。肺炎の転帰は致死的であった。患者は同年＊ 7月[redacted]日に死亡した。報告された死因は肺炎であった。

治験担当医は、肺炎について、治験薬との因果関係を「合理的な可能性なし」と判断。

*新薬承認情報提供時に置き換え

関連する検査結果：
X-P 両側上肺：肺浸潤影 CTR：54%.
CPA 角：両側上肺の鋭い
CT：浸潤影

診断検査結果（特に明記のない限り、正常値は未記載）：
同年* 5 月 30 日、C 反応性蛋白は 14.53mg/dL（正常高値：0.30）、白血球数は 25000mcl（正常低値：4000.00、正常高値：9000.00）、白血球数は 25000μl/L（正常低値：4000、正常高値：9000）であった。同 年＊6 月 2 日の C 反応性蛋白検査値は 25.65mg/dL（正常高値：0.30）、白血球数検査値は 13600mcl（正常低値：4000.00、正常高値：9000.00）、白血球数検査値は 13600μl u/L（正常低値：4000、正常高値：9000）であった。同年* 6 月 7 日、C 反応性蛋白は 8.98mg/dL（正常高値：0.30）、白血球数は 13200mcl（正常低値：4000.00、正常高値：9000.00）、白血球数は 13200μl u/L（正常低値：4000、正常高値：9000）であった。同年* 6 月 12 日、C 反応性蛋白は 3.55mg/dL（正常高値：0.30）、白血球数は 20700mcl（正常低値：4000.00、正常高値：9000.00）、白血球数は 20700μl u/L（正常低値：4000、正常高値：9000）であった。同 年＊6 月 14 日、C 反応性蛋白は 11.10mg/dL（正常高値：0.30）、白血球数は 20500mcl（正常低値：4000.00、正常高値：9000.00）、白血球数は 20500μl u/L（正常低値：4000、正常高値：9000）であった。同 年＊6 月 16 日、C 反応性蛋白は 17.78mg/dL（正常高値：0.30）、白血球数は 16900mg/dL（正常低値：4000.00、正常高値：9000.00）であった。

同年* 7 月 14 日、同 年＊7 月 22 日及び同 年＊7 月 27 日に肺炎 EOSI によって追加情報を入手：
肺炎の症状は、喀痰膿の増加、呼吸困難の悪化であった。咳嗽レベルは通常であった。胸部聴診では、断続性ラ音/ラ音及び/又は気管支又は気管支肺胞呼吸音の証拠が示された。温度は39.1C であった。心拍数は 95 拍/分であった。
血圧 90/48mmHg。事象発現時には白血球数が高値であった。BUN は 19mg/dl（7mmol/L）以下であった。被験者が混乱したというエビデンスはなかった。肺炎が発現した時、被験者は医療現場（入院）にはいなかった。培養/スワブを採取した。細菌培養のためのサンプル源は呼吸器分泌物であった。他は肺炎培養から同定された。

同年* 7 月 27 日に死亡 EOSI によって受領した追加情報：
患者は 同 年＊7 月 [redacted] 日に死亡した。死亡証明書に記載された直接の死因は肺炎であった。直接の原因となった病態は、肺炎による栄養欠乏と低アルブミン血症によるショック・循環不全であった。基礎死因は循環障害であり、長期入院による栄養不良、低アルブミン血症、肺炎の重症炎症のためショック状態に至った。剖検は行わなかった。死亡が目撃された。死亡に先立つ徴候及び症状は、徐脈、低プレア、ショックであった。蘇生は試みられなかった。患者は蘇生処置（DNR）指示を受けなかった。院内死亡。被験者は末期状態又は末期前状態であった。死亡は突然ではなかった。被験者には、潜在的な死因を示す新たな臨床徴候又は

症状が認められた。症状は血圧低下であった。この死亡は心臓血管手術又は処置に起因するものではなかった。死亡の原因は、心臓血管以外の手術又は処置によるものではなかった。主な死因は肺炎による敗血症であった。二次的な死因はなかった。病歴による死亡のリスクがあった。死亡に寄与した可能性のある死亡前 4 週間以内に、新たな投薬又は長期投薬の用量の変更はなかった。

治験担当医から報告されたその他の情報：
同年* 1 月 05 日：患者は治験薬投与開始となった。
同年* 5 月 25 日：患者は呼吸苦のため、クリニックに入院した。気管支拡張薬、ステロイド、抗生物質による治療を行った。
同年* 5 月 29 日：BT 39.0、 Respiratory discomfort（+）.
同年* 5 月 30 日：患者は入院し、肺炎と診断された。抗生物質及びビタミン栄養剤による治療を行った。
同年* 5 月 31 日：喀痰検査：Aspergillus fumigatus Ag（+）、M.intracellulare（+）。
同年* 6 月 16 日：回復しないため、入院。
同年* 7 月 08 日：抗生剤による治療を継続し、感染症の状態は管理不能となった。
全身状態が悪化したため、治験薬の投与を中止した。
その代わり、Spiriva と RELVAR ELLIPTA による治療を開始した。
同年* 7 月 14 日：患者及びその家族の希望により同意撤回。
同年* 7 月 [redacted] 日：患者は当院で状態悪化により死亡した。
死亡診断書に記載されている死因は肺炎である。剖検は行わなかった。
翌年* 9 月に試験終了時の盲検解除を行った。

治験依頼者の見解：
治験担当医による因果関係の評価に同意する。ICS は肺炎のリスクを増加させる可能性があるが、この症例では FF/UMEC/VI の使用と肺炎との関連を否定するには情報が不十分である。

治験実施計画書番号：116855
治験実施施設番号：[redacted]
被験者番号：[redacted]
無作為化番号：[redacted]
安全性データベース管理番号：[redacted]
投与群：Fluticasone / Umeclidinium / Vilanterol
重篤な有害事象：突然死

経過：
被験者は 8[redacted] 歳男性。盲検化試験（試験名：慢性閉塞性肺疾患患者を対象として、ドライパウダー吸入器を用いて毎朝 1 回投与する FF/UMEC/VI の固定用量 3 剤配合剤と FF/VI 及び

UMEC/VI の固定用量 2 剤配合剤との有効性、安全性及び忍容性を比較する、第 III 相、52 週、無作為化、二重盲検、3 群並行群間試験）に登録。

慢性閉塞性肺疾患に対し、治験薬（吸入剤）1 吸入を 1 日 1 回、[redacted]年 12 月 14 日から翌年* 9 月[redacted]日まで投与した。

合併症として心房粗動と動脈性高血圧があった。

翌年* 9 月[redacted]日に、治験薬の初回投与から[redacted]日後、及び治験薬の直近投与の[redacted]後に、重度（グレード 3）の突然死を発現した。重篤性分類規準は、「死に至るもの」及び GSK 判断の「医学的に重要な状態」。治験薬は、翌年* 9 月[redacted]日に中止された。突然死の転帰は翌 年 * 9 月[redacted]日に死亡した。患者は 翌 年 * 9 月[redacted]日に死亡した。報告された死因は突然死であった。剖検は行われなかった。

治験担当医は、突然死について、治験薬との因果関係を「合理的な可能性なし」と判断。

翌年* 9 月 28 日、翌 年 * 10 月 26 日に死亡 EOSI によって受領した追加情報：
翌年* 9 月[redacted]日に死亡した。死亡証明書に記載された直接の死因は突然死であった。直接の原因となった病態は不明であった。死因は不明であった。剖検は行わなかった。死亡は目撃されなかった。被験者は最後に 翌年* 9 月 01 日に生存していることが判明した。蘇生は試みられなかった。蘇生処置（DNR）指示がなかった。死亡は自宅で発生した。被験者は末期状態又は前末期状態ではなかった。死亡は突然であり、通常の活動中に発生した。被験者には、死因の可能性を示唆する新たな臨床徴候又は症状が認められなかった。この死亡は心臓血管手術又は処置に起因するものではなかった。死亡の原因は、心臓血管以外の手術又は処置によるものではなかった。死亡の主な原因は、自然死証明書によれば、不明の他の非心血管系診断であった。二次的な死因はなかった。病歴による死亡のリスクはなかった。死亡に寄与した可能性のある死亡前 4 週間以内に、新たな投薬又は長期投薬の用量の変更はなかった。

治験担当医から報告されたその他の情報：
患者は 翌 年 * 9 月 13 日（午前 11：55）に妻から電話を受け、翌 年 * 9 月[redacted]日に死亡したと報告している。治験担当医は、死因を特定するために女性に問い合わせるが、その時点では不明であり、死因証明書を所持していないと言う。妻は患者の全身状態が良かったと言い、2 日前から軽い風邪をひいて在宅療法で治療されていた。翌 年 * 9 月[redacted]日の午後、18 時 30 分頃、背部から放散する軽度の胸腹痛と倦怠感を訴え、直ちに話しかけ、めまい、ふらつきの強いチアノーゼが出現し、ベッドに横たわっていた。救急隊員はただちに病院を移送し、19 時死亡宣告を受け、バイタルサインもなく到着した。最後の 2 回目のフォローアップ：
翌年* 10 月 25 日. 剖検は行わなかった。その他の文書は入手できない。
翌々年* 9 月に試験終了時の盲検解除を行った。

治験依頼者の見解：
治験担当医による因果関係の評価に同意する。本症例は、治験薬投与開始から [redacted] 日後に突然死が起こったが、因果関係を示す論拠は不十分であることから、FF/UMEC/VI と関連があるとは考えにくい。死亡の 2 日前、患者は風邪を患い、自宅で治療し、数時間前にめまい、激しいチアノーゼが出現し、ベッドに横たわっていた。

治験実施施設番号：[redacted]
被験者番号：[redacted]
無作為化番号：[redacted]
安全性データベース管理番号：[redacted]
投与群：Fluticasone / Umeclidinium / Vilanterol
重篤な有害事象：脳新生物

経過：
被験者は 7[redacted] 歳女性。盲検化試験（試験名：慢性閉塞性肺疾患患者を対象として、ドライパウダー吸入器を用いて毎朝 1 回投与する FF/UMEC/VI の固定用量 3 剤配合剤と FF/VI 及び UMEC/VI の固定用量 2 剤配合剤との有効性、安全性及び忍容性を比較する、第 III 相、52 週、無作為化、二重盲検、3 群並行群間試験）に登録。

患者は慢性閉塞性肺疾患に対して、[redacted] 年 1 月 28 日から治験薬（吸入剤）1 吸入を 1 日 1 回受けた。

併用薬はモルヒネ（モルヒネ）及びミダゾラムであった。

同年* 7 月 14 日、治験薬の初回投与から 167 日後に、重度（グレード 3）の脳新生物を発現した。重篤性分類規準は、「死に至るもの」、「治療のための入院又は入院期間の延長が必要であるもの」、GSK 判断の「医学的に重要な状態」及び「生命を脅かすもの」。治験薬を中止した。脳腫瘍の転帰は 同 年 * 10 月 [redacted] 日に死亡した。
患者は 同 年 * 10 月 [redacted] 日に死亡した。
報告された死因は脳新生物、気腹及び肺癌であった。剖検は行われなかった。

治験担当医は、脳腫瘍について、治験薬との因果関係を「合理的な可能性なし」と判断。

関連する検査結果：
脳の病巣、手術が続いて起こるが、組織学所見は今まで不明である。

治験担当医から報告されたその他の情報：
脳系の CT 及び MRT：組織学的検査に必要な手術気胸と縦隔気腫、自然発生的な事象、理由は不明。右肺中葉の肺癌が原因と思われる。脳腫瘍：手術は成功したが、筋力低下、骨や

筋肉の障害、痛み、めまいが続く。気管支鏡検査：右肺中葉の局所腫ようと脳系における第2の症状発現。NSCLC.
放射線療法 BWK 7/8、同 年＊ 9 月 20 日-同年＊ 10 月 1 日
気胸及び気縦隔 同 年＊10 月 1 日
Exitus letalis 同 年＊10 月 [redacted] 日
翌年＊2 月 26 日付追加情報
気管支鏡検査によって採取したサンプルからの 同 年＊9 月 28 日の組織学的結果によると、組織材料が不十分であったため、NSCLC の診断は完全には確認できなかった。非小細胞肺癌（NSCLC）のみが疑われる。同 年＊7 月 14 日より最初の徴候・症状（下肢筋のしびれ、皮膚の刺痛、右下肢）を認め、重篤な有害事象発現日を訂正した。

同年＊12 月 8 日、翌 年＊6 月 30 日、翌 々 年＊5 月 23 日に死亡 EOSI によって受領した追加情報：
被験者は 同 年＊10 月 [redacted] 日に死亡した。死亡証明書に記載された直接の死因は気腹であった。死亡証明書なし。直接の原因となった病態は気胸と気腹であった。根底にある死因は、癌、肺及び脳であった。剖検は行わなかった。死亡は目撃されなかった。この被験者は最後に 同 年＊8 月 21 日に生存していることが判明した。蘇生は試みられなかった。患者は蘇生処置（DNR）指示を受けなかった。院内死亡。被験者は末期状態又は末期前状態であった。死亡は突然ではなかった。被験者には、潜在的な死因を示す新たな臨床徴候又は症状が認められた。症状は、肺及び脳の癌及び気胸であった。この死亡は心臓血管手術又は処置に起因するものではなかった。死亡の原因は、心臓血管以外の手術又は処置によるものではなかった。主な死因は肺癌であった。結果は他の非心血管系診断のエビデンスを示した。病歴による死亡のリスクはなかった。死亡に寄与した可能性のある死亡前 4 週間以内に、新たな投薬又は長期投薬の用量の変更はなかった。

治験依頼者の見解：
治験担当医による因果関係の評価に同意する。FF/UMEC/VI の作用機序を考慮すると、治験薬と関連があるとは考えにくい。

治験実施計画書番号：116855
治験実施施設番号：[redacted]
被験者番号：[redacted]
無作為化番号：[redacted]
安全性データベース管理番号：[redacted]
投与群：Umeclidinium / Vilanterol
重篤な有害事象：心筋梗塞

経過：

被験者は7[redacted]歳男性。盲検化試験（試験名：慢性閉塞性肺疾患患者を対象として、ドライパウダー吸入器を用いて毎朝1回投与するFF/UMEC/VIの固定用量3剤配合剤とFF/VI及びUMEC/VIの固定用量2剤配合剤との有効性、安全性及び忍容性を比較する、第III相、52週、無作為化、二重盲検、3群並行群間試験）に登録。

慢性閉塞性肺疾患に対し、治験薬（吸入剤）1吸入を1日1回、[redacted]年9月28日から同年＊ 10月9日まで投与した。

合併症には、高血圧及び糖尿病があった。併用薬は、グリメピリド、グリメピリド、グリメピリド、グリメピリド、グリメピリド（アマリール）、アカルボース、塩酸メトホルミン（グルコファージ）及びロサルタンカリウム（Cozaar）であった。

同年＊10月[redacted]日、治験薬の初回投与から[redacted]日後、直近投与から[redacted]日後に、重度（グレード3）の心筋梗塞を発現した。重篤性分類規準は、「死に至るもの」及びGSK判断の「医学的に重要な状態」。治験薬を同年＊10月9日に中止した。心筋梗塞の転帰は同年＊10月[redacted]日に死亡した。患者は同年＊10月[redacted]日に死亡した。報告された死因は心筋梗塞であった。

治験担当医は、心筋梗塞について、治験薬との因果関係を「合理的な可能性なし」と判断。

関連する検査結果：なし

同年＊10月27日、同年＊10月29日及び同年＊11月9日に心筋梗塞／不安定狭心症CV EOSIによって受領した追加情報：
内科的又は外科的処置後には発現しなかった。救急室/胸痛センターに来院しなかった。事象発現時には、抗狭心症、抗血栓薬、抗不整脈薬又は他の関連薬剤を投与していなかった。心電図（ECG）の評価はできなかった。比較のための心電図の既往はなかった。画像検査が実施されなかった。冠動脈造影は行わなかった。血管形成術は行わなかった。冠動脈バイパス移植は行わなかった。最終診断は心筋梗塞‐ST上昇であった。

同年＊ 10月27日、同年＊ 10月29日、同年＊ 11月9日及び翌年＊1月20日に心筋梗塞／不安定狭心症CV EOSIによって受領した追加情報：
内科的又は外科的処置後には発現しなかった。救急室/胸痛センターに来院しなかった。事象発現時には、抗狭心症、抗血栓薬、抗不整脈薬又は他の関連薬剤を投与していなかった。心電図（ECG）は同年＊9月07日で実施され、ST低下、T波平坦化/反転を示した。比較のための心電図の既往はなかった。画像検査が実施されなかった。冠動脈造影は行わなかった。血管形成術は行わなかった。冠動脈バイパス移植は行わなかった。最終診断は心筋梗塞‐ST上昇であった。

同年＊ 11月30日及び同年＊ 12月10日に死亡EOSIによって受領した追加情報：

同年* 10 月 [redacted] 日に死亡した。死亡証明書に記載された直接の死因は心筋梗塞であった。直接の原因となった病態は不明であった。死因は心筋梗塞であった。剖検は行わなかった。死亡は目撃されなかった。被験者は最後に 同年* 10 月 [redacted] 日に生存していることが判明した。蘇生は試みられなかった。蘇生処置（DNR）指示がなかった。死亡は自宅で発生した。

治験依頼者の見解：
治験担当医による因果関係の評価に同意する。心筋梗塞は UMEC/VI と関連があるとは考えにくい。本患者には高血圧及び糖尿病の既往があり、本事象のリスクを増大させる可能性がある。本事象は治験薬投与開始からわずか [redacted] 日後に発現した。

治験実施計画書番号：116855
治験実施施設番号：[redacted]
被験者番号：[redacted]
無作為化番号：[redacted]
安全性データベース管理番号：[redacted]
投与群：Fluticasone / Vilanterol
重篤な有害事象：息詰まり

経過：
被験者は 7[redacted] 歳男性。盲検化試験（試験名：慢性閉塞性肺疾患患者を対象として、ドライパウダー吸入器を用いて毎朝 1 回投与する FF/UMEC/VI の固定用量 3 剤配合剤と FF/VI 及び UMEC/VI の固定用量 2 剤配合剤との有効性、安全性及び忍容性を比較する、第 III 相、52 週、無作為化、二重盲検、3 群並行群間試験）に登録。

慢性閉塞性肺疾患に対し、治験薬（吸入剤）1 吸入を 1 日 1 回、[redacted] 年 3 月 4 日から 同年＊ 12 月 [redacted] 日まで投与した。

同年* 12 月 [redacted] 日、治験薬の初回投与から [redacted] 日後、被験者は適切な窒息を発現しなかった。重篤性分類規準は、「死に至るもの」及び GSK 判断の「医学的に重要な状態」。治験薬は、同年* 12 月 [redacted] 日に中止された。窒息の転帰は致死的であった。患者は 同 年＊12 月 [redacted] 日に死亡した。報告された死因は窒息であった。剖検は行われなかった。

治験担当医は、窒息について、治験薬との因果関係を「合理的な可能性なし」と判断。

関連する検査結果：なし
当該の既往歴及び現状なし。

翌年* 1 月 06 日、翌 年＊ 1 月 16 日、翌 年＊4 月 14 日に死亡 EOSI によって受領した追加情報：

被験者は同 年＊12 月 [redacted] 日に死亡した。死亡証明書に記載された直接の死因は呼吸不全であった。直接の原因となった状態は呼吸不全であった。死因は呼吸不全であった。剖検は行わなかった。死亡が目撃された。死亡に先立つ徴候と症状は喀痰で気管が閉塞し、心拍は突然停止したか?蘇生を試みた。死亡は自宅で発生した。被験者は末期状態又は前末期状態ではなかった。死亡は突然であり、通常の活動中に発生した。被験者には、死因の可能性を示唆する新たな臨床徴候又は症状が認められなかった。この死亡は心臓血管手術又は処置に起因するものではなかった。死亡の原因は、心臓血管以外の手術又は処置によるものではなかった。主な死因は呼吸不全の他の非心血管性診断であった。二次的な死因はなかった。病歴による死亡のリスクはなかった。死亡に寄与した可能性のある死亡前 4 週間以内に、新たな投薬又は長期投薬の用量の変更はなかった。

治験担当医から報告されたその他の情報：
同年＊12 月 [redacted] 日 5:30pm にこの重篤な有害事象を治験担当医に知らせた。患者の家族は、被験者が痰で詰まった後、呼吸し、心拍が停止したと述べた。応急処置を呼び、応急処置は効果がないことが判明した。被験者は、死亡後に外診及び/又は内診を受けず、正確な死因を持たなかった。翌 年＊1 月 5 日、治験担当医は死亡証明書を受領し、死因は呼吸不全だと考えた。被験者の臨床剖検は行わず、原因が呼吸不全であるとみなす証拠は立証されなかったため、重篤な有害事象は「死亡」とみなした。
翌年＊ 9 月に試験終了時の盲検解除を行った。

治験依頼者の見解：
治験担当医による因果関係の評価に同意する。窒息は通常偶発的であり、FF/VI と関連があるとは考えにくい。

治験実施計画書番号：116855
治験実施施設番号：[redacted]
被験者番号：[redacted]
無作為化番号：[redacted]
安全性データベース管理番号：[redacted]
投与群：Fluticasone / Vilanterol
重篤な有害事象：心障害

経過：
被験者は 5[redacted] 歳女性。盲検化試験（試験名：慢性閉塞性肺疾患患者を対象として、ドライパウダー吸入器を用いて毎朝 1 回投与する FF/UMEC/VI の固定用量 3 剤配合剤と FF/VI 及び UMEC/VI の固定用量 2 剤配合剤との有効性、安全性及び忍容性を比較する、第 III 相、52 週、無作為化、二重盲検、3 群並行群間試験）に登録。

慢性閉塞性肺疾患に対し、治験薬（吸入剤）1 吸入を 1 日 1 回、[redacted]年 10 月 12 日から翌年* 4 月 25 日まで投与した。

治験薬の初回投与から 翌 年＊4 月 25 日に、重度（グレード 3）の心疾患を発現した。重篤性分類規準は、「死に至るもの」。治験薬は、翌年* 4 月 25 日に中止された。心疾患の転帰は翌 年＊4 月 [redacted] 日に死亡 した。患者は 翌年* 4 月 [redacted] 日に死亡した。報告された死因は心疾患、突然死、心不全であった。剖検は行われなかった。

治験担当医は、心疾患について、治験薬との因果関係を「合理的な可能性なし」と判断。

治験担当医から報告されたその他の情報：
被験者は 同 年＊10 月 12 日の IP を用いた。翌 年＊4 月 25 日において、被験者は持続性の胸痛及び多汗症を有した。被験者は家庭血圧、血圧 117/67mmHg、心臓処置は 60 分前であった。九州、硝酸イソソルビド使用後に症状は改善し、家族は救急外来を受診した。心電図、CT 施行後、新たな異常変動は認められず、再度回収し、薬剤を使用しなかった。翌 年＊4 月 [redacted] 日の朝、被験者はエレベーターを待つときに突然呼吸困難を有する。carfiology 部門により被験者は救助された。約 40 分後に患者は死亡し、死後診断は急性心機能障害と突然死である。被験者の家族は 翌 年＊5 月に IP と Logpad を返却した。治験担当医は、被検者の家族に死亡の証明を求め、提供せず、剖検の有無を知らせなかった。

翌年* 5 月 11 日に死亡 EOSI によって受領した追加情報：
翌年* 4 月 [redacted] 日に死亡した。死亡証明書に記載された直接の死因は急性心機能障害であった。直接の原因となった病態は急性心機能障害であった。死因は急性心機能障害であった。剖検は行わなかった。死亡が目撃された。死亡に先立つ徴候及び症状は、呼吸困難の増加であった。蘇生を試みた。院内死亡。被験者は末期状態又は前末期状態ではなかった。死亡は突然であり、労作中に発生した。被験者には、死因の可能性を示唆する新たな臨床徴候又は症状が認められなかった。この死亡は心臓血管手術又は処置に起因するものではなかった。死亡の原因は、心臓血管以外の手術又は処置によるものではなかった。主な死因は心不全であった。二次的な死因はなかった。病歴による死亡のリスクはなかった。死亡に寄与した可能性のある死亡前 4 週間以内に、新たな投薬又は長期投薬の用量の変更はなかった。
翌々年* 9 月に試験終了時の盲検解除を行った。

治験依頼者の見解：
治験担当医による因果関係の評価に同意する。本症例において FF/VI との因果関係を説明するための情報が不十分である。

治験実施計画書番号：116855
治験実施施設番号：[redacted]
被験者番号：[redacted]

*新薬承認情報提供時に置き換え

無作為化番号：[redacted]
安全性データベース管理番号：[redacted]
投与群：Fluticasone / Umeclidinium / Vilanterol
重篤な有害事象：頭蓋脳損傷

経過：
被験者は7[redacted]歳男性。盲検化試験（試験名：慢性閉塞性肺疾患患者を対象として、ドライパウダー吸入器を用いて毎朝1回投与するFF/UMEC/VIの固定用量3剤配合剤とFF/VI及びUMEC/VIの固定用量2剤配合剤との有効性、安全性及び忍容性を比較する、第III相、52週、無作為化、二重盲検、3群並行群間試験）に登録。

慢性閉塞性肺疾患に対し、治験薬（吸入剤）1吸入を1日1回、[redacted]年1月8日から翌年＊ 1月12日まで投与した。

翌年*1月[redacted]日、治験薬の初回投与から[redacted]日後、直近投与から[redacted]日後に、重度（グレード3）の外傷性脳損傷を発現した。重篤性分類規準は、「死に至るもの」及びGSK判断の「医学的に重要な状態」。外傷性脳損傷の転帰は翌年＊1月[redacted]日に死亡した。患者は翌年* 1月[redacted]日に死亡した。報告された死因は外傷性脳損傷であった。剖検は行われなかった。

治験担当医は、外傷性脳損傷について、治験薬との因果関係を「合理的な可能性なし」と判断。

翌年*1月18日に死亡EOSIによって受領した追加情報：：
翌年*1月[redacted]日に死亡した。死亡証明書に記載された直接の死因は外傷性脳損傷であった。直接の原因となった病態は外傷性脳損傷であった。死因は外傷性脳損傷であった。剖検は行わなかった。死亡が目撃された。死亡に先立つ徴候及び症状は意識消失であった。蘇生は試みられなかった。蘇生処置（DNR）指示がなかった。死亡は自宅で発生した。
被験者は末期状態又は末期前状態であった。死亡は突然であり、通常の活動中に発生した。被験者には、死因の可能性を示唆する新たな臨床徴候又は症状が認められなかった。この死亡は心臓血管手術又は処置に起因するものではなかった。死亡の原因は、心臓血管以外の手術又は処置によるものではなかった。主な死因は外傷性脳損傷の外傷であった。二次的な死因はなかった。病歴による死亡のリスクはなかった。死亡に寄与した可能性のある死亡前4週間以内に、新たな投薬又は長期投薬の用量の変更はなかった。

治験担当医から報告されたその他の情報：
被験者はICFに署名し、前年＊12月25日にCTT116855試験に参加し、同年＊1月8日に無作為に割り付けた。最近の来院時間は翌年＊1月12日である。
被験者は7回の来院を完了した。合併症は認めなかった。翌年*1月12日にIPの使用を中止し、本日、治験担当医は家族から電話による追跡調査のための来院について被験者に連絡

を取った。被験者が階段を上ったとき、エスカレーターが脱落したとき、被験者は 翌年* 1 月 [redacted] 日に意識消失を伴う外傷性脳損傷に導かれ、その後、同日に自宅で死亡した。被験者は病院に行かなかった。死因が外傷性脳損傷であると考える。
重篤な有害事象と治験薬との因果関係は否定された。剖検はいずれも、一時的に死亡診断書を入手しなかった。
翌年* 9 月に試験終了時の盲検解除を行った。

治験依頼者の見解：
治験担当医による因果関係の評価に同意する。脳損傷は本質的に外傷性であり、FF/UMEC/VI と関連があるとは考えにくい。

治験実施計画書番号：116855
治験実施施設番号：[redacted]
被験者番号：[redacted]
無作為化番号：[redacted]
安全性データベース管理番号：[redacted]
投与群：Fluticasone / Vilanterol
重篤な有害事象：慢性閉塞性肺疾患、呼吸不全

経過：
被験者は 8[redacted] 歳男性。盲検化試験（試験名：慢性閉塞性肺疾患患者を対象として、ドライパウダー吸入器を用いて毎朝 1 回投与する FF/UMEC/VI の固定用量 3 剤配合剤と FF/VI 及び UMEC/VI の固定用量 2 剤配合剤との有効性、安全性及び忍容性を比較する、第 III 相、52 週、無作為化、二重盲検、3 群並行群間試験）に登録。

慢性閉塞性肺疾患に対し、治験薬（吸入剤）1 吸入を 1 日 1 回、[redacted] 年 1 月 14 日から 同年＊ 12 月 [redacted] 日まで投与した。

同年* 11 月 30 日、治験薬の初回投与から 321 日後に、重度（グレード 3）の慢性閉塞性気道疾患増悪を発現した。重篤性分類規準は、「死に至るもの」。追加事象は、重度（グレード 3）の呼吸不全（同 年＊11 月 30 日発現、重篤性分類規準：「死に至るもの」及び GSK 判断の「医学的に重要な状態」）。ドパミン、エピネフリン、サルブタモール（ベントリン）、フロセミド及び塩酸モキシフロキサシン（モキシフロキサシン塩酸塩錠）で治療した。治験薬は 同 年＊12 月 [redacted] 日に中止された。慢性閉塞性気道疾患増悪の転帰は 同 年＊12 月 [redacted] 日に死亡した。追加事象の転帰には、呼吸不全（同 年＊12 月 [redacted] 日に死亡）が含まれた。患者は 同 年＊12 月 [redacted] 日に死亡した。報告された死因は呼吸不全及び慢性閉塞性気道疾患増悪であった。剖検は行われなかった。

治験担当医は、慢性閉塞性気道疾患増悪、呼吸不全について、治験薬との因果関係を「合理的な可能性なし」と判断。

関連する検査結果：
入院中、エピネフリン及びドパミンを非侵襲的陽圧治療装置とともに使用

同年*12 月 30 日、翌 年＊1 月 18 日に死亡 EOSI によって受領した追加情報：
被験者は 同 年＊12 月 [redacted] 日に死亡した。死亡証明書に記載された直接の死因は呼吸不全であった。直接の原因となった病態は急性増悪慢性閉塞性肺疾患であった。死因は急性増悪慢性閉塞性肺疾患であった。剖検は行わなかった。死亡が目撃された。死亡に先行する徴候及び症状は、非侵襲的陽圧マシンを用いたエピネフリン及びドパミンによる入院中だった。蘇生を試みた。院内死亡。被験者は末期状態又は末期前状態であった。死亡は突然であり、睡眠中に発生した。被験者には、死因の可能性を示唆する新たな臨床徴候又は症状が認められなかった。この死亡は心臓血管手術又は処置に起因するものではなかった。死亡は非心血管手術又は手技に起因していた。死亡の主因は、慢性閉塞性肺炎の急性増悪の他の非心血管系診断であった。二次的な死因はなかった。病歴による死亡のリスクはなかった。死亡に寄与した可能性のある死亡前 4 週間以内に、新たな投薬又は長期投薬の用量の変更はなかった。

治験依頼者の見解：
治験担当医による因果関係の評価に同意する。慢性閉塞性肺疾患の増悪は対象疾患/集団でよくみられ、治験薬と関連があるとは考えにくい。呼吸不全は慢性閉塞性肺疾患増悪の結果として知られている。

治験実施計画書番号：116855
治験実施施設番号：[redacted]
被験者番号：[redacted]
無作為化番号：[redacted]
安全性データベース管理番号：[redacted]
投与群：Umeclidinium / Vilanterol
重篤な有害事象：心肺停止

経過：
被験者は 8[redacted] 歳男性。盲検化試験（試験名：慢性閉塞性肺疾患患者を対象として、ドライパウダー吸入器を用いて毎朝 1 回投与する FF/UMEC/VI の固定用量 3 剤配合剤と FF/VI 及び UMEC/VI の固定用量 2 剤配合剤との有効性、安全性及び忍容性を比較する、第 III 相、52 週、無作為化、二重盲検、3 群並行群間試験）に登録。

慢性閉塞性肺疾患に対し、治験薬（吸入剤）1 吸入を 1 日 1 回、[redacted] 年 9 月 28 日から 同年＊10 月 [redacted] 日まで投与した。

*新薬承認情報提供時に置き換え

合併症には、高血圧及び冠動脈疾患があった。併用薬はニフェジピン（ニフェジピン徐放錠）及び塩化カリウム（塩化カリウム徐放錠）であった。

同年* 10 月 [redacted] 日に、治験薬の初回投与から [redacted] 日後、及び治験薬の[redacted]後、重度（グレード 3）の心肺停止を発現した。重篤性分類規準は、「死に至るもの」及び GSK 判断の「医学的に重要な状態」。治験薬を 同 年＊10 月 [redacted] 日に中止した。心肺停止の転帰は 同 年＊ 10 月 [redacted] 日に死亡した。患者は 同 年＊10 月 [redacted] 日に死亡した。報告された死因は、心肺停止、呼吸停止、心停止、脳出血であった。剖検は行われなかった。

治験担当医は、心肺停止について、治験薬との因果関係を「合理的な可能性なし」と判断。

関連する検査結果：
他の適切な診断結果はない。

治験担当医から報告されたその他の情報：
同年* 8 月 28 日に、被験者は CTT116855 の研究に参加し、治験薬を服用し、同意書に署名した。経過観察日において被験者は良好な状態であった。同年* 8 月 8 日、被験者の家族は、同年* 8 月 4 日に被験者が死亡したことを治験担当医に告げた。同 年＊8 月 4 日に、被験者の家族は、被験者が不快、錯乱、構音障害であったことを認め、被験者を病院に連れて来た。患者は 同 年＊10 月 [redacted] 日にタイムリーな治療を受けなかったため、その後入院中に死亡した。剖検診断は行われなかったため、被験者の死亡原因は不明である。急性脳出血を引き起こし、被験者の死亡につながるような、被験者が極めて恐怖を抱いていた可能性は疑わしい。被験者の死亡は治験薬とは無関係であった。被験者は試験を中止した。同年* 11 月 23 日に、家族が死亡診断書を提出。死亡診断書は呼吸停止と心停止である。

同年* 11 月 19 日及び 同年* 11 月 23 日に死亡 EOSI によって受領した追加情報：：
患者は 同 年＊10 月 [redacted] 日に死亡した。死亡診断書に記載された直接の死因は、呼吸停止と心停止の診断のみによる死亡診断書であった。直接の原因となった状態は死亡証明書に直接の原因となった状態を一覧にしていなかった。死因の根底にある原因は、被験者の剖検診断を下すものではなかった。したがって、基礎にある原因を列挙することはできません。剖検は行わなかった。死亡が目撃された。死亡に先立つ徴候及び症状は、被験者の家族が、被験者が不快、錯乱、構音障害であると述べ、被験者を病院に搬送した。しかし、全てのレスキュー処置は効果がないことが証明された。蘇生を試みた。院内死亡。被験者は末期状態又は前末期状態ではなかった。死亡は突然であり、通常の活動中に発生した。被験者には、死因の可能性を示唆する新たな臨床徴候又は症状が認められなかった。この死亡は心臓血管手術又は処置に起因するものではなかった。

治験依頼者の見解：

治験担当医による因果関係の評価に同意する。心肺停止は FF/UMEC/VI と関連があるとは考えにくい。本患者には脂質異常症、動脈性高血圧の既往があった。本患者は高血圧及び冠動脈疾患の既往歴があり、本事象のリスクを増加させ、事象は治験薬投与開始からわずか[redacted]日後に発現した。

治験実施計画書番号：116855
治験実施施設番号：[redacted]
被験者番号：[redacted]
無作為化番号：[redacted]
安全性データベース管理番号：[redacted]
投与群：Fluticasone / Umeclidinium / Vilanterol
重篤な有害事象：播種性血管内凝固、誤嚥性肺炎、肺炎、インフルエンザ、慢性閉塞性肺疾患

経過：
被験者は8[redacted]歳男性。盲検化試験（試験名：慢性閉塞性肺疾患患者を対象として、ドライパウダー吸入器を用いて毎朝1回投与するFF/UMEC/VIの固定用量3剤配合剤とFF/VI及びUMEC/VIの固定用量2剤配合剤との有効性、安全性及び忍容性を比較する、第III相、52週、無作為化、二重盲検、3群並行群間試験）に登録。

慢性閉塞性肺疾患に対し、治験薬（吸入剤）1吸入を1日1回、[redacted]年5月15日から翌年＊ 4月4日まで投与した。

合併症は慢性閉塞性肺疾患。

翌年* 4月 4日、治験薬の初回投与から325日後、被験者は中等度（グレード2）の肺炎を発現した。重篤性分類規準は、「治療のための入院又は入院期間の延長が必要であるもの」及びGSK判断の「医学的に重要な状態」。追加事象は、重度（グレード3）のインフルエンザbウイルス感染（翌年* 4月4日発現、重篤性分類規準：「治療のための入院又は入院期間の延長が必要であるもの」）、重度（グレード3）の慢性閉塞性気道疾患増悪（翌年* 4月4日発現、重篤性分類規準：「治療のための入院又は入院期間の延長が必要であるもの」）、重度（グレード3）の誤嚥性肺炎（翌年＊4月 28日発現、重篤性分類規準：「治療のための入院又は入院期間の延長が必要であるもの」及びGSK判断の「医学的に重要な状態」）、重度（グレード3）の播種性血管内凝固（翌年＊4月30日発現、重篤性分類規準：「死に至るもの」、「治療のための入院又は入院期間の延長が必要であるもの」及びGSK判断の「医学的に重要な状態」）。モンテルカストナトリウム（キプレス）、レボフロキサシン、テオフィリン（ユニフィルラ）、レボフロキサシン（クラビット）、メロペネム（メロペン）、ガレノキサシンメシル酸塩（ゲニナックス）、オセルタミビルリン酸塩（タミフル）、塩化ナトリウム（イソトン塩化ナトリウム溶液）、フロセミド、ブロムヘキ

シン塩酸塩（ビソルボン吸入液 0.2%）、塩酸プロカテロール（メプチン吸入液）、フロセミド（フロセミド錠）、カルボシステイン、グリコダニシロニゾリン、リン酸コジウム（スルホリバシン）、プレドニゾリン（フェート）、プレドニゾロン（フェート）、プレドニゾロン、メドニゾロニゾロニゾロン、プレドニゾロン（フェート）、プレドニゾロン（プレドニゾロン）で治療した。治験薬は、翌 年＊4 月 4 日に中止された。肺炎の転帰は未回復。追加事象の転帰は、播種性血管内凝固症候群（翌年＊5 月 ■ 日に致死的）、誤嚥性肺炎（未回復）、インフルエンザ b ウイルス感染（未回復）、慢性閉塞性気道疾患増悪（未回復）であった。患者は 翌 年＊5 月 ■ 日に死亡した。報告された死因は播種性血管内凝固であった。

治験担当医は、肺炎、インフルエンザ b ウイルス感染、慢性閉塞性気道疾患が増悪し、誤嚥性肺炎、播種性血管内凝固症候群について、治験薬との因果関係を「合理的な可能性なし」と判断。

関連する検査結果：
翌年＊4 月 4 日 SO2 94.8%。翌 年＊4 月 12 日 SO2 96.8%。
翌年＊4 月 12 日 SO2 94.3%。翌年＊4 月 30 日 SO2 89.5%。
翌年＊4 月 4 日 B 型インフルエンザウイルス陽性。

診断検査結果（特に明記のない限り、正常値は未記載）：
翌年＊4 月 4 日、C 反応性蛋白は 5.39mg/dL（正常低値：0.00、正常高値：0.30）、PCO2 は 46.8mmHg、PO2 は 69.0mmHg、白血球数は 9880μl（正常低値：40.00、正常高値：90.00）であった。翌年＊4 月 7 日、C 反応性蛋白は 1.64mg/dL（正常低値：0.00、正常高値：0.30）、白血球数は 9530μl（正常低値：40.00、正常高値：90.00）であった。翌年＊4 月 11 日、C 反応性蛋白は 0.76mg/dL（正常低値：0.00、正常高値：0.30）、白血球数は 10390μl（正常低値：40.00、正常高値：90.00）であった。翌 年＊4 月 12 日に PCO2 の結果は 68.1mmHg、PO2 の結果は 87.2mmHg であった。
翌年＊4 月 13 日に PCO2 の結果は 52.8mmHg、PO2 の結果は 68.2mmHg であった。翌年＊4 月 15 日、Creactive 蛋白は 7.22mg/dL（正常低値：0.00、正常高値：0.30）、白血球数は 14050μl（正常低値：40.00、正常高値：90.00）であった。
翌年＊4 月 20 日、C 反応性蛋白は 1.72mg/dL（正常低値：0.00、正常高値：0.30）、白血球数は 11600μl（正常低値：40.00、正常高値：90.00）であった。翌 年＊4 月 25 日、C 反応性蛋白は 9.55mg/dL（正常低値：0.00、正常高値：0.30）、白血球数は 24020μl（正常低値：40.00、正常高値：90.00）であった。翌 年＊4 月 28 日、C 反応性蛋白は 16.91mg/dL（正常低値：0.00、正常高値：0.30）、白血球数は 16330μl（正常低値：40.00、正常高値：90.00）であった。翌 年＊4 月 30 日、PCO2 は 42.8mmHg、PO2 は 54.4mmHg、白血球数は 22700μl（正常低値：40.00、正常高値：90.00）であった。翌 年＊5 月 1 日の C 反応性蛋白測定値は 22.17mg/dL（正常低値：0.00、正常高値：0.30）、白血球数測定値は 23040μl（正常低値：

40.00、正常高値：90.00）であった。翌 年＊5 月 6 日白血球数 27040µl（正常低値：40.00、正常高値：90.00）

翌年* 10 月 18 日、翌 々 年＊1 月 20 日に肺炎 EOSI によって追加情報を入手：
肺炎の症状は、喀痰膿性の増加であった。咳嗽レベルは通常であった。呼吸困難増悪なし。胸部聴診では、断続性ラ音/ラ音及び/又は気管支又は気管支肺胞呼吸音の証拠が示された。温度は 37℃であった。右胸水あり。低酸素血症あり。事象発現時には白血球数が高値であった。BUN は 19mg/dl（7mmol/L）を上回った。肺炎が発現した時点で、被験者は医療現場（入院）であった。培養・スワブは採取しなかった。

翌年* 11 月 11 日に死亡 EOSI によって受領した追加情報：
患者は 翌 年＊5 月 [redacted] 日に死亡した。死亡診断書に記載された直接の死因は、4 月 4 日より肺炎で他院に入院していた。5 月 9 日に電話で他院への情報を見直したところ、今日では死亡が確認されている。直接の原因となった病態は現在のところ不明であった。死因は現在のところ不明である。剖検は行わなかった。死亡が目撃された。死亡に先立つ徴候及び症状は不明であった。蘇生を試みた。他院内死亡。被験者は末期状態又は前末期状態ではなかった。死亡は突然ではなかった。被験者には、潜在的な死因を示す新たな臨床徴候又は症状が認められた。症状は肺炎であった。この死亡は心臓血管手術又は処置に起因するものではなかった。死亡の原因は、非心血管手術又は手技によるものではなかった。死亡の主な原因は、そのほかの心血管系以外の診断名が不明であった。二次的な死因はなかった。病歴による死亡のリスクはなかった。死亡に寄与した可能性のある死亡前 4 週間以内に、新たな投薬又は長期投薬の用量の変更はなかった。

翌々年* 4 月 12 日に AQR から追加情報を入手：
剖検が実施されたか否かを確認するための情報は入手できなかった。

治験担当医から報告されたその他の情報：
翌年* 4 月 4 日 インフルエンザ B 型、肺炎、慢性閉塞性肺疾患増悪のため入院。タミフル、スルバシリン、ステロイド投与。
投与終了時：翌年* 4 月 8 日 Tamiflu、翌 年＊4 月 11 日 スルバシリン投与終了時
投与終了時：翌年* 4 月 18 日ステロイド。時間が安定した。翌 年＊4 月 28 日に誤嚥性肺炎を発現した。メロペン投与開始。翌 年＊4 月 30 日 DIC 合併、全身状態悪化。
翌年* 5 月 [redacted] 日 治療への反応なし。死亡が確認。

翌々年* 9 月に試験終了時の盲検解除を行った。

治験依頼者の見解：
治験担当医による因果関係の評価に同意する。慢性閉塞性肺疾患の増悪は、対象疾患/集団において一般的/予測される。ICS は肺炎のリスクを増加させる可能性があるが、この症例では因果関係を示す論拠が不十分である。他の事象は肺炎の結果である可能性が高い。

*新薬承認情報提供時に置き換え

治験実施計画書番号：116855
治験実施施設番号：[redacted]
被験者番号：[redacted]
無作為化番号：[redacted]
安全性データベース管理番号：[redacted]
投与群：Fluticasone / Vilanterol
重篤な有害事象：慢性閉塞性肺疾患

経過：
被験者は6[redacted]歳男性。盲検化試験（試験名：慢性閉塞性肺疾患患者を対象として、ドライパウダー吸入器を用いて毎朝1回投与するFF/UMEC/VIの固定用量3剤配合剤とFF/VI及びUMEC/VIの固定用量2剤配合剤との有効性、安全性及び忍容性を比較する、第III相、52週、無作為化、二重盲検、3群並行群間試験）に登録。

慢性閉塞性肺疾患に対し、治験薬（吸入剤）1吸入を 1日1回、[redacted]年12月17日から翌年* 5月28日まで投与した。

翌年* 5月14日、治験薬の初回投与から149日後、重度（グレード3）の慢性閉塞性気道疾患増悪が発現した。重篤性分類規準は、「死に至るもの」及び「治療のための入院又は入院期間の延長が必要であるもの」。被験者はプレドニゾロン（プレドニン）、ドリペネム（フィニバックス）及びピペラシリン+タゾバクタム（タゾピップ）で治療された。治験薬は、翌年* 5月28日に中止された。慢性閉塞性気道疾患増悪の転帰は翌年*6月[redacted]日に死亡した。患者は翌年＊6月[redacted]日に死亡した。報告された死因は慢性閉塞性気道疾患増悪であった。剖検は行われなかった。

治験担当医は、慢性閉塞性気道疾患増悪について、治験薬との因果関係を「合理的な可能性なし」と判断。

関連する検査結果：
肺の炎症なし

診断検査結果（特に明記のない限り、正常値は未記載）：
翌年* 5月14日、C反応性蛋白は4.09mg/dL（正常高値：0.3）、白血球数は5300未知（正常低値：4000、正常高値：9000）であった。

翌年* 6月9日に死亡EOSIによって受領した追加情報：
被験者は翌年＊6月[redacted]日に死亡した。死亡証明書に記載された直接の死因は慢性閉塞性肺疾患であった。直接の原因となった病態は慢性閉塞性肺疾患であった。死亡の根底にある原

因は慢性閉塞性肺疾患であった。剖検は行わなかった。死亡が目撃された。死亡に先立つ徴候及び症状は呼吸停止であった。蘇生は試みられなかった。患者は蘇生処置（DNR）指示を受けなかった。院内死亡。被験者は末期状態又は末期前状態であった。死亡は突然ではなかった。被験者には、潜在的な死因を示す新たな臨床徴候又は症状が認められた。症状は顎呼吸であった。この死亡は心臓血管手術又は処置に起因するものではなかった。死亡の原因は、心臓血管以外の手術又は処置によるものではなかった。死亡の主因は慢性閉塞性肺疾患の他の非心血管系診断であった。二次的な死因はなかった。病歴による死亡のリスクがあった。死亡に寄与した可能性のある死亡前 4 週間以内に、新たな投薬又は長期投薬の用量の変更はなかった。
翌々年* 9 月に試験終了時の盲検解除を行った。

治験依頼者の見解：
治験担当医による因果関係の評価に同意する。慢性閉塞性肺疾患の増悪は、対象疾患/集団において一般的/予測される。

治験実施計画書番号：116855
治験実施施設番号：[redacted]
被験者番号：[redacted]
無作為化番号：[redacted]
安全性データベース管理番号：[redacted]
投与群：Fluticasone / Umeclidinium / Vilanterol
重篤な有害事象：心肺不全

経過：
被験者は 7[redacted] 歳男性。盲検化試験（試験名：慢性閉塞性肺疾患患者を対象として、ドライパウダー吸入器を用いて毎朝 1 回投与する FF/UMEC/VI の固定用量 3 剤配合剤と FF/VI 及び UMEC/VI の固定用量 2 剤配合剤との有効性、安全性及び忍容性を比較する、第 III 相、52 週、無作為化、二重盲検、3 群並行群間試験）に登録。

慢性閉塞性肺疾患に対し、治験薬（吸入剤）1 吸入を 1 日 1 回、[redacted] 年 7 月 30 日から 翌年* 3 月 [redacted] 日まで投与した。

併用薬はメタミゾールナトリウム（メタミゾール）であった。

翌年* 3 月 [redacted] 日に、治験薬の初回投与から [redacted] 日後、重度（グレード 3）の心肺不全を発現した。重篤性分類規準は、「死に至るもの」及び GSK 判断の「医学的に重要な状態」。治験薬は、翌年* 3 月 [redacted] 日に中止された。心肺不全の転帰は 翌年* 3 月 [redacted] 日に死亡した。患者は翌 年＊3 月 [redacted] 日に死亡した。報告された死因は心肺不全であった。剖検を行った。

治験担当医は、心肺不全について、治験薬との因果関係を「合理的な可能性なし」と判断。

翌年*8月1日に死亡 EOSI によって受領した追加情報：
被験者は 翌 年＊3 月 [redacted] 日に死亡した。死亡証明書に記載された直接の死因は心不全であった。直接の原因となった病態は不明であった。死亡の根底にある原因は不明であった。剖検は行わなかった。死亡が目撃された。死亡に先立つ徴候及び症状は意識喪失であった。蘇生を試みた。院内死亡。被験者は末期状態又は前末期状態ではなかった。死亡は突然であり、通常の活動中に発生した。被験者には、死因の可能性を示唆する新たな臨床徴候又は症状が認められなかった。この死亡は心臓血管手術又は処置に起因するものではなかった。死亡は、非心血管手術又は処置に起因していた。主な死因は心不全であった。二次的な死因はなかった。病歴による死亡のリスクはなかった。死亡に寄与した可能性のある死亡前 4 週間以内に、新たな投薬又は長期投薬の用量の変更はなかった。

治験担当医から報告されたその他の情報：
患者は心肺停止を起こしており、死亡に関する情報はない。既往歴は閉じており、情報へのアクセスはない。剖検は実施されたが、結果へのアクセスはできなかった。
翌々年*9月に試験終了時の盲検解除を行った。

治験依頼者の見解：
治験担当医による因果関係の評価に同意する。FF/UMEC/VI 投与開始から [redacted] 日後に、心不全の悪化による致死的な心肺不全が発現した。FF/UMEC/VI との因果関係を示す論拠が不十分である。

治験実施計画書番号：116855
治験実施施設番号：[redacted]
被験者番号：[redacted]
無作為化番号：[redacted]
安全性データベース管理番号：[redacted]
投与群：Fluticasone / Vilanterol
重篤な有害事象：心停止

経過：
被験者は 8[redacted] 歳男性。盲検化試験（試験名：慢性閉塞性肺疾患患者を対象として、ドライパウダー吸入器を用いて毎朝 1 回投与する FF/UMEC/VI の固定用量 3 剤配合剤と FF/VI 及び UMEC/VI の固定用量 2 剤配合剤との有効性、安全性及び忍容性を比較する、第 III 相、52 週、無作為化、二重盲検、3 群並行群間試験）に登録。

慢性閉塞性肺疾患に対して、[redacted] 年 7 月 21 日から 翌 年＊1 月 [redacted] 日まで、治験薬（吸入剤）1 吸入を 1 日 1 回投与した。

*新薬承認情報提供時に置き換え

翌年*1 月 [redacted] 日に、治験薬の初回投与から [redacted] 日後、重度（グレード 3）の心停止を発現した。重篤性分類規準は、「死に至るもの」及び GSK 判断の「医学的に重要な状態」。治験薬は、翌 年＊1 月 [redacted] 日に中止された。心停止の転帰は致死的であった。患者は 翌 年＊1 月 [redacted] 日に死亡した。報告された死因は心停止であった。剖検は行われなかった。

治験担当医は、心停止について、治験薬との因果関係を「合理的な可能性なし」と判断。

関連する検査結果：
これ以上の情報は得られない。

翌年*1 月 25 日、翌 年＊12 月 19 日に死亡 EOSI によって受領した追加情報：
患者は 翌年*1 月 [redacted] 日に死亡した。死亡証明書に記載された直接の死因は心停止であった。剖検は行わなかった。死亡は目撃されなかった。この被験者は最後に 同年* 11 月 12 日で生存していることが判明した。蘇生を試みた。死亡は自宅で発生した。被験者は末期状態又は末期前状態であった。死亡は突然であり、通常の活動中に発生した。被験者には、死因の可能性を示唆する新たな臨床徴候又は症状が認められなかった。この死亡は心臓血管手術又は処置に起因するものではなかった。死亡の原因は、非心血管手術又は手技によるものではなかった。主な死因は心停止の他の心血管系診断であった。二次的な死因はなかった。病歴による死亡のリスクがあった。死亡に寄与した可能性のある死亡前 4 週間以内に、新たな投薬又は長期投薬の用量の変更はなかった。

翌年* 2 月 3 日に不整脈 EOSI によって受領した追加情報：
心停止。心電図（ECG）は実施しなかった。不整脈の臨床診断は心停止であった。

翌年* 2 月 03 日、翌 年＊4 月 13 日に心筋梗塞／不安定狭心症 CV EOSI によって受領した追加情報：
内科的又は外科的処置後には発現しなかった。救急室/胸痛センターに来院しなかった。事象発現時には、抗狭心症、抗血栓薬、抗不整脈薬又は他の関連薬剤を投与していなかった。症状は心筋梗塞と一致していた。心電図（ECG）は実施しなかった。比較のための心電図の既往はなかった。
画像検査が実施されなかった。冠動脈造影は行わなかった。血管形成術は行わなかった。冠動脈バイパス移植は行わなかった。最終診断は心筋梗塞‐ST 上昇であった。

治験担当医から報告されたその他の情報：
それまで無症候性であった 翌年* 8 月 1 日、妻は無意識の習慣を発見し、SEM に警告した。高度な CPR は成功せずに行われる。17:55 の患者の転帰-心肺停止

治験依頼者の見解：

治験担当医による因果関係の評価に同意する。心停止が FF/VI と関連があるとは考えにくいが、因果関係を示す論拠が不十分である。

治験実施計画書番号：116855
治験実施施設番号：[redacted]
被験者番号：[redacted]
無作為化番号：[redacted]
安全性データベース管理番号：[redacted]
投与群：Fluticasone / Umeclidinium / Vilanterol
重篤な有害事象：心肺停止

経過：
被験者は 7[redacted] 歳男性。盲検化試験（試験名：慢性閉塞性肺疾患患者を対象として、ドライパウダー吸入器を用いて毎朝 1 回投与する FF/UMEC/VI の固定用量 3 剤配合剤と FF/VI 及び UMEC/VI の固定用量 2 剤配合剤との有効性、安全性及び忍容性を比較する、第 III 相、52 週、無作為化、二重盲検、3 群並行群間試験）に登録。

慢性閉塞性肺疾患に対し、治験薬（吸入剤）1 吸入を 1 日 1 回、[redacted] 年 6 月 20 日から 翌年* 1 月 8 日まで投与した。

翌年* 1 月 [redacted] 日に、治験薬の初回投与から [redacted] 日後、直近投与から [redacted] 日後に、重度（グレード 3）の心肺停止を発現した。重篤性分類規準は、「死に至るもの」及び GSK 判断の「医学的に重要な状態」。治験薬を 翌 年＊1 月 8 日に中止した。心肺停止の転帰は 翌年* 1 月 [redacted] 日に死亡した。翌年* 1 月 [redacted] 日に死亡した。報告された死因は心肺停止であった。

治験担当医は、心肺停止について、治験薬との因果関係を「合理的な可能性なし」と判断。

翌年* 1 月 24 日、翌 年＊1 月 31 日、翌 年＊3 月 17 日に死亡 EOSI によって受領した追加情報：
被験者は 翌 年＊1 月 [redacted] 日に死亡した。死亡診断書に記載された直接の死因は心停止であった。直接の原因となった状態は心停止であった。死因は心停止であった。剖検は行わなかった。死亡が目撃された。死亡に先立つ兆候と症状は、突然床に落ちた時にプライマリケア医の診察を待っていた患者であった。蘇生を試みた。院内死亡。被験者は末期状態又は前末期状態ではなかった。死亡は突然であり、通常の活動中に発生した。被験者には、死因の可能性を示唆する新たな臨床徴候又は症状が認められなかった。この死亡は心臓血管手術又は処置に起因するものではなかった。死亡の原因は、心臓血管以外の手術又は処置によるものではなかった。主な死因は心不全であった。二次的な死因はなかった。病歴による死亡のリスクはなかった。死亡に寄与した可能性のある死亡前 4 週間以内に、新たな投薬又は長期投薬の用量の変更はなかった。

*新薬承認情報提供時に置き換え

翌年* 3 月 17 日に不整脈 EOSI によって受領した追加情報：
心停止。心電図（ECG）は実施しなかった。
不整脈の臨床診断は診断がなく、心停止であった。不整脈の可能性があると仮定する。

治験担当医から報告されたその他の情報：
患者が突然死し（医師によれば、医学的原因は立証されていない）、ルーチンの来院を待つ家庭医の診察中に CPR 手技に反応しなかった。
その他の情報は入手できない。
翌年* 9 月に試験終了時の盲検解除を行った。

治験依頼者の見解：
治験担当医による因果関係の評価に同意する。治験薬投与開始 [redacted] 日後に心肺停止が起こり、心不全の既往があるため、本症例は FF/UMEC/VI と関連があるとは考えにくい。

治験実施計画書番号：116855
治験実施施設番号：[redacted]
被験者番号：[redacted]
無作為化番号：[redacted]
安全性データベース管理番号：[redacted]
投与群：Fluticasone / Umeclidinium / Vilanterol
重篤な有害事象：突然死

経過：
被験者は 6[redacted] 歳男性。盲検化試験（試験名：慢性閉塞性肺疾患患者を対象として、ドライパウダー吸入器を用いて毎朝 1 回投与する FF/UMEC/VI の固定用量 3 剤配合剤と FF/VI 及び UMEC/VI の固定用量 2 剤配合剤との有効性、安全性及び忍容性を比較する、第 III 相、52 週、無作為化、二重盲検、3 群並行群間試験）に登録。

[redacted]/11/30- 翌年*/02/[redacted]
慢性閉塞性肺疾患に対し治験薬 1 吸入 1 日 1 回の投与を行った。

翌年*/02/[redacted]
治験薬の初回投与から [redacted] 日後、重度の突然死が発現。重篤性分類基準は、「死に至るもの」及び GSK 判断の「医学的に重要な状態」。
sodium bicarbonate、lobeline、atropine、epinephrine 及び nikethamide にて治療。治験薬は中止。

突然死の転帰は死亡。報告された死因は突然死。剖検は実施されなかった。

*新薬承認情報提供時に置き換え

翌年*/03/24 付追加情報：
注目すべき死亡事象報告書より追加情報を入手：
翌年*/01/07
被験者の生存を最後に確認。
翌年*/02/[redacted]
被験者が死亡。死亡診断書に記載された直接的死因は突然死。直接的原因となる状態は突然死。死亡の根本的原因は不明。剖検の実施なし。死亡時に立会人なし。
蘇生法を試行。病院にて死亡。末期及び末期前状態ではなかった。日常生活下で突然死亡。潜在的な死因となる可能性のある新たな臨床的徴候及び症状の発現はなかった。本死亡は心血管手術/処置に起因せず。本死亡は非心血管手術/処置に起因せず。
本死亡の主因は原因不明の突然死（その他の非心血管診断）。本死亡の副因はなし。病歴による死亡リスクなし。死亡の 4 週間前以内に死亡の一因となる可能性のある新たな薬剤の投与及び長期投与薬の変更はなし。

治験担当医から報告されたその他の情報：
同年*/11/10
被験者はインフォームド・コンセントに署名。その後、被験者は CTT116855 試験に無作為化された。
同年*/11/30 09：50
試験薬の初回吸入。
翌年*/02/12
治験担当医は、試験日誌が抜けている報告を受けた。その後、被験者の家族に連絡を試みるも、失敗した。
翌年*/02/15
治験担当医は、病院外来部の電子システムを参照し、翌年*/02/[redacted] に突然死の診断となった緊急治療患者を発見。治験担当医は、依然として家族との連絡はとれず、診断や治療の詳細も分かっていない。従って、治験担当医は、薬剤と被験者の突然死との関連性を判断できない。2 L/分で 12 時間の酸素吸入を毎日実施。併用薬は Inform に記録された。治験担当医は、現時点でも依然として死因を確認できておらず、家族とも連絡が取れていない。

治験担当医は死因を知りえなかったため、本重篤有害事象（SAE）と治験薬（IP）との間の因果関係は「評価不能」である。

治験依頼者の見解：
治験担当医は、突然死と治験薬との関連性は判断できないと述べた。治験薬との因果関係を説明するための情報が不十分であるため、本症例は FF/UMEC/VI と関連はないと考える。

治験実施計画書番号：116855
治験実施施設番号：[redacted]

*新薬承認情報提供時に置き換え

被験者番号：[redacted]
無作為化番号：[redacted]
安全性データベース管理番号：[redacted]
投与群：Fluticasone / Umeclidinium / Vilanterol
重篤な有害事象：肺塞栓症、慢性閉塞性肺疾患、末梢性浮腫、インフルエンザ

経過：
被験者は 8[redacted] 歳男性。盲検化試験（試験名：慢性閉塞性肺疾患患者を対象として、ドライパウダー吸入器を用いて毎朝 1 回投与する FF/UMEC/VI の固定用量 3 剤配合剤と FF/VI 及び UMEC/VI の固定用量 2 剤配合剤との有効性、安全性及び忍容性を比較する、第 III 相、52 週、無作為化、二重盲検、3 群並行群間試験）に登録。

慢性閉塞性肺疾患に対し、治験薬（吸入剤）1 吸入を 1 日 1 回、[redacted] 年 6 月18 日から 翌年* 5 月 [redacted] 日まで投与した。

合併症は慢性閉塞性肺疾患。

翌年* 4 月 20 日、治験薬の初回投与から 307 日後、重度（グレード 3）の慢性閉塞性気道疾患増悪が発現した。重篤性分類規準は、「治療のための入院又は入院期間の延長が必要であるもの」。追加事象は、重度（グレード 3）のインフルエンザ b ウイルス感染（翌年* 4 月 20 日発現、重篤性分類規準：「治療のための入院又は入院期間の延長が必要であるもの」）、重度（グレード 3）の下肢浮腫（翌 年 * 4 月 26 日発現、重篤性分類規準：「治療のための入院又は入院期間の延長が必要であるもの」）、重度（グレード 3）の肺塞栓症（翌 年 * 5 月 [redacted] 日発現、重篤性分類規準：「死に至るもの」、「治療のための入院又は入院期間の延長が必要であるもの」及び GSK 判断の「医学的に重要な状態」）。酸素、トルバプタン（サムスカ）、フロセミド（ラシックス）、ネオフィリン（ネオフィリン）、ツロブテロール、アンピシリンナトリウム、スルバクタムナトリウム（ユナシン - S）、グルコース、塩化カリウム、塩化ナトリウム、乳酸ナトリウム（ソルデム 3）、グルコース、塩化ナトリウム、乳酸ナトリウム（ソリタ T4 号）、塩化カルシウム、マルトース、塩化カリウム、塩化ナトリウム、乳酸ナトリウム（ポタコール R）、パラセタモール（カロナール）及びリン酸オセルタミビル（タミフル）で治療した。治験薬は、翌年*5 月 [redacted] 日に中止された。慢性閉塞性気道疾患増悪の転帰は未回復。追加的事象の転帰は、肺塞栓症（翌年* 5 月 [redacted] 日に死亡）、下肢浮腫（未回復）、インフルエンザ b 型ウイルス感染（未回復）であった。患者は 翌年* 5 月 [redacted] 日に死亡した。報告された死因は肺塞栓症であった。剖検は行われなかった。
治験担当医は、慢性閉塞性気道疾患増悪し、インフルエンザ b 型ウイルス感染、下肢浮腫及び肺塞栓症について、治験薬との因果関係を「合理的な可能性なし」と判断。

関連する検査結果：

翌年* 4 月 26 日体重 71Kg

翌年* 6 月 7 日、翌 年 * 6 月 16 日及び 翌 年 * 7 月 8 日に死亡 EOSI によって受領した追加情報：
翌年* 5 月 [redacted] 日に死亡した。死亡診断書に記載された直接の死因は肺塞栓症であった。直接の原因となった状態。

翌年* 8 月 10 日及び 翌年* 11 月 25 日に深部静脈血栓症/肺塞栓症 CV EOSI によって受領した追加情報：
診断検査：インピーダンスプレチスモグラフィーは実施されなかった。下肢圧迫超音波検査は行わなかった。静脈造影は行わなかった。磁気共鳴画像（MRI）スキャンは実施されなかった。コンピュータ断層撮影（CT）は行わなかった。血管造影は行わなかった。換気血流スキャンは行わなかった。D ダイマー試験は実施しなかった。

治験担当医から報告されたその他の情報：
被験者は 翌 年 * 4 月 19 日から発熱と呼吸困難を発現した。
被験者は 翌 年 * 4 月 20 日に他院を受診し、入院した。
被験者の疾患はインフルエンザ B 型及び慢性閉塞性肺疾患増悪と医師が判断した。翌 年 * 4 月 22 日に被験者の発熱が改善したが、呼吸困難及び低酸素症は持続した。
医師は呼吸困難が続いたため、翌 年 * 4 月 26 日に被験者の体重を測定した。
被験者には、翌年* 4 月 26 日に下肢浮腫と少しの両側性胸水があり。
SpO2 が減少し、被験者は 翌 年 * 5 月 [redacted] 日 12 時に腹痛を有する。低酸素症は改善されず、被験者は 翌 年 * 5 月 [redacted] 日の 21 時 35 分に心停止となった。蘇生は達成されたが、被験者は翌年* 5 月 [redacted] 日の 23 時 25 分に死亡した。
このイベントに関する追加情報はない。

治験依頼者の見解：
治験担当医による因果関係の評価に同意する。虚血性心疾患及び不整脈の既往歴を有する患者において、FF/UMEC/VI 投与 307 日後に致死的な肺塞栓症、インフルエンザ b ウイルス感染、下肢浮腫及び慢性閉塞性肺疾患増悪が発現した。

治験実施計画書番号：116855
治験実施施設番号：[redacted]
被験者番号：[redacted]
無作為化番号：[redacted]
安全性データベース管理番号：[redacted]
投与群：Umeclidinium / Vilanterol
重篤な有害事象：呼吸不全

*新薬承認情報提供時に置き換え

経過：
被験者は 7[redacted] 歳男性。盲検化試験（試験名：慢性閉塞性肺疾患患者を対象として、ドライパウダー吸入器を用いて毎朝 1 回投与する FF/UMEC/VI の固定用量 3 剤配合剤と FF/VI 及び UMEC/VI の固定用量 2 剤配合剤との有効性、安全性及び忍容性を比較する、第 III 相、52 週、無作為化、二重盲検、3 群並行群間試験）に登録。

慢性閉塞性肺疾患に対し、治験薬（吸入剤）1 吸入を 1 日 1 回、[redacted] 年 1 月 25 日から 同年* 8 月 [redacted] 日まで投与した。

同年* 8 月 [redacted] 日、治験薬の初回投与から [redacted] 日後、及び治験薬の直近投与の 0 分後に、重度（グレード 3）の呼吸不全を発現した。重篤性分類規準は、「死に至るもの」及びGSK 判断の「医学的に重要な状態」。治験薬は、同年* 8 月 [redacted] 日に中止された。呼吸不全の転帰は 同年* 8 月 [redacted] 日に死亡した。患者は 同年* 8 月 [redacted] 日に死亡した。報告された死因は呼吸不全と呼吸不全であった。剖検は行われなかった。

治験担当医は、呼吸不全について、治験薬との因果関係を「合理的な可能性なし」と判断。

同年* 8 月 29 日、同年*9 月 01 日に死亡 EOSI によって受領した追加情報：
被験者は 同年* 8 月 [redacted] 日に死亡した。死亡証明書に記載された直接の死因は呼吸不全であった。直接の原因となった病態は慢性閉塞性肺疾患であった。死因は肺炎であった。剖検は行わなかった。死亡は目撃されなかった。被験者は最後に 同年* 8 月 8 日に生存していることが判明した。蘇生を試みた。院内死亡。被験者は末期状態又は前末期状態ではなかった。死亡は突然ではなかった。被験者には、死因の可能性を示唆する新たな臨床徴候又は症状が認められなかった。この死亡は心臓血管手術又は処置に起因するものではなかった。死亡の原因は、心臓血管以外の手術又は処置によるものではなかった。主な死因は呼吸不全の他の非心血管性診断であった。結果は他の非心血管系診断の証拠を示した。病歴による死亡のリスクはなかった。死亡に寄与した可能性のある死亡前 4 週間以内に、新たな投薬又は長期投薬の用量の変更はなかった。

治験担当医から報告されたその他の情報：
被験者の妻は夜間に看護師（午後 11 時）を呼び、その時に妻は彼女に死亡についてさらに詳しい情報を与えなかったが、彼女は 2 時間前に彼女を追い払ってもらったと言った。
数日後、息子は、この治験担当医が死因を確認した後に、電話による死亡証明書を現場に送付した。残念ながら、患者は他の病院で死亡し、2 時間生存し、家族は何らかの情報を手伝ってきたが、前回、私達はもっと詳しい情報が得られた後で、もう一度質問しないことに同意したため、彼らは苦痛を感じていたようである。死亡証明書では、呼吸不全が死因であることを示している。
翌年* 9 月に試験終了時の盲検解除を行った。

治験依頼者の見解：

治験担当医による因果関係の評価に同意する。肺炎による致命的な呼吸不全は、UMEC/VI 投与開始から [redacted] 日後に発生した。この症例で得られた情報からは因果関係を示す論拠は不十分である。

治験実施計画書番号：116855
治験実施施設番号：[redacted]
被験者番号：[redacted]
無作為化番号：[redacted]
安全性データベース管理番号：[redacted]
投与群：Fluticasone / Vilanterol
重篤な有害事象：肺の悪性新生物

経過：
被験者は 8[redacted] 歳男性。盲検化試験（試験名：慢性閉塞性肺疾患患者を対象として、ドライパウダー吸入器を用いて毎朝 1 回投与する FF/UMEC/VI の固定用量 3 剤配合剤と FF/VI 及び UMEC/VI の固定用量 2 剤配合剤との有効性、安全性及び忍容性を比較する、第 III 相、52 週、無作為化、二重盲検、3 群並行群間試験）に登録。

慢性閉塞性肺疾患に対し、治験薬（吸入剤）1 吸入を 1 日 1 回、[redacted] 年 11 月 5 日から 翌年* 10 月 [redacted] 日まで投与した。

翌年* 2 月 25 日、治験薬の初回投与から 112 日後に、被験者は中等度（グレード 2）の肺癌を発現した。重篤性分類規準は、「死に至るもの」及び GSK 判断の「医学的に重要な状態」。治験薬を 翌 年 * 10 月 [redacted] 日に中止した。肺癌の転帰は 翌 年 * 10 月 [redacted] 日に死亡した。患者は 翌 年 * 10 月 [redacted] 日に死亡した。報告された死因は肺癌であった。剖検は行われなかった。

治験担当医は、肺癌について、治験薬との因果関係を「合理的な可能性なし」と判断。

関連する検査結果：

翌年* 9 月 23 日 - 気管支鏡検査の組織学検査：中分化型扁平上皮細胞 T3N1M0 IIIA

翌年* 12 月 11 日、翌々年 * 5 月 27 日に死亡 EOSI によって受領した追加情報：
被験者は 翌 年 * 10 月 [redacted] 日に死亡した。剖検は行わなかった。死亡が目撃された。死亡に先立つ徴候及び症状は不明であった。蘇生は試みられなかった。蘇生処置（DNR）指示がなかった。死亡は自宅で発生した。被験者は末期状態又は末期前状態であった。死亡は突然ではなかった。被験者には、死因の可能性を示唆する新たな臨床徴候又は症状が認められなかった。この死亡は心臓血管手術又は処置に起因するものではなかった。死亡の原因は、心臓

血管以外の手術又は処置によるものではなかった。死亡の主因は中分化型流行性 BCA T3N1M0 の癌であった。二次的な死因はなかった。病歴による死亡のリスクはなかった。死亡に寄与した可能性のある死亡前 4 週間以内に、新たな投薬又は長期投薬の用量の変更はなかった。

治験担当医から報告されたその他の情報：
X 線は 翌 年＊2 月 25 日-均一浸潤 L.DX に対して実施した。
CT tomography - performed 翌年* 3 月 30 日 （result： bronchogenous cancer） 患者は更なる治療を拒否した。試験治療は、患者は継続を希望した。患者は 翌年* 9 月 22 日から 翌年* 9 月 30 日で、腫瘍が疑われ、患者の希望により入院した。患者は安定した状態で退院した。
患者は 翌 年＊10 月 [redacted] 日に自宅で死亡した。
患者が剖検されなかったため、死因は不明である。
翌々年* 9 月に試験終了時の盲検解除を行った。

治験依頼者の見解：
治験担当医による因果関係の評価に同意する。本症例では、肺癌が FF/VI と関連があるとは考えにくい。

治験実施計画書番号：116855
治験実施施設番号：[redacted]
被験者番号：[redacted]
無作為化番号：[redacted]
安全性データベース管理番号：[redacted]
投与群：Fluticasone / Vilanterol
重篤な有害事象：多臓器機能不全症候群、多発性外傷、心停止、敗血症性ショック、出血性貧血、脳損傷、全身性炎症反応症候群、腹部コンパートメント症候群、血腫感染、軟部組織損傷、大腿骨骨折

経過：
被験者は 6[redacted] 歳男性。盲検化試験（試験名：慢性閉塞性肺疾患患者を対象として、ドライパウダー吸入器を用いて毎朝 1 回投与する FF/UMEC/VI の固定用量 3 剤配合剤と FF/VI 及び UMEC/VI の固定用量 2 剤配合剤との有効性、安全性及び忍容性を比較する、第 III 相、52 週、無作為化、二重盲検、3 群並行群間試験）に登録。

慢性閉塞性肺疾患に対し、治験薬（吸入剤）1 吸入を 1 日 1 回、[redacted] 年 10 月 13 日から 同年* 12 月 15 日まで投与した。

合併症は慢性閉塞性肺疾患。併用薬にはカスポファンギンがあった。

*新薬承認情報提供時に置き換え

同年*12 月 11 日に、治験薬の初回投与の 59 日後に、重度（グレード 3）の多発性外傷を発現した。重篤性分類規準は、「死に至るもの」、入院及び生命を脅かすものであった。追加事象は、重度（グレード3）の心停止（同年* 12 月11 日発現、重篤性分類規準：「治療のための入院又は入院期間の延長が必要であるもの」、GSK 判断の「医学的に重要な状態」及び「生命を脅かすもの」）、重度（グレード3）の腹部コンパートメント症候群（ 同年*12 月 11 日発現、重篤性分類規準：「治療のための入院又は入院期間の延長が必要であるもの」、GSK 判断の「医学的に重要な状態」及び「生命を脅かすもの」）、重度（グレード3）の軟部組織損傷（同年* 12 月11 日発現、重篤性分類規準：「治療のための入院又は入院期間の延長が必要であるもの」及び「生命を脅かすもの」）、重度（グレード3）の大腿骨骨折（同年*12 月 11 日発現、重篤性分類規準：「治療のための入院又は入院期間の延長が必要であるもの」、GSK 判断の「医学的に重要な状態」及び「生命を脅かすもの」）、重度（グレード3）の全身性炎症反応症候群（同年* 12 月12 日発現、重篤性分類規準：「治療のための入院又は入院期間の延長が必要であるもの」、GSK 判断の「医学的に重要な状態」及び「生命を脅かすもの」）、重度（グレード3）の出血性貧血（同年* 12 月 30 日発現、重篤性分類規準：「治療のための入院又は入院期間の延長が必要であるもの」、GSK 判断の「医学的に重要な状態」及び「生命を脅かすもの」）、重度（グレード3）の低酸素性脳損傷（同年*12 月 30 日発現、重篤性分類規準：「治療のための入院又は入院期間の延長が必要であるもの」、GSK 判断の「医学的に重要な状態」及び「生命を脅かすもの」）、重度（グレード3）の血腫感染（同年*12 月 30 日発現、重篤性分類規準：「治療のための入院又は入院期間の延長が必要であるもの」、GSK 判断の「医学的に重要な状態」及び「生命を脅かすもの」）、重度（グレード3）の敗血症性ショック（翌年*1 月 4 日発現、重篤性分類規準：「治療のための入院又は入院期間の延長が必要であるもの」、GSK 判断の「医学的に重要な状態」及び「生命を脅かすもの」）、重度（グレード3）の多臓器不全（翌年*1 月 [redacted] 日発現、重篤性分類規準：「死に至るもの」、「治療のための入院又は入院期間の延長が必要であるもの」、GSK 判断の「医学的に重要な状態」及び「生命を脅かすもの」）。
被験者は抗生物質（抗生物質（薬剤名不明））で治療された。治験薬は、同年*12 月 15 日に中止された。多外傷の転帰は致死的であった。追加的事象の転帰は、多臓器不全（致死的）、心停止（未回復）、敗血症性ショック（未回復）、出血性貧血（未回復）、低酸素性脳損傷（未回復）、全身性炎症反応症候群（未回復）、腹部コンパートメント症候群（未回復）、血腫感染（未回復）、軟部組織損傷（未回復）、大腿骨骨折（未回復）であった。患者は 翌年*1 月 [redacted] 日に死亡した。報告された死因は多臓器不全及び多外傷であった。剖検は行われなかった。

治験担当医は、多外傷、心停止、腹部コンパートメント症候群、軟部組織損傷、大腿骨骨折、全身性炎症反応症候群、出血性貧血、低酸素性脳損傷、血腫感染、敗血症性ショック、多臓器不全について、治験薬との因果関係を「合理的な可能性なし」と判断。

翌年* 1 月 7 日及び 翌年* 5 月 13 日に死亡 EOSI によって受領した追加情報：
被験者は 翌 年 * 1 月 [redacted] 日に死亡した。死亡証明書に記載された直接の死因は多臓器不全であった。直接の原因となった病態は敗血症性ショックによる重篤な健康状態の悪化によるものであった。死因は事故後の多発外傷であった。剖検は行わなかった。死亡が目撃された。死亡に先立つ徴候及び症状は多臓器不全であった。蘇生は試みられなかった。蘇生処置（DNR）指示がなかった。院内死亡。被験者は末期状態又は前末期状態ではなかった。死亡は突然ではなかった。被験者には、死因の可能性を示唆する新たな臨床徴候又は症状が認められなかった。この死亡は心臓血管手術又は処置に起因するものではなかった。死亡の原因は、心臓血管以外の手術又は処置によるものではなかった。死亡の主因は多臓器不全の他の非心血管系診断であった。結果は敗血症の証拠を示した。
病歴による死亡のリスクはなかった。
死亡に寄与した可能性のある死亡前 4 週間以内に、新たな投薬又は長期投薬の用量の変更はなかった。

翌年* 5 月 23 日に不整脈 EOSI によって受領した追加情報：
心停止。心電図（ECG）は実施しなかった。
不整脈の臨床診断は心停止であった。治療法は除細動。

翌年* 5 月 23 日に脳血管イベント、脳卒中及び一過性脳虚血発作 EOSI によって受領した追加情報：
局所性又は全般的な神経障害の新規発現を明確に定義する既往歴又は臨床検査は存在しなかった。徴候及び症状と一致する新たに定義された脳病変はなかった。この事象は不整脈の発現とは関連がなかった。外傷によるものではなかった。被験者は以下の症状を経験した：意識低下事象発現前に神経学的検査又は既往歴に異常はなかった。コンピュータ断層撮影（CT）スキャンを 同年*12 月 30 日で行った。その結果、出血、出血性転換、梗塞、腫瘍、動脈瘤のエビデンスは示されなかった。磁気共鳴画像法（MRI）は実施されなかった。磁気共鳴血管造影（MRA）は実施されなかった。長期後遺症はなかった。

治験担当医から報告されたその他の情報：
重度外傷による交通事故の報告があり、詳細は不明。死亡したことを病院から手紙を送付し、手紙を受領した後更新する旨を病院から連絡を受けた。多外傷性交通事故後、麻酔導入後に再認識しなければならなかった。SIRS 及び腹部コンパートメント症候群が発現し、凝固障害（血小板減少、正確な数値不明）がさらに発生し、抗真菌薬が投与され、再手術後に低酸素脳障害が出現し、右下腿感染血腫が出現し、手術を施行した。手術後、敗血症性ショックを発現し、予後が良好であった。再手術を数回行った後、治療を段階的に増量しないと決定した。多臓器不全のため 1 月 [redacted] 日に死亡した。死因は死亡。多臓器不全。最終接触：同年 * 11 月 4 日。
翌々年* 9 月に試験終了時の盲検解除を行った。

*新薬承認情報提供時に置き換え

治験依頼者の見解：
治験担当医による因果関係の評価に同意する。本事例の全ての事例は、自動車事故による重度外傷によるものと考えられる。

治験実施計画書番号：116855
治験実施施設番号：[redacted]
被験者番号：[redacted]
無作為化番号：[redacted]
安全性データベース管理番号：[redacted]
投与群：Fluticasone / Vilanterol
重篤な有害事象：慢性閉塞性肺疾患

経過：
被験者は 6[redacted] 歳男性。盲検化試験（試験名：慢性閉塞性肺疾患患者を対象として、ドライパウダー吸入器を用いて毎朝 1 回投与する FF/UMEC/VI の固定用量 3 剤配合剤と FF/VI 及び UMEC/VI の固定用量 2 剤配合剤との有効性、安全性及び忍容性を比較する、第 III 相、52 週、無作為化、二重盲検、3 群並行群間試験）に登録。

[redacted] 年 7 月 21 日から、慢性閉塞性肺疾患に対し、治験薬（吸入剤）1 吸入を 1 日 1 回投与した。

合併症は慢性閉塞性肺疾患。

同年* 8 月 15 日、治験薬の初回投与から 25 日後、重度（グレード 3）の慢性閉塞性気道疾患増悪を発現した。重篤性分類規準は、「死に至るもの」。治験薬を中止した。慢性閉塞性気道疾患増悪の転帰は 同 年＊8 月 [redacted] 日に死亡した。患者は 同 年＊8 月 [redacted] 日に死亡した。報告された死因は慢性閉塞性気道疾患増悪であった。剖検は行われなかった。

治験担当医は、慢性閉塞性気道疾患増悪について、治験薬との因果関係を「合理的な可能性なし」と判断。

同年* 10 月 16 日の死亡 EOSI に関する情報：
被験者は 同 年＊8 月 [redacted] 日に死亡した。死亡証明書に記載された直接の死因は、慢性閉塞性肺疾患の悪化であった。直接の原因となった病態は慢性閉塞性肺疾患であった。剖検は行わなかった。死亡は目撃されなかった。被験者は最後に 同年* 8 月 10 日に生存していることが判明した。蘇生は試みられなかった。蘇生処置（DNR）指示がなかった。死亡は自宅で発生した。被験者は末期状態又は末期前状態ではなかった。被験者には、潜在的な死因を示す新たな臨床徴候又は症状が認められた。症状は慢性閉塞性肺疾患であった。この死亡は心臓血管手術又は処置に起因するものではなかった。死亡の原因は、心臓血管以外の手術又は処

置によるものではなかった。死亡の主因は慢性閉塞性肺疾患の他の非心血管系診断であった。二次的な死因はなかった。
病歴による死亡のリスクがあった。

治験担当医から報告されたその他の情報：
病棟での最後の記録は 同 年＊ 8 月 [redacted] 日であり、施設は 同年* 8 月 17 日の患者と連絡を試みたが結果は得られず、施設での来院は 同年* 8 月 18 日に予定されていた。予定通りに来院しなかったため、施設のスタッフは電話で連絡を取った。 15:05、誰かが答えた。 近所の人たちは患者の死体を平らに見つけ警察と呼んだので患者の平地に居た。警察の報告によると、当初は自然死であり、慢性閉塞性肺疾患の悪化（患者の既知の診断）によるものと考えられた。2 週間以来、我々は 34℃以上の天候日を持っている。最終被験者との連絡は 同年＊ 8 月 10 日。新規情報：姉妹の申告によると、被験者の死亡は 同年* 8 月 [redacted] 日の 6 から 10pm の間であったが、剖検は行われておらず、それ以上の情報は得られなかった。追加情報治験実施施設及び治験スタッフは被験者のログパッド及び IMP を受領しようとしたが、残念ながら、姉妹による世帯の崩壊のために不成功であった。
翌々年* 9 月に試験終了時の盲検解除を行った。

治験依頼者の見解：
治験担当医による因果関係の評価に同意する。慢性閉塞性肺疾患増悪は対象疾患/集団において一般的/予測されるため、慢性閉塞性肺疾患の増悪は FF/VI と関連があるとは考えにくい。

治験実施計画書番号：116855
治験実施施設番号：[redacted]
被験者番号：[redacted]
無作為化番号：[redacted]
安全性データベース管理番号：[redacted]
投与群：Fluticasone / Umeclidinium / Vilanterol
重篤な有害事象：多発性外傷

経過：
被験者は 6[redacted] 歳男性。盲検化試験（試験名：慢性閉塞性肺疾患患者を対象として、ドライパウダー吸入器を用いて毎朝 1 回投与する FF/UMEC/VI の固定用量 3 剤配合剤と FF/VI 及び UMEC/VI の固定用量 2 剤配合剤との有効性、安全性及び忍容性を比較する、第 III 相、52 週、無作為化、二重盲検、3 群並行群間試験）に登録。

患者は、慢性閉塞性肺疾患に対して、治験薬（吸入剤）1 吸入を 1 日 1 回、[redacted] 年 10 月 2 日から 翌年*9 月 [redacted] 日まで受けた。

*新薬承認情報提供時に置き換え

翌年* 9月[redacted]日に、治験薬の初回投与から[redacted]日後、 重度（グレード3）の多発性外傷を発現した。重篤性分類規準は、「死に至るもの」。治験薬を 翌年* 9月[redacted]日に中止した。多外傷の転帰は 翌年* 9月[redacted]日に死亡した。 翌年* 9月[redacted]日に死亡した。報告された死因は多重外傷であった。

治験担当医は、多発性外傷について、治験薬との因果関係を「合理的な可能性なし」と判断。

翌年* 11月 14日に死亡 EOSI によって受領した追加情報：
患者は翌 年＊9月[redacted]日に死亡した。死亡証明書に記載された直接の死因は転倒による多外傷であった。直接の原因となった病態は転倒による多発外傷であった。死因は多発外傷であった。剖検は行わなかった。死亡が目撃された。死亡に先立つ徴候・症状は、身長 3 メートルから転落し、妻が目撃した。蘇生は試みられなかった。蘇生処置（DNR）指示がなかった。死亡は自宅で発生した。被験者は末期状態又は前末期状態ではなかった。死亡は突然であり、通常の活動中に発生した。被験者には、死因の可能性を示唆する新たな臨床徴候又は症状が認められなかった。この死亡は心臓血管手術又は処置に起因するものではなかった。死亡は、非心血管手術又は処置に起因していた。死亡の主な原因は、他の心血管以外による多発外傷の診断であった。二次的な死因はなかった。病歴による死亡のリスクはなかった。死亡に寄与した可能性のある死亡前 4 週間以内に、新たな投薬又は長期投薬の用量の変更はなかった。

治験担当医から報告されたその他の情報：
患者は偶発的な転倒による死亡であり、翌 年＊ 9月[redacted]日に死亡したため、より多くの情報は得られていない。
家族は、自宅での偶発的な転倒による患者の死亡を報告するために病院に行った。
患者がはしごから転落して死亡したという家族からの話もあり、目撃者もいないため、家族から聞かれる以上のデータは得られなかった。
翌々年* 9月に試験終了時の盲検解除を行った。

治験依頼者の見解：
治験担当医による因果関係の評価に同意する。多重外傷は転倒による。

治験実施計画書番号：116855
治験実施施設番号：[redacted]
被験者番号：[redacted]
無作為化番号：[redacted]
安全性データベース管理番号：[redacted]
投与群：Fluticasone / Vilanterol
重篤な有害事象：心停止

経過：

*新薬承認情報提供時に置き換え

被験者は 7[redacted] 歳女性。盲検化試験（試験名：慢性閉塞性肺疾患患者を対象として、ドライパウダー吸入器を用いて毎朝 1 回投与する FF/UMEC/VI の固定用量 3 剤配合剤と FF/VI 及び UMEC/VI の固定用量 2 剤配合剤との有効性、安全性及び忍容性を比較する、第 III 相、52 週、無作為化、二重盲検、3 群並行群間試験）に登録。

慢性閉塞性肺疾患に対し、治験薬（吸入剤）1 吸入を 1 日 1 回、[redacted] 年 11 月 10 日から 翌年* 11 月 16 日まで投与した。

翌々年* 2 月 [redacted] 日、治験薬の初回投与から [redacted] 日後、直近投与から [redacted] 日後に、重度（グレード 3）の心停止を発現した。重篤性分類規準は、「死に至るもの」及び GSK 判断の「医学的に重要な状態」。心停止の転帰は 翌々年* 2 月 [redacted] 日に死亡した。翌々年* 2 月 [redacted] 日に死亡した。報告された死因は心停止であった。

治験担当医は、心停止について、治験薬との因果関係を「合理的な可能性なし」と判断。

関連する検査結果：
利用不可能

治験担当医から報告されたその他の情報：
患者に有害事象の投薬に関するフォローアップを呼びかけた。患者が死亡したことを届け出ること。死亡は 翌々年* 2 月。慢性閉塞性肺疾患に続発する心停止と考えられる死亡原因。死亡証明書は、GP から要請される。翌々年* 4 月 4 日死亡証明書送付のために GPへレター送付、翌々年* 6 月16 日GP へ電話。翌々年* 6 月 20 日、翌々年* 6 月 22日、GP へ電話したが回答なし。実際の事例 6 ヶ月の終了前に情報を入手できなかった 翌々年* 6 月 16 日及び 翌々年* 7 月 27 日の国民記録から死亡証明書を入手する登録。
翌々年* 3 月 3 日に開業医に話し合い、患者がもはや診療で登録されなくなったため、GP から死亡原因に関する詳細な情報を得ることができなかった。これ以上の情報は得られていない。
翌々年* 9 月に試験終了時の盲検解除を行った。

治験依頼者の見解：
治験担当医による因果関係の評価に同意する。FF/VI との因果関係を示す論拠が不十分である。

治験実施計画書番号：116855
治験実施施設番号：[redacted]
被験者番号：[redacted]
無作為化番号：[redacted]
安全性データベース管理番号：[redacted]

*新薬承認情報提供時に置き換え

投与群：Fluticasone / Vilanterol
重篤な有害事象：肺炎、慢性閉塞性肺疾患、急性呼吸不全

経過：
被験者は6[redacted]歳男性。盲検化試験（試験名：慢性閉塞性肺疾患患者を対象として、ドライパウダー吸入器を用いて毎朝1 回投与するFF/UMEC/VIの固定用量3剤配合剤とFF/VI及びUMEC/VIの固定用量2剤配合剤との有効性、安全性及び忍容性を比較する、第III相、52週、無作為化、二重盲検、3群並行群間試験）に登録。

慢性閉塞性肺疾患に対し、治験薬（吸入剤）1吸入を1日1回、[redacted]年6月13日から同年＊ 10月10日まで投与した。

同年*10月10日、治験薬の初回投与から119日後、被験者は中等度（グレード2）の市中肺炎を発現した。重篤性分類規準は、「死に至るもの」、「治療のための入院又は入院期間の延長が必要であるもの」及びGSK判断の「医学的に重要な状態」。追加事象は、重度（グレード3）の慢性閉塞性気道疾患増悪（同年＊10月10日発現、重篤性分類規準：「死に至るもの」及び「治療のための入院又は入院期間の延長が必要であるもの」）及び重度（グレード3）の急性呼吸不全（同年＊10月10日発現、重篤性分類規準：「死に至るもの」、「治療のための入院又は入院期間の延長が必要であるもの」及びGSK判断の「医学的に重要な状態」）。被験者はサルブタモール、サルブタモール、イプラトロピウム、サルブタモール（サルブタモール+イプラトロピウム）、セフロキシム、ピペラシリナ+タゾバクタム、ヒドロコルチゾン及びアセチルシステイン（フルイムシル（NAcetylcystein））で治療された。治験薬を同年＊10月10日に中止した。市中感染肺炎の転帰は 同年*10月[redacted]日に致死的であった。追加事象の転帰は、慢性閉塞性気道疾患増悪（同年＊10月[redacted]日に死亡）及び急性呼吸不全（同年＊10月[redacted]日に死亡）であった。患者は同年＊10月[redacted]日に死亡した。報告された死因は急性呼吸不全、慢性閉塞性気道疾患増悪、市中肺炎であった。剖検は行われなかった。

治験担当医は、市中肺炎、慢性閉塞性気道疾患増悪、急性呼吸不全について、治験薬との因果関係を「合理的な可能性なし」と判断。

関連する検査結果：
尿検査：比重1.020;アルブミン（+）;膿細胞 20～25/hpf;赤血球1～3/hpf;尿酸無晶体;扁平上皮細胞はまれに診断結果が出る（特に明記しない限り、正常値は示されていない）。同年＊10月10日の血中カリウム値は4.43mmol/L（正常低値：3.50、正常高値：5.30）、血中ナトリウム値は108.30mmol/L（正常低値：135.00、正常高値：148.00）、ヘモグロビン値は0.37l/L（正常低値：0.40、正常高値：0.54）、ヘモグロビン値は 132g/L（正常低値：135.00、正常高値：180.00）、赤色血球数は4.24（正常低値：4.60、正常値：6.20）、白血球数は7.50（正常値：高値：11.50）であった。同年*10月[redacted]日に、活性化部分トロンボプラス

チン時間の結果は 45.10 秒（正常低値：24.00、正常高値：35.00）、アラニンアミノトランスフェラーゼの結果は 48.28u/L（正常低値：12.00、正常高値：78.00）、血中クレアチン値は 117.89μmol/L（正常低値：49.00、正常高値：115.00）、血糖値は 6.64mmol/L（正常値：4.10、高値：5.90）、血中尿素値は 10.76mmol/L（正常値：高値：2.50、正常値：6.00）、PCHg 高値：35.95mmHg（正常値：正常値：低値：99）であった。

同年* 10 月 13 日、同 年＊10 月 14 日に死亡 EOSI によって受領した追加情報：
患者は 同 年＊10 月 [redacted] 日に死亡した。死亡証明書に記載された直接の死因は急性呼吸不全であった。直接の原因となった病態は慢性閉塞性肺疾患重症急性増悪であった。死亡の根底にある原因は、市中後天性 Pnuemonia-中等度リスク;低酸素性脳症;尿路感染症であった。剖検は行わなかった。死亡が目撃された。死亡に先立つ徴候及び症状は持続性低血圧であり、患者は再燃したが、最終的に心肺停止に転じた。蘇生を試みた。院内死亡。被験者は末期状態又は末期前状態であった。死亡は突然ではなかった。被験者には、潜在的な死因を示す新たな臨床徴候又は症状が認められた。症状は、重度の慢性閉塞性肺疾患増悪、低酸素性脳症であった。この死亡は心臓血管手術又は処置に起因するものではなかった。死亡の原因は、非心血管手術又は手技によるものではなかった。死亡の主な原因は、急性呼吸不全の他の非心血管系診断であった。結果は他の非心血管系診断のエビデンスを示した。病歴による死亡のリスクがあった。死亡に寄与した可能性のある死亡前 4 週間以内に、新たな投薬又は長期投薬の用量の変更はなかった。

同年* 12 月 8 日、同 年＊12 月 09 日に肺炎 EOSI によって追加情報を入手：
肺炎の症状は、咳嗽レベルの増加、喀痰膿性の増加、呼吸困難の悪化などであった。胸部聴診では、断続性ラ音/ラ音及び/又は気管支又は気管支肺胞呼吸音の証拠が示された。体温は 34.2C であった。呼吸数は 32 呼吸/分であった。心拍数は 92 拍/分であった。血圧 160/100mmHg。胸水はなかった。低酸素血症はなかった。事象発現時の WBC 数は正常であった。BUN は 19mg/dl（7mmol/L）以下であった。被験者が混乱したというエビデンスはなかった。肺炎が発現した時、被験者は医療現場（入院）にはいなかった。培養・スワブは採取しなかった。

治験担当医から報告されたその他の情報：
同年* 10 月 10 日に、呼吸困難により患者が ER に搬送されたことをサイトに通知した。既往歴：患者は 1 週間の咳嗽頻度の増加を示した。
重篤な有害事象の更新：患者は　同 年＊　10 月 [redacted] 日に慢性閉塞性肺疾患増悪に続いて急性呼吸不全を発現し、重症であった。患者に挿管し、人工呼吸器を装着した。CXR を実施した。CXR 結果：左右の瘢痕性無気肺気管支拡張性及び気腫性変化、肉芽腫形成、水疱形成を伴う両側性肺結核、不変。両側性間欠性肺炎、退縮を伴う。アテローム性動脈硬化症。ごくわずかな胸水対反応、両側性。患者は　同 年＊　10 月 [redacted] 日午後に死亡し、急性呼吸器の最終診断を受けた。

*新薬承認情報提供時に置き換え

慢性閉塞性肺疾患の重症急性増悪、市中後天性肺炎中等度リスク、低酸素性脳症、尿路感染症 AE に続発する失敗は、重篤で重度であり、致命的転帰を伴う。
患者の剖検は行わなかった。
死亡日は、被験者が施設の基盤である病院に入院し、治験担当医も担当医であったため、施設との最後の連絡先である。
翌年* 9 月に試験終了時の盲検解除を行った。

治験依頼者の見解：
治験担当医による因果関係の評価に同意する。FF/VI の投与開始から 119 日後に致死的な急性呼吸不全が発現したため、本事象は治験薬に起因するとは考えにくい。重度の慢性閉塞性肺疾患の病歴あり。

治験実施計画書番号：116855
治験実施施設番号：[redacted]
被験者番号：[redacted]
無作為化番号：[redacted]
安全性データベース管理番号：[redacted]
投与群：Umeclidinium / Vilanterol
重篤な有害事象：心肺停止

経過：
被験者は 6[redacted] 歳男性。盲検化試験（試験名：慢性閉塞性肺疾患患者を対象として、ドライパウダー吸入器を用いて毎朝 1 回投与する FF/UMEC/VI の固定用量 3 剤配合剤と FF/VI 及び UMEC/VI の固定用量 2 剤配合剤との有効性、安全性及び忍容性を比較する、第 III 相、52 週、無作為化、二重盲検、3 群並行群間試験）に登録。

慢性閉塞性肺疾患に対し、治験薬（吸入剤）1 吸入を 1 日 1 回、[redacted] 年 6 月 21 日から 同年＊9 月 [redacted] 日まで投与した。

同年* 9 月 [redacted] 日、治験薬の初回投与から [redacted] 日後に、重度（グレード 3）の心肺停止を発現した。重篤性分類規準は、「死に至るもの」及び GSK 判断の「医学的に重要な状態」。治験薬を同年*9 月 [redacted] 日に中止した。心肺停止の転帰は 同年*9 月 [redacted] 日に死亡した。患者は 同年* 9 月 [redacted] 日に死亡した。報告された死因は心肺停止であった。

治験担当医は、心肺停止について、治験薬との因果関係を「合理的な可能性なし」と判断。

関連する検査結果：
該当なし

同年* 9 月 6 日に死亡 EOSI によって受領した追加情報：
患者は 同年*9 月 [redacted] 日に死亡した。死亡証明書に記載された直接の死因は心肺停止であった。直ちに原因となった状態は、発見時死亡として地元の病院に到着した患者であった。死亡の根本原因は、発見時死亡として地元の病院に到着した患者であった。剖検は行わなかった。死亡が目撃された。死亡に先立つ徴候及び症状は、突然の呼吸困難及びチアノーゼを発現し、ER には無意識状態となった。蘇生は試みられなかった。蘇生処置（DNR）指示がなかった。死亡は自宅で発生した。被験者は末期状態又は前末期状態ではなかった。死亡は突然であり、睡眠中に発生した。被験者には、死因の可能性を示唆する新たな臨床徴候又は症状が認められなかった。この死亡は心臓血管手術又は処置に起因するものではなかった。死亡の原因は、心臓血管以外の手術又は処置によるものではなかった。死亡の主な原因は、DEAD ON ARRIVAL として地元の病院に到着した患者の他の非心血管系診断であった。二次的な死因はなかった。病歴による死亡のリスクはなかった。死亡に寄与した可能性のある死亡前 4 週間以内に、新たな投薬又は長期投薬の用量の変更はなかった。

治験担当医から報告されたその他の情報：
患者は突然呼吸困難、チアノーゼを発現し、ER 意識消失状態となった。
患者は到着時に死亡と宣告された。
剖検なし。地方保健医が報告した最終診断は喘息発作重積状態であった。診断は親族との面接のみで行い、医師は死亡前に患者の状態を知らなかった。
翌年* 9 月に試験終了時の盲検解除を行った。

治験依頼者の見解：
治験担当医による因果関係の評価に同意する。患者は UMEC/VI 投与開始から 75 日後に致死的な心肺停止を発現した。地方の医師による診断では、喘息発作重積状態であった。この症例で得られた情報からは因果関係を示す論拠は不十分である。

治験実施計画書番号：116855
治験実施施設番号：[redacted]
被験者番号：[redacted]
無作為化番号：[redacted]
安全性データベース管理番号：[redacted]
投与群：Fluticasone / Umeclidinium / Vilanterol
重篤な有害事象：脳血管発作

経過：
被験者は 7[redacted] 歳男性。盲検化試験（試験名：慢性閉塞性肺疾患患者を対象として、ドライパウダー吸入器を用いて毎朝 1 回投与する FF/UMEC/VI の固定用量 3 剤配合剤と FF/VI 及び

UMEC/VI の固定用量 2 剤配合剤との有効性、安全性及び忍容性を比較する、第 III 相、52 週、無作為化、二重盲検、3 群並行群間試験）に登録。

慢性閉塞性肺疾患に対し、治験薬（吸入剤）1 吸入を 1 日 1 回、[redacted] 年 7 月 5 日から 同年＊ 8 月 23 日まで投与した。

被験者の既往歴は高血圧であった。

同年* 8 月 22 日に、治験薬の初回投与から 48 日後、重度（グレード 3）の脳血管障害を発現した。重篤性分類規準は、「死に至るもの」及び GSK 判断の「医学的に重要な状態」。被験者はオメプラゾール及びシチコリンで治療された。治験薬は、同年*8 月 23 日に中止された。脳血管障害の転帰は 同年*8 月 [redacted] 日に死亡した。患者は 同年* 8 月 [redacted] 日に死亡した。報告された死因は脳血管障害であった。剖検は行われなかった。

治験担当医は、脳血管障害について、治験薬との因果関係を「合理的な可能性なし」と判断。

同年* 11 月 18 日に死亡 EOSI によって受領した追加情報：
患者は 同年*8 月 [redacted] 日に死亡した。死亡診断書に記載された直接の死因は中央ヘルニアであった。直接の原因となった病態は大量の脳血管障害であった。死因は梗塞であった。剖検は行わなかった。死亡は目撃されなかった。この被験者は最後に 同年*8 月 23 日に生存していることが判明した。蘇生は試みられなかった。患者は蘇生処置（DNR）指示を受けなかった。院内死亡。被験者は末期状態又は前末期状態ではなかった。死亡は突然であり、通常の活動中に発生した。被験者には、死因の可能性を示唆する新たな臨床徴候又は症状が認められなかった。この死亡は心臓血管手術又は処置に起因するものではなかった。死亡の原因は、心臓血管以外の手術又は処置によるものではなかった。死亡の主因は脳卒中であった。二次的な死因はなかった。病歴による死亡のリスクはなかった。死亡に寄与した可能性のある死亡前 4 週間以内に、新たな投薬又は長期投薬の用量の変更はなかった。

翌年* 5 月 30 日に脳血管イベント、脳卒中及び一過性脳虚血発作 EOSI によって受領した追加情報：
既往歴又は診察により、局所性又は全般的な神経障害の新規発現が明確に定義された。徴候と症状と一致する新たに定義された脳病変があった。この事象は不整脈の発現とは関連がなかった。外傷によるものではなかった。被験者は以下の症状を経験した：顔面、上肢、下肢、右側における運動及び/又は感覚の喪失、顔面、上肢、下肢左側における運動及び/又は感覚の喪失、嚥下障害/失語症、構音障害/嚥下障害、急性錯乱/認知の変化、意識低下。事象発現前に神経学的検査又は既往歴に異常はなかった。計算機トモグラフィー（CT）スキャンを同年* 8 月 23 日で実施した。結果は梗塞の証拠を示した。磁気共鳴画像法（MRI）は実施されなかった。磁気共鳴血管造影（MRA）は実施されなかった。長期後遺症はなかった。最終診断は虚血性脳卒中であった。

治験担当医から報告されたその他の情報：
受診の数時間前に、発語不明瞭と顔面非対称を伴う左側脱力が突然発現し、脳の CT スキャンが実施された民間病院を受診した（正式な結果が出るまで）。娘は当施設に患者を移すことを選択した。ER にて患者があえぎ呼吸の状態で気管内挿管を行い、人工呼吸器にフックした。

治験依頼者の見解：
治験担当医による因果関係の評価に同意する。患者は FF/UMEC/VI 投与開始から 48 日後に致死的な脳血管障害（中心ヘルニアを伴う広範梗塞）を発現し、安定した慢性閉塞性肺疾患を発現した。この症例で得られた情報からは因果関係を示す論拠は不十分である。

治験実施計画書番号：116855
治験実施施設番号：[redacted]
被験者番号：[redacted]
無作為化番号：[redacted]
安全性データベース管理番号：[redacted]
投与群：Fluticasone / Vilanterol
重篤な有害事象：急性呼吸不全、急性心筋梗塞、慢性腎臓病、肺結核、肺炎

経過：
被験者は 7[redacted] 歳男性。盲検化試験（試験名：慢性閉塞性肺疾患患者を対象として、ドライパウダー吸入器を用いて毎朝 1 回投与する FF/UMEC/VI の固定用量 3 剤配合剤と FF/VI 及び UMEC/VI の固定用量 2 剤配合剤との有効性、安全性及び忍容性を比較する、第 III 相、52 週、無作為化、二重盲検、3 群並行群間試験）に登録。

慢性閉塞性肺疾患に対し、治験薬（吸入剤）1 吸入を 1 日 1 回、[redacted] 年 7 月 4 日から 同年＊ 12 月 21 日まで投与した。

被験者の既往歴は高血圧であった。
硫酸第一鉄とビタミン c、イプラトロピウム、サルブタモール（サルブタモール+イプラトロピウム）、アセチルシステイン（N-アセチルシステイン）の併用製剤であった。

同年＊ 12 月 16 日、治験薬の初回投与から 165 日後、重度（グレード 3）の院内肺炎を発現した。重篤性分類規準は、「死に至るもの」、「治療のための入院又は入院期間の延長が必要であるもの」及び GSK 判断の「医学的に重要な状態」。追加事象は、重度（グレード 3）の急性呼吸不全（同年＊ 12 月 16 日発現、重篤性分類規準：「治療のための入院又は入院期間の延長が必要であるもの」及び GSK 判断の「医学的に重要な状態」）、重度（グレード 3）の肺結核再燃（同 年＊12 月 19 日発現、重篤性分類規準：「死に至るもの」、「治療のための入院又は入院期間の延長が必要であるもの」及び GSK 判断の「医学的に重要な

状態」）、重度（グレード3）の非ST上昇心筋梗塞（同年＊ 12月24日発現、重篤性分類規準：「治療のための入院又は入院期間の延長が必要であるもの」及びGSK判断の「医学的に重要な状態」）、重度（グレード3）の慢性腎不全（同年* 12月24日発現、重篤性分類規準：「死に至るもの」、「治療のための入院又は入院期間の延長が必要であるもの」及びGSK判断の「医学的に重要な状態」）、重度（グレード3）の急性呼吸不全（翌年* 1月12日発現、重篤性分類規準：「死に至るもの」、「治療のための入院又は入院期間の延長が必要であるもの」及びGSK判断の「医学的に重要な状態」）。クロピドグレル、アトルバスタチン、トリメタジジン、アセチルサリチル酸（アスピリン）、エタンブトール、ピラジナミド、リファンピシン、イソニアジド、ストレプトマイシン、メロペネム及びピペラシリン、タゾバクタム（ピペラシリンタゾバクタム）で治療した。治験薬は、同年* 12月21日に中止された。院内感染肺炎の転帰は 翌年* 2 月 [redacted] 日に死亡した。追加事象の転帰は、急性呼吸不全（同年* 12月30日に回復）、非上位上昇型心筋梗塞（翌年*1月3日に回復）、急性呼吸不全（翌年* 2 月 [redacted] 日に死亡）、慢性腎疾患（翌 年 ＊2 月 [redacted] 日に死亡）、肺結核が再活性化（翌年* 2 月 [redacted] 日に死亡）であった。翌 年＊2 月 [redacted] 日に死亡した。報告された死因は院内後天性肺炎、急性高炭酸ガス血症性呼吸不全、慢性腎疾患及び肺結核再活性化であった。剖検は行われなかった。

治験担当医は、院内肺炎、急性呼吸不全、肺結核の再活性化、非ST上昇心筋梗塞、慢性腎疾患、急性呼吸不全について、治験薬との因果関係を「合理的な可能性なし」と判断。院内感染肺炎の他の考えられる原因は、試験参加に関連した活動であった。

関連する検査結果：
塗抹陽性（喀痰1回目）抗酸菌塗抹陽性（2回目）
遺伝子X'pertはMTBを検出したが、リファンピシン耐性は検出しなかった
胸部X線PAで肺炎と一致する両側性肺葉浸潤
同年* 12月24日（午前12時40分）に実施されたLECGは、前壁虚血（リードV1～V2におけるT波逆転）を示した。13:10付近の12L心電図でST部分下降がV3からV5（びまん性虚血）へ進行し、トロポニンIが要請したところ、0.14ng/mL（NV 0-0.02）と心傷害を示唆する高値を示した。クレアチニン214 μmol/L（高値）CrCl=19ml/min
BUN 17.7mmol（上昇）
SGPT 38 U/L （N）
ナトリウム132.5mmol/L-低値だが臨床的に有意ではないFBS5.38mmol/L（正常）
ナトリウム135.2mmol/L（標準化）カリウム4.27mmol/L（正常）
カルシウム2.00mmol/L - わずかに低値であるが、臨床的に重要でないマグネシウム0.73mmol/L（正常）

診断検査結果（特に明記のない限り、正常値は未記載）：
同年* 12月16日、血中クレアチニン値214.0mmol/L（正常低値：65.00、正常高値：102.00）、血中クレアチニン値214.00umol/L（正常低値：53.00、正常高値：115.00）、血中

尿素値 17.7mmol（正常低値：2.50、正常高値：6.10）、ヘマトクリット値 0.31（正常低値：0.38、正常高値：0.50）、ヘモグロビン値 99g/L（正常低値：125.00、正常値：160.00）、白血球数 99.7（正常値：正常値：10.00）であった。同 年＊ 12 月 24 日、トロポニン I の結果は0.14（正常低値：0.00、正常高値：0.02）であった。

同年＊ 12 月 24 日、翌年*1 月 03 日に肺炎 EOSI によって追加情報を入手：
肺炎の症状は、咳嗽レベルの増加、喀痰膿性の増加、呼吸困難の悪化などであった。胸部聴診では、断続性ラ音/ラ音及び/又は気管支又は気管支肺胞呼吸音の証拠が示された。体温は 36.4C であった。呼吸数は 19 回/分であった。心拍数は 86 拍/分であった。血圧 130/80mmHg。両側胸水あり。低酸素血症はなかった。事象発現時には白血球数が高値であった。BUN は 19mg/dl（7mmol/L）を上回った。
被験者が混乱したというエビデンスはなかった。肺炎が発現した時、被験者は医療現場（入院）にはいなかった。培養/スワブを採取した。細菌培養のためのサンプル源は呼吸器分泌物であった。肺炎培養から Pseudomonas aeruginosa、他を同定した。

翌年* 2 月 28 日にクエリーに対する回答として受領した追加情報：剖検は行わなかった。

翌年* 3 月 20 日、翌 年＊4 月 09 日に死亡 EOSI によって受領した追加情報：
被験者は 翌 年＊2 月 [redacted] 日に死亡した。死亡証明書に記載された直接の死因は急性呼吸不全であった。直ちに原因となった病態は院内肺炎であった。死因は急性心筋梗塞であった。剖検は行わなかった。死亡が目撃された。死亡に先立つ徴候及び症状は、Sensorrium、呼吸困難の変化であった。蘇生は試みられなかった。患者は蘇生処置（DNR）指示を受けなかった。死亡は院内にて発生した。被験者は末期状態又は末期前状態ではなかった。死亡は突然ではなかった。被験者には、死因の可能性を示唆する新たな臨床徴候又は症状が認められなかった。この死亡は心臓血管手術又は処置に起因するものではなかった。死亡の原因は、心臓血管以外の手術又は処置によるものではなかった。主な死因は PNEUMONIA の敗血症であった。結果は心筋梗塞の証拠を示した。病歴による死亡のリスクはなかった。死亡に寄与した可能性のある死亡前 4 週間以内に、新たな投薬又は長期投薬の用量の変更はなかった。

治験担当医から報告されたその他の情報：
患者は 同年＊ 年 12 月 16 日の入院の 12 時間前に呼吸困難を訴えた。胸部 X 線で両側下葉肺炎を認めた。抗酸菌塗抹検査は、同年＊ 12 月 20 日以後、再検査陽性を示した。患者は試験を中止した。同年＊ 12 月 23 日に、肺炎に続発する呼吸不全のため挿管された。翌日、クレアチニンの上昇、貧血、及び超音波検査で実質性腎疾患による慢性腎疾患であると評価された。同年＊ 年 12 月 24 日に急性心筋梗塞を発現した。患者の状態は適切に管理され、翌年* 1 月 12 日に退院する予定であったが、急性高炭酸ガス血症性呼吸不全を発現し、機械的に換気された。彼は 翌 年＊2 月 [redacted] 日に停止し、決して復活しなかった。重篤な有害事象は EC及び中央に報告された。

治験依頼者の見解：
治験担当医による因果関係の評価に同意する。FF/VI の投与開始から数日後に、患者が結核再燃後、致死的な急性呼吸不全、院内感染性肺炎（培養緑膿菌）、急性心筋梗塞を発現したことから、治験薬に起因するとは考えにくい。重度の慢性閉塞性肺疾患及び慢性腎不全の病歴あり。

治験実施計画書番号：116855
治験実施施設番号：[redacted]
被験者番号：[redacted]
無作為化番号：[redacted]
安全性データベース管理番号：[redacted]
投与群：Umeclidinium / Vilanterol
重篤な有害事象：気管支炎、肺炎、低血圧、慢性閉塞性肺疾患

経過：
被験者は 5[redacted] 歳男性。盲検化試験（試験名：慢性閉塞性肺疾患患者を対象として、ドライパウダー吸入器を用いて毎朝 1 回投与する FF/UMEC/VI の固定用量 3 剤配合剤と FF/VI 及び UMEC/VI の固定用量 2 剤配合剤との有効性、安全性及び忍容性を比較する、第 III 相、52 週、無作為化、二重盲検、3 群並行群間試験）に登録。

[redacted]/03/26
慢性閉塞性肺疾患に対し、治験薬（吸入剤）1 吸入 1 日 1 回の投与を開始。

既往歴は、慢性閉塞性気道疾患増悪及び低酸素血症性呼吸不全。

同年* /07/20
治験薬の初回投与から 116 日後、重度の低血圧（グレード 3）が発現。追加事象は、重度の慢性閉塞性気道疾患増悪（グレード 3）（同年* /07/20 発現、重篤性分類基準：「治療のための入院又は入院期間の延長が必要であるもの」）、重度の気管支炎（グレード 3）（同年* /07/21 発現、重篤性分類基準：「治療のための入院又は入院期間の延長が必要であるもの」）及び重度の肺炎（グレード 3）（同年* 07/21 発現、重篤性分類基準：「治療のための入院又は入院期間の延長が必要であるもの」及び GSK 判断の「医学的に重要な状態」）。Prednisone にて治療。
治験薬は休薬（デチャレンジ陽性）。治験薬のリチャレンジは陽性。
同年* /07/21
低血圧から回復。追加事象の転帰は、慢性閉塞性気道疾患増悪（同年* /07/21、回復）、気管支炎（同年* /07/24、回復）及び肺炎（同年* /07/24、回復）。

関連する検査結果：

同年* /07/21
CO2：19（正常範囲：24-31 mEq/L）
胸部 X 線を入手。所見：肺過膨張。
同年* /07/22
CO2：23（正常範囲：24-31 mEq/L）

診断検査結果（特に明記のない限り、正常値は未記載）：
同年* /07/21
血中カルシウム：9.0 mg/dL（正常値下限：8.5、正常値上限：10.5）
血中クロール：105 mEq/L（正常値下限：99、正常値上限：110）
血中クレアチニン：0.76 mg/dL（正常値下限：0.5、正常値上限：1.24）
血中カリウム：4.1 mEq/L（正常値下限：3.5、正常値上限：5）
血中ナトリウム：138 mEq/L（正常値下限：136、正常値上限：149）
血中尿素：10 mg/dL（正常値下限：10、正常値上限：26）
ヘマトクリット：37.1%（正常値下限：39.5、正常値上限：49.5）
ヘモグロビン：12.9 g/dL（正常値下限：13.5、正常値上限：17.5）
平均赤血球ヘモグロビン：30.7 pg（正常値下限：25.8、正常値上限：32.9）
平均赤血球ヘモグロビン濃度：34.8 g/dL（正常値下限：31、正常値上限：35）
平均赤血球容積：88.3 fL（正常値下限：80、正常値上限：97）
血小板数：214 K/uL（正常値下限：140、正常値上限：400）
総蛋白：6.2 g/dL（正常値下限：6、正常値上限：8.2）
赤血球数：4.20 M/uL（正常値下限：4.4、正常値上限：5.8）
白血球数：3.95 K/uL（正常値下限：4.4、正常値上限：10.8

同年* /07/22
血中カルシウム：9.3 mg/dL（正常値下限：8.5、正常値上限：10.5）
血中クロール：107 mEq/L（正常値下限：99、正常値上限：110）
血中クレアチニン：0.77 mg/dL（正常値下限：0.5、正常値上限：1.24）
血中カリウム：4.4 mEq/L（正常値下限：3.5、正常値上限：5）
血中ナトリウム：138 mEq/L（正常値下限：136、正常値上限：149）
血中尿素：15 mg/dL（正常値下限：10、正常値上限：26）
ヘマトクリット：37.3%（正常値下限：39.5、正常値上限：49.5）
ヘモグロビン：13.0 g/dL（正常値下限：13.5、正常値上限：17.5）
平均赤血球ヘモグロビン：30.7 pg（正常値下限：25.8、正常値上限：32.9）
平均赤血球ヘモグロビン濃度：34.9 g/dL（正常値下限：31、正常値上限：35）
平均赤血球容積：88.0 fL（正常値下限：80、正常値上限：97）
血小板数：211 K/uL（正常値下限：140、正常値上限：400）
総蛋白：5.8 g/dL（正常値下限：6、正常値上限：8.2）
赤血球数：4.24 M/uL（正常値下限：4.4、正常値上限：5.8）
白血球数：7.68 K/uL（正常値下限：4.4、正常値上限：10.8）

*新薬承認情報提供時に置き換え

同年* /09/16 付追加情報：
クエリー回答から入手した追加情報：
治験実施責任医師（PI）によると、被験者が試験薬（IP）投与中であれば、重篤有害事象（SAE）は IP と「関連有り」。

同年* /07/28、同年* /07/29、同年* /07/31 及び 同年* /08/11 付追加情報：
注目すべき有害事象（EOSI）である肺炎に関して入手した情報：
肺炎の症状は、咳嗽増悪、膿性痰増加。呼吸困難増悪なし。胸部の聴診にて断続性ラ音/ラ音及び/又は気管支又は気管支肺胞呼吸音を聴取せず。体温：36.3 度。呼吸数：16 回/分。心拍数：63 回/分。血圧：98/57 mmHg。胸水なし。低酸素血症なし。事象が発現時、白血球数（WBC）低値。尿素窒素（BUN）は 19 mg/dL 未満（7 mmol/L）。錯乱の徴候なし。肺炎発現時、医療機関に滞在中（入院中）であった。培養/スワブ検査の実施なし。

症例 [redacted] は症例 [redacted] と重複していた。したがって、症例 [redacted] を削除し、症例 [redacted] を記録症例とした。

治験担当医から報告されたその他の情報：
被験者は施設に、仕事で階段を上ったり下ったりすると報告。月曜日の夜（23：30 頃）、呼吸障害が発現。被験者は医療センターに勤務。同施設の緊急治療室（ER）に入院。
治験実施責任医師（PI）によると、治験薬（IP）との因果関係は「否定できない」。

同年* /09/14 付追加情報：
被験者は 同年* /07/21-同年* /07/24、慢性閉塞性肺疾患増悪のため入院。医療センターに来院したが、他院に移送され入院。医療センターより診療記録の入手なし。IP は 同年* /07/20-同年* /07/28 まで休薬。

治験依頼者の見解：
治験担当医による因果関係の評価に同意する。肺炎は本剤の既知のリスクであるため、肺炎及び気管支炎は UMEC/VI に起因する可能性があるが、治験薬投与開始 116 日後に発現した。慢性閉塞性肺疾患の増悪に関しては、治験担当医による因果関係の評価に同意しない。患者は慢性閉塞性肺疾患の既往歴があるため、治験薬に起因するとは考えにくい。

治験実施計画書番号：116855
治験実施施設番号：[redacted]
被験者番号：[redacted]
無作為化番号：[redacted]
安全性データベース管理番号：[redacted]
投与群：Fluticasone / Vilanterol

*新薬承認情報提供時に置き換え

重篤な有害事象：慢性閉塞性肺疾患

経過：
被験者は5[redacted]歳男性。盲検化試験（試験名：慢性閉塞性肺疾患患者を対象として、ドライパウダー吸入器を用いて毎朝1回投与するFF/UMEC/VIの固定用量3剤配合剤とFF/VI及びUMEC/VIの固定用量2剤配合剤との有効性、安全性及び忍容性を比較する、第III相、52週、無作為化、二重盲検、3群並行群間試験）に登録。

患者は慢性閉塞性肺疾患に対して、[redacted]年3月21日から同年* 3月23日まで、治験薬（吸入剤）1吸入を1日1回受けた。

合併症には慢性閉塞性肺疾患があった。併用薬はコレカルシフェロール（コレカルシフェロール）、コエンザイム10、魚油及び葉酸。

同年* 3月23日に、治験薬の初回投与の2日後に、被験者は中等度（グレード2）の慢性閉塞性気道疾患増悪が発現した。重篤性分類規準は、「治療のための入院又は入院期間の延長が必要であるもの」。被験者はサルブタモール（アルブテロール）、アルブテロール So4、ブデソニデ160/ホルモテロール、ロラタジン、塩化ナトリウム（塩化ナトリウム経鼻噴霧）、チオトロピウム、アルブテロール/イプラトロピウムソルン及びメチルプレドニゾロン（メチルプレドニゾロン注射液）で治療された。治験薬は、同年＊ 3月23日に中止された（Dechallengeは陽性）。慢性閉塞性気道疾患増悪の転帰は、同年＊ 3月24日に回復した。

治験担当医は、慢性閉塞性気道疾患増悪について、治験薬との因果関係を「合理的な可能性あり」と判断。

治験担当医から報告されたその他の情報：
同年* 3月23日23:06に救急外来を受診し、慢性閉塞性肺疾患増悪と診断された。
治療被験者が同年* 3月24日に退院した後、診療記録によると、同年＊ 4月27日にデキサメタゾン4mg1錠（毎日内服）が処方された。患者にアクセスできないため、患者が内服したかどうか確認できない。その他の検査及び手技の記録なし。

治験依頼者の見解：
治験担当医による因果関係の評価に同意しない。慢性閉塞性肺疾患の病歴のある患者において治験薬投与開始から2日後に発現したため、慢性閉塞性肺疾患の増悪がFF/VIに起因するとは考えにくい。

治験実施計画書番号：116855
治験実施施設番号：[redacted]
被験者番号：[redacted]

*新薬承認情報提供時に置き換え

無作為化番号：[redacted]
安全性データベース管理番号：[redacted]
投与群：Fluticasone / Vilanterol
重篤な有害事象：肺炎

経過：
被験者は 6[redacted] 歳女性。盲検化試験（試験名：慢性閉塞性肺疾患患者を対象として、ドライパウダー吸入器を用いて毎朝 1 回投与する FF/UMEC/VI の固定用量 3 剤配合剤と FF/VI 及び UMEC/VI の固定用量 2 剤配合剤との有効性、安全性及び忍容性を比較する、第 III 相、52 週、無作為化、二重盲検、3 群並行群間試験）に登録。

慢性閉塞性肺疾患に対して、[redacted] 年 10 月 16 日から治験薬 1 吸入 1 日 1 回の投与を受けた。

被験者の既往歴は元喫煙者であった。
合併症には、慢性閉塞性肺疾患があった。

翌年* 4 月 22 日に、治験薬の初回投与から 188 日後に、重度（グレード 3）の市中肺炎を発現した。重篤性分類規準は、「治療のための入院又は入院期間の延長が必要であるもの」及び GSK 判断の「医学的に重要な状態」。プレドニゾン、レボフロキサシン、アジスロマイシン及びセフトリアキソンナトリウム（ロセフィン）で治療した。治験薬の投与は変更なく継続した。市中肺炎の転帰は 翌 年＊4 月 24 日に回復した。

治験担当医は、市中感染性肺炎について、治験薬との因果関係を「合理的な可能性あり」と判断。

関連する検査結果：
肺塞栓症に対して CTPA 陰性、胸部 X 線は正常。

診断検査結果（特に明記のない限り、正常値は未記載）：
翌年* 4 月 22 日に、血液カリウム結果は 4.6 未知、血圧結果は 114/62mmHg、血液ナトリウム結果は 139 未知、プロトロンビン時間結果は 71 秒であった。

翌年* 4 月 27 日及び 翌年* 5 月 27 日に肺炎 EOSI によって追加情報を入手：
肺炎の症状は、咳嗽レベルの上昇、呼吸困難の悪化などであった。胸部聴診では、断続性ラ音/ラ音及び/又は気管支又は気管支肺胞呼吸音の証拠が示された。体温は 36.9C であった。呼吸数は 18 回/分であった。心拍数は 122 拍/分であった。血圧 114/62mmHg。胸水はなかった。事象発現時の WBC 数は正常であった。BUN は 19mg/dl（7mmol/L）以下であった。被験者が混乱したというエビデンスはなかった。肺炎が発現した時、被験者は医療現場（入院）にはいなかった。

*新薬承認情報提供時に置き換え

治験担当医から報告されたその他の情報：
H & P 及び退院サマリーを印刷し、患者カルテに記載。入院時に胸部 X 線検査を要請する。胸部 X 線、CT は正常であった。血液学的検査及び血液生化学検査は正常。心臓酵素正常。EKG 通常病院コース-遠隔測定により医療機関に入院。ステロイドを漸減した抗生物質で開始した。24 時間以内に患者の呼吸状態は改善した。レバキン投与の数日後に退院する予定である。市中肺炎に関連する胸部 X 線上の脳底陰影。これが彼女の症状（胸膜炎性胸痛）の原因であった。入院時、増悪は認められなかった。翌 年＊ 4 月 24 日に安定した状態で退院した。

治験依頼者の見解：
治験担当医による因果関係の評価に同意する。肺炎は本剤のリスクとして知られており、慢性閉塞性肺疾患増悪例において治験薬投与開始 188 日後に肺炎が発現したため、FF/VI に起因する可能性がある。

治験実施計画書番号：116855
治験実施施設番号：[redacted]
被験者番号：[redacted]
無作為化番号：[redacted]
安全性データベース管理番号：[redacted]
投与群：Umeclidinium / Vilanterol
重篤な有害事象：慢性閉塞性肺疾患

経過：
被験者は 6[redacted] 歳女性。盲検化試験（試験名：慢性閉塞性肺疾患患者を対象として、ドライパウダー吸入器を用いて毎朝 1 回投与する FF/UMEC/VI の固定用量 3 剤配合剤と FF/VI 及び UMEC/VI の固定用量 2 剤配合剤との有効性、安全性及び忍容性を比較する、第 III 相、52 週、無作為化、二重盲検、3 群並行群間試験）に登録。

慢性閉塞性肺疾患に対し、治験薬（吸入剤）1 吸入を 1 日 1 回、[redacted] 年 11 月 6 日から 翌年＊ 10 月 28 日まで投与した。

合併症は慢性閉塞性肺疾患。

翌年＊ 10 月 28 日、治験薬の初回投与から 356 日後、重度（グレード 3）の慢性閉塞性気道疾患増悪を発現した。重篤性分類規準は、「治療のための入院又は入院期間の延長が必要であるもの」。患者はメチルプレドニゾロンコハク酸エステルナトリウム（ソルメドロール）、プレドニゾン、ドキシサイクリン、臭化イプラトロピウム、サルブタモール硫酸塩（デュオネブ）及びエノキサパリンナトリウム（ロベノックス）で治療された。治験薬を 翌 年＊10

月 28 日に中止した（投与中止は陽性）。慢性閉塞性気道疾患増悪の転帰は、翌 年＊11 月 8 日に回復した。

治験担当医は、慢性閉塞性気道疾患増悪について、治験薬との因果関係を「合理的な可能性あり」と判断。

関連する検査結果：
入院時に実施した胸部 X 線検査：浸潤影なし

治験担当医から報告されたその他の情報：
慢性閉塞性肺疾患増悪の可能性の評価のため、翌年* 10 月 28 日に PCP を受診した。PCP は患者の検査を行い、入院を推奨した。抗生物質、ステロイド及び Lovenox で治療した。CXR を実施し、施設のアップロードを依頼した。病院の記録は、息切れ、喘鳴、悪寒を伴う臨床像を示した。わずかに低酸素状態であるため、直接入院を要請した。ソルメドロール、プレドニゾン、ドキシサイクリン、ロベノックス CXR による病院内での追跡-コピー受領及びアップロード。翌 年＊11 月 08 日に退院。

治験依頼者の見解：
治験担当医による因果関係の評価に同意しない。慢性閉塞性肺疾患の病歴のある患者において、治験薬投与開始から 356 日後に慢性閉塞性肺疾患の増悪が発現したため、UMEC/VI に起因するとは考えにくい。

治験実施計画書番号：116855
治験実施施設番号：[redacted]
被験者番号：[redacted]
無作為化番号：[redacted]
安全性データベース管理番号：[redacted]
投与群：Fluticasone / Umeclidinium / Vilanterol
重篤な有害事象：肺炎、急性呼吸不全、低酸素症、肺うっ血、トロポニン増加、慢性閉塞性肺疾患

経過：
被験者は 5[redacted] 歳男性。盲検化試験（試験名：慢性閉塞性肺疾患患者を対象として、ドライパウダー吸入器を用いて毎朝 1 回投与する FF/UMEC/VI の固定用量 3 剤配合剤と FF/VI 及び UMEC/VI の固定用量 2 剤配合剤との有効性、安全性及び忍容性を比較する、第 III 相、52 週、無作為化、二重盲検、3 群並行群間試験）に登録。

[redacted]/11/04
慢性閉塞性肺疾患に対して治験薬 1 吸入×1 回/日の投与開始。

*新薬承認情報提供時に置き換え

合併症は、タバコ乱用及び慢性閉塞性肺疾患。

同年*/11/08
治験薬の初回投与から 4 日後、重度の肺炎（グレード 3）が発現。重篤性分類規準は「治療のための入院又は入院期間の延長が必要であるもの」及び GSK 判断の「医学的に重要な状態」など。追加事象は、中等度の低酸素症（グレード 2）（同年*/11/08 発現、重篤性分類規準：「治療のための入院又は入院期間の延長が必要であるもの」及び GSK 判断の「医学的に重要な状態」）、中等度のトロポニン増加（グレード 2）（同年*/11/08 発現、重篤性分類規準：「治療のための入院又は入院期間の延長が必要であるもの」）、中等度の慢性閉塞性気道疾患増悪（グレード 2）（同年*/11/08 発現、重篤性分類規準：「治療のための入院又は入院期間の延長が必要であるもの」）、中等度の急性呼吸不全（グレード 2）（同年*/11/12 発現、重篤性分類規準：「治療のための入院又は入院期間の延長が必要であるもの」及び GSK判断の「医学的に重要な状態」）及び中等度の肺うっ血（グレード 2）（同年*/11/13発現、重篤性分類規準：「治療のための入院又は入院期間の延長が必要であるもの」及び GSK 判断の「医学的に重要な状態」）など。Ceftriaxone（Rocephin）、azithromycin、methylprednisolone sodium succinate（Solu-Medrol）、tiotropium bromide（Spiriva）、furosemide、guaifenesin 及び prednisone にて治療。治験薬 1 の投与は変更なく継続。治験薬再投与による再発現は不明。
同年*/11/15
肺炎から回復。
追加事象の転帰は、急性呼吸不全（回復、同年*/11/15）、低酸素症（回復、同年*/11/15）、肺うっ血（回復、同年*/11/15）、トロポニン増加（回復、同年*/11/15）、慢性閉塞性気道疾患増悪（回復、同年*/11/15）など。

関連する検査結果：
同年*/11/08
胸部 X 線：右肺のびまん性浸潤又は肺水腫を所見。
コンピュータ断層撮影（CT）肺血管造影を実施。解析：左側より右側に顕著な持続性両側浸潤/浮腫を伴う慢性閉塞性肺疾患（慢性閉塞性肺疾患）。少量の右胸水を新規所見。

診断検査結果（特に明記のない限り、正常値は未記載）：
年月日不明
血圧：102/72 mmHg
年月日不明
体温：36.6℃
年月日不明
心拍数：88 回/分
年月日不明
呼吸数：22 回

*新薬承認情報提供時に置き換え

翌年*/01/28 付追加情報
肺炎に関する CRP から入手した情報：
肺炎の症状は、咳嗽増悪など。体温は、36.6℃。呼吸数は、22 回/分。心拍数は、88 回/分。血圧は、102/72 mmHg。肺炎発現時、被験者は入院中ではなかった。

治験担当医から報告されたその他の情報：
「症状悪化」の警告を受け被験者に電話。被験者は電話を折り返し、肺炎又は慢性閉塞性肺疾患増悪のため、同年* /11/08 から入院したことを報告。同年* /11/10 時点でも入院中。現時点で記録が未入手のため治療経過は不明。
同年*/11/18
退院要約を入手。フォームを更新。
被験者は 同年*/11/08 から 同年*/11/14 まで入院。一次診断は肺炎。

肺炎に関する CRF のページ 28 翌年* 1 月日からの追加情報：
肺炎の症状は、咳嗽レベルの上昇であった。体温は 36.6C であった。呼吸数は 22 呼吸/分であった。心拍数は 88 拍/分であった。血圧 102/72mmHg。

治験依頼者の見解：
治験担当医による因果関係の評価に同意しない。トロポニン増加、肺うっ血、呼吸不全は、治験薬投与開始からわずか 4 日後に起こり、患者は冠動脈疾患の既往歴があるため、
FF/UMEC/VI との関連はなく、慢性閉塞性肺疾患増悪と肺炎によって引き起こされた可能性が高い。

治験実施計画書番号：116855
治験実施施設番号：[redacted]
被験者番号：[redacted]
無作為化番号：[redacted]
安全性データベース管理番号：[redacted]
投与群：Fluticasone / Vilanterol
重篤な有害事象：慢性閉塞性肺疾患

経過：
被験者は 5[redacted] 歳女性。盲検化試験（試験名：慢性閉塞性肺疾患患者を対象として、ドライパウダー吸入器を用いて毎朝 1 回投与する FF/UMEC/VI の固定用量 3 剤配合剤と FF/VI 及び UMEC/VI の固定用量 2 剤配合剤との有効性、安全性及び忍容性を比較する、第 III 相、52 週、無作為化、二重盲検、3 群並行群間試験）に登録。

慢性閉塞性肺疾患に対し、治験薬（吸入剤）1 吸入を 1 日 1 回、[redacted]年 7 月 6 日から 翌年* 3 月 23 日まで投与した。

合併症には、慢性閉塞性肺疾患及び喫煙者があった。

翌年* 3 月 23 日に、治験薬の初回投与から 261 日後に、重度（グレード 3）の慢性閉塞性気道疾患増悪が発現した。重篤性分類規準は、「治療のための入院又は入院期間の延長が必要であるもの」。レボフロキサシン（レバキン）を投与した。治験薬は、翌 年 * 3 月 23 日に中止された（Dechallenge は陽性）。慢性閉塞性気道疾患増悪の転帰は、翌年* 3 月 29 日に回復した。

治験担当医は、慢性閉塞性気道疾患増悪について、治験薬との因果関係を「合理的な可能性あり」と判断。

関連する検査結果：
高リスク CT スキャンは両側性気腫性変化、軽度の気管支拡張性変化、及び非常に軽度の斑状の左上葉及び右中肺野浸潤を示した。腫瘤やリンパ節腫脹なし。血液検査で軽度の低カリウム血症あり

翌年* 4 月 12 日に追加情報を入手：
因果関係評価の根拠：吸入ステロイド薬の使用は免疫系を低下させるため、増悪を招く。

治験担当医から報告されたその他の情報：
患者は慢性閉塞性肺疾患増悪のため、翌年* 3 月 23 日から 翌年* 3 月 29 日まで入院した。広域抗生物質と高用量ステロイド静注、及び必要に応じて気管支拡張薬を投与した。高リスク CT スキャンが指示され、両側性気腫性変化、軽度の気管支拡張性変化、及び非常に軽度の斑状の左上葉と右中肺野浸潤が明らかになった。腫瘤やリンパ節腫脹なし。軽度の低カリウム血症があり、補充療法を受けた。軽度の貧血もあり、この経過観察中である。翌 年 * 3 月 29 日に安定した状態で退院。

治験依頼者の見解：
治験担当医による因果関係の評価に同意しない。慢性閉塞性肺疾患の病歴と喫煙歴がある患者では、治験薬投与開始から 261 日後に FF/VI が発現したため、慢性閉塞性肺疾患の増悪が FF/VI に起因するとは考えにくい。

治験実施計画書番号：116855
治験実施施設番号：[redacted]
被験者番号：[redacted]
無作為化番号：[redacted]

*新薬承認情報提供時に置き換え

安全性データベース管理番号：[redacted]
投与群：Fluticasone / Umeclidinium / Vilanterol
重篤な有害事象：肺炎、慢性閉塞性肺疾患

経過：
被験者は6[redacted]歳女性。盲検化試験（試験名：慢性閉塞性肺疾患患者を対象として、ドライパウダー吸入器を用いて毎朝1回投与するFF/UMEC/VIの固定用量3剤配合剤とFF/VI及びUMEC/VIの固定用量2剤配合剤との有効性、安全性及び忍容性を比較する、第III相、52週、無作為化、二重盲検、3群並行群間試験）に登録。

[redacted]年7月15日から慢性閉塞性肺疾患に対し、治験薬（吸入剤）1吸入を1日1回投与した。

合併症には、慢性閉塞性肺疾患があった。

同年* 9月 7日に、治験薬の初回投与の54日後に、重度（グレード3）の肺炎を発現した。重篤性分類規準は、「治療のための入院又は入院期間の延長が必要であるもの」及びGSK判断の「医学的に重要な状態」。追加事象は、重度（グレード3）の慢性閉塞性気道疾患増（同 年＊ 9月7日発現、重篤性分類規準：「治療のための入院又は入院期間の延長が必要であるもの」）。被験者はセフトリアキソン（ロセフィン）、アジスロマイシン、メチルプレドニゾロンコハク酸エステルナトリウム（Solu‐Medrol）、臭化チオトロピウム（Spiriva）、オンダンセトロン（ゾフラン）、プレドニゾン及びセフジル（セフジル）で治療された。
治験薬の投与は変更なく継続。肺炎の転帰は同 年＊ 9月17日に回復した。追加事象の転帰は、慢性閉塞性気道疾患増悪（同 年＊ 9月17日に回復）であった。

治験担当医は、肺炎について、治験薬との因果関係を「合理的な可能性あり」と判断。治験担当医は、慢性閉塞性気道疾患増悪について、治験薬との因果関係を「合理的な可能性なし」と判断。

関連する検査結果：
同年* 9月7日 胸部Xray1所見は、左中下肺野の広範囲な硬化と軽度の右肺底部の硬化と無気肺。同 年＊ 9月9日に再検査、左肺底部の浸潤が部分的に消失し、右肺浸潤が完全に消失、呼吸器科セラピストに相談、血液学的検査、血液ガス、生化学検査 ヘモグロビン14.4、ヘマトクリット43.8、白血球数9.3、bicarb 22とグルコース131。心臓酵素は陰性、BNP140、PH7.41、pCO237、pO253、O2飽和度88%の3L鼻腔O2、重炭酸塩23、一酸化炭素ヘモグロビンは1.8に上昇した。同 年＊ 9月10日の心エコー図は、EF pf 60～65%、正常な左室機能、及び右室の大きさと機能を示した。同定できない右心房内のある種の密度。

診断検査結果（特に明記のない限り、正常値は未記載）：

同年* 9 月 7 日の酸素飽和度は 96.0%。

治験担当医から報告されたその他の情報：
同年* 9 月 7 日 8 時 30 分に口の中に透明な液体が入り、喘鳴、振戦する悪寒、息切れが起き上がった。咳や痰に侵入しない。胸部 X 線検査では、左中下肺野に広範囲の硬化性浸潤、右基底部の軽度の硬化又は無気肺を認めた。患者は現在、病院に入院している。同年* 9 月 10 日、患者は退院。同年* 9 月 9 日の胸部 X 線検査結果を [redacted] に提出した。[redacted] は所見を示さなかった。治験中に ICS が使用された可能性のあるため、肺炎の因果関係は「あり」と記載した。理論的には、ICS が肺炎の一因となった可能性がある。

治験依頼者の見解：
治験担当医による因果関係の評価に同意する。FF/UMEC/VI に関して報告されている既知の事象であり、治験薬投与開始から 54 日後に発現した。
さらに、患者の慢性閉塞性肺疾患の病歴を考慮すると、慢性閉塞性肺疾患の増悪が治験薬に起因するとは考えにくい。

治験実施計画書番号：116855
治験実施施設番号：[redacted]
被験者番号：[redacted]
無作為化番号：[redacted]
安全性データベース管理番号：[redacted]
投与群：Fluticasone / Umeclidinium / Vilanterol
重篤な有害事象：慢性閉塞性肺疾患

経過：
被験者は 7[redacted] 歳男性。盲検化試験（試験名：慢性閉塞性肺疾患患者を対象として、ドライパウダー吸入器を用いて毎朝 1 回投与する FF/UMEC/VI の固定用量 3 剤配合剤と FF/VI 及び UMEC/VI の固定用量 2 剤配合剤との有効性、安全性及び忍容性を比較する、第 III 相、52 週、無作為化、二重盲検、3 群並行群間試験）に登録。

[redacted]/10/12
慢性閉塞性肺疾患に対し、治験薬（吸入剤）1 吸入 1 日 1 回の投与を開始。

既往歴は、元喫煙者及び慢性気管支炎の急性増悪。現病は慢性閉塞性肺疾患。

翌年*/03/13
治験薬の初回投与から 144 日後、重度の慢性閉塞性気道疾患増悪（グレード 3）が発現。重篤性分類基準は、「治療のための入院又は入院期間の延長が必要であるもの」。

*新薬承認情報提供時に置き換え

ipratropium bromide（Atrovent Nebulizer）、salbutamol（Albuterol Nebulizer）、piperacillin sodium、tazobactam sodium（Zosyn）、vancomycin、methylprednisolone、levosalbutamol hydrochloride（Xopenex）、methylprednisolone sodium succinate（Solumedrol）及び azithromycin にて治療。治験薬の投与は変更なく継続。
翌年*/03/19
慢性閉塞性気道疾患増悪から回復。

関連する検査結果：
動脈血ガス分析及び全血球数算定を施行。胸部 X 線では急性異常の所見なし。
翌年*/03/13
酸素飽和度は 70 台。

治験担当医から報告されたその他の情報：
被験者は重度の息切れのため、救急医療班（EMS）により病院へ搬送された。被験者は Visit5 のためオフィスに来院し、翌年*/03（日付不明）に慢性閉塞性肺疾患（慢性閉塞性肺疾患）増悪のため入院していたことを報告した。投与された薬剤については覚えていないとのこと。病院から記録の提出を依頼。慢性閉塞性肺疾患増悪に関するページ、有害事象（AE）に関するページ、及び併用薬に関するページを更新。翌年*/03/19 に退院となった。入院中、被験者は慢性閉塞性肺疾患増悪、肺炎、貧血、慢性腎臓病及び肥満との診断を受けた。増悪は albuterol、atrovet、xopenx、prednisone 及び solumedrol にて治療。肺炎は azithromycin 及び ceftriaxone にて治療。

治験依頼者の見解：
治験担当医による因果関係の評価に同意しない。慢性閉塞性肺疾患の病歴のある患者において、治験薬投与開始から 144 日後に慢性閉塞性肺疾患の増悪が発現したため、FF/UMEC/VI に起因するとは考えにくい。

治験実施計画書番号：116855
治験実施施設番号：[redacted]
被験者番号：[redacted]
無作為化番号：[redacted]
安全性データベース管理番号：[redacted]
投与群：Fluticasone / Vilanterol
重篤な有害事象：心房細動

経過：
被験者は 5[redacted] 歳男性。盲検化試験（試験名：慢性閉塞性肺疾患患者を対象として、ドライパウダー吸入器を用いて毎朝 1 回投与する FF/UMEC/VI の固定用量 3 剤配合剤と FF/VI 及び

UMEC/VI の固定用量 2 剤配合剤との有効性、安全性及び忍容性を比較する、第 III 相、52 週、無作為化、二重盲検、3 群並行群間試験）に登録。

慢性閉塞性肺疾患に対して、[redacted] 年 9 月 17 日から治験薬（吸入剤）1 吸入を 1 日 1 回受けた。

既往歴には、高血圧、冠動脈疾患、高脂血症、胃食道逆流症、2 型糖尿病、ステント留置（x3）及び狭心症があった。
併用薬には、メクロジン（メクリジン）、リナグリプチン（Tradjenta）、イルベサルタン、インスリンアスパルト（Novolog Flast）、フマル酸ホルモテロール、フロ酸モメタゾン（Dulera）、臭化イプラトロピウム、硫酸サルブタモール（Duoneb）、サルブタモール（Ventolin Hfa）、臭化イプラトロピウム（Atrovent Solution 0.02%）及びセフトリアキソン（Ceftriax）があった。

同年* 12 月 25 日、治験薬の初回投与から 99 日後、患者は重度（グレード 3）の発作性心房細動を発現した。重篤性分類規準は、「治療のための入院又は入院期間の延長が必要であるもの」及び GSK 判断の「医学的に重要な状態」。ジゴキシン（Lanoxin）、ヘパリン（Heparin）、メトプロロール、塩酸ジルチアゼム（Diltiazem Cr）、ジルチアゼム、オンダンセトロン（Zofran）、プロトニクス（Protonix）及び塩化ナトリウム（正常食塩水）で処置した。治験薬の投与は変更なく継続。発作性心房細動の転帰は、同年*年 12 月 27 日に回復した。

治験担当医は、発作性心房細動について、治験薬との因果関係を「合理的な可能性あり」と判断。

関連する検査結果：
同年* 12 月 25 日（14:18）-心電図-心室性期外収縮を伴う洞調律。それ以外は、心電図は正常である。同年* 12 月 25 日（15:09）-心電図-心室応答の速い心房細動。非特異的 ST 異常。心電図異常。同年*12 月 25 日 - 胸部 CT 血管造影 - 肺塞栓症、胸部大動脈瘤又は大動脈解離の所見なし。同年* 12 月 25 日 - 造影剤なしの脳 CT - 急性頭蓋内異常なし。
同年* 12 月 25 日 - 胸部 X 線（シングルビュー） - 急性経過は見られない。院内レントゲン撮影のため、パレキセルに胸部レントゲン撮影をオーバーリードできず。

翌年* 3 月 10 日に CV EOSI によって受領した追加情報：
心停止は認められなかった。心拍数は 101 拍/分であった。心電図（ECG）を 25同年* 12 月日に実施した。リズムストリップから、以下のことが明らかになった。心房細動評価には以下のものが利用可能であった：リズム又は院内テレメトリーストリップ。

治験担当医から報告されたその他の情報：

*新薬承認情報提供時に置き換え

同年* 12 月 26 日に、被験者がめまい及び重度の吐き気を経験した後に 同 年 * 12 月 25 日に救急室ケアを求めたことを被験者の家族が施設に通知した。不整脈があり集中治療室に入院し、依然として入院している。すべての診療記録は病院から入手した。

治験依頼者の見解：
治験担当医による因果関係の評価に同意する。発作性心房細動は、治験薬投与開始から 99 日後に発生し、本剤のリスクとして知られていることから、FF/VI に起因する可能性がある。しかし、患者は心血管疾患の病歴（高血圧、高脂血症、糖尿病といった心血管疾患の危険因子を含む）、冠動脈疾患、ステント留置（3 回）及び狭心症）を有していた。

治験実施計画書番号：116855
治験実施施設番号：[redacted]
被験者番号：[redacted]
無作為化番号：[redacted]
安全性データベース管理番号：[redacted]
投与群：Fluticasone / Vilanterol
重篤な有害事象：心房細動、肺炎、慢性閉塞性肺疾患

経過：
被験者は 6[redacted] 歳女性。盲検化試験（試験名：慢性閉塞性肺疾患患者を対象として、ドライパウダー吸入器を用いて毎朝 1 回投与する FF/UMEC/VI の固定用量 3 剤配合剤と FF/VI 及び UMEC/VI の固定用量 2 剤配合剤との有効性、安全性及び忍容性を比較する、第 III 相、52 週、無作為化、二重盲検、3 群並行群間試験）に登録。

慢性閉塞性肺疾患に対して、[redacted] 年 9 月 16 日から治験薬（吸入剤）1 吸入を 1 日 1 回受けた。

既往歴は高血圧及び肺炎であった。合併症には、慢性心房細動及び慢性閉塞性肺疾患があった。併用薬は、塩酸ジルチアゼム（Cardizem）、モルヒネ、ベンゾナテート、三硝酸グリセリル（Nitrostat）、プロトニクス（No）（Protonix）、レボチロキシン及びアリピプラゾール（Abilify）であった。

翌年* 4 月 6 日に、治験薬の初回投与から 202 日後に、重度（グレード 3）の慢性閉塞性気道疾患増悪を発現した。重篤性分類規準は、「治療のための入院又は入院期間の延長が必要であるもの」。追加事象は、重度（グレード 3）の肺炎（翌 年 * 4 月 14 日発現、重篤性分類規準：「治療のための入院又は入院期間の延長が必要であるもの」及び GSK 判断の「医学的に重要な状態」）、重度（グレード 3）の心房細動（翌 年 * 4 月 15 日発現、重篤性分類規準：「治療のための入院又は入院期間の延長が必要であるもの」及び GSK 判断の「医学的に重要な状態」）。ラベタロール、臭化イプラトロピウム、硫酸サルブタモール（デュ

オネブ）、ベンゾナテート、臭化イプラトロピウム、ノルコ（アセトアミノフェン+酒石酸水素コドン）、ワルファリンナトリウム（クマジン）、ベンラファキシン塩酸塩（エフェクソール）、ファモチジン（ペプシド）、レボサルブタモール塩酸塩（Xpenex）、レボフロキサシン（レバキン）、バンコマイシン、ジルチアゼム塩酸塩（カルディゼム）、シラスタチンナトリウム、イミペネム（プリマキシン）、フルバゾロキサゾール、フルオロベシラン（ノラフェロベシラフェロメチオネート）、メチオネート（ノロベゾロベゾロベシレート）で治療した。治験薬を中断した（投与中止は陽性）。治験薬による再投与は陰性であった。慢性閉塞性気道疾患増悪の転帰は 翌年* 4 月 24 日に回復した。追加事象の転帰は、心房細動（翌年* 4 月 19 日に回復）及び肺炎（翌 年 * 4 月 24 日に回復）であった。

治験担当医は、慢性閉塞性気道疾患増悪、心房細動について、治験薬との因果関係を「合理的な可能性なし」と判断。治験担当医は、肺炎について、治験薬との因果関係を「合理的な可能性あり」と判断。
心房細動の他の原因として考えられるものには、病歴があった。

関連する検査結果：
血糖値 133、非反応性の球菌を採取し、血液培養を行ったところ、菌血症の可能性が示されたが、医師は混入であると考えた。診察室での胸部 X 線は医師によりレビューされ、右下葉浸潤は消散し、残存する無気肺肺炎は消散した。1 ヶ月後に胸部 X 線を再度実施する。

診断検査結果（特に明記のない限り、正常値は未記載）：
翌年* 4 月 16 日の白血球数は 11.5mm3 であった。 翌 年 * 4 月 18 日、プロトロンビン時間の結果は 20.9 秒であった。

翌年* 4 月 24 日及び 翌年* 5 月 05 日に肺炎 EOSI によって追加情報を入手：
肺炎の症状は呼吸困難の悪化であった。咳嗽レベルは通常であった。喀痰膿は増加しなかった。体温は 36.9C であった。呼吸数は 20 呼吸/分であった。心拍数は 125 拍/分であった。血圧 125/84mmHg。胸水はなかった。低酸素血症はなかった。事象発現時には白血球数が高値であった。BUN は 19mg/dl（7mmol/L）を上回った。被験者が混乱したというエビデンスはなかった。肺炎が発現した時、被験者は医療現場（入院）にはいなかった。培養/スワブを採取した。細菌培養のためのサンプル源は血液であった。肺炎培養から同定した。

翌年* 5 月 26 日及び 翌年* 6 月 12 日に不整脈 EOSI によって受領した追加情報：
心停止は認められなかった。心拍数は 121 拍/分であった。症状は以下のとおりである。触診、ふらつき。翌 年 * 4 月 15 日に心電図（ECG）を実施した。リズムストリップから、以下のことが明らかになった。心房細動治療法は投薬。

翌年* 4 月 27 日に、[redacted] 及び [redacted] は、GSK の症例 [redacted] の重複であると決定された。[redacted] 及び [redacted] の症例からのすべての情報は、現在、[redacted] の症例で収集される。

治験担当医から報告されたその他の情報：
被験者は増悪来院のため 翌 年＊4 月 9 日に来院した。その際、プレドニゾンを漸減し、レバキン 500mg を投与した。翌 年＊4 月 14 日、レバキンが胃を悩ませたため、別の抗生物質を請求するよう呼びかけた。医師は Ceftin 250mg を処方した。被験者は 翌 年＊4 月 15 日の朝に電話して、昨夜 ER に行き、その後入院したと報告した。現時点では、その理由に関する文書はない。情報が得られ次第更新する。翌年* 4 月 18 日に退院した。彼女の最終診断には、急速な心室反応を伴う心房細動（慢性閉塞性肺疾患増悪に関連している可能性が高い）、右下葉肺炎、慢性閉塞性肺疾患増悪がある。4 月 24 日金曜日に診療所を受診した。医師は、肺炎が消失したことを報告した。彼女は抗生物質とプレドニゾンによる治療コースを終了し、1 ヶ月後に胸部 X 線による経過観察のために来院する予定である。

治験依頼者の見解：
治験担当医による因果関係の評価に同意する。肺炎は本剤の既知のリスクであるため、肺炎は FF/VI に起因する可能性がある。また、慢性閉塞性肺疾患の増悪及び心房細動については、慢性閉塞性肺疾患及び慢性心房細動の既往があるため、治験薬によるものとは考えにくい。

治験実施計画書番号：116855
治験実施施設番号：[redacted]
被験者番号：[redacted]
無作為化番号：[redacted]
安全性データベース管理番号：[redacted]
投与群：Fluticasone / Vilanterol
重篤な有害事象：急性呼吸不全、慢性閉塞性肺疾患、肺炎

経過：
被験者は 8[redacted] 歳男性。盲検化試験（試験名：慢性閉塞性肺疾患患者を対象として、ドライパウダー吸入器を用いて毎朝 1 回投与する FF/UMEC/VI の固定用量 3 剤配合剤と FF/VI 及び UMEC/VI の固定用量 2 剤配合剤との有効性、安全性及び忍容性を比較する、第 III 相、52 週、無作為化、二重盲検、3 群並行群間試験）に登録。

慢性閉塞性肺疾患に対し、治験薬（吸入剤）1 吸入を 1 日 1 回、[redacted] 年 8 月 28 日から 翌年* 7月 7 日まで投与した。

合併症は慢性閉塞性肺疾患。

翌年* 1 月 26 日（治験薬の初回投与後の期間は不明）に、重度（グレード 3）の急性呼吸不全を発現した。重篤性分類規準は、「治療のための入院又は入院期間の延長が必要であるもの」及び GSK 判断の「医学的に重要な状態」。追加事象は、中等度（グレード 2）の慢性閉塞性気道疾患増悪（翌 年＊1 月 26 日発現、重篤性分類規準：「治療のための入院又は入院期間の延長が必要であるもの」）、重度（グレード 3）の肺炎（翌年* 1 月 26 日発現、重篤性分類規準：「治療のための入院又は入院期間の延長が必要であるもの」及び GSK 判断の「医学的に重要な状態」）。アジスロマイシン、セフトリアキソン、メチルプレドニゾロン及びプレドニゾンで治療した。治験薬を中断した（投与中止は陽性）。治験薬による再投与は陰性であった。急性呼吸不全の転帰は 翌 年＊1 月 30 日に回復した。追加事象の転帰は、慢性閉塞性気道疾患増悪（翌 年＊1 月 30 日に回復）及び肺炎（翌年* 2 月 10 日に回復）であった。

治験担当医は、急性呼吸不全及び肺炎について、治験薬との因果関係を「合理的な可能性あり」と判断。治験担当医は、慢性閉塞性気道疾患増悪について、治験薬との因果関係を「合理的な可能性なし」と判断。急性呼吸不全の他の原因として考えられるものには、試験参加に関連した活動があった。肺炎の他の原因として考えられるものには、試験参加に関連した活動があった。

関連する検査結果：
入院時胸部 X 線撮影。CD-ROM 画像を入手し、[redacted] に提出するため病院に転送。胸部 Xray 翌 年＊1 月 26 日では、限られた所見しか示されなかった。軽度の肺血管うっ血を示唆する。

診断検査結果（特に明記のない限り、正常値は未記載）：
翌年* 1 月 27 日、白血球数は 12.6×10^3/μL（正常低値：3.60、正常高値：10.40）であった。

翌年* 3 月 18 日及び 翌年* 3 月 31 日に肺炎 EOSI によって追加情報を入手：
肺炎の症状は、咳嗽レベルの上昇、呼吸困難の悪化などであった。胸水はなかった。低酸素血症あり。事象発現時には白血球数が高値であった。BUN は 19mg/dl（7mmol/L）を上回った。肺炎が発現した時、被験者は医療現場（入院）にはいなかった。

治験担当医から報告されたその他の情報：
被験者の妻は、咳、くしゃみ、及び呼吸困難のため、被験者が病院に入院したことを知らせるために診療所を呼んだ。より多くの情報が利用可能な場合は更新される。病院から記録を入手した。患者は肺炎と診断された。患者はステロイドと抗生物質で治療され、翌年* 1 月 30 日に安定した状態で退院した。入院時に胸部 X 線撮影を実施した。CD-ROM 画像を入手し、[redacted] に提出するため病院に転送。

*新薬承認情報提供時に置き換え

胸部 X 線 翌 年 * 1 月 26 日では、限られた所見しか示されなかった。軽度～中等度の肺血管うっ血を示唆。

治験依頼者の見解：
治験担当医による因果関係の評価に同意する。肺炎は本剤の既知のリスクであるため、肺炎及び急性呼吸不全は FF/VI に起因する可能性がある。さらに、患者が慢性閉塞性肺疾患の病歴を有するため、慢性閉塞性肺疾患の増悪が FF/VI に起因するとは考えにくい。

治験実施計画書番号：116855
治験実施施設番号：[redacted]
被験者番号：[redacted]
無作為化番号：[redacted]
安全性データベース管理番号：[redacted]
投与群：Fluticasone / Umeclidinium / Vilanterol
重篤な有害事象：気胸

経過：
被験者は 7[redacted] 歳男性。盲検化試験（試験名：慢性閉塞性肺疾患患者を対象として、ドライパウダー吸入器を用いて毎朝 1 回投与する FF/UMEC/VI の固定用量 3 剤配合剤と FF/VI 及び UMEC/VI の固定用量 2 剤配合剤との有効性、安全性及び忍容性を比較する、第 III 相、52 週、無作為化、二重盲検、3 群並行群間試験）に登録。

[redacted]/12/30-翌年*/01/25
慢性閉塞性肺疾患に対して治験薬 1 吸入 1 日 1 回の投与を施行。

既往歴は、元喫煙者（53 箱/年歴）。
現病は、慢性閉塞性肺疾患（慢性閉塞性肺疾患）。

翌年*/01/24
治験薬の初回投与から 25 日後、重度の気胸（グレード 3）が発現。重篤性分類基準は、「治療のための入院又は入院期間の延長が必要であるもの」及び GSK 判断の「医学的に重要な状態」。
Advair、paracetamol（Acetaminophen）、morphine、prednisone、ceftriaxone、albuterol-ipratropium、azithromycin、ipratropium（Ipratropium 0.02）、sodium chloride（Normal Saline）及び salbutamol（Albuterol）にて治療。
治験薬は休薬（デチャレンジ陽性）。治験薬のリチャレンジは陰性。
翌年*/01/31
気胸から回復。

*新薬承認情報提供時に置き換え

関連する検査結果：
入院期間中、胸部 X 線を施行。
全 X 線画像は [redacted] 社に提供された。
翌年*/01/26、翌年*/01/27、翌年*/01/28、翌年*/01/29、翌年*/01/30 及び 翌年*/01/31 に施行された胸部 X 線は全て正常。翌年*/01/24 に施行された心電図（ECG）にて洞頻脈を所見（臨床的に有意でない[NCS]）。翌年*/01/24 に施行された胸部 X 線にて左肺尖部に高さ 9.2cm 幅 2.5cm の大きな気胸を確認。翌年*/01/31 に施行された胸部 X 線（CXR）では明確な（definite）気胸及び安定した状態の左肺皮下気腫の所見はなかった。

治験担当医から報告されたその他の情報：
翌年*/01/25
入電。翌年*/01/24 に予定外に施行された胸部 X 線にて 60%の左気胸を呈した被験者について報告。即座に被験者へ連絡が取られた。被験者の息子によると、被験者は 翌年*/01/24 23：00 頃に、息切れ（SOB）増加にて CRMC 緊急治療室（ER）を受診。翌年*/01/25 に入院となり、胸腔チューブを挿管された。静脈内（IV）抗生物質、IV ステロイド、噴霧吸入器使用及び酸素療法にて治療。翌年*/01/31 に施行された CXR では、回復済みの左肺気胸を認め、胸腔チューブを除去し、経過観察時の CXR では明確な（definite）気胸の所見はなかった。治験薬を中断。
翌年*/01/31
臨床的改善を認め、退院。
翌年*/02/01
治験薬を再開。

治験依頼者の見解：
治験担当医による因果関係の評価に同意しない。慢性閉塞性肺疾患の病歴のある患者において、治験薬投与開始から 25 日後に気胸が起こったため、UMEC/FF/VI に起因するとは考えにくい。

治験実施計画書番号：116855
治験実施施設番号：[redacted]
被験者番号：[redacted]
無作為化番号：[redacted]
安全性データベース管理番号：[redacted]
投与群：Fluticasone / Umeclidinium / Vilanterol
重篤な有害事象：気胸、慢性閉塞性肺疾患、急性呼吸不全

経過：
被験者は 7[redacted] 歳男性。盲検化試験（試験名：慢性閉塞性肺疾患患者を対象として、ドライパウダー吸入器を用いて毎朝 1 回投与する FF/UMEC/VI の固定用量 3 剤配合剤と FF/VI 及び

UMEC/VI の固定用量 2 剤配合剤との有効性、安全性及び忍容性を比較する、第 III 相、52 週、無作為化、二重盲検、3 群並行群間試験）に登録。

[redacted]/12/30
慢性閉塞性肺疾患に対し、治験薬（吸入剤）1 吸入 1 日 1 回の投与を開始。

既往歴は、自然気胸及び喫煙者。
現病は、慢性閉塞性肺疾患（慢性閉塞性肺疾患）。

翌年*/08/01
治験薬の初回投与から 214 日後、重度の気胸（グレード 3）が発現。重篤性分類基準は、「治療のための入院又は入院期間の延長が必要であるもの」及び GSK 判断の「医学的に重要な状態」など。追加事象は中等度の慢性閉塞性気道疾患増悪（グレード 2、発現日：翌年*/08/01、重篤性分類基準：「治療のための入院又は入院期間の延長が必要であるもの」）。
azithromycin、terbutaline sulfate （Brethine）、methylprednisolone sodium succinate（Solu-Medrol）及び omnicef（Omnicef）にて治療。
治験薬の投与は変更なく継続。
翌年*/08/05
気胸から回復。
翌年*/08/14
追加事象の転帰は、慢性閉塞性気道疾患増悪（回復）。

関連検査結果：
翌年*/08/01
胸部 X 線を実施し、胸腔チューブ挿入を要する 4.3cm の左気胸が判明。
翌年*/08/04
左側胸腔チューブ挿入後、胸部 X 線気胸の徴候は認めず。同日、胸腔チューブを抜去。
緊急治療室（ER）来院時、被験者が息切れ（SOB）、咳嗽及びドレナージを訴えたことから胸部 X 線を実施。

治験担当医から報告されたその他の情報：
翌年*/08/12
被験者（[redacted]）が、翌年*/08/01 にCHS へ入院となったことを電話で報告。気胸に対し加療され、翌年*/08/05 に退院。本日、被験者は医療記録の公開に署名し、情報入手次第更新予定。

診療記録を入手：
翌年*/08/01
胸部 X 線を実施し、胸腔チューブ挿入を要する 4.3cm の左気胸が判明。
翌年*/08/04

左側胸腔チューブ挿入後、胸部 X 線で気胸の徴候は認めず。同日、胸腔チューブを抜去。
翌年*/08/05
安定した状態で退院。

治験依頼者の見解：
気胸の因果関係について治験担当医の評価に同意しない。自然気胸（入院を伴う）の病歴のある患者において治験薬投与開始から 214 日後に発現したため、FF/UMEC//VI に起因するとは考えにくい。
患者が慢性閉塞性肺疾患の病歴を有していたことから、慢性呼吸不全及び慢性閉塞性肺疾患増悪の因果関係について治験担当医の評価に同意する。

治験実施計画書番号：116855
治験実施施設番号：[redacted]
被験者番号：[redacted]
無作為化番号：[redacted]
安全性データベース管理番号：[redacted]
投与群：Fluticasone / Umeclidinium / Vilanterol
重篤な有害事象：肺炎

経過：
被験者は 5[redacted] 歳女性。盲検化試験（試験名：慢性閉塞性肺疾患患者を対象として、ドライパウダー吸入器を用いて毎朝 1 回投与する FF/UMEC/VI の固定用量 3 剤配合剤と FF/VI 及び UMEC/VI の固定用量 2 剤配合剤との有効性、安全性及び忍容性を比較する、第 III 相、52 週、無作為化、二重盲検、3 群並行群間試験）に登録。

慢性閉塞性肺疾患に対して、[redacted] 年 12 月 29 日から治験薬（吸入剤）1 吸入を 1 日 1 回受けた。

合併症には、麻痺及び冠動脈攣縮があった。

翌年* 2 月 16 日、治験薬の初回投与から 49 日後、重度（グレード 3）の肺炎を発現した。重篤性分類規準は、「治療のための入院又は入院期間の延長が必要であるもの」及び GSK 判断の「医学的に重要な状態」。レボフロキサシン（レバキン）及びセフトリアキソンで治療した。治験薬の投与は変更なく継続。肺炎の転帰は 翌年* 3 月 5 日に回復した。

治験担当医は、肺炎について、治験薬との因果関係を「合理的な可能性あり」と判断。

関連する検査結果：
胸部 X 線写真：浸潤性軽度陽性、左下葉に肺炎。

診断検査結果（特に明記のない限り、正常値は未記載）：
翌年* 2 月 16 日の白血球数は 22.4×10^9/L（正常低値：3.5、正常高値：10.5）であった。

翌年* 2 月 18 日に肺炎 EOSI によって追加情報を入手：
肺炎の症状は、咳嗽レベルの上昇、呼吸困難の悪化などであった。喀痰膿は増加しなかった。胸部聴診では、断続性ラ音/ラ音及び/又は気管支又は気管支肺胞呼吸音の証拠は示されなかった。体温は 36.6C であった。呼吸数は 17 回/分であった。心拍数は 81 拍/分であった。血圧 118/59mmHg。胸水はなかった。低酸素血症はなかった。事象発現時には白血球数が高値であった。BUN は 19mg/dl（7mmol/L）以下であった。被験者が混乱したというエビデンスはなかった。肺炎が発現した時、被験者は医療現場（入院）にはいなかった。培養・スワブは採取しなかった。

治験担当医から報告されたその他の情報：
重度の慢性閉塞性肺疾患及び冠動脈攣縮の長い既往歴がある。翌 年＊2 月 16 日に胸部不快感で覚醒し、病歴から、看護ラインを呼び、救急外来へ行くよう指示された。前週に軽い倦怠感、乾性咳嗽、多少の呼吸困難があった。まれではない。循環器科を診察し全て陰性。ニトログリセリン 4mg を 1 回投与したところ、胸部 X 線で左下葉に肺炎浸潤を認めた。O2 飽和度は 91～98 である。静注シフトリアキソンを投与し、経過観察のために一晩続ける。翌日、翌年* 2 月 17 日、レバキンを 5 日間服用して帰宅させる。翌 年＊2 月 20 日に家庭医によるフォローアップが予定されている。
Xray 及び SAE は完了し、PI により記入/署名された。Xray は [redacted] 社に送付された。IP は中止されなかったが、参加者が 1 日の日誌を見逃した。ICS は肺炎のリスクを増加させることが知られているため、関連があるかもしれない。被験者が入院したため、重篤な有害事象として報告する必要があった。追跡期間は 翌々年* 2 月 20 日とし、さらに 5 日間のレバキン 750mg1 日 1 回を処方した。

治験依頼者の見解：
治験担当医による因果関係の評価に同意する。肺炎は本剤の既知のリスクであり、治験薬投与開始後 49 日目に発現したため、FF/UMEC/VI に起因する可能性がある。既往歴には慢性閉塞性肺疾患及び冠動脈攣縮があった。

治験実施計画書番号：116855
治験実施施設番号：[redacted]
被験者番号：[redacted]
無作為化番号：[redacted]
安全性データベース管理番号：[redacted]
投与群：Umeclidinium / Vilanterol
重篤な有害事象：急性呼吸不全、敗血症、肺炎、急性腎障害、トロポニン増加

*新薬承認情報提供時に置き換え

経過：
被験者は6[redacted]歳男性。盲検化試験（試験名：慢性閉塞性肺疾患患者を対象として、ドライパウダー吸入器を用いて毎朝1回投与するFF/UMEC/VIの固定用量3剤配合剤とFF/VI及びUMEC/VIの固定用量2剤配合剤との有効性、安全性及び忍容性を比較する、第III相、52週、無作為化、二重盲検、3群並行群間試験）に登録。

[redacted]/07/14
慢性閉塞性肺疾患に対し、治験薬（吸入剤）1吸入 1日1回の投与を開始。

既往歴は、心臓発作、狭心症発作、ステント装着、ステント装着、肺炎及び大葉性肺炎。
現病は、虚血性心筋症、冠動脈疾患及び喫煙者。
併用薬は、carvedilol。

同年*/09/07
治験薬の初回投与から55日後、重度の急性呼吸不全（グレード3）が発現。重篤性分類基準は、「治療のための入院又は入院期間の延長が必要であるもの」、GSK判断の「医学的に重要な状態」及び「生命を脅かすもの」。追加事象は、重度の敗血症（グレード3）（同年*/09/07発現、重篤性分類基準：「治療のための入院又は入院期間の延長が必要であるもの」、GSK判断の「医学的に重要な状態」及び「生命を脅かすもの」）、重度の大葉性肺炎（グレード3）（同年*/09/07発現、重篤性分類基準：「治療のための入院又は入院期間の延長が必要であるもの」、GSK判断の「医学的に重要な状態」及び「生命を脅かすもの」）、重度の急性腎不全（グレード3）（同年*/09/07発現、重篤性分類基準：「治療のための入院又は入院期間の延長が必要であるもの」、GSK判断の「医学的に重要な状態」及び「生命を脅かすもの」）及び重度のトロポニン増加（グレード3）（同年*/09/07発現、重篤性分類基準：「治療のための入院又は入院期間の延長が必要であるもの」及び「生命を脅かすもの」）。
酸素、levofloxacin（Levaquin）、sodium chloride、piperacillin sodium + tazobactam sodium（Zosyn）及びvancomycinにて治療。
治験薬の投与は変更なく継続。
同年*/09/11
急性呼吸不全から回復。追加事象の転帰は、敗血症（同年*/09/11、回復）。

関連する検査結果：
胸部X線にて、左下葉浸潤を所見、肺炎の可能性あり。当初、トロポニン値は0.073と高値で有ったが、急性冠動脈症候群のパターンではなかった。当初、血清クレアチンキナーゼ（CK）値は正常。心電図（EKG）では急性冠動脈症候群の徴候はなく、肝酵素は正常範囲内。

同年*/10/02付追加情報：

肺炎に関する事象報告書より追加情報を入手：
肺炎の症状は咳嗽増悪、膿性痰増加、呼吸困難増悪。胸部の聴診にて断続性ラ音/ラ音及び/又は気管支又は気管支肺胞呼吸音を聴取。体温：37.4℃。呼吸数：16 回/分。心拍数：100 回/分。血圧：99/58 mmHg。胸水なし。低酸素血症なし。事象発現時、白血球（WBC）数は高値。血中尿素窒素（BUN）は 19 mg/dL 超（7 mmol/L）。錯乱の徴候なし。肺炎発現時、医療機関に滞在中（入院）ではなかった。培養/スワブ検査を実施。細菌培養の検体は血液。肺炎培養にて病原菌の発育なし。

治験担当医から報告されたその他の情報：
被験者は、左下葉肺炎に続発した急性呼吸不全、急性腎不全及びトロポニン上昇を伴う重度の敗血症のため入院。集中治療室へ入院となり、静脈内補液及び循環補助及び抗生物質にて治療。心臓専門医を受診、トロポニン値上昇は急性腎不全及び低血圧に続発したものであった。腎臓については、静脈内補液及び圧補助にて完全に回復。臨床的にも改善し、咳嗽も大幅に減少。治験実施責任医師（PI）は、吸入ステロイドが肺炎と関連があり、原因となった可能性があると確認した。

治験依頼者の見解：
治験担当医による因果関係の評価に同意する。心臓発作、狭心症、ステント留置、虚血性心筋症及び冠動脈疾患の病歴を有する患者において、治験薬投与開始からわずか 55 日後に急性呼吸不全、肺炎による敗血症、急性腎障害及びトロポニンの増加が発現したことから、UMEC/VI に起因するとは考えにくい。

治験実施計画書番号：116855
治験実施施設番号：[redacted]
被験者番号：[redacted]
無作為化番号：[redacted]
安全性データベース管理番号：[redacted]
投与群：Fluticasone / Vilanterol
重篤な有害事象：肺炎

経過：
被験者は 7[redacted] 歳女性。盲検化試験（試験名：慢性閉塞性肺疾患患者を対象として、ドライパウダー吸入器を用いて毎朝 1 回投与する FF/UMEC/VI の固定用量 3 剤配合剤と FF/VI 及び UMEC/VI の固定用量 2 剤配合剤との有効性、安全性及び忍容性を比較する、第 III 相、52 週、無作為化、二重盲検、3 群並行群間試験）に登録。

患者は慢性閉塞性肺疾患に対して、[redacted] 年 5 月 4 日から治験薬（吸入剤）1 吸入を 1 日 1 回受けた。

被験者の既往歴には肺炎があった。
合併症には、慢性閉塞性肺疾患及び喫煙者があった。

翌年* 1 月 5 日に、治験薬の初回投与から 246 日後、重度（グレード 3）の肺炎を発現した。重篤性分類規準は、「治療のための入院又は入院期間の延長が必要であるもの」及び GSK 判断の「医学的に重要な状態」。被験者はニコチン（ニコチンパッチ）、塩酸ブプロピオン（ウェルブトリン）、臭化イプラトロピウム、硫酸サルブタモール（デュオネブ）及びレボフロキサシンで治療された。治験薬の投与は変更なく継続。肺炎の転帰は 翌年* 1 月 18 日に回復した。

治験担当医は、肺炎について、治験薬との因果関係を「合理的な可能性あり」と判断。

関連する検査結果：
CXR 翌 年 * 1 月 7 日は肺炎の所見を示し、インフルエンザに対する鼻咽頭スワブスクリーニングは A 型及び B 型インフルエンザ陰性。CXR 翌年* 1 月 18 日は肺炎の所見はなかった。

翌年* 2 月 03 日に肺炎 EOSI によって追加情報を入手：
肺炎の症状は、咳嗽レベルの増加、喀痰膿性の増加、呼吸困難の悪化などであった。胸部聴診では、断続性ラ音/ラ音及び/又は気管支又は気管支肺胞呼吸音の証拠が示された。体温は 36.4C であった。呼吸数は 20 呼吸/分であった。心拍数は 93 拍/分であった。血圧 149/82mmHg。胸水はなかった。低酸素血症はなかった。事象発現時に白血球数が測定されなかった。BUN は 19mg/dl（7mmol/L）を上回った。被験者が混乱したというエビデンスはなかった。肺炎が発現した時、被験者は医療現場（入院）にはいなかった。

治験担当医から報告されたその他の情報：
同年* 11 月 23 日より感冒が断続的にあったが、翌 年 * 1 月 5 日に症状が増悪。
医療機関は現在、詳細な診療記録を待っている
患者は呼吸器感染症、鼻閉、胸の状態、咳の症状があり、1 週間の経過で次第に悪化し ER に行った。その他の症状には、黄色の痰の産生及び呼吸困難がある。患者は気管支痙攣性であった。最初の CXR は肺炎の所見を示したため、ネブライザー、静注ステロイド、及び静注抗生物質で治療し、症状は改善した。最終的に酸素飽和度は室内空気で 96%に達した。患者は在宅ネブライザーで 翌 年 * 1 月 11 日に安定した状態で退院し、PCP によるフォローアップを勧められた。注：翌 年 * 1 月 18 日の CXR は肺炎の所見を示さなかった。患者は翌年* 1 月 18 日に PCP を受診し、肺炎の消失が確認された。私は 翌年* 1 月 7 日から翌年* 1 月 18 日の CXR を受領し、PI は肺炎もレビューし、肺炎は消失したと感じた。Perceptive eTransfer に両 CXR をアップロードした。患者は息切れが増え、翌 年 * 1 月 7 日で救急外来に来た。翌年* 1 月 18 日の PCP によるフォローアップ来院時に、患者は体調が良いことを確認した。症状は改善した。

治験依頼者の見解：
治験担当医による因果関係の評価に同意する。FF/VI に関して報告されている既知の事象であり、治験薬投与開始から 246 日後に発現した。

治験実施計画書番号：116855
治験実施施設番号：[redacted]
被験者番号：[redacted]
無作為化番号：[redacted]
安全性データベース管理番号：[redacted]
投与群：Fluticasone / Umeclidinium / Vilanterol
重篤な有害事象：肺炎

経過：
被験者は 6[redacted] 歳女性。盲検化試験（試験名：慢性閉塞性肺疾患患者を対象として、ドライパウダー吸入器を用いて毎朝 1 回投与する FF/UMEC/VI の固定用量 3 剤配合剤と FF/VI 及び UMEC/VI の固定用量 2 剤配合剤との有効性、安全性及び忍容性を比較する、第 III 相、52 週、無作為化、二重盲検、3 群並行群間試験）に登録。

慢性閉塞性肺疾患に対して、[redacted] 年 6 月 16 日から治験薬（吸入剤）1 吸入を 1 日 1 回受けた。

既往歴には肺炎があった。合併症は慢性閉塞性肺疾患。

同年* 10 月 18 日、治験薬の初回投与から 124 日後に、重度（グレード 3）の肺炎を発現した。重篤性分類規準は、「治療のための入院又は入院期間の延長が必要であるもの」及び GSK 判断の「医学的に重要な状態」。プレドニゾン、メチルプレドニゾロン、レボフロキサシン、アジスロマイシン及びセフトリアキソンで治療した。治験薬の投与は変更なく継続。肺炎の転帰は 同年* 10 月 28 日に回復した。

治験担当医は、肺炎について、治験薬との因果関係を「合理的な可能性あり」と判断。

関連する検査結果：
ポータブル胸部 X 線は急性疾患の所見は示さなかった。

診断検査結果（特に明記のない限り、正常値は未記載）：
同年* 10 月 19 日の好中球数の結果は 15.51mcl（正常低値：1.50、正常高値：7.00）、白血球数の結果は 18.5u/L（正常低値：4.50、正常高値：11.00）であった。

同年* 11 月 11 日に肺炎 EOSI によって追加情報を入手：
咳嗽レベルの上昇、喀痰膿の増加があった。呼吸困難増悪なし。胸部聴診では、断続性ラ音/ラ音及び/又は気管支又は気管支肺胞呼吸音の証拠が示された。温度は 37.8C であった。呼吸数は 22 呼吸/分であった。心拍数は 73 拍/分であった。血圧 119/76mmHg。低酸素血症あり。事象発現時には白血球数が高値であった。BUN は 19mg/dl（7mmol/L）以下であった。被験者が混乱したというエビデンスはなかった。肺炎が発現した時、被験者は医療現場（入院）にはいなかった。培養・スワブは採取しなかった。

治験担当医から報告されたその他の情報：
患者は 同 年＊10 月 19 日にプライマリケア医を受診し、100 度を超える発熱と WBC 数 18.5 の上昇、ならびに呼吸困難と湿性咳嗽を伴って入院した。メチルプレドニゾロン静注、アジスロマイシン、セフリアキソン静注、各 1 回。同患者は 同 年＊10 月 19 日にレボフロキサシンとプレドニゾンの経口投与を開始し、内服薬により本日帰宅する予定である。PI によれば、被験者は WBC の上昇、発熱、気管支呼吸音を伴う膿性痰を示したが、胸部 X 線では認められなかった。診察時に喘鳴なし。
発熱と WBC 上昇を伴う気管支肺炎と重度気管支炎。

治験依頼者の見解：
治験担当医による因果関係の評価に同意する。FF/UMEC/VI に関して報告されている既知の事象であり、治験薬投与開始から 124 日後に生じたものである。

治験実施計画書番号：116855
治験実施施設番号：[redacted]
被験者番号：[redacted]
無作為化番号：[redacted]
安全性データベース管理番号：[redacted]
投与群：Fluticasone / Umeclidinium / Vilanterol
重篤な有害事象：慢性閉塞性肺疾患

経過：
被験者は 6[redacted] 歳女性。盲検化試験（試験名：慢性閉塞性肺疾患患者を対象として、ドライパウダー吸入器を用いて毎朝 1 回投与する FF/UMEC/VI の固定用量 3 剤配合剤と FF/VI 及び UMEC/VI の固定用量 2 剤配合剤との有効性、安全性及び忍容性を比較する、第 III 相、52 週、無作為化、二重盲検、3 群並行群間試験）に登録。

[redacted]/03/30
慢性閉塞性肺疾患に対し治験薬 1 吸入 1 日 1 回の投与を開始。

現病は、慢性閉塞性肺疾患（慢性閉塞性肺疾患）。

*新薬承認情報提供時に置き換え

同年*/11/03
治験薬の初回投与から 218 日後、重度の慢性閉塞性気道疾患増悪（グレード 3）が発現。重篤性分類基準は、「治療のための入院又は入院期間の延長が必要であるもの」。
sulfamethoxazole、trimethoprim（Cotrimoxazol）、prednisone（Prednison）、salbutamol 及び prednisolone（Prednisolon）にて治療。
治験薬の投与は変更なく継続。
同年*/12/10
慢性閉塞性気道疾患増悪から回復。

関連する検査結果：
喀痰培養は未実施
同年*/11/23
C-反応性蛋白（CRP）：20 mg/L（正常範囲：0-5 g/L）
白血球：13.3 10 g/L（正常範囲：4.0 -10 g/L）
胸郭 X 線検査を施行：浸潤影なし

治験担当医から報告されたその他の情報：
同年*/11/03
慢性閉塞性肺疾患（慢性閉塞性肺疾患）増悪を既に呈していた。不調で、咳嗽、着色痰、感冒あり。paracetamol を頓用。
同年*/11/09
prednison 及び doxycycline を開始。
同年*/11/15
調子が良くなった感じがある。
同年*/11/17
調子が悪くなった感じがある。疲労、胸郭痛、呼吸困難及び咳嗽。
同年*/11/23
数日前から発熱があり疼痛が酷くなったため来院。
同年*/11/24
現在被験者は入院中。
同年*/11/25
症状増悪が減少。訴えもなくなり、退院。
同年*/12/10
有害事象（AE）から回復。
治験実施責任医師（PI）は、入院記録から重篤有害事象（SAE）フォームを記入。試験薬（IP）治療と増悪の関連性は否定できない。処置不十分が原因で症状が悪化することはあり、増悪に至ることもある。

治験依頼者の見解：

慢性閉塞性肺疾患の増悪は対象疾患/集団で一般的/予測されるため、慢性閉塞性肺疾患の増悪は FF/UMEC/VI と関連があるとは考えにくい。

治験実施計画書番号：116855
治験実施施設番号：[redacted]
被験者番号：[redacted]
無作為化番号：[redacted]
安全性データベース管理番号：[redacted]
投与群：Fluticasone / Umeclidinium / Vilanterol
重篤な有害事象：慢性閉塞性肺疾患、肺炎

経過：
被験者は 7[redacted] 歳女性。盲検化試験（試験名：慢性閉塞性肺疾患患者を対象として、ドライパウダー吸入器を用いて毎朝 1 回投与する FF/UMEC/VI の固定用量 3 剤配合剤と FF/VI 及び UMEC/VI の固定用量 2 剤配合剤との有効性、安全性及び忍容性を比較する、第 III 相、52 週、無作為化、二重盲検、3 群並行群間試験）に登録。

[redacted]/06/03
慢性閉塞性肺疾患に対し、治験薬（吸入剤）1 吸入 1 日 1 回の投与を開始。
同年*/09/01
治験薬の初回投与から 90 日後、重度の慢性閉塞性気道疾患増悪（グレード 3）が発現。重篤性分類基準は、「治療のための入院又は入院期間の延長が必要であるもの」。追加事象は、軽度の肺炎（グレード 1）（同年*/09/04 発現、重篤性分類基準：「治療のための入院又は入院期間の延長が必要であるもの」及び GSK 判断の「医学的に重要な状態」）。
methylprednisolone sodium succinate（Solumedrol）、prednisone（Prednison）、salbutamol 及び cefuroxime（Cefuroxim）にて治療。
治験薬の投与は変更なく継続。
年月日不明
慢性閉塞性気道疾患増悪から軽快。追加事象の転帰は、肺炎（軽快）。

関連する検査結果：
胸部 X 線：左肺、心膜外に浸潤影（同年*/09/04 施行の胸部 X 線と比較して増強）
診断検査結果（特に明記のない限り、正常値は未記載）：
同年*/09/17
C－反応性蛋白：84 mg/L（正常値下限：0.00、正常値上限：10）
血小板数：425 x10e9/L（正常値下限：150、正常値上限：400）
白血球数：14.6 x10e9/L（正常値下限：4.3、正常値上限：10）
同年*/09/22 付追加情報：
肺炎の電子症例報告様式（eCRF）より追加情報を入手：

肺炎の症状は、咳嗽の程度の増悪、膿性痰増加、呼吸困難増悪。胸部聴診にてラ音（crackles/rales）及び/又は気管支呼吸音及び気管支肺胞呼吸音の聴取なし。体温 37.7℃。呼吸数：20 回/分。心拍数：82 回/分。血圧：90/42 mmHg。胸水なし。低酸素血症あり。事象時点で白血球（WBC）高値あり。錯乱の徴候なし。肺炎の発現時、患者は医療施設に滞在（入院）中ではなかった。培養/スワブ検査の実施なし。
治験担当医から報告されたその他の情報：
同年*/09/04
疾患及び被験者の飼い犬の埋葬後、肺症状が増悪。左肺の肺炎の可能性を伴う慢性閉塞性肺疾患（慢性閉塞性肺疾患）増悪（副治験担当医により診断）。Prednison 及び doxycycline の奏功 は不十分。
同年*/09/17
再評価。湿性咳嗽増加し、入院。左肺の肺炎を伴う慢性閉塞性肺疾患増悪との診断。
サルブタモールネブライザー、プレドニゾン、セフロキシム静注投与後、患者は急速に回復した。治験継続。6 日後に退院した。

治験依頼者の見解：
治験担当医による因果関係の評価に同意する。慢性閉塞性肺疾患の増悪は、対象疾患/集団で一般的/予測されるため、FF/UMEC/VI と関連があるとは考えにくい。ICS は肺炎のリスクを増加させる可能性があり、FF/UMEC/VI の中核安全性情報（CSI）によると肺炎は予測可能である。本症例では肺炎と FF/UMEC/VI との因果関係を除外する情報が不十分である。

治験実施計画書番号：116855
治験実施施設番号：[redacted]
被験者番号：[redacted]
無作為化番号：[redacted]
安全性データベース管理番号：[redacted]
投与群：Fluticasone / Vilanterol
重篤な有害事象：肺炎

経過：
被験者は 6[redacted] 歳女性。盲検化試験（試験名：慢性閉塞性肺疾患患者を対象として、ドライパウダー吸入器を用いて毎朝 1 回投与する FF/UMEC/VI の固定用量 3 剤配合剤と FF/VI 及び UMEC/VI の固定用量 2 剤配合剤との有効性、安全性及び忍容性を比較する、第 III 相、52 週、無作為化、二重盲検、3 群並行群間試験）に登録。

慢性閉塞性肺疾患に対して、[redacted] 年 11 月 3 日から治験薬（吸入剤）1 吸入を 1 日 1 回受けた。

併用薬には、リン酸オセルタミビル（タミフル）、ダルテパリン、ラベプラゾールナトリウム（パリエット）、ゾピクロンがあった。

翌年*1 月 12 日に、治験薬の初回投与から 70 日後に、重度（グレード 3）の肺炎を発現した。重篤性分類規準は、「治療のための入院又は入院期間の延長が必要であるもの」及び GSK 判断の「医学的に重要な状態」。被験者はセフトリアキソン、アジスロマイシン（ジスロマックス）、ブデソニド、フマル酸ホルモテロール（シムビコート）、臭化チオトロピウム（スピリーバ）、臭化イプラトロピウム（アトロベント）、パラセタモール（タイレノール）、ケトロラックトロメタモール（トレドール）、酸素及びプレドニゾンで治療された。
治験薬を中断した（投与中止は陽性）。
治験薬による再投与は陰性であった。
肺炎の転帰は 翌年*1 月 27 日に回復した。

治験担当医は、肺炎について、治験薬との因果関係を「合理的な可能性あり」と判断。

関連する検査結果：
翌年*1 月 12 日に実施した cxr では異常なく、翌 年＊1 月 15 日に cxr が再度実施された。いずれも [redacted] へ送付された。翌 年＊1 月 15 日の CXR では、左中から下肺野、さらには硬化領域を示す右肺底部における斑状の気腔陰影の増大を示している。これらの所見は、臨床症状と一致する。

診断検査結果（特に明記のない限り、正常値は未記載）：
翌年*1 月 12 日、酸素飽和度は 88%（正常低値：90 例、正常高値：100 例）、白血球数は 23.70×10e9/L（正常低値：4.5 例、正常高値：11 例）であった。翌 年＊1 月 13 日の白血球数は 33.4×10e9/L（正常低値：4.5、正常高値：11）であった。翌 年＊1 月 14 日、白血球数は24.2×10e9/L（正常低値：4.5、正常高値：11）であった。

翌年*2 月 4 日及び 翌年*3 月 03 日に肺炎 EOSI によって追加情報を入手：
肺炎の症状は、咳嗽レベルの増加、喀痰膿性の増加、呼吸困難の悪化などであった。胸部聴診では、断続性ラ音/ラ音及び/又は気管支又は気管支肺胞呼吸音の証拠が示された。温度は 39.3C であった。呼吸数は 15 呼吸/分であった。心拍数は 115 拍/分であった。胸水はなかった。低酸素血症あり。事象発現時には白血球数が高値であった。被験者が混乱したというエビデンスはなかった。肺炎が発現した時、被験者は医療現場（入院）にはいなかった。培養・スワブは採取しなかった。

治験担当医から報告されたその他の情報：
3 日間のインフルエンザ様疾患の既往歴に加え、咳、膿性痰、息切れ増加、背部痛が増加した。1 月 12 日、ショッピング中に突然の吐き気、息切れ、悪寒が出現した。救急隊員が呼ばれ、ER に搬送され、一晩評価し、翌 年＊1 月 13 日に入院。慢性閉塞性肺疾患増悪と診断され、翌 年＊1 月 16 日に退院したが、それでもベースラインまで回復しなかった。患者

は翌年＊1月27日現在、ベースラインに戻っている。PIによると、臨床所見を後ろ向きに見ると、臨床検査所見であるCXRの所見は、急性市中感染性肺炎（CXRでの視認可能な浸潤の遅延発現）と最も一致しており、慢性閉塞性肺疾患増悪とは一致していなかった。

治験依頼者の見解：
治験担当医による因果関係の評価に同意する。ICSは肺炎のリスクを増加させる可能性があり、FF/VIの中核安全性情報（CSI）によると肺炎は予測可能である。本症例ではFF/VIとの因果関係を除外する情報が不十分である。

治験実施計画書番号：116855
治験実施施設番号：[redacted]
被験者番号：[redacted]
無作為化番号：[redacted]
安全性データベース管理番号：[redacted]
投与群：Fluticasone / Umeclidinium / Vilanterol
重篤な有害事象：心房細動

経過：
被験者は7[redacted]歳男性。盲検化試験（試験名：慢性閉塞性肺疾患患者を対象として、ドライパウダー吸入器を用いて毎朝1回投与するFF/UMEC/VIの固定用量3剤配合剤とFF/VI及びUMEC/VIの固定用量2剤配合剤との有効性、安全性及び忍容性を比較する、第III相、52週、無作為化、二重盲検、3群並行群間試験）に登録。

慢性閉塞性肺疾患に対し、治験薬（吸入剤）1吸入を1日1回、[redacted]年11月11日から翌年*9月23日まで投与した。

翌年*9月24日、治験薬の初回投与から318日後、直近投与から1日後に、被験者は重度（グレード3）の心房細動を発現した。重篤性分類規準は、GSK 判断の「医学的に重要な状態」。被験者はメトプロロール及びアピキサバンで治療された。治験薬を翌年*9月23日に中止した（Dechallengeは陽性）。心房細動の転帰は翌年*9月30日に回復した。

治験担当医は、心房細動について、治験薬との因果関係を「合理的な可能性あり」と判断。

関連する検査
心電図：迅速な心室応答を伴う心房細動、1分間の心室拍数174

診断検査結果（特に明記のない限り、正常値は未記載）：
翌年*9月24日、トロポニンの結果は不明であった。

翌年* 11 月 08 日、翌 年 * 12 月 02 日に不整脈 EOSI によって受領した追加情報：
心停止は認められなかった。心拍数は 174 拍/分であった。
心電図（ECG）を 翌 年 * 9 月 24 日に実施した。リズムストリップから、以下のことが明らかになった。心房細動治療法は投薬。

治験担当医から報告されたその他の情報：
早朝より突然発現する息切れと乾性咳嗽を主訴に来院。ベントリンによる改善なし。診察時、患者は非常に不安で、鼻翼の発赤、副筋を介した目に見える呼吸努力であった。著明な先端チアノーゼ。胸部 - 空気の流入と呼気性喘鳴が減少した。心臓 S1/S2 不規則。被験者は心房細動の治療のために入院した。

治験依頼者の見解：
治験担当医による因果関係の評価に同意する。過去の心臓病歴に関する情報はなく、中核安全性情報（CSI）によると心房細動は予測可能であるため、FF/UMEC/VI との因果関係は否定できない。

治験実施計画書番号：116855
治験実施施設番号：[redacted]
被験者番号：[redacted]
無作為化番号：[redacted]
安全性データベース管理番号：[redacted]
投与群：Fluticasone / Umeclidinium / Vilanterol
重篤な有害事象：慢性閉塞性肺疾患

経過：
被験者は 5[redacted] 歳女性。盲検化試験（試験名：慢性閉塞性肺疾患患者を対象として、ドライパウダー吸入器を用いて毎朝 1 回投与する FF/UMEC/VI の固定用量 3 剤配合剤と FF/VI 及び UMEC/VI の固定用量 2 剤配合剤との有効性、安全性及び忍容性を比較する、第 III 相、52 週、無作為化、二重盲検、3 群並行群間試験）に登録。

[redacted]/01/28-同年*/02/08
慢性閉塞性肺疾患に対し治験薬 1 吸引×1 回/日の投与を実施。

同年*/02/12
治験薬の初回投与後（投与開始からの経過時間不明）、重度の慢性閉塞性気道疾患増悪（グレード 3）が発現。重篤性分類基準は、「治療のための入院又は入院期間の延長が必要であるもの」。

prednisolone（Prednisolon）、fenoterol hydrobromide、ipratropium bromide（Berodual）、methylprednisolone sodium succinate（Solumedrol）、acetazolamide（Diamox）、oxazepam（Oxapax）及び amoxicillin（Imadrax）にて治療。
同年*/03/13
慢性閉塞性気道疾患増悪から後遺症を残して回復。

関連する検査結果：
血液検体中 C-反応性蛋白（CRP）：正常。総蛋白：正常。X 線：感染の徴候なし。酸素飽和度（SAT）：83%。酸素分圧（PO2）：8.1

診断検査結果（特に明記のない限り、正常値は未記載）：
同年*/02（日付不明）
C-反応性蛋白：正常（不明）、酸素飽和度：83%、PO2：8.1（単位不明）、総蛋白：検査値正常（不明）
同年*/02/19
酸素飽和度：88 %。

治験担当医から報告されたその他の情報：
同年*/02/08
呼吸困難増悪のため試験から離脱。悪化は持続し、重篤有害事象（SAE）へ発展。

治験依頼者の見解：
慢性閉塞性肺疾患増悪は FF/UMEC/VI と関連があるとは考えにくい。慢性閉塞性肺疾患の増悪は、対象疾患/集団で一般的/予測される。

治験実施計画書番号：116855
治験実施施設番号：[redacted]
被験者番号：[redacted]
無作為化番号：[redacted]
安全性データベース管理番号：[redacted]
投与群：Fluticasone / Vilanterol
重篤な有害事象：感染による慢性閉塞性気道疾患増悪

経過：
被験者は 6[redacted] 歳男性。盲検化試験（試験名：慢性閉塞性肺疾患患者を対象として、ドライパウダー吸入器を用いて毎朝 1 回投与する FF/UMEC/VI の固定用量 3 剤配合剤と FF/VI 及び UMEC/VI の固定用量 2 剤配合剤との有効性、安全性及び忍容性を比較する、第 III 相、52 週、無作為化、二重盲検、3 群並行群間試験）に登録。

慢性閉塞性肺疾患に対して、[redacted]年1月29日から治験薬（吸入剤）1吸入を1日1回受けた。

合併症には、胸壁痛（肺肉芽腫の切除による）及び慢性閉塞性肺疾患があった。併用薬には、臭化チオトロピウム（Spiriva）及びプロピオン酸フルチカゾン、キシナホ酸サルメテロール（セレチド）があった。

同年*7月21日に、治験薬の初回投与から173日後に、被験者は重度（グレード3）の慢性閉塞性気道疾患の感染性増悪を発現した。重篤性分類規準は、「治療のための入院又は入院期間の延長が必要であるもの」及びGSK判断の「医学的に重要な状態」。被験者はサルブタモール（ベントリン）、フロセミド（ラシックス）、シプロフロキサシン（シプロキシン）、セフロキシム、イプラトロピウムブロミド（アトロベント）、塩化ナトリウム（生理食塩水）、ドキシサイクリン、セファレキシン（セファレキシン）及びプレドニゾロンで治療された。治験薬を中断した（投与中止は陽性）。治験薬による再投与は陰性であった。慢性閉塞性気道疾患の感染性増悪の転帰は、同年＊8月10日に回復した。

治験担当医は、慢性閉塞性気道疾患の感染性増悪について、治験薬との因果関係を「合理的な可能性あり」と判断。

関連する検査結果：
CXR 同年＊7月22日及び同年＊7月30日 – 浸潤影は認められない。胸部X線写真はオーバーリーダーに送信された。
CT 肺血管造影 同年*7月31日 - 肺塞栓症は認めず。白血球数が正常範囲内。

同年*8月13日にInform ARGUS削除報告書の一部として重要な情報を入手：
同年*7月30日に発現した重篤な有害事象である慢性閉塞性肺疾患の感染増悪は、SAEとはみなされなくなり、インフォームから削除された。

追加情報
患者は同年＊7月21日～同年＊7月23日、同年＊7月30日～同年＊8月10日に入院した。

治験担当医から報告されたその他の情報：
被験者が治験薬を病院に持ち込んでいなかったため、試験治療は中断された。臨床試験に参加していたことを治療チームに告げなかったため、入院中にseretideとspirivaの投与を開始した。被験者は退院時にこの薬剤を中止し、試験薬投与を再開した。被験者は同様の増悪を伴い、同年＊7月30日に再入院し、同年*8月10日に退院した。被験者は再びseretideとspirivaで治療され、患者は退院時に治験薬を再開した。
患者は当初、息切れの増強、咳嗽、筋肉痛/関節痛、発熱を呈した。

治験依頼者の見解：
治験担当医による因果関係の評価に同意する。感染が何であったかは明確ではない（胸部 X 線検査での浸潤影なし）、ICS は感染のリスクを増大させ、それが慢性閉塞性肺疾患増悪につながった可能性があるため、FF/VI との因果関係は否定できない。

治験実施計画書番号：116855
治験実施施設番号：[redacted]
被験者番号：[redacted]
無作為化番号：[redacted]
安全性データベース管理番号：[redacted]
投与群：Fluticasone / Umeclidinium / Vilanterol
重篤な有害事象：肺炎

経過：
被験者は 6[redacted] 歳男性。盲検化試験（試験名：慢性閉塞性肺疾患患者を対象として、ドライパウダー吸入器を用いて毎朝 1 回投与する FF/UMEC/VI の固定用量 3 剤配合剤と FF/VI 及び UMEC/VI の固定用量 2 剤配合剤との有効性、安全性及び忍容性を比較する、第 III 相、52 週、無作為化、二重盲検、3 群並行群間試験）に登録。

[redacted]/10/21
慢性閉塞性肺疾患に対して治験薬の 1 吸入×1 回/日の投与開始。

併用薬は、paracetamol（Acetaminophen）。

翌年*/01/04
治験薬の初回投与から 75 日後、中等度の肺炎（グレード 2）が発現。重篤性分類規準は、「治療のための入院又は入院期間の延長が必要であるもの」及び GSK 判断の「医学的に重要な状態」。levofloxacin 及び prednisone にて治療。治験薬の投与は変更なく継続。
翌年*/01/13
肺炎から回復。

関連する検査結果：
心エコー像（ECG）検査にて、正常洞調律、脈拍：61bpm、右脚ブロック型軸偏位：95 度。ST 上昇型心筋梗塞の所見なし。
翌年*/01/05
胸部 X 線を実施、原疾患の慢性閉塞性肺疾患を示し、左舌枝浸潤の僅かな陰影改善を認めた。

診断検査結果（特に明記のない限り、正常値は未記載）：

年月日不明：
血中尿素：22
年月日不明：
酸素飽和度：91-96%
年月日不明
トロポニン：0.00
年月日不明：
白血球数：8.4

翌年*/02/12 及び 翌年*/02/20 付追加情報：
肺炎に関する症例報告書（CRF）から入手した情報：
肺炎の症状は、咳嗽増悪、呼吸困難増悪など。膿性痰の増加なし。胸部聴診にて、雑音/ラ音及び/又は気管支又は気管支肺胞の呼吸音を所見。体温は 36.2℃。呼吸数は 18 回/分。心拍数は 77 回/日。血圧は 100/61 mmHg。低酸素血症なし。事象発現時、白血球数（WBC）は正常。血中尿素窒素（BUN）は 19 mg/dL（7 mmol/L）以下。錯乱の徴候なし。肺炎の発現時、被験者は医療施設に滞在（入院）しておらず。培養/スワブ検査実施。細菌培養の検体は血液から採取。肺炎培養にて菌発育の検出なし。

治験担当医から報告されたその他の情報：
翌年*/01/04
被験者は胸部痛のため救急科を受診し、その後 ST 上昇型心筋梗塞のため M 病院へ搬送。心筋梗塞（MI）は除外されたが、呼吸困難を伴う肺炎のため入院。抗生物質及び 24 時間噴霧器にて治療を実施し、当初は静注であったステロイド剤を経口剤へ変更。ベースラインとしての 2L の酸素補助は継続。胸部 X 線を実施、原疾患の慢性閉塞性肺疾患を示し、左舌枝浸潤の僅かな陰影改善を認めた。
翌年*/01/06
残り 3 日分の抗生物質、減量した prednisone を終了するよう指示を受け退院。臨床検査では医学的に重要な値はなし。トロポニン I：0.00、血中尿素窒素（BUN）：22、白血球：8.4、パルスオキシメトリ：91-96%。

治験依頼者の見解：
治験担当医による因果関係の評価に同意する。肺炎は治験薬投与開始から 75 日後に発生し、本剤のリスクとして知られていることから、FF/UMEC/VI に起因する可能性がある。

治験実施計画書番号：116855
治験実施施設番号：[redacted]
被験者番号：[redacted]
無作為化番号：[redacted]
安全性データベース管理番号：[redacted]

投与群：Fluticasone / Vilanterol
重篤な有害事象：慢性閉塞性肺疾患

経過：
被験者は5[redacted]歳女性。盲検化試験（試験名：慢性閉塞性肺疾患患者を対象として、ドライパウダー吸入器を用いて毎朝1回投与するFF/UMEC/VIの固定用量3剤配合剤とFF/VI及びUMEC/VIの固定用量2剤配合剤との有効性、安全性及び忍容性を比較する、第III相、52週、無作為化、二重盲検、3群並行群間試験）に登録。

慢性閉塞性肺疾患に対して、[redacted]年2月11日から1日1回、治験薬（吸入剤）1吸入を受けた。

合併症は慢性閉塞性肺疾患。

同年* 6月 9日に、治験薬の初回投与から118 日後に、被験者は中等度（グレード2）の慢性閉塞性気道疾患増悪が発現した。重篤性分類規準は、「治療のための入院又は入院期間の延長が必要であるもの」。ブデソニド+ホルモテロール、ヘパリン（ヘパリン）、レボフロキサシン、メチルプレドニゾロン、モンテルカスト、チオトロピウム、プレドニゾン、アジスロマイシン、サルブタモール（アルブテロールネブ）及びブデソニド+ホルモテロールフマル酸（シムビコート）で治療した。治験薬を中断した（投与中止は陽性）。治験薬による再投与は陰性であった。慢性閉塞性気道疾患増悪の転帰は、同 年＊6 月 21 日に回復した。

治験担当医は、慢性閉塞性気道疾患増悪について、治験薬との因果関係を「合理的な可能性あり」と判断。

関連する検査結果：
同年* 6月 16 日に胸部X線検査を実施したが、正常。

治験担当医から報告されたその他の情報：
医師により患者は同 年＊6 月 16 日に慢性閉塞性肺疾患増悪のため入院したと報告された。診断及び治療投薬を確認するために診療記録を施設へ依頼する。現時点では入手できない。同年* 7月 1日に入手した診療記録によれば、慢性閉塞性肺疾患増悪による入院が確認された。患者は、同 年＊6 月 11 日に開始したプレドニゾンとアジスロマイシンの投与にもかかわらず、息切れと喘鳴の増加、及び黄色喀痰産生のため、同 年＊6 月 16 日に ER に来院した。ER 入院時：最初の血圧=205/89、再検査時の血圧=142/70、脈拍=120、温度=98.8F、RR=22、SpO2=90%。同 年＊6 月 21 日に退院。研究チームの胸部X線写真の読影は正常であった。

治験依頼者の見解：

治験担当医による因果関係の評価に同意しない。慢性閉塞性肺疾患の病歴のある患者において、治験薬投与開始から 118 日後に慢性閉塞性肺疾患の増悪が発現したため、慢性閉塞性肺疾患の増悪が FF/VI に起因するとは考えにくい。

治験実施計画書番号：116855
治験実施施設番号：[redacted]
被験者番号：[redacted]
無作為化番号：[redacted]
安全性データベース管理番号：[redacted]
投与群：Umeclidinium / Vilanterol
重篤な有害事象：肺炎、心筋虚血

経過：
被験者は 4[redacted] 歳男性。盲検化試験（試験名：慢性閉塞性肺疾患患者を対象として、ドライパウダー吸入器を用いて毎朝 1 回投与する FF/UMEC/VI の固定用量 3 剤配合剤と FF/VI 及び UMEC/VI の固定用量 2 剤配合剤との有効性、安全性及び忍容性を比較する、第 III 相、52 週、無作為化、二重盲検、3 群並行群間試験）に登録。

[redacted]/08/22-翌年*/06/24
慢性閉塞性肺疾患に対し、治験薬（吸入剤）1 吸入 1 日 1 回の投与を施行。

既往歴は、脳血管発作。
現病は、慢性閉塞性肺疾患（慢性閉塞性肺疾患）、低血圧、（ステント留置を伴う）冠動脈疾患、境界型糖尿病、慢性疼痛（背部及び下肢）及び低酸素血症（夕刻）。
併用薬は、potassium chloride（K-Dur）。

翌年*/06/24
治験薬の初回投与から 306 日後及び直近の投与から 29 日後、重度の肺炎（グレード 3）が発現。重篤性分類基準は、「治療のための入院又は入院期間の延長が必要であるもの」及び GSK 判断の「医学的に重要な状態」など。追加事象は、中等度の心筋虚血（グレード 2、翌年*/06/24 発現、重篤性分類基準：「治療のための入院又は入院期間の延長が必要であるもの」及び GSK 判断の「医学的に重要な状態」）。
meropenem、azithromycin、formoterol fumarate、budesonide、salbutamol sulfate（Albuterol Sulfate Solution）、metoprolol tartrate、atorvastatin、lisinopril、furosemide、levofloxacin and protonix（詳細不明）（Protonix）にて治療。
（デチャレンジ陽性）。
翌年*/06/27
肺炎から回復。追加事象の転帰は、心筋虚血（翌年*/07/02、回復）。

関連する検査結果：
経過参照

翌年*/07/23、翌年*/07/27 及び翌年*/08/28 追加情報入手：
肺炎事象により追加情報を入手：
肺炎発現時、被験者は医療施設に滞在（入院）中ではなかった。

治験担当医から報告されたその他の情報：
被験者が、放棄書への署名又は試験からの適切な離脱のために施設を訪問することはなかった。同意を取り下げたが、情報開示に署名することには同意。これらを 翌年*/07/20 に郵送することになっていたが、翌年*/08/03 まで返送されず。記録を要請しているが、翌年*/08/05 時点では返答なし。再度FAX 予定。
被験者により、施設は肺炎を認識した。
更新：翌年*/08/28
治験担当医（PI）の経過：
治験担当医は 翌年*/06（日付不明）以降のセンターからの記録をレビュー。
肺炎、機械的換気を要する呼吸不全及び心筋虚血のため入院。
翌年*/06/24-翌年*/07/01
入院。本事象は重篤有害事象（SAE）と判定。その後、通常の健康状態に回復したようである。本事象と試験薬との因果関係は「否定できない」。
病院記録情報：
翌年*/06/24
被験者には高血圧（HTN）、うっ血性心不全（CHF）、左前下行枝へのステント挿入後の冠動脈疾患（CAD）、第 V 因子ライデン変異、下大静脈（IVC）フィルター留置後の深部静脈血栓症（DVT）-肺塞栓症（PE）、うつ病、過去のアルコール（ETOH）乱用歴の病歴があり、OA は自宅でほとんど無反応であることが判明。嗜眠及び傾眠があり、あえぎ呼吸を認めた。兄弟が心配になり、救急サービス（EMS）に電話。当初の酸素飽和度：50%であり、非再呼吸式マスク[NRB]（吸入酸素濃度 100%）にて酸素飽和度は 75%に増加、緊急治療室（ER）に搬送。バイタルサインは血圧（BP）：116/57、心拍数（HR）：123。ER にて挿管され、胸部 X 線にて右肺中葉の肺炎（PNA）を所見。ER にて Rocephin 及びZithromax を投与。臨床検査にて、白血球（WBC）：10K、ナトリウム（Na）：129、カリウム（K）：5.2、クレアチニン（Cr）：2.9、国際標準比（INR）：3.2、総ビリルビン（T.B.）：1.4、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）：219、アラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）：219、ALK：83、脳性ナトリウム利尿ペプチド（BNP）：676、トロポニン1：0.13。心電図（EKG）にて ST 上昇なし。NCT 後に 2900mL のコーヒー残渣様物の嘔吐あり。ER にて Vit K 5mg の皮下投与を1 回施行。
PNA に続発した RX 敗血症のため集中治療室（ICU）に入室。
高炭酸ガス血症及び低酸素症を認める急性呼吸不全を伴う右肺中葉（RML）の肺炎。
翌年*/06/25

抜管。
翌年*/06/27
臨床的改善を認め、胸部の単純 X 線にて RML の肺炎の回復を所見。

治験依頼者の見解：
治験担当医による因果関係の評価に同意する。肺炎は、本剤の既知のリスクであるため、UMEC/VI に起因する可能性があるが、治験薬投与開始後 306 日で起きた。
心筋虚血に関して、治験担当医による因果関係の評価に同意しない。患者は冠動脈疾患の既往歴（ステント留置あり）があるため、治験薬に起因するとは考えにくい。

治験実施計画書番号：116855
治験実施施設番号：[redacted]
被験者番号：[redacted]
無作為化番号：[redacted]
安全性データベース管理番号：[redacted]
投与群：Fluticasone / Umeclidinium / Vilanterol
重篤な有害事象：肺炎、慢性閉塞性肺疾患

経過：
被験者は 7[redacted] 歳男性。盲検化試験（試験名：慢性閉塞性肺疾患患者を対象として、ドライパウダー吸入器を用いて毎朝 1 回投与する FF/UMEC/VI の固定用量 3 剤配合剤と FF/VI 及び UMEC/VI の固定用量 2 剤配合剤との有効性、安全性及び忍容性を比較する、第 III 相、52 週、無作為化、二重盲検、3 群並行群間試験）に登録。

慢性閉塞性肺疾患に対して、[redacted] 年 9 月 10 日から治験薬（吸入剤）1 吸入を 1 日 1 回受けた。

翌年* 1 月 29 日に、治験薬の初回投与から 141 日後に、重度（グレード 3）の肺炎を発現した。重篤性分類規準は、「治療のための入院又は入院期間の延長が必要であるもの」及び GSK 判断の「医学的に重要な状態」。追加事象は、中等度（グレード 2）の慢性閉塞性気道疾患増悪（翌 年＊1 月 29 日発現、重篤性分類規準：「治療のための入院又は入院期間の延長が必要であるもの」）。患者は、ピペラシリンナトリウム、タゾバクタムナトリウム（ゾシン）、塩酸シプロフロキサシン（シプロ）、パラセタモール（タイレノール）、バンコマイシン、臭化イプラトロピウム（アトロベント）、サルブタモール（アルブテロール）、セフジニル及びクリンダマイシンで治療された。治験薬を中断した（投与中止は陽性）。治験薬による再投与は陰性であった。肺炎の転帰は 翌 年＊2 月 3 日に回復した。追加事象の転帰は、慢性閉塞性気道疾患増悪（翌年* 2 月 3 日に回復）であった。

治験担当医は、肺炎及び慢性閉塞性気道疾患増悪について、治験薬との因果関係を「合理的な可能性あり」と判断。

関連する検査結果：
プロカルシトニン 翌年* 1 月 30 日 0.29ng/mL（0.00～0.10）、翌年* 2 月 1 日 0.10ng/mL。
インフルエンザ A & B 迅速検査結果陰性。

診断検査結果（特に明記のない限り、正常値は未記載）：
翌年* 1 月 29 日に、血液尿素は 14mg/dL（正常低値：7、正常高値：22）、体温は 101.4°F（正常低値：96、正常高値：99）、トロポニン I は 0.00mmol/L（正常低値：0.4、正常高値：2）、白血球数は 14.5（正常低値：3.8、正常高値：10.6）であった。翌 年＊1 月 30 日に、血液尿素は 17mg/dL（正常低値：7、正常高値：22）、グリコシル化ヘモグロビンは 6.6%（正常低値：4.2、正常高値：6.3）、プロカルシトニンは 0.29ng/mL（正常低値：0.00、正常高値：0.10）、白血球数は 8.7（正常低値：3.8、正常高値：10.6）であった。翌 年＊2 月 1 日の血中尿素は 15mg/dL（正常低値：7、正常高値：22）、A 型インフルエンザウイルス検査は陰性、B 型インフルエンザウイルス検査は陰性、プロカルシトニンは 0.10ng/mL（正常低値：0.00、正常高値：0.10）、白血球数は 6.6（正常低値：3.8、正常高値：10.6）であった。

翌年* 2 月 11 日及び 翌年* 3 月 10 日に肺炎 EOSI によって追加情報を入手：
肺炎の症状は、咳嗽レベルの増加、喀痰膿性の増加、呼吸困難の悪化などであった。温度は 37.7C であった。呼吸数は 18 回/分であった。心拍数は 102 拍/分であった。血圧 133/58mmHg。胸水はなかった。低酸素血症はなかった。事象発現時には白血球数が高値であった。BUN は>19mg/dl（7mmol/L）ではなかった。被験者が混乱したというエビデンスはなかった。肺炎が発現した時点で、被験者は医療現場（入院）であった。培養/スワブを採取した。細菌培養のためのサンプル源は血液であった。肺炎培養から増殖は認められなかった。細菌培養のためのサンプル源は他であった。肺炎培養から増殖は認められなかった。細菌培養のためのサンプル源は呼吸器分泌物であった。肺炎培養から同定した。細菌培養のためのサンプル源は他であった。肺炎培養から増殖は認められなかった。

治験依頼者の見解：
治験担当医による因果関係の評価に同意する。肺炎は本剤の既知のリスクであるため、肺炎は FF/UMEC/VI に起因する可能性がある。しかし、患者が慢性閉塞性肺疾患の既往歴を有するため、慢性閉塞性肺疾患の増悪も治験薬に起因する可能性があるとの評価には同意しない。

治験実施計画書番号：116855
治験実施施設番号：[redacted]
被験者番号：[redacted]
無作為化番号：[redacted]

*新薬承認情報提供時に置き換え

安全性データベース管理番号：[redacted]
投与群：Fluticasone / Vilanterol
重篤な有害事象：慢性閉塞性肺疾患

経過：
被験者は 6[redacted] 歳男性。盲検化試験（試験名：慢性閉塞性肺疾患患者を対象として、ドライパウダー吸入器を用いて毎朝 1 回投与する FF/UMEC/VI の固定用量 3 剤配合剤と FF/VI 及び UMEC/VI の固定用量 2 剤配合剤との有効性、安全性及び忍容性を比較する、第 III 相、52 週、無作為化、二重盲検、3 群並行群間試験）に登録。

慢性閉塞性肺疾患に対して、[redacted] 年 5 月 13 日から治験薬（吸入剤）1 吸入を 1 日 1 回受けた。

合併症には、睡眠時無呼吸及び昏睡があった。併用薬にはトラマドールがあった。

同年* 12 月 25 日に、治験薬の初回投与から 226 日後に、重度（グレード 3）の慢性閉塞性気道疾患増悪を発現した。重篤性分類規準は、「治療のための入院又は入院期間の延長が必要であるもの」。被験者はサルブタモール（アルブテロール Hfa）、酸素、サルブタモール（アルブテロール溶液）、アジスロマイシン及びプレドニゾンで治療された。治験薬を中断した（投与中止は陽性）。治験薬による再投与は陰性であった。慢性閉塞性気道疾患増悪の転帰は、翌 年＊1 月 7 日に回復した。

治験担当医は、慢性閉塞性気道疾患増悪について、治験薬との因果関係を「合理的な可能性あり」と判断。

関連する検査結果：
ER の精密検査で、浸潤影を伴わない明瞭な CXR、心肥大又はうっ血性心不全、低 BNP レベル、及び白血球増加を伴う軽度の CBC が明らかになった。RR 20、Temp 100°、HIV AG/AB=陰性。EKG：洞性頻脈 VRate138。

治験担当医から報告されたその他の情報：
患者は 同 年＊12　月 25　日の午前に治験薬の服用を忘れ、体調の異常なく就寝した。患者は同年* 12 月 26 日の午前 2 時に、呼吸困難のため突然起きた。彼は窒息していると言った。発熱、咳嗽、喀痰の増加又は変色などの症状はなく、他に注意すべき症状が更新されなかった。患者は ER に入院し、翌日 同 年＊12 月 27 日に退院するまで入院した。CXR 実施及びステロイド静脈内投与及び抗生物質が入院患者に投与され、プレドニゾン及びアジスロマイシンの経口投与が処方された。（記録待ち）
更新　翌 年＊2 月 26 日：医療記録によれば、患者は咳、多少の粘液産生、気管支痙攣、微熱のため ERを受診した。入院前に通常のレジメンであるステロイド及び気管支拡張薬 tx の治療を行い、帰宅できるほど反応が良好ではなかった。

治験依頼者の見解：
治験担当医による因果関係の評価に同意しない。慢性閉塞性肺疾患の病歴のある患者において、治験薬投与開始から 226 日後に慢性閉塞性肺疾患の増悪が発現したため、FF/VI に起因するとは考えにくい。

治験実施計画書番号：116855
治験実施施設番号：[redacted]
被験者番号：[redacted]
無作為化番号：[redacted]
安全性データベース管理番号：[redacted]
投与群：Fluticasone / Vilanterol
重篤な有害事象：肺炎、呼吸不全、慢性閉塞性肺疾患

経過：
被験者は 6[redacted] 歳男性。盲検化試験（試験名：慢性閉塞性肺疾患患者を対象として、ドライパウダー吸入器を用いて毎朝 1 回投与する FF/UMEC/VI の固定用量 3 剤配合剤と FF/VI 及び UMEC/VI の固定用量 2 剤配合剤との有効性、安全性及び忍容性を比較する、第 III 相、52 週、無作為化、二重盲検、3 群並行群間試験）に登録。

慢性閉塞性肺疾患に対して、[redacted] 年 5 月 13 日から治験薬（吸入剤）1 吸入を 1 日 1 回受けた。

合併症には、慢性閉塞性肺疾患、睡眠時無呼吸、喫煙者及び心臓弁疾患があった。
併用薬にはトラマドールがあった。

治験薬の初回投与から 翌年*4 月 21 日に、重度（グレード 3）の市中肺炎を発現した。重篤性分類規準は、「治療のための入院又は入院期間の延長が必要であるもの」及び GSK 判断の「医学的に重要な状態」。追加事象は、重度（グレード 3）の低酸素性呼吸不全（翌年*4 月 21 日発現、重篤性分類規準：「治療のための入院又は入院期間の延長が必要であるもの」及び GSK 判断の「医学的に重要な状態」）、重度（グレード 3）の慢性閉塞性気道疾患増悪（翌 年＊4 月 21 日発現、重篤性分類規準：「治療のための入院又は入院期間の延長が必要であるもの」）。酸素、プロピオン酸フルチカゾン、キシナホ酸サルメテロール（Advair）、臭化イプラトロピウム、硫酸サルブタモール（Duoneb）、プレドニゾン、コハク酸メチルプレドニゾロンナトリウム（ソルメドロール）、アモキシシリン+クラブラン酸（オーグメンチン）及びセフトリアキソンで治療した。治験薬を中断した（投与中止は陽性）。

治験薬による再投与は陰性であった。市中肺炎の転帰は 翌 年＊4 月 27 日に回復した。追加事象の転帰は、低酸素性呼吸不全（翌 年＊4 月 23 日に回復）及び慢性閉塞性気道疾患増悪（翌 年＊4 月 27 日に回復）であった。

治験担当医は、市中肺炎、低酸素性呼吸不全、慢性閉塞性気道疾患増悪について、治験薬との因果関係を「合理的な可能性あり」と判断。

関連する検査結果：
白血球 112、ヘモグロビン 13.3、血小板 284、ナトリウム 133、カリウム 4、塩化物 97、重炭酸塩 26、BUN11、クレアチニン 0.9、ブドウ糖 113、乳酸塩 1.8、インフルエンザ A・B 抗原陰性。胸部 X 線：肺炎を示唆する軽度の RLL 浸潤;心電図：洞性頻脈 PE：温度 38℃、HR 123、BP 127/72、Resp 24、O2 sat 93%。

翌年＊7 月 14 日、翌 年＊7 月 15 日、翌 年＊8 月 16 日、翌 年＊11 月 09 日に肺炎 EOSI によって追加情報を入手：

肺炎の症状は、咳嗽レベルの増加、喀痰膿性の増加、呼吸困難の悪化などであった。温度は 38C であった。呼吸数は 24 呼吸/分であった。心拍数は 123 拍/分であった。血圧 137/72mmHg。低酸素血症あり。事象発現時には白血球数が高値であった。BUN は 19mg/dl（7mmol/L）以下であった。肺炎が発現した時点で、被験者は医療現場（入院）であった。培養/スワブを採取した。細菌培養のためのサンプル源は血液であった。肺炎培養から増殖は認められなかった。

治験担当医から報告されたその他の情報：
翌年＊4 月 25 日、施設は、慢性閉塞性肺疾患増悪のため 翌年＊4 月 21 日に入院し、翌 年＊4 月 13 日に退院したと患者から電話連絡を受けた。現時点で医療記録は入手されていない。
翌年＊4 月 26 日、更新：記録によれば、翌年＊4 月 21 日に ER に来院し、咳嗽、息切れ、運動耐容能の低下、発熱、悪寒、発汗、頻脈、頻呼吸、低酸素血症、痰の黄色の増加も認めた。ソルメドロール、プレドニゾン及び抗生物質で治療されたが、CXR で肺炎の可能性が示された。患者は入院し、プレドニゾン静脈内投与、抗生物質、酸素及び予定された気管支拡張薬を投与された。3 日目にステロイドと ABX の継続投与で退院し、レスキュー吸入器を装着して治験治療に戻った。

治験依頼者の見解：
FF/VI で報告される既知のリスク有害事象である肺炎について治験担当医による因果関係の評価に同意する。
しかし、急性呼吸不全及び慢性閉塞性肺疾患増悪について治験担当医による因果関係の評価に同意しない。慢性閉塞性肺疾患、睡眠時無呼吸、喫煙者及び心臓弁膜症の病歴を有する患

者において、治験薬投与開始から 344 日後に FF/VI が発現したため、これらの事象が FF/VI に起因するとは考えにくい。

治験実施計画書番号：116855
治験実施施設番号：[redacted]
被験者番号：[redacted]
無作為化番号：[redacted]
安全性データベース管理番号：[redacted]
投与群：Fluticasone / Umeclidinium / Vilanterol
重篤な有害事象：肺炎、うっ血性心不全、慢性閉塞性肺疾患

経過：
被験者は 7[redacted] 歳男性。盲検化試験（試験名：慢性閉塞性肺疾患患者を対象として、ドライパウダー吸入器を用いて毎朝 1 回投与する FF/UMEC/VI の固定用量 3 剤配合剤と FF/VI 及び UMEC/VI の固定用量 2 剤配合剤との有効性、安全性及び忍容性を比較する、第 III 相、52 週、無作為化、二重盲検、3 群並行群間試験）に登録。

[redacted]/03/15-翌年*/03/14
慢性閉塞性肺疾患に対し、治験薬（吸入剤）1 吸入 1 日 1 回の投与を実施。

現病は、息切れ、慢性閉塞性肺疾患（慢性閉塞性肺疾患）及びうっ血性心不全。
併用薬は、metformin、pneumococcal vaccine（Pneumovax）、nicotine（Nicotine Patch）及び potassium（詳細不明）（Potassium）。

翌年*/03/14
治験薬の初回投与から 364 日後及び直近投与から 0 分後、重度の市中感染性肺炎（グレード 3）が発現。重篤性分類基準は、「治療のための入院又は入院期間の延長が必要であるもの」及び GSK 判断の「医学的に重要な状態」。追加事象は、重度のうっ血性心不全増悪（グレード 3）（翌年*/03/14 発現、重篤性分類基準：「治療のための入院又は入院期間の延長が必要であるもの」及び GSK 判断の「医学的に重要な状態」）及び重度の慢性閉塞性気道疾患増悪（グレード 3）（翌年*/03/14 発現、重篤性分類基準：「治療のための入院又は入院期間の延長が必要であるもの」。
paracetamol （Tylenol）、prednisone、ipratropium bromide、salbutamol sulfate（Duoneb）、azithromycin（Zithromax）、salbutamol （Albuterol）、guaifenesin、tiotropium bromide （Spiriva）、budesonide + formoterol fumarate（Symbicort）、酸素、budesonide（Pulmicort）、arformoterol tartrate（Brovana）、ceftriaxone sodium（Rocephin）、furosemide（Lasix）及び methylprednisolone sodium succinate（Solumedrol）にて治療。
治験薬は同日中止（デチャレンジ陽性）。
翌年*/03/23

慢性閉塞性気道疾患増悪から回復。
翌年*/04/12
市中感染性肺炎及びうっ血性心不全増悪から回復。

治験担当医は、市中感染性肺炎及び慢性閉塞性気道疾患増悪について、治験薬との因果関係を「関連有り」と判断。
うっ血性心不全増悪については、治験薬との因果関係を「関連なし」と判断。

関連する検査結果：
翌年*/03/14
胸部 X 線を実施。所見は以下のとおりであった。
1.軽度以上のうっ血性心不全（CHF）/水分過負荷に最も適合する間質浮腫を伴う軽度の心拡大
2.右肺下葉（RLL）内に肺浸潤
3.胸骨正中切開及び冠動脈バイパス移植（CABG）後の状態。左胸壁ペースメーカーは安定。
4.顕著な胸水は認めない。

施設は、[redacted]社による 翌年*/03/14 の白血球数（WBC）6.7、尿素窒素（BUN）22.0、クレアチニン 1.04、アルカリホスファターゼ 99 に対する胸部 X 線のデジタルコピーを提出。臨床検査報告は入手不可能であり、医師の報告のみに基づいている。翌年*/03/14にエコーを実施し、同心円性心室（LV）肥大、軽度大動脈弁狭窄、軽度三尖弁逆流及び軽度肺性高血圧を所見。

翌年*/04/11 付追加情報：
特定有害事象（EOSI）フォームから肺炎に関して入手した情報：
肺炎症状は、咳嗽増加、膿性痰増加、呼吸困難悪化。体温は 37 度。呼吸数は 24 回/分。心拍数は 82 拍/分。血圧は 197/93 mmHg。被験者に胸水なし。事象発現時、被験者の WBC は正常。血中 BUN は 19mg/dl（7mmol/L）超。肺炎発現時、被験者は医療機関に滞在中（入院患者）ではなかった。

治験担当医から報告されたその他の情報：
翌年*/03/13 に患者と話したところ、患者は感冒症状を伴い体調不良であったと述べた。妻が肺炎を呈していたと報告された。同日以降、患者と連絡が取れていない。翌年*/03/16、治験実施責任医師（PI）はコーディネーターに、被験者が現在入院中であると伝えた。同日、患者の娘からも、患者が 翌年*/03/14 に市中感染性肺炎のため入院したという報告を受けた。娘は、患者は報告日にリハビリ施設に退院し、2 週間リハビリ施設に滞在予定であると述べている。娘によると、翌年*/03/14 時点で被験者は試験を中止している。入院、入院中に実施された検査や評価及び退院記録に関する情報はなし。病院から依頼される記録は、その都度更新予定。
翌年*/04/11 付け更新：

施設は被験者と何度も連絡を取ろうとしているが、返答はなし。施設は被験者の娘とも連絡を取っているが、返答はなし。入院時要約が、施設が病院から入手可能な唯一の書類である。要約によると、被験者は 翌年*/03/14 に息切れ（SOB）、咳嗽、黄色痰、喘鳴及び発熱を訴え、緊急治療室（ER）に来院。被験者は 翌年*/03/14 に入院し、慢性閉塞性肺疾患増悪、CHF 増悪及び RLL 市中感染性肺炎（CAP）のため加療。被験者は静脈内（IV）抗生剤（rocephin/zithromax）、ネブライザー、カリウム補給併用の IV lasix、鎮咳薬及び去痰薬、IV steroids、Pulmicort、Brovana 及び必要に応じて（PRN）酸素にて加療。
翌年*/04/13
被験者は施設に電話し、翌年*/04/12 にリハビリ施設より退院し、入院後から治験薬投与を再開しておらず、今後も再開する予定はないと報告。新規薬剤リストについては、被験者は提供することができない。治験薬投与終了（EOT）後の再診（RTC）を 翌年*/04/17 に予定。

治験担当医によると、吸入コルチコステロイド（ICS）の使用は、市中感染性肺炎の感染リスクを高める。

翌年*/03/14
胸部 X 線を実施。所見は以下のとおりであった。
1.軽度以上のうっ血性心不全（CHF）/水分過負荷に最も適合する間質浮腫を伴う軽度の心拡大
2.右肺下葉（RLL）内に肺浸潤
3.胸骨正中切開及び冠動脈バイパス移植（CABG）後の状態。左胸壁ペースメーカーは安定。
4.顕著な胸水は認めない。
施設は、胸部 X 線のデジタルコピーを現時点で未入手。

施設は、[redacted] 社による 翌年*/03/14 の白血球数（WBC）6.7、尿素窒素（BUN）22.0、クレアチニン 1.04、アルカリホスファターゼ 99 に対する胸部 X 線のデジタルコピーを提出。臨床検査報告は入手不可能であり、医師の報告のみに基づいている。、翌年*/03/14 にエコーを実施し、同心円性心室（LV）肥大、軽度大動脈弁狭窄、軽度三尖弁逆流及び軽度肺性高血圧を所見。

治験依頼者の見解：
治験担当医による因果関係の評価に同意する。うっ血性心不全の患者において、
FF/UMEC/VI の投与開始から 364 日後にうっ血性心不全の増悪が起こったため、
FF/UMEC/VI と関連があるとは考えにくい。

治験実施計画書番号：116855
治験実施施設番号：[redacted]
被験者番号：[redacted]
無作為化番号：[redacted]

安全性データベース管理番号：[redacted]
投与群：Fluticasone / Vilanterol
重篤な有害事象：肺炎

経過：
被験者は6[redacted]歳男性。盲検化試験（試験名：慢性閉塞性肺疾患患者を対象として、ドライパウダー吸入器を用いて毎朝1回投与するFF/UMEC/VIの固定用量3剤配合剤とFF/VI及びUMEC/VIの固定用量2剤配合剤との有効性、安全性及び忍容性を比較する、第III相、52週、無作為化、二重盲検、3群並行群間試験）に登録。

慢性閉塞性肺疾患に対し、[redacted]年11月19日から治験薬（吸入剤）1吸入を1日1回投与した。

翌年* 2 月 3 日、治験薬の初回投与から76 日後、重度（グレード3）の肺炎を発現した。重篤性分類規準は、「治療のための入院又は入院期間の延長が必要であるもの」及びGSK判断の「医学的に重要な状態」。被験者はピペラシリンナトリウム、タゾバクタムナトリウム（Zosyn）で治療された。治験薬の投与は変更なく継続。肺炎の転帰は翌年＊2月6日に回復した。

治験担当医は、肺炎について、治験薬との因果関係を「合理的な可能性あり」と判断。

関連する検査結果：
試験日：翌年＊2月3日
所見：心陰影は正常範囲内である。肺気腫性変化がみられる。右中胸部及び下胸部全体に斑状の間質性及び肺胞性陰影が認められ、急性気管支肺炎が示唆される。右肺尖部の5mm結節は、以前の検査と比較してわずかに拡大しているように見える。右肺門及び上葉の石灰化肉芽腫を示唆する。肺門は肥大し、肺動脈の肥大を示唆すると思われる。急性骨異常は認められなかった。
印象：
1. 右中胸部及び下胸部に斑状の間質性及び肺胞陰影を伴う肺気腫は、急性気管支肺炎の可能性が高い。
2. 右肺尖部の結節密度はわずかに拡大しているように見え、現在の検査では約 5mm である。詳細な特徴付けのために胸部CTによる経過観察を考慮する（急性感染の治療後に実施可能）。

翌年*3月19日に肺炎EOSIによって追加情報を入手：
肺炎の症状は、咳嗽レベルの増加、喀痰膿性の増加、呼吸困難の悪化などであった。胸部聴診では、断続性ラ音/ラ音及び/又は気管支又は気管支肺胞呼吸音の証拠は示されなかった。体温は39.2Cであった。呼吸数は20呼吸/分であった。心拍数は110拍/分であった。血圧115/75mmHg。低酸素血症あり。事象発現時には白血球数が高値であった。BUNは19mg/dl

（7mmol/L）以下であった。被験者が混乱したというエビデンスはなかった。肺炎が発現した時、被験者は医療現場（入院）にはいなかった。培養/スワブを採取した。細菌培養のためのサンプル源は血液であった。肺炎培養から増殖は認められなかった。

治験担当医から報告されたその他の情報：
肺炎を発現した 6[redacted] 歳男性。慢性低酸素性呼吸不全、慢性閉塞性肺疾患、PVD、抑うつの既往歴のある患者。患者は進行性の呼吸困難、湿性咳嗽、発熱及び悪寒のため来院した。彼の症状は 2 日前に始まり、最後の 24 時間にわたって進行し、今日は更なる評価のために病院に来院した。患者は胸痛を否定する。患者は慢性低酸素性呼吸不全があり、自宅で 2～3L の酸素投与を受けている。患者は最近 2 日間、湿性咳嗽の悪化を訴える。腹痛、悪心、嘔吐の報告はなかった。最近抗菌薬を使用しておらず、最近入院していない。

治験依頼者の見解：
治験担当医による因果関係の評価に同意する。肺炎は本剤の既知のリスクであり、治験薬投与開始後 76 日目に発現したため、FF/VI に起因する可能性がある。

治験実施計画書番号：116855
治験実施施設番号：[redacted]
被験者番号：[redacted]
無作為化番号：[redacted]
安全性データベース管理番号：[redacted]
投与群：Fluticasone / Vilanterol
重篤な有害事象：肺炎、慢性閉塞性肺疾患

経過：
被験者は 7[redacted] 歳女性。盲検化試験（試験名：慢性閉塞性肺疾患患者を対象として、ドライパウダー吸入器を用いて毎朝 1 回投与する FF/UMEC/VI の固定用量 3 剤配合剤と FF/VI 及び UMEC/VI の固定用量 2 剤配合剤との有効性、安全性及び忍容性を比較する、第 III 相、52 週、無作為化、二重盲検、3 群並行群間試験）に登録。

患者は、慢性閉塞性肺疾患に対して、[redacted] 年 1 月 21 日から治験薬（吸入剤）1 吸入を 1 日 1 回受けた。

合併症は慢性閉塞性肺疾患。

同年* 1 月 26 日に、治験薬の初回投与の 5 日後に、重度（グレード 3）の慢性閉塞性気道疾患増悪を発現した。重篤性分類規準は、「治療のための入院又は入院期間の延長が必要であるもの」。追加事象は、重度（グレード 3）の肺炎（同 年＊2 月 3 日発現、重篤性分類規準：「治療のための入院又は入院期間の延長が必要であるもの」及び GSK 判断の「医学的

に重要な状態」）。被験者はサルブタモール（アルブテロール溶液）、ベンゾナテート（テサロン）、臭化イプラトロピウム、硫酸サルブタモール（デュオネブ）、アセチルシステイン（ムコイスト）、イプラトロピウム（イプラトロピウム 0.02%）、サルブタモール（アルブテロール Hfa）、メチルプレドニゾロンコハク酸エステルナトリウム（ソルメドロール）、メロペネム（メドロール）、メチルプレドニゾロン（メドロール）、ドキシサイクリン、プレドニゾン、エルタペネムナトリウム（インバンツ）及びアジスロマイシン（ジスロマックス）で治療された。治験薬の投与は変更なく継続。慢性閉塞性気道疾患増悪の転帰は、同年* 3 月 6 日に回復した。追加的事象の転帰は、肺炎（同 年＊2 月 6 日に回復）であった。

治験担当医は、慢性閉塞性気道疾患増悪について、治験薬との因果関係を「合理的な可能性なし」と判断。治験担当医は、肺炎について、治験薬との因果関係を「合理的な可能性あり」と判断。

関連する検査結果：
手順：胸部 X 線 後前及び側面及、検査日：同 年＊2 月 3 日
技術：胸部の後前像及び側面像。
所見：気管は正中線上にある。心臓の大きさは安定している。肺は過膨張している。気胸は認められない。肺血管分布と肺門構造は外観が似ている。右肺門下領域及び左肺底の内側にある心臓後部領域では、ごくわずかな密度の増加がみられる。やはり、右中肺野の辺縁の大きさが約 15mm のところに局所的な混濁がみられる。
他に明らかな急性限局性肺浸潤や胸水はみられない。骨性胸郭は無傷のようである。
側面像では、再び過膨張が認められる。心後密度はごくわずかである。

印象：
1. 肺の著しい過膨張は、基礎にある閉塞性肺疾患と一致する。
2. 左肺門下及び左肺底部の内側にあるごくわずかな斑点状の無気肺又は浸潤が疑わしい。3. 右中肺野の安定な末梢性巣状陰影。

診断検査結果（特に明記のない限り、正常値は未記載）：
同年* 2 月3 日のリンパ球数は 10.10%（正常低値：22.00、正常高値：49.00）、好中球数は 82.40%（正常低値：40.00、正常高値：75.00）、酸素飽和度は 91%（正常低値：94.00、正常高値：100.00）、PO2は 52mmHg（正常低値：80.00、正常高値：104.00）、白血球数は13.5 ×10 3/mm3（正常低値：4.80、正常値：10.80）であった。

翌々年* 4 月 20 日に肺炎 EOSI によって追加情報を入手：
肺炎の症状は、喀痰膿の増加、呼吸困難の悪化であった。咳嗽レベルは通常であった。胸部聴診では、断続性ラ音/ラ音及び/又は気管支又は気管支肺胞呼吸音の証拠が示された。温度は 37.3C であった。呼吸数は 24 呼吸/分であった。心拍数は 122 拍/分であった。血圧 131/57mmHg。胸水はなかった。低酸素血症あり。事象発現時には白血球数が高値であった。

BUN は 19mg/dl（7mmol/L）以下であった。被験者が混乱したというエビデンスはなかった。肺炎が発現した時点で、被験者は医療現場（入院）であった。培養/スワブを採取した。細菌培養のためのサンプル源は血液であった。肺炎培養から増殖は認められなかった。

治験担当医から報告されたその他の情報：
徐波増悪、咳嗽、悪寒を伴い、ER に来院。在宅酸素療法やプレドニゾン療法を受けていない慢性閉塞性肺疾患患者。2 週間前に、彼女の家庭で spiriva と advair を吸入器に取り替えた。それ以来、彼女は呼吸すると悪化したように感じていた。咳嗽は濃緑色の痰が多く、最小限の労作で喘鳴があり、より息切れを感じるようになった。彼女はインフルエンザと penumovax を投与されたが、彼女の祖子を囲んでいて、彼女はインフルエンザにさらされたかもしれない。これは、過去に肺炎にかかったときの気持ちとまったく同じである。下肢浮腫なし。起坐呼吸なし。胸痛や腹痛はない。No n/v. 何ヶ月も食欲不振と慢性の体重減少があった。ER での精密検査で、彼女は到着時に軽度の呼吸困難を示し、HR と RR は上昇していた。ABG は彼女の PaO2 が RA で 52 であることを示し、CXR は RML 浸潤の疑いを示した。WBC は 13 である。ステロイドと呼吸療法によりわずかに改善するだけである。
入院条件：重症
退院状態：fair。

治験依頼者の見解：
治験担当医による因果関係の評価に同意する。慢性閉塞性肺疾患の病歴を有する患者において、治験薬投与開始からわずか 5 日後に FF/VI が発現したため、肺炎及び慢性閉塞性肺疾患の増悪が FF/VI に起因するとは考えにくい。

治験実施計画書番号：116855
治験実施施設番号：[redacted]
被験者番号：[redacted]
無作為化番号：[redacted]
安全性データベース管理番号：[redacted]
投与群：Fluticasone / Vilanterol
重篤な有害事象：慢性閉塞性肺疾患

経過：
被験者は 7[redacted] 歳女性。盲検化試験（試験名：慢性閉塞性肺疾患患者を対象として、ドライパウダー吸入器を用いて毎朝 1 回投与する FF/UMEC/VI の固定用量 3 剤配合剤と FF/VI 及び UMEC/VI の固定用量 2 剤配合剤との有効性、安全性及び忍容性を比較する、第 III 相、52 週、無作為化、二重盲検、3 群並行群間試験）に登録。

慢性閉塞性肺疾患に対して、[redacted] 年 1 月 21 日から 同 年＊2 月 17 日まで 1 日 1 回、治験薬（吸入剤）1 吸入を受けた。

同年* 3 月 27 日に、治験薬の初回投与から 65 日後、直近投与から 38 日後に、重度（グレード 3）の慢性閉塞性気道疾患増悪を発現した。重篤性分類規準は、「治療のための入院又は入院期間の延長が必要であるもの」。被験者は臭化イプラトロピウム、硫酸サルブタモール（Duoneb）、ドキシサイクリン、プレドニゾン及びメチルプレドニゾロンコハク酸エステルナトリウム（Solu‐Medrol）で治療された。慢性閉塞性気道疾患増悪の転帰は、同 年＊4 月 9 日に回復した。

治験担当医は、慢性閉塞性気道疾患増悪について、治験薬との因果関係を「合理的な可能性あり」と判断。

関連する検査結果：
画質に問題はありますか?はい No.解剖学的構造は、画質に関する完全なコメントではありません。肺所見。浸潤影があるか?胸水は確認されたか?なし。無気肺の証拠はあるか?いいえ。肺腫瘤の証拠はあるか?いいえ。心拡大の証拠はあるか?はい。肺水腫の証拠はあるか?はい。ブラのエビデンスはあるか?はい。気胸の証拠はあるか?はい

診断検査結果（特に明記のない限り、正常値は未記載）：
同年* 3 月 27 日に、PCO2 の結果は 50mmHg（正常低値：36、正常高値：50）、PO2 の結果は51mmHg（正常低値：80、正常高値：104）、体液 pH の結果は 7.39（正常低値：7.35、正常高値：7.45）であった。

治験担当医から報告されたその他の情報：
HPI：冷たい空気で外に歩いた後に息切れを感じた。911 を呼び出し、救急隊員が酸素を送った。酸素飽和を得ることができなかった。彼らは酸素を与えた。発熱、悪寒、発汗はない。胸痛なし、上気道感染症状なし。他のすべてのシステムがレビューされ、否定的である。
D/C H & P：低酸素症/肺気腫を伴う慢性呼吸不全の急性/呼吸性アシドーシス：レバキン、アジスロマイシンに対するアレルギーのため、ステロイド、デュオネブ、ドキシサイクリンの静脈内投与を開始した。酸素補給。Mucinex 及び ativan を追加。PRN 使用。呼吸は改善し、患者は気分が良くなった。ステロイドを経口に変更。エクササイズオキシメータは、歩行時に 1 リットルの酸素を必要とした。彼女の酸素使用について話し合った。プレドニゾンを漸減し、さらに 7 日間ドキシサイクリンで退院させる。彼女の痰は Pseudomonas species を増殖させたが、C & S は行わなかった。Levaquin は服用できず、現在の治療法は良好である。Pseudomonas は慢性のコロニー形成の可能性があるか?彼女の症状は上気道の問題によりよく似ている。プレドニゾンは 10mg まで減量し、その用量を無期限に維持する。

治験依頼者の見解：
治験担当医による因果関係の評価に同意しない。慢性閉塞性肺疾患の病歴のある患者において、治験薬投与開始から 64 日後に慢性閉塞性肺疾患の増悪が発現したため、FF/VI に起因するとは考えにくい。

治験実施計画書番号：116855
治験実施施設番号：[redacted]
被験者番号：[redacted]
無作為化番号：[redacted]
安全性データベース管理番号：[redacted]
投与群：Fluticasone / Vilanterol
重篤な有害事象：気胸、細菌性肺炎、慢性閉塞性肺疾患

経過：
被験者は6[redacted]歳男性。盲検化試験（試験名：慢性閉塞性肺疾患患者を対象として、ドライパウダー吸入器を用いて毎朝1回投与するFF/UMEC/VIの固定用量3剤配合剤とFF/VI及びUMEC/VIの固定用量2剤配合剤との有効性、安全性及び忍容性を比較する、第III相、52週、無作為化、二重盲検、3群並行群間試験）に登録。

慢性閉塞性肺疾患に対し、治験薬（吸入剤）1吸入を1日1回、[redacted]年3月24日から同年* 8月5日まで投与した。

同年* 8月6日、治験薬の初回投与から135日後、直近投与から1日後に、重度（グレード3）の細菌性肺炎を発現した。重篤性分類規準は、「治療のための入院又は入院期間の延長が必要であるもの」及びGSK判断の「医学的に重要な状態」。追加事象は、重度（グレード3）の慢性閉塞性気道疾患増悪（同年* 8月6日発現、重篤性分類規準：「治療のための入院又は入院期間の延長が必要であるもの」）、中等度（グレード2）の水気胸（同年* 8月13日発現、重篤性分類規準：「治療のための入院又は入院期間の延長が必要であるもの」及びGSK判断の「医学的に重要な状態」）。メチルプレドニゾロン（Medrol Dose Pak）、アジスロマイシン、臭化イプラトロピウム、硫酸サルブタモール（Duoneb）、メチルプレドニゾロンコハク酸エステルナトリウム（Solu-Medrol）、セフトリアキソンナトリウム（Rocephin）及びビアキシン（Biaxin）で治療した。治験薬を同年＊8月5日に中止した（Dechallengeは陽性）。細菌性肺炎の転帰は、同年* 8月19日に後遺症で解決した。追加事象の転帰は、気胸（同年* 8月19日に回復）及び慢性閉塞性気道疾患増悪（同年＊8月19日に回復）であった。

治験担当医は、細菌性肺炎について、治験薬との因果関係を「合理的な可能性あり」と判断。治験担当医は、慢性閉塞性気道疾患増悪、水気胸について、治験薬との因果関係を「合理的な可能性なし」と判断。

関連する検査結果：
入院中に胸部X線で撮影し、左中肺における5cmの空気ペースオパシティが認められた。CTの実施が推奨されたが、現時点では実施しない。同年＊8月11日に血液培養を行った

ところ、5 日間で増殖は認められなかった。同 年＊8 月 14 日に、画像下で胸部排液管設置が施行された。

診断検査結果（特に明記のない限り、正常値は未記載）：
同年＊8 月 11 日、ヘマトクリット値 37.3%（正常低値：42.00、正常高値：54.00）、ヘモグロビン値 12.4g/dL（正常低値：14.00、正常高値：18.00）、リンパ球数 3.8%（正常低値：20.00、正常高値：40.00）、赤血球数 4.21（正常低値：4.70、正常高値：6.10）、白血球数 14.8K/CMM（正常低値：3.70、正常高値：10.40）であった。

同年＊10 月 17 日、翌 年＊3 月 14 日に肺炎 EOSI によって追加情報を入手：
肺炎の症状は、咳嗽レベルの増加、喀痰膿性の増加、呼吸困難の悪化などであった。体温は 36.9C であった。呼吸数は 20 呼吸/分であった。心拍数は 110 拍/分であった。血圧 123/67mmHg。左胸水あり。低酸素血症はなかった。事象発現時には白血球数が高値であった。BUN は 19mg/dl（7mmol/L）を超えていた。被験者が混乱したというエビデンスはなかった。肺炎が発現した時点で、被験者は医療現場（入院）であった。細菌培養のためのサンプル源は血液であった。肺炎培養から増殖は認められなかった。

治験依頼者の見解：
治験担当医による因果関係の評価に同意する。FF/UMEC/VI に関して報告されている既知の有害事象であり、治験薬投与開始から 135 日後に発現したものである。
さらに、治験担当医による慢性閉塞性肺疾患増悪及び水気胸の因果関係の評価に同意する。これらの事象は、慢性閉塞性肺疾患の病歴のある本患者において FF/VI に起因するとは考えにくい。

治験実施計画書番号：116855
治験実施施設番号：[redacted]
被験者番号：[redacted]
無作為化番号：[redacted]
安全性データベース管理番号：[redacted]
投与群：Fluticasone / Umeclidinium / Vilanterol
重篤な有害事象：肺炎

経過：
被験者は 6[redacted] 歳男性。盲検化試験（試験名：慢性閉塞性肺疾患患者を対象として、ドライパウダー吸入器を用いて毎朝 1 回投与する FF/UMEC/VI の固定用量 3 剤配合剤と FF/VI 及び UMEC/VI の固定用量 2 剤配合剤との有効性、安全性及び忍容性を比較する、第 III 相、52 週、無作為化、二重盲検、3 群並行群間試験）に登録。

慢性閉塞性肺疾患のため、[redacted] 年 10 月 23 日から治験薬（吸入剤）1 吸入を 1 日 1 回受けた。

既往歴には慢性閉塞性肺疾患増悪があった。合併症には慢性閉塞性肺疾患があった。併用薬は、パラセタモール（アセトアミノフェン）、エノキサパリンナトリウム（Lovenox）、イブプロフェン、モルヒネ、オンダンセトロン、オキシコドン及びプロトニクス（Protonix）であった。

翌年* 1 月 27 日に、治験薬の初回投与から 96 日後に、重度（グレード 3）の肺炎を発現した。重篤性分類規準は、「治療のための入院又は入院期間の延長が必要であるもの」及び GSK 判断の「医学的に重要な状態」。被験者はパラセタモール（タイレノール）、サルブタモール（アルブテロール）、臭化イプラトロピウム（アトロベント）、臭化イプラトロピウム、硫酸サルブタモール（デュオネブ）及びレボフロキサシン（レバキン）で治療された。治験薬の投与は変更なく継続。肺炎の転帰は 翌 年＊1 月 29 日に回復した。

治験担当医は、肺炎について、治験薬との因果関係を「合理的な可能性あり」と判断。

関連する検査結果：
翌年* 1 月 27 日に採取した血液培養（2 回）で陰性と報告された。翌年* 1 月 27 日に採取した喀痰培養は陰性と報告された。翌 年＊1 月 27 日に実施した心電図（EKG）医師は NCS であると述べている。翌 年＊1 月 27 日の胸部 X 線（CXR）読影報告：浸潤なし

診断検査結果（特に明記のない限り、正常値は未記載）：
翌年* 1 月 26 日の血液塩化物検査の結果は 4.80mEq/L（正常低値：100、正常高値：109）であった。

治験依頼者の見解：
治験担当医による因果関係の評価に同意する。肺炎は、治験薬投与 96 日後に生じた FF/UMEC/VI に起因する可能性があり、本剤のリスクとして知られている。

治験実施計画書番号：116855
治験実施施設番号：[redacted]
被験者番号：[redacted]
無作為化番号：[redacted]
安全性データベース管理番号：[redacted]
投与群：Fluticasone / Umeclidinium / Vilanterol
重篤な有害事象：肺炎

経過：
被験者は 6[redacted] 歳男性。盲検化試験（試験名：慢性閉塞性肺疾患患者を対象として、ドライパウダー吸入器を用いて毎朝 1 回投与する FF/UMEC/VI の固定用量 3 剤配合剤と FF/VI 及び

UMEC/VI の固定用量 2 剤配合剤との有効性、安全性及び忍容性を比較する、第 III 相、52 週、無作為化、二重盲検、3 群並行群間試験）に登録。

慢性閉塞性肺疾患に対して、[redacted] 年 11 月 3 日から治験薬（吸入剤）1 吸入を 1 日 1 回受けた。

翌年* 7 月 17 日、治験薬の初回投与から 257 日後に、被験者は中等度（グレード 2）の肺炎を発現した。重篤性分類規準は、「治療のための入院又は入院期間の延長が必要であるもの」及び GSK 判断の「医学的に重要な状態」。酸素及びピペラシリン+タゾバクタムで治療した。治験薬を中断した（投与中止は陽性）。治験薬による再投与は陰性であった。肺炎の転帰は 翌 年＊7 月 30 日に回復した。

治験担当医は、肺炎について、治験薬との因果関係を「合理的な可能性あり」と判断。

診断検査結果（特に明記のない限り、正常値は未記載）：
翌年* 7 月 21 日に、血液尿素は 91mg/dL（正常低値：15.00、正常高値：45.00）、PCO2 は 29.2mmHg（正常低値：35.00、正常高値：45.00）、PO2 は 50.9mmHg（正常低値：80.00、正常高値：100.00）、白血球数は 10910/mcL（正常低値：3600.00、正常高値：11000.00）であった。

翌年* 8 月 11 日に肺炎 EOSI によって追加情報を入手：
肺炎の症状は、咳嗽レベルの増加、喀痰膿性の増加、呼吸困難の悪化などであった。胸部聴診では、断続性ラ音/ラ音及び/又は気管支又は気管支肺胞呼吸音の証拠が示された。温度は 37℃であった。呼吸数は 16 呼吸/分であった。心拍数は 100 拍/分であった。血圧 106/62mmHg。胸水はなかった。低酸素血症あり。事象発現時の WBC 数は正常であった。BUN は 19mg/dl（7mmol/L）より高かった。被験者が混乱したというエビデンスはなかった。肺炎が発現した時、被験者は医療現場（入院）にはいなかった。培養・スワブは採取しなかった。

治験担当医から報告されたその他の情報：
患者は、4 日前に始まった倦怠感、発熱のピーク、息切れ、咳、嘔吐で、今日来院した。胸部 X 線撮影を行い、浸潤影を示した。救急外来を受診し、血液検査で感染性の血球数が認められ、肺炎の診断で入院。PCR は 178.9 に上昇し、入院期間中は glicemic 及びバイタルサインのコントロールが良好であった。酸素サポートの必要あり。転帰は 翌 年＊7 月 30 日、酸素吸入なし、変更管理や新規薬剤投与なし。

治験依頼者の見解：
治験担当医による因果関係の評価に同意する。慢性閉塞性肺疾患患者では肺炎のリスクが増大するが、ICS も肺炎のリスクを増大させる可能性があり、本症例では FF/UMEC/VI との因果関係を除外する情報が不十分である。

治験実施計画書番号：116855
治験実施施設番号：[redacted]
被験者番号：[redacted]
無作為化番号：[redacted]
安全性データベース管理番号：[redacted]
投与群：Fluticasone / Vilanterol
重篤な有害事象：慢性閉塞性肺疾患

経過：
被験者は6[redacted]歳男性。盲検化試験（試験名：慢性閉塞性肺疾患患者を対象として、ドライパウダー吸入器を用いて毎朝1回投与するFF/UMEC/VIの固定用量3剤配合剤とFF/VI及びUMEC/VIの固定用量2剤配合剤との有効性、安全性及び忍容性を比較する、第III相、52週、無作為化、二重盲検、3群並行群間試験）に登録。

慢性閉塞性肺疾患に対し、治験薬（吸入剤）1吸入を1日1回、[redacted]年7月1日から翌年* 4月5日まで投与した。

併用薬には、臭化チオトロピウム（Spiriva）及びプロピオン酸ベクロメタゾン、フマル酸ホルモテロール（Inuvair）があった。

翌年* 4月5日に、治験薬の初回投与から279日後、重度（グレード3）の慢性閉塞性気道疾患増悪を発現した。重篤性分類規準は、「治療のための入院又は入院期間の延長が必要であるもの」。プレドニゾロン（プレドニゾロン）を投与した。治験薬を翌年*4月5日に中止した（投与中止は陽性）。慢性閉塞性気道疾患増悪の転帰は、翌年*4月8日に回復した。

治験担当医は、慢性閉塞性気道疾患増悪について、治験薬との因果関係を「合理的な可能性あり」と判断。

関連する検査結果：
超音波検査、心エコー検査、胸部CTの臨床所見は肺気腫であった。

診断検査結果（特に明記のない限り、正常値は未記載）：
翌年* 4月5日に、C反応性蛋白の結果は47.4mg/L（正常低値：3.00、正常高値：3.00）であった。

治験担当医から報告されたその他の情報：

患者は2月から増悪を続け、現在は健康状態が悪く、昨日病院へ運転して受診した。効果欠如により治験薬の投与を中止した。

治験依頼者の見解：
慢性閉塞性肺疾患の増悪は FF/VI と関連があるとは考えにくい。慢性閉塞性肺疾患の増悪は、対象疾患/集団において一般的/予測される。

治験実施計画書番号：116855
治験実施施設番号：[redacted]
被験者番号：[redacted]
無作為化番号：[redacted]
安全性データベース管理番号：[redacted]
投与群：Umeclidinium / Vilanterol
重篤な有害事象：慢性閉塞性肺疾患、高炭酸ガス血症

経過：
被験者は6[redacted]歳女性。盲検化試験（試験名：慢性閉塞性肺疾患患者を対象として、ドライパウダー吸入器を用いて毎朝1回投与する FF/UMEC/VI の固定用量3剤配合剤と FF/VI 及び UMEC/VI の固定用量2剤配合剤との有効性、安全性及び忍容性を比較する、第 III 相、52週、無作為化、二重盲検、3群並行群間試験）に登録。

[redacted]/12/02-翌年*/06/17
慢性閉塞性肺疾患に対し、治験薬（吸入剤）1吸入 1日1回の投与を施行。

翌年*/06/17
治験薬の初回投与後から197日後、重度の慢性閉塞性気道疾患増悪（グレード3）が発現。
重篤性分類基準は、「治療のための入院又は入院期間の延長が必要であるもの」。
追加事象は、炭酸ガス蓄積（グレード3）（翌年*/06/17 発現、重篤性分類基準：「治療のための入院又は入院期間の延長が必要であるもの」）。
ampicillin sodium + sulbactam sodium（Unacid）、acetylcysteine（Acc）及び prednisolone（Prednisolon）にて治療。

翌年*/06/17
治験薬は中止（デチャレンジ陽性）。

翌年*/06/26
慢性閉塞性気道疾患増悪から回復。
追加事象の転帰は、炭酸ガス蓄積（翌年*/06/26、回復）。

関連する検査結果：
翌年*/06/17
胸部 X 線（後前[PA]、側面）：異常所見なし。
胸部コンピュータ断層撮影（CT）：肺塞栓症の徴候なし。
頭蓋 CT：新たな脳病変又は腫瘤なし。

本増悪に対し 5 日間治療。その後全身状態が改善。血液ガス分析にて全体的な呼吸不全を認め、酸素補充（1 L/分）を開始。

治験担当医から報告されたその他の情報：
被験者への試験薬の投与が不十分であった可能性がある。炭酸ガス（CO2）：56.70 mmHg、試験薬との因果関係は「否定できない」。5 回目来院時の施設医師の記録：
加えて、被験者は非常に疲れており、主治医の待合時に眠ってしまい、当院来院日にも眠ってしまった。
顔面は膨れた感じ。アルコール摂取は強く否定。現在は医師を多数回受診しており、困惑し、非常に辛い状態。
むしろ息切れが酷く、咳嗽増悪なく、喘鳴も僅かで、むしろ喀痰増加あり。
発熱なし、寝汗が持続、体重減少なし。
動悸、不整脈なし。胸痛なし。夜間頻尿（1-2 回）が持続。新たに下肢浮腫あり。

当初は、患者の経過からは何が起きているのかさっぱり分からず、前回の来院日から何か変わっていた。新たに生じた顔面の膨れ（浮腫）から脳転移と（初期の）上大静脈（浸潤又は症候群）を伴う原発性肺癌を疑った。これは放射線学的には相関しないが、側部に丸みを帯びた構造が肺動脈に新たに投影されており、これにより癌は除外し、肺高血圧症又は肺塞栓症を伴う血管破壊が考えられるべきである。
これまでの試験やその後のプレチスモグラフィー上でもこの状況の明白な説明はできていない。しかし、直近の血液ガス分析（BGA）にて、重大な低酸素血症及び高炭酸ガス血症を所見。そのため現在は、慢性閉塞性肺疾患増悪中の炭酸ガス麻酔が最も可能性が高いとみられる。
従って、本日の試験終了にて、慎重な検査及び夜間観察の下、より広範囲の高塞栓治療、酸素療法を要する。
主任担当医との協議後、呼吸器科に説明。

治験依頼者の見解：
治験担当医は、慢性閉塞性肺疾患の増悪は UMEC/VI と関連し、高炭酸ガス血症とは関連なしと考えた。慢性閉塞性肺疾患の増悪は、対象疾患/集団で一般的/予測されるため、UMEC/VI と関連があるとは考えにくい。高炭酸ガス血症は慢性閉塞性肺疾患の増悪でよくみられるため、FF/VI と関連があるとは考えにくいとする治験担当医に同意する。

治験実施計画書番号：116855
治験実施施設番号：[redacted]
被験者番号：[redacted]
無作為化番号：[redacted]
安全性データベース管理番号：[redacted]
投与群：Fluticasone / Vilanterol
重篤な有害事象：慢性閉塞性肺疾患、心不全

経過：
被験者は6[redacted]歳男性。盲検化試験（試験名：慢性閉塞性肺疾患患者を対象として、ドライパウダー吸入器を用いて毎朝1回投与するFF/UMEC/VIの固定用量3剤配合剤とFF/VI及びUMEC/VIの固定用量2剤配合剤との有効性、安全性及び忍容性を比較する、第III相、52週、無作為化、二重盲検、3群並行群間試験）に登録。

慢性閉塞性肺疾患に対し、治験薬（吸入剤）1吸入を1日1回、[redacted]年9月4日から翌年* 6月12日まで投与した。

合併症としては慢性閉塞性肺疾患、高コレステロール血症、動脈性高血圧があった。

翌年* 6月 5日に、治験薬の初回投与から274 日後に、重度（グレード3）の慢性閉塞性気道疾患増悪を発現した。重篤性分類規準は、「治療のための入院又は入院期間の延長が必要であるもの」。追加事象は、中等度（グレード2）の心代償不全（翌年＊6 月 12 日発現、重篤性分類規準：「治療のための入院又は入院期間の延長が必要であるもの」及びGSK 判断の「医学的に重要な状態」）。患者は、プレドニゾン（デコルチン）、トラセミド（トレセミド）、トラセミド（トレム）、ブデソニド（ミフロニド）及びグリコピロンブロミド+インダカテロールマレイン酸塩（アルチブロ）で治療された。治験薬を翌年＊6 月 12 日に中止した（投与中止は陽性）。慢性閉塞性気道疾患増悪の転帰は、翌年＊6 月 23 日に回復した。追加事象の転帰には、心代償不全（翌年＊6 月 30 日に回復）が含まれた。

治験担当医は、慢性閉塞性気道疾患増悪について、治験薬との因果関係を「合理的な可能性あり」と判断。治験担当医は、心代償不全について、治験薬との因果関係を「合理的な可能性なし」と判断。

関連する検査結果：
翌年* 6月12日の胸部X線：肺気腫 n.c.s

診断検査結果（特に明記のない限り、正常値は未記載）：
翌年* 6月12日に、C反応性蛋白の結果は24.5mg/L（正常高値：0.50）であった。
翌年* 6月15日に、努力呼気肺活量の結果は45.0%、PCO2の結果は46.0mmHg、PO2の結果は60.00mmHgであった。

*新薬承認情報提供時に置き換え

翌年* 6 月 17 日、C 反応性蛋白の結果は 9.40mg/L（正常高値：0.50）、PCO2 の結果は 45.0mmHg、PO2 の結果は 57.0mmHg であった。

翌々年* 3 月 16 日にクエリーに対する回答として受領した追加情報：
心代償不全は心疾患ではない。慢性閉塞性肺疾患増悪の後遺症である。

治験担当医から報告されたその他の情報：
翌年* 6 月 9 日の最終来院時に、患者は 翌 年＊6 月 5 日からの慢性閉塞性肺疾患増悪を報告した。翌 年＊6 月 9 日に慢性閉塞性肺疾患増悪と診断され、翌 年＊6 月 12 日に症状が悪化（重い呼吸困難、喘鳴）するまで患者が来院を希望した。翌 年＊6 月 15 日に、慢性閉塞性肺疾患増悪による被験者の入院について病院から連絡を受けた。治験薬投与中に治験対象疾患が悪化したため、事象は IP に関連する可能性があると記載された。さらに患者は下肢の浮腫を有していた。慢性閉塞性肺疾患増悪による心代償不全であった。症状により心代償不全が診断された。それ以上の診断は行わず、心代償不全は治験薬と関連はなかった。

治験依頼者の見解：
治験担当医は、慢性閉塞性肺疾患の増悪は FF/VI に関連し、心不全は関連なしと評価した。慢性閉塞性肺疾患の増悪は、対象疾患/集団において一般的/予測されるため、FF/VI と関連があるとは考えにくい。本患者は既に高血圧及び高コレステロール血症の既往歴があるため、心不全は FF/VI と関連があるとは考えにくいとする治験担当医に同意する。

治験実施計画書番号：116855
治験実施施設番号：[redacted]
被験者番号：[redacted]
無作為化番号：[redacted]
安全性データベース管理番号：[redacted]
投与群：Fluticasone / Vilanterol
重篤な有害事象：慢性閉塞性肺疾患

経過：
被験者は 7[redacted] 歳男性。盲検化試験（試験名：慢性閉塞性肺疾患患者を対象として、ドライパウダー吸入器を用いて毎朝 1 回投与する FF/UMEC/VI の固定用量 3 剤配合剤と FF/VI 及び UMEC/VI の固定用量 2 剤配合剤との有効性、安全性及び忍容性を比較する、第 III 相、52 週、無作為化、二重盲検、3 群並行群間試験）に登録。

[redacted] 年 6 月 17 日から慢性閉塞性肺疾患に対し、治験薬（吸入剤）1 吸入を 1 日 2 回投与した。

同年* 12 月 16 日に、治験薬の初回投与から 182 日後、被験者は中等度（グレード 2）の慢性閉塞性気道疾患増悪が発現した。重篤性分類規準は、「治療のための入院又は入院期間の延長が必要であるもの」。被験者はアモキシシリン、クラブラン酸（アモクシクラブ）、シプロフロキサシン、アミノフィリン（シントフィリン）、プレドニゾン（プレドニゾン）及びホルモテロール（ホルモベント）で治療された。治験薬の投与は変更なく継続。慢性閉塞性気道疾患増悪の転帰は、同 年＊12 月 23 日に回復した。

治験担当医は、慢性閉塞性気道疾患増悪について、治験薬との因果関係を「合理的な可能性あり」と判断。

関連する検査結果：
喀痰の細菌学的検査 同 年＊12 月 21 日：正常、心臓及び肺の X 線検査 同年* 12 月 21 日：浸潤影なし、側面 X 線検査 同 年＊12 月 23 日：浸潤影なし

診断検査結果（特に明記のない限り、正常値は未記載）：
同年* 12 月 20 日、C 反応性蛋白は 290.30mg/L（正常低値：0.00、正常高値：10）、白血球数は 19.82NA（正常低値：3.9、正常高値：10）であった。同年* 12 月 22 日に、C 反応性蛋白の結果は 130.00mg/L（正常低値：0.00、正常高値：10）であった。

治験担当医から報告されたその他の情報：
慢性閉塞性肺疾患増悪のため 同 年＊12 月 20～23 日に入院。抗生物質の静脈内投与と気管支拡張療法。やや改善。ステロイド療法の継続。

治験依頼者の見解：
慢性閉塞性肺疾患の増悪は対象疾患/集団でよくみられるため、FF/VI と関連があるとは考えにくい。

治験実施計画書番号：116855
治験実施施設番号：[redacted]
被験者番号：[redacted]
無作為化番号：[redacted]
安全性データベース管理番号：[redacted]
投与群：Umeclidinium / Vilanterol
重篤な有害事象：慢性閉塞性肺疾患

経過：
被験者は 6[redacted] 歳男性。盲検化試験（試験名：慢性閉塞性肺疾患患者を対象として、ドライパウダー吸入器を用いて毎朝 1 回投与する FF/UMEC/VI の固定用量 3 剤配合剤と FF/VI 及び

UMEC/VI の固定用量 2 剤配合剤との有効性、安全性及び忍容性を比較する、第 III 相、52 週、無作為化、二重盲検、3 群並行群間試験）に登録。

[redacted]/07/01
慢性閉塞性肺疾患に対し、治験薬（吸入剤）1 吸入 1 日 1 回の投与を開始。

既往歴は静脈血栓症。

同年*/08/13
治験薬の初回投与から 43 日後、重度の慢性閉塞性気道疾患増悪（グレード 3）が発現。重篤性分類基準は「治療のための入院又は入院期間の延長が必要であるもの」。
ofloxacin（Ofloxin）、prednisone（Prednison）、aminophylline（Syntophyllin）、dexamethasone（Dexamed）及び fenoterol、ipratropium bromide（Berodual N）にて治療。
治験薬の投与は変更なく継続。
同年*/08/19
慢性閉塞性気道疾患増悪から後遺症を残して回復。
追加事象の転帰は、咳嗽増加（同年*/08/19、後遺症を残して回復）。

関連する検査結果：
同年*/08/13：
心臓及び肺の X 線：浸潤影及び心拡大なし。
同年*/08/14
喀痰の細菌学的検査：Haemophilus parainfluenzae

診断検査結果（特に明記のない限り、正常値は未記載）：
同年*/08/13：
努力呼気肺活量：46%（正常値下限：80、正常値上限：100）
肺活量：89.00%（正常値下限：80、正常値上限：100）
白血球数（正常値下限：3.9、正常値上限：10）

治験担当医から報告されたその他の情報：
同年*/08/13-同年*/08/19
呼吸困難及び咳嗽増加のため入院。
心臓及び肺の X 線にて異常なく、喀痰の細菌学的検査は陽性（Haemophilus parainfl）。
治療（Ofloxin、抗生物質、Prednison）後、改善を認めるも、部分的な改善のみ。
退院時、患者は完全には回復していなかった。

治験依頼者の見解：
慢性閉塞性肺疾患増悪は対象疾患/集団でよくみられるため、UMEC/VI と関連があるとは考えにくい。

治験実施計画書番号：116855
治験実施施設番号：[redacted]
被験者番号：[redacted]
無作為化番号：[redacted]
安全性データベース管理番号：[redacted]
投与群：Fluticasone / Umeclidinium / Vilanterol
重篤な有害事象：肺炎

経過：
被験者は 7[redacted] 歳男性。盲検化試験（試験名：慢性閉塞性肺疾患患者を対象として、ドライパウダー吸入器を用いて毎朝 1 回投与する FF/UMEC/VI の固定用量 3 剤配合剤と FF/VI 及び UMEC/VI の固定用量 2 剤配合剤との有効性、安全性及び忍容性を比較する、第 III 相、52 週、無作為化、二重盲検、3 群並行群間試験）に登録。

[redacted]/01/23
慢性閉塞性肺疾患に対し治験薬 1 吸入 1 日 1 回の投与を開始。

併用薬は、metoclopramide hydrochloride（Meckool）、Bearse、saccharomyces cerevisiae（Olybiol）及び smectite（Fotagel）。

同年*/06/13
治験薬の初回投与から 141 日後、軽度の肺炎（グレード 1）が発現。重篤性分類基準は「治療のための入院又は入院期間の延長が必要であるもの」及び GSK 判断の「医学的に重要な状態」。Levofloxacin、salbutamol（Ventolin）、ipratropium bromide（Aventro）、budesonide（Pulmican）、piperacillin sodium、tazobactam（Tazolactam）、 paracetamol（Tacenol Er）及び metronidazole（Flasinyl）にて治療。治験薬は休薬（デチャレンジ陽性）。治験薬のリチャレンジは陰性。
同年*/06/26
肺炎から回復。

関連する検査結果：
同年*/06/15 11：56
胸部 X 線立位後前像（P-A）：
1.X 線立位後前像にて右肺野肺門部下方の軽微な肺炎。
2.肺気腫における既存の顕著な慢性閉塞性肺疾患（慢性閉塞性肺疾患）（程度は同等）
同年*/06/26 08：23
胸部 X 線立位後前像（P-A）：
1.既存の失神、右肺門部下方の肺炎から軽快。

2.その他の病変に依然として変化なし。

診断検査結果（特に明記のない限り、正常値は未記載）：
同年*/06/15：
アラニンアミノトランスフェラーゼ：12 IU/L（正常値下限：0.00、正常値上限：48）、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ： 19 IU/L （正常値下限：0.00、正常値上限：37）、血中アルブミン：3.2 g/dL（正常値下限：3.5、正常値上限：4.8）、血中ビリルビン：0.84 mg/dL（正常値下限：0.4、正常値上限：2）、血中クロール：108 mmol/L （正常値下限：98、正常値上限：110）、血中クレアチニン：1.76 mg/dL（正常値下限：0.7、正常値上限：1.2）、血中カリウム：4.3 mmol/L（正常値下限：3.5、正常値上限：5.5）、血中ナトリウム：140 mmol/L（正常値下限：135、正常値上限：145）、血中尿素：24.7 mg/dL（正常値下限：8、正常値上限：20）、C-反応性蛋白：13.04 mg/dL（正常値下限：0.5、正常値上限：1）、リンパ球数：13.4 % （正常値下限：17、正常値上限：48）、酸素飽和度：96.8 %（正常値下限：95、正常値上限：99）、PCO2：26.6 mmHg（正常値下限：32、正常値上限：48）、酸素分圧（PO2）：76.7 mmHg （正常値下限：83、正常値上限：108）、総蛋白：5.6 g/dL（正常値下限：6.1、正常値上限：7.9）、プロトロンビン時間：11.9 sec（正常値下限：9.9、正常値上限：12.3）、赤血球数：4.08 x10e6/microL （正常値下限：4.5、正常値上限：6.3）、血沈検査：51 mm/hr （正常値下限：0.00、正常値上限：10）、白血球数：9.08 x10^3/uL（正常値下限：3.7、正常値上限：10）。

治験担当医から報告されたその他の情報：
同年*/06/13
肺炎症状が発現（呼吸困難、喀痰増加、微熱[体温：37.5℃]）。
同年*/06/15
呼吸器科外来診療部門経由で入院（診断：肺炎、バイタルサイン：血圧（BP）：115/60 mmhg、心拍数（PR）：82 回/分、呼吸数（RR）：22 回/分、体温（BT）：36.4℃、全身所見：急性不調のように見え、意識清明、皮膚は温かく皮膚緊張は正常、酸素飽和度（SPO2）：94%、治療計画：抗生物質の静脈内投与及び保存的治療）
同年*/06/20
退院。
計画：経口抗生物質、外来での経過観察。
重篤有害事象（SAE）の肺炎：回復（同年*/06/26）、胸部 X 線立位後前像（P-A）：既存の失神、右肺門部下方の肺炎から軽快。

同年*/06/15、同年*/6/17 及び 同年*/06/25 付追加情報：
肺炎の EOSI より追加情報を入手：
肺炎の症状は膿性痰増加、呼吸困難増悪など。咳嗽の程度は通常どおり。胸部聴診にて断続性ラ音/ラ音及び又は気管支又は気管支肺胞呼吸音を聴取。体温：36.4℃。呼吸数：22 回/分。心拍数：82 回/分。血圧：115/60 mmHg。低酸素血症なし。事象発現時白血球（WBC）数正常。血中尿素窒素（BUN）：19 mg/dl 未満 （7 mmol/L）。錯乱の徴候なし。肺炎発現時、

医療機関での滞在（入院）なし。培養/スワブ検査を実施。細菌培養の検体は呼吸器分泌物。肺炎培養にて病原菌の発育なし（正常細菌叢）。細菌培養の検体はその他。肺炎培養にて菌発育なし。

治験依頼者の見解：
治験担当医による因果関係の評価に同意する。ICS は肺炎のリスクを増加させる可能性があり、FF/UMEC/VI の中核安全性情報（CSI）によると肺炎は予測可能である。本症例では肺炎と FF/UMEC/VI との因果関係を除外する情報が不十分である。

治験実施計画書番号：116855
治験実施施設番号：[redacted]
被験者番号：[redacted]
無作為化番号：[redacted]
安全性データベース管理番号：[redacted]
投与群：Fluticasone / Vilanterol
重篤な有害事象：肺炎

経過：
被験者は 6[redacted] 歳男性。盲検化試験（試験名：慢性閉塞性肺疾患患者を対象として、ドライパウダー吸入器を用いて毎朝1 回投与する FF/UMEC/VI の固定用量 3 剤配合剤とFF/VI 及び UMEC/VI の固定用量 2 剤配合剤との有効性、安全性及び忍容性を比較する、第III 相、52 週、無作為化、二重盲検、3 群並行群間試験）に登録。

患者は慢性閉塞性肺疾患に対して、[redacted] 年12 月 31 日から 1 日1 回、治験薬（吸入剤）1 吸入を受けた。

合併症は慢性閉塞性肺疾患。

翌年* 3 月14 日、治験薬の初回投与から 74 日後、被験者は重度の肺炎を発現した。重篤性分類規準は、「治療のための入院又は入院期間の延長が必要であるもの」及びGSK 判断の「医学的に重要な状態」。レボフロキサシン、臭化イプラトロピウム（Atrovent）、アセチルシステイン（Mucomyst）、サルブタモール（Ventolin）、及びピペラシリンナトリウム、タゾバクタム（Tazobactam）で被験者を治療した。治験薬を中断した（投与中止は陽性）。治験薬による再投与は陰性であった。
肺炎の転帰は 翌年* 4 月 1 日に回復した。

治験担当医は、肺炎について、治験薬との因果関係を「合理的な可能性あり」と判断。

関連する検査結果：

胸部 後前及び側面（翌年* 3月16日）：右上肺野に新たに浸潤影が発現し、肺炎が合併したことを示唆した。胸部CT（翌年* 3月16日）：両上葉の肺炎。

診断検査結果（特に明記のない限り、正常値は未記載）：
翌年*3月16日に活性化部分トロンボプラスチン時間の結果は44.5秒（正常低：20.9、正常高：35）、アラニンアミノトランスフェラーゼ結果は45IU / L（正常低：0.00、正常高：48）、アラニンアミノトランスフェラーゼの結果は45 （正常低：0.00、正常高：48）、アラニンアミノトランスフェラーゼ結果は45IU / L（正常低：0.00、正常高：48）、アラニンアミノトランスフェラーゼ結果は45IU / L アラニンアミノトランスフェラーゼの結果は45 IU / L（正常低：0.00、正常高：48）、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼの結果は40 アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼの結果は40 IU / L（正常低：0.00、正常高：37）、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼの結果は40 IU / L（正常低：0.00、正常アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼの結果は40 IU / L（正常低：0.00、正常高：37）、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼの結果は40 IU / L（正常低：0.00、正常（正常低：0.00、正常高：37）、血液クロリドの結果は107mmol / L（正常低：98、正常高：110）、血中クレアチンの結果は（正常低：0.7、正常高：1.2）、血液クレアチンホスホキナーゼ結果は63IU / L（正常低：38、正常高：174）、血液クレアチンホスホキナーゼ MB 結果は1.7ng / mL ：0.00、正常高：5）、血液カリウム結果は4.6mmol / L（正常低：3.5、正常高：5.5）、血液ナトリウム結果は136mmol / L（正常低：135、正常高：145）、血液（正常低：39、正常高：51）、ヘモグロビン結果は11.9g / dL（正常低：14、正常リンパ球数は14.7%（正常低：17、正常高：48）、血小板数は165×10 ^ 9 / L（正常低：140、正常高：400）、プロトロンビン時間は14.2秒（正常低：9.9、正常高：12.3）、赤血球赤血球沈降速度の結果は81mm / hr（正常低：0.00、正常高：10）であり、トロポニンIの結果は0.072ng / mL（正常低：0.00、正常高：0.6）、白血球数は8.58×10 ^ 9 / L（正常低：3.7、正常高：10）であった。
翌年* 3月21日、C反応性タンパク質の結果は1.89mg / dL（正常低：0.5、正常高：1）であり、赤血球沈降速度の結果は63mm / hr（正常低：0.00、正常高： 翌年*3月23日、タンパク質の合計結果は6.4g / dL（正常低：6.1、正常高：7.9）であった。 翌年*3月24日、C反応性タンパク質の結果は0.63mg / dL（正常低：0.5、正常高：1）であった。 翌年*4月1日、C反応性タンパク質の結果は0.50mg / dL 未満（正常低：0.5、正常高：1）であり、白血球数は5.46 未知（正常低：3.7、正常高：10）であった。

翌年* 3月17日及び翌年* 4月1日に肺炎EOSIによって追加情報を入手：
肺炎の症状は、咳嗽レベルの増加、喀痰膿性の増加、呼吸困難の悪化などであった。胸部聴診では、断続性ラ音/ラ音及び/又は気管支又は気管支肺胞呼吸音の証拠が示された。体温は36.8Cであった。呼吸数は22呼吸/分であった。心拍数は81拍/分であった。血圧138/85mmHg。胸水はなかった。低酸素血症はなかった。事象発現時のWBC数は正常であった。BUNは19mg/dl（7mmol/L）を超えていた。被験者が混乱したというエビデンスはなかった。肺炎が発現した時点で、被験者は医療現場（入院）であった。培養/スワブを採取

した。細菌培養のためのサンプル源は血液であった。肺炎培養から増殖は認められなかった。細菌培養のためのサンプル源は呼吸器分泌物であった。肺炎培養から非病原性増殖（正常細菌叢）を同定した。細菌培養のためのサンプル源は他であった。肺炎培養から非病原性増殖（正常細菌叢）を同定した。

治験担当医から報告されたその他の情報：
翌年*3月14日から咳嗽、喀痰、呼吸困難が悪化した。翌年*3月16日にOPDによる入院（Dx：肺炎、バイタルサイン138/85mmhg、PR 81beats/min、RR 22breass/min、BT 36.8 celsius、SPO2 98%、覚醒精神状態、皮膚緊張、急性発病外観、計画：入院、抗生剤治療）退院日 翌年*3月25日（計画：経口抗菌薬、呼吸器科 OPD F/U 翌年*4月1日）。患者は、翌年*4月1日に追跡調査のため来院し、臨床検査を実施した。治験担当医が検査結果をレビューし、有害事象は消失したと判定された。

治験依頼者の見解：
治験担当医による因果関係の評価に同意する。ICSは肺炎のリスクを増加させる可能性があり、FF/VIの中核安全性情報（CSI）によると肺炎は予測可能である。本症例では肺炎とFF/VIとの因果関係を除外する情報が不十分である。

治験実施計画書番号：116855
治験実施施設番号：[redacted]
被験者番号：[redacted]
無作為化番号：[redacted]
安全性データベース管理番号：[redacted]
投与群：Umeclidinium / Vilanterol
重篤な有害事象：肺炎

経過：
被験者は7[redacted]歳男性。盲検化試験（試験名：慢性閉塞性肺疾患患者を対象として、ドライパウダー吸入器を用いて毎朝1回投与するFF/UMEC/VIの固定用量3剤配合剤とFF/VI及びUMEC/VIの固定用量2剤配合剤との有効性、安全性及び忍容性を比較する、第III相、52週、無作為化、二重盲検、3群並行群間試験）に登録。

[redacted]/12/10
慢性閉塞性肺疾患のため、治験薬（吸入剤）×1吸入/日の投与を開始。

現病は、慢性閉塞性肺疾患。

翌年*/06/17

治験薬の初回投与から 189 日後、中等度の肺炎（グレード 2）が発現。重篤性分類基準は、「治療のための入院又は入院期間の延長が必要であるもの」及び GSK 判断の「医学的に重要な状態」。
azithromycin（Zithromax 錠）、Ventolin Nebule、erdosteine（Endis カプセル）、piperacillin sodium + tazobactam（Tabaxin 注入）、potassium dihydrogen phosphate 及び levofloxacin（Cravit）にて治療。治験薬の投与は変更なく継続。
翌年*/07/02
肺炎から回復。

関連する検査結果：
翌年*/06/19
胸部 X 線：RLLF に肺炎浸潤。
赤血球分布幅（RDW）：12.8%（11.5-14.5）、血小板分布幅（PDW）：67.5%（11-65）
喀痰培養結果：正常細菌叢、抗酸菌（AFB）染色：陰性、結核菌（Tb）ポリメラーゼ連鎖反応（PCR）：陰性、抗肺炎マイコプラズマ免疫グロブリン M（IgM）：陰性
翌年*/06/23
RDW：12.8%（11.5-14.5）、PDW：61.1%（11-65）

診断検査結果（特に明記のない限り、正常値は未記載）：
翌年*/06/18
平均赤血球ヘモグロビン：31.2 pg（正常値下限：27、正常値上限：31）。
翌年*/06/19
好塩基球数：0%（正常値下限：0.00、正常値上限：1.5）、好酸球数：0%（正常値下限：0.00、正常値上限：7）、ヘマトクリット：40.8%（正常値下限：39、正常値上限：51）、ヘモグロビン：14.4 g/dL（正常値下限：13、正常値上限：17）、リンパ球数：6%（正常値下限：19、正常値上限：49）、平均赤血球ヘモグロビン濃度：35.3 g/dL（正常値下限：33、正常値上限：37）、平均赤血球容積：88.5 fL（正常値下限：83、正常値上限：99.5）、単球数：2%（正常値下限：3.4、正常値上限：10）、好中球数：87%（正常値下限：40、正常値上限：74）、血小板数：205（単位不明）（正常値下限：150、正常値上限：400）、赤血球数：4.61（単位不明）（正常値下限：4.2、正常値上限：6.3）及び白血球数：11.67（単位不明）（正常値下限：4、正常値上限：10）。
翌年*/06/23
好塩基球数：0.4%（正常値下限：0.00、正常値上限：1.5）、好酸球数：6.8%（正常値下限：0.00、正常値上限：7）、ヘマトクリット：32.6%（正常値下限：39、正常値上限：51）、ヘモグロビン：11.7 g/dL（正常値下限：13、正常値上限：17）、リンパ球数：23.6%（正常値下限：19、正常値上限：49）、平均赤血球ヘモグロビン：31.2 pg（正常値下限：27、正常値上限：31）、平均赤血球ヘモグロビン濃度：35.7 g/dL（正常値下限：33、正常値上限：37）、平均赤血球容積：87.4 fL（正常値下限：83、正常値上限：99.5）、単球数：14.0%（正常値下限：3.4、正常値上限：10）、好中球数：50.8%（正常値下限：40、正常値上限：74）、血小板数：211（正常値下限：150、正常値上限：400）、赤血球数：3.73（単位不明）（正常

値下限：4.2、正常値上限：6.3）及び白血球数：5.97（単位不明）（正常値下限：4、正常値上限：10）。

追加情報：
治療は、TAMIPOL 静注 1.00 アンプル（翌年*/06/20 から）も含む。

翌年*/06/19、翌年*/07/20、翌年*/08/28 付追加情報：
肺炎 EOSI より追加情報を入手：
肺炎の症状は咳嗽増悪、膿性痰増加、呼吸困難増悪。胸部の聴診にて断続性ラ音/ラ音及び/又は気管支又は気管支肺胞呼吸音を聴取。体温：36.7℃。呼吸数：23 回/分。心拍数：64 回/分。血圧：103/67 mmHg。胸水なし。低酸素血症なし。事象発現時、白血球（WBC）数は高値。血中尿素窒素（BUN）は 19 mg/dL 超（7 mmol/L）。錯乱の徴候なし。肺炎発現時、医療機関に滞在中（入院）ではなかった。培養/スワブ検査を実施。細菌培養の検体は呼吸器分泌物。肺炎培養にて病原菌の発育なし（正常細菌叢）。

治験担当医から報告されたその他の情報：
被験者は 7[redacted] 歳男性。盲検化試験（試験名：慢性閉塞性肺疾患患者を対象に、全てドライパウダー吸入器を介して毎朝 1 回投与する FF/UMEC/VI の固定用量三剤併用療法と FF/VI 及び UMEC/VI の固定用量二剤併用療法の有効性、安全性及び忍容性を比較する、第 III 相、52 週、無作為化、二重盲検、3 群並行群間試験）に登録。
現病は、慢性閉塞性肺疾患（慢性閉塞性肺疾患）、高血圧及びアレルギー性鼻炎。
翌年*/06/17
発熱、嘔吐及び呼吸困難が発現。
翌年*/06/19
中等度の肺炎（グレード 2）が発現。重篤性分類基準は、「治療のための入院又は入院期間の延長が必要であるもの」。flutic fur/umeclid/vilant 又は flutic fur/vilant 又は umeclid/vilanter の投与は変更なく継続。抗生物質及び呼吸補助ケアにて治療。
翌年*/06/26
抗生物質を処方され退院。
翌年*/07/02
回復を確認。肺炎から回復。
治験担当医は、肺炎について、flutic fur/umeclid/vilant 又は flutic fur/vilant 又は umeclid/vilanter との因果関係を「関連有り」と判断。

治験依頼者の見解：
治験担当医による因果関係の評価に同意する。ICS は肺炎のリスクを増加させる可能性があり、FF/UMEC/VI の中核安全性情報（CSI）によると肺炎は予測可能である。本症例では肺炎と FF/UMEC/VI との因果関係を除外する情報が不十分である。

治験実施計画書番号：116855
治験実施施設番号：[redacted]
被験者番号：[redacted]
無作為化番号：[redacted]
安全性データベース管理番号：[redacted]
投与群：Fluticasone / Vilanterol
重篤な有害事象：慢性閉塞性肺疾患、心房細動

経過：
被験者は7[redacted]歳男性。盲検化試験（試験名：慢性閉塞性肺疾患患者を対象として、ドライパウダー吸入器を用いて毎朝1回投与するFF/UMEC/VIの固定用量3剤配合剤とFF/VI及びUMEC/VIの固定用量2剤配合剤との有効性、安全性及び忍容性を比較する、第III相、52週、無作為化、二重盲検、3群並行群間試験）に登録。

患者は、慢性閉塞性肺疾患に対して、[redacted]年3月21日から治験薬（吸入剤）1吸入を1日1回受けた。

合併症には、慢性閉塞性肺疾患があった。
併用薬には、ジメチコン、活性化+パンクレアチン+ウルソデオキシコール酸（Phazyme Complex）があった。

同年*3月28日に、治験薬の初回投与の7日後に、重度（グレード3）の慢性閉塞性気道疾患増悪を発現した。重篤性分類規準は、「治療のための入院又は入院期間の延長が必要であるもの」。追加事象は、中等度（グレード2）の発作性心房細動（同年*4月4日発現、重篤性分類規準：「治療のための入院又は入院期間の延長が必要であるもの」及びGSK判断の「医学的に重要な状態」）。クロルフェナミンマレイン酸塩+ジヒドロコデイン酒石酸塩+グアイフェネシン+メチルエフェドリン塩酸塩（コーデニング錠）、テオフィリン（デオクラドライシロップ20%）、アセチルシステイン（アチランカプセル）、ベタメタゾン、デキスクロルフェニラミンマレイン酸塩（セレスタミン錠）、クロルフェナミンマレイン酸塩+ジヒドロコデイン酒石酸塩+グアイフェネシン+メチルエフェドリン塩酸塩（コデウ錠）、セフトリアキソン、エルドステイン硫酸塩（エンジソウカプスルフトラップ）、パラメトロビウム（アムツロビウム）、パラメトロビウム（アトロビウム）で治療した。治験薬の投与は変更なく継続。慢性閉塞性気道疾患増悪の転帰は、同年*4月14日に回復した。追加事象の転帰には、発作性心房細動（未回復）が含まれた。

治験担当医は、慢性閉塞性気道疾患増悪について、治験薬との因果関係を「合理的な可能性なし」と判断。治験担当医は、発作性心房細動について、治験薬との因果関係を「合理的な可能性あり」と判断。

関連する検査結果：

CXR（同 年＊4 月 01 日） ：陳旧性 tbc は両肺とも水疱性変化と肺気腫を伴う。喀痰培養の結果：normal flora 同 年＊4 月 02 日
抗酸菌染色と培養：抗酸菌陰性、Tb PCR： 同年*4 月 04 日 陰性

診断検査結果（特に明記のない限り、正常値は未記載）：
同年*4 月 1 日に、血液クレアチンホスホキナーゼの結果は 614 IU / L（正常低：22、正常高：169）、血液クレアチンホスホキナーゼ MB の結果は 6.9 ng / mL（正常低：0.6、正常高：6.3） （正常低：135、正常高：145）、リンパ球数は 8.1%（正常低：19、正常低：トロポニン I の結果は 0.01 ng / mL（正常低：0.03、正常高：0.49）であり、トロポニン I の結果は、正常な高値：49 であり、好中球数の結果は 86.3%（正常低：40、正常高： 0.01ng / mL 未満（正常低：0.03、正常高：0.49）、白血球数は 10.70（正常低：4、正常高：10）であった。 同 年＊4 月 6 日に、血液クレアチンホスホキナーゼの結果は 494 IU / L（正常低：22、正常高：169）、血液クレアチンホスホキナーゼMB の結果は8.0 ng / mL（正常低：0.6、正常高：6.3）及びトロポニン I 結果は 0.01ng / mL 未満であった（正常低：0.03、正常高：0.49）。 同 年＊4 月 7 日、血中カリウムの結果は 3.7mEq / L（正常低：3.5、正常高：5.5）、血液ナトリウム結果は 136mEq /L（正常低：135、正常高：145）、リンパ球数は 31.4 好中球数は 57.7%（正常低：40、正常高：74）、白血球数は 8.20（正常低：4、正常高：10）であった。

治験担当医から報告されたその他の情報：
同年* 4 月 1 日、痰、咳嗽、呼吸困難が出現し、慢性閉塞性肺疾患と診断された。

治験依頼者の見解：
慢性閉塞性肺疾患の増悪及び発作性心房細動は FF/VI と関連があるとは考えにくい。慢性閉塞性肺疾患は対象疾患で一般的/予測されるため、FF/VI と関連があるとは考えにくい。発作性心房細動は慢性閉塞性肺疾患増悪の発現から 6 日後に起こり、慢性閉塞性肺疾患自体が心房細動の危険因子である。治験担当医は、「FF/UMEC/VI の治験概要書によると、心房細動は FF/UMEC/VI の予測可能な副作用であるが、患者は実際に FF/VI を服用していた」と述べている。提供された情報では、FF/VI との直接的な因果関係を示す十分な論拠はない。

治験実施計画書番号：116855
治験実施施設番号：[redacted]
被験者番号：[redacted]
無作為化番号：[redacted]
安全性データベース管理番号：[redacted]
投与群：Fluticasone / Umeclidinium / Vilanterol
重篤な有害事象：慢性閉塞性肺疾患

経過：

被験者は7[redacted]歳男性。盲検化試験（試験名：慢性閉塞性肺疾患患者を対象として、ドライパウダー吸入器を用いて毎朝1回投与するFF/UMEC/VIの固定用量3剤配合剤とFF/VI及びUMEC/VIの固定用量2剤配合剤との有効性、安全性及び忍容性を比較する、第III相、52週、無作為化、二重盲検、3群並行群間試験）に登録。

[redacted]/01/28
慢性閉塞性肺疾患に対し治験薬 1吸引×1回/日の投与を開始。
既往歴は、慢性閉塞性肺疾患（慢性閉塞性肺疾患）。

同年*/02/26
治験薬の初回投与から29日後、重度の慢性閉塞性気道疾患増悪（グレード3）が発現。重篤性分類基準は、「治療のための入院又は入院期間の延長が必要であるもの」。
Prednisolone（Prednisolon）、cineole（Soledum Forte）、acetylcysteine（Acc Long）、codeine phosphate（Tryasol）、prednisolone sodium succinate（Prednisolut）、reproterol hydrochloride（Bronchospasmin）、salbutamol及び酸素にて治療。
治験薬の投与は変更なく継続。

同年*/03/06
慢性閉塞性気道疾患増悪から回復。

関連する検査：
胸部X線検査：急性増悪の徴候なし、既知の肺気腫あり。
心電図（ECG）：既知の右脚ブロック及び左脚前枝ブロック。
ボディプレチスモグラフィー：重度閉塞、重度肺過膨脹あり、拘束なし。
拡散能検査：同年*/03/03から6分間歩行検査での拡散能の重度制限あり：運動下での軽度の部分的呼吸不全あり、同年*/03/06から 6分間歩行検査：運動下で重度の部分的呼吸不全あり。

治験担当医から報告されたその他の情報：
同年*/02/26
呼吸困難増悪が発現したが、咳嗽の回数又は喀痰産生量の変化なし。
同年*/02/27
被験者は救急隊に電話し、救急隊は糖質コルチコイドの静脈内投与を施行したが、短時間で症状が発現したことから被験者は入院。
安静時呼吸困難、呼気性喘鳴及び肢端チアノーゼを伴う全身状態の制限あり。
慢性閉塞性肺疾患の増悪と診断され、上記に掲載した全ての検査を実施。慢性閉塞性肺疾患増悪に対し、上記に掲載した糖質コルチコイド、抗生物質及びsecretolyticsにて治療。口腔カンジダの徴候が再びみられたことから、amphomoronalにて治療。
同年*/03/06
状態が安定し良くなったことから退院。
Prednisolonは徐々に減量し 同年*/03/10に中止。

治験依頼者の見解：
慢性閉塞性肺疾患の増悪は対象疾患/集団で一般的/予測されるため、慢性閉塞性肺疾患の増悪は FF/UMEC/VI と関連があるとは考えにくい。

治験実施計画書番号：116855
治験実施施設番号：[redacted]
被験者番号：[redacted]
無作為化番号：[redacted]
安全性データベース管理番号：[redacted]
投与群：Fluticasone / Vilanterol
重篤な有害事象：自然気胸、慢性閉塞性肺疾患

経過：
被験者は 7[redacted] 歳男性。盲検化試験（試験名：慢性閉塞性肺疾患患者を対象として、ドライパウダー吸入器を用いて毎朝 1 回投与する FF/UMEC/VI の固定用量 3 剤配合剤と FF/VI 及び UMEC/VI の固定用量 2 剤配合剤との有効性、安全性及び忍容性を比較する、第 III 相、52 週、無作為化、二重盲検、3 群並行群間試験）に登録。

慢性閉塞性肺疾患に対して、[redacted] 年 11 月 21 日から 翌年*1 月 24 日まで、治験薬（吸入剤）1 吸入を 1 日 1 回投与した。

合併症は慢性閉塞性肺疾患。

翌年* 1 月 24 日、治験薬の初回投与から 64 日後、直近投与から 1 日以内で、重度（グレード 3）の自然気胸を発現した。重篤性分類規準は、「治療のための入院又は入院期間の延長が必要であるもの」及び GSK 判断の「医学的に重要な状態」。追加事象は、重度（グレード 3）の慢性閉塞性気道疾患増悪（翌年* 1 月 24 日発現、重篤性分類規準：「治療のための入院又は入院期間の延長が必要であるもの」。被験者はクリンダマイシン塩酸塩（ソベリン（クリンダマイシン Hcl））、フェノキシメチルペニシリンカリウム（インフェクトシリン）及びプレドニゾロン（プレドニゾロン）で治療された。治験薬を 翌 年＊1 月 24 日に中止した（投与中止は陽性）。自然気胸の転帰は 翌 年＊2 月 11 日に回復した。追加事象の転帰は、慢性閉塞性気道疾患増悪（翌 年＊2 月 2 日に回復）であった。

治験担当医は、自然気胸及び慢性閉塞性気道疾患増悪について、治験薬との因果関係を「合理的な可能性あり」と判断。

関連する検査結果：

病院で X 線検査を実施した。翌 年＊1 月 24 日～翌 年＊1 月 29 日、翌年* 2 月 2 日～翌年＊2 月16日に 1 日 1 回。24/ 翌 年＊1月24 日 D-Dimer 74 µg/L、胸部 CT 翌年* 2 月 3 日（右腹側気胸：1.5～3.0cm）

診断検査結果（特に明記のない限り、正常値は未記載）：
翌年* 2 月 18 日、酸素飽和度は 93.4%、PCO2 は 37.4mmHg、PO2 は 73mmHg であった。

治験担当医から報告されたその他の情報：
患者は 翌年* 1 月 24 日に呼吸困難と自然気胸のため入院した。全身不全を伴う呼吸器性アシドーシスを呈し、CPAP マスクが投与された。X 線撮影の結果、右側気胸を示し、患者は翌年* 1 月 25 日に胸腔ドレナージを受け、ソベリンによる抗生物質療法は 翌年* 1 月 24 日から 翌年* 2月 2 日まで行われた。治療中、BGA は安定した。ポジションコントロールと胸腔ドレナージの矯正のため、毎日 X 線撮影を行った。翌年* 2 月 9 日の右胸膜切開後、翌年* 2 月 11 日に胸腔ドレナージを抜去した。
患者の状態は安定した。入院中、橈骨動脈の左下腕に炎症が認められた。炎症は丹毒と診断され、Infectocillin による治療中、症状は軽減し、炎症パラメータも減少していた。翌 年＊2 月 6 日に橈骨動脈の切除を行った。

クエリーに対する回答として受領した追加情報：
治験担当医の判断、丹毒は重篤な有害事象ではない 患者は 翌 年＊2 月 11 日に安定した状態で退院した。

翌年* 11 月 10 日に削除報告書で受領したフォローアップ情報
翌年* 11 月 10 日に、Inform で治療薬の predinolon が削除された。

治験依頼者の見解：
慢性閉塞性肺疾患の増悪と自然気胸は共に慢性閉塞性肺疾患患者において起こることが知られており、本症例では FF/VI と関連があるとは考えにくい。

治験実施計画書番号：116855
治験実施施設番号：[redacted]
被験者番号：[redacted]
無作為化番号：[redacted]
安全性データベース管理番号：[redacted]
投与群：Fluticasone / Umeclidinium / Vilanterol
重篤な有害事象：慢性閉塞性肺疾患

経過：

被験者は 5[redacted] 歳女性。盲検化試験（試験名：慢性閉塞性肺疾患患者を対象として、ドライパウダー吸入器を用いて毎朝 1 回投与する FF/UMEC/VI の固定用量 3 剤配合剤と FF/VI 及び UMEC/VI の固定用量 2 剤配合剤との有効性、安全性及び忍容性を比較する、第 III 相、52 週、無作為化、二重盲検、3 群並行群間試験）に登録。

[redacted]/03/25
慢性閉塞性肺疾患に対し治験薬 1 吸入 1 日 1 回の投与を開始。

併用薬は、sulbactam。

同年*/11/16
治験薬の初回投与から 236 日後、中等度の慢性閉塞性気道疾患増悪（グレード 2）が発現。
重篤性分類基準は、「治療のための入院又は入院期間の延長が必要であるもの」。
prednisolone（Prednisolon）、ampicillin + sulbactam、roxithromycin、酸素（酸素療法）、ipratropium bromide（Atrovent）及び salbutamol にて治療。
治験薬は休薬（デチャレンジ陽性）。治験薬のリチャレンジは陰性。
同年*/12/20
慢性閉塞性気道疾患増悪から回復。

関連する検査結果：
呼吸不全
病原菌及び耐性：
上皮細胞：10 未満
顆粒球：25 未満
炎症性活動の徴候なし。
細菌 1：sprout mushrooms の緩徐な菌発育あり。口腔咽頭内細菌叢の gericnges な発育あり。

翌年*/02/24 付追加情報：
クエリー回答より入手した情報：
慢性閉塞性気道疾患増悪から 同年*/12/05 に回復。

治験担当医から報告されたその他の情報：
呼吸困難、咳嗽及び膿性痰並びに 3 日間にわたる 38.7 度の発熱を報告。救急治療室を訪れ、呼吸不全が主な理由となり入院。prednisolone、酸素及び抗生物質による治療後、徐々に回復。症状持続のため、現時点では prednisolone（経口）などにて治療継続。
入院時（同年*/12/16）の血液所見：白血球：30.25/nL、C-反応性蛋白：302.2 mg/L
血液ガス分析（同年*/12/17）：酸素分圧（PO2）：45 mmHg、炭酸ガス分圧（PCO2）：52 mmHg、pH：7.44　X 線では所見なし。

治験依頼者の見解：

慢性閉塞性肺疾患の増悪は、対象疾患/集団において一般的/予測されるため、FF/UMEC/VI と関連があるとは考えにくい。

治験実施計画書番号：116855
治験実施施設番号：[redacted]
被験者番号：[redacted]
無作為化番号：[redacted]
安全性データベース管理番号：[redacted]
投与群：Umeclidinium / Vilanterol
重篤な有害事象：慢性閉塞性肺疾患

経過：
被験者は7[redacted]歳女性。盲検化試験（試験名：慢性閉塞性肺疾患患者を対象として、ドライパウダー吸入器を用いて毎朝1 回投与する FF/UMEC/VI の固定用量 3 剤配合剤とFF/VI 及び UMEC/VI の固定用量 2 剤配合剤との有効性、安全性及び忍容性を比較する、第III 相、52 週、無作為化、二重盲検、3 群並行群間試験）に登録。

患者は慢性閉塞性肺疾患に対して、[redacted]年11 月 10 日から 1 日1 回、治験薬（吸入剤）1 吸入を受けた。

合併症には、麻痺、高血圧、脂肪蓄積があった。
併用薬はトラセミド（トレセミド）、パントプラゾール（パントゾール）、バルサルタンであった。

治験薬の初回投与から183 日後の 翌 年＊ 5 月 12 日に、被験者は中等度（グレード2）の慢性閉塞性気道疾患増悪を発現した。重篤性分類規準は、「治療のための入院又は入院期間の延長が必要であるもの」。プレドニゾロン（プレドニゾロン）及びアセチルシステイン（Acc）で治療した。治験薬の投与は変更なく継続。慢性閉塞性気道疾患増悪の転帰は翌年＊5 月 22 日に回復した。

治験担当医は、慢性閉塞性気道疾患増悪について、治験薬との因果関係を「合理的な可能性あり」と判断。

関連する検査結果：
心電図、肺活量、胸部 X 線、cappilar BGA,、臨床検査、気管支鏡検査

翌々年*2 月4 日クエリーに対する回答として受領した追加情報：
プレドニゾロン、ACC が治療薬であることが確認された。

治験担当医から報告されたその他の情報：
1. 慢性閉塞性肺疾患 GOLD II-III の増悪、動脈高血圧、脂肪蓄積、安静時及び負荷時の NormoxNamie は PO2 82/93mmHg
2.胸部 X 線読影：浸潤影なし、胸水なし、無気肺の証拠あり：はい、肺腫瘤の証拠：いいえ、心拡大の証拠：いいえ、肺水腫の証拠：いいえ、ブラの証拠：なし、気胸の証拠：いいえ、症状：安静時呼吸困難、咳嗽、褐色痰が通常より多い

治験依頼者の見解：
慢性閉塞性肺疾患の増悪は対象疾患/集団で一般的/予測されるため、慢性閉塞性肺疾患の増悪は UMEC/VI と関連があるとは考えにくい。

治験実施計画書番号：116855
治験実施施設番号：[redacted]
被験者番号：[redacted]
無作為化番号：[redacted]
安全性データベース管理番号：[redacted]
投与群：Umeclidinium / Vilanterol
重篤な有害事象：肺炎

経過：
被験者は 6[redacted] 歳男性。盲検化試験（試験名：慢性閉塞性肺疾患患者を対象として、ドライパウダー吸入器を用いて毎朝 1 回投与する FF/UMEC/VI の固定用量 3 剤配合剤と FF/VI 及び UMEC/VI の固定用量 2 剤配合剤との有効性、安全性及び忍容性を比較する、第 III 相、52 週、無作為化、二重盲検、3 群並行群間試験）に登録。

[redacted]/12/09-翌年*/01/06
慢性閉塞性肺疾患に対して治験薬の 1 吸入×1 回/日の投与を実施。

現病は、糖尿病、高血圧、睡眠時無呼吸症候群及び慢性閉塞性肺疾患。
併用薬は、candesartan、amlodipine（Amlodipin）及び acetylsalicylic acid（Ass 100）。

翌年*/01/06
治験薬の初回投与から 28 日後、重度の肺炎（グレード 3）が発現。重篤性分類規準は、「治療のための入院又は入院期間の延長が必要であるもの」及び GSK 判断の「医学的に重要な状態」。
tiotropium bromide（Spiriva）及び fluticasone propionate + salmeterol xinafoate（Viani Diskus）にて治療。治験薬は中止（デチャレンジ陽性）。
翌年*/01/16
肺炎から回復。

関連する検査結果：
同年*/12/16-同年*/12/28
急性増悪（AE）慢性閉塞性肺疾患に対する治療として、Decortin H 40 mg×1 回/日及び Amoxyclav 875/125×2 回/日の投与を実施。
翌年*/01/06
胸部 X 線検査にて、左肺に肺炎を伴う AE 慢性閉塞性肺疾患を所見。

診断検査結果（特に明記のない限り、正常値は未記載）：
年月日不明
体温：38.7℃
年月日不明
心拍数：92 回/分

翌年*/01/20 付追加情報
クエリー回答から入手した情報：
施設は、重篤有害事象（SAE）「肺炎を伴う AE 慢性閉塞性肺疾患」に関して、1 つの主診断を選択するか、2 つの別事象とするかを選択するよう要求された。回答は、肺炎。

翌年*/02/24、翌年*/03/03、翌年*/03/10、翌年*/03/24 付追加情報
肺炎に関する症例報告書（CRF）から入手した情報：
肺炎の症状は、咳嗽増加、膿性痰の増加、呼吸困難増悪。胸部聴診にて、雑音/ラ音及び/又は気管支又は気管支肺胞の呼吸音を所見。体温は 38.4℃。心拍数は 92 回/分。胸水なし。低酸素血症なし。事象発現時、白血球数（WBC）高値。錯乱の徴候なし。肺炎の発現時、被験者は医療施設に滞在（入院）しておらず。培養/スワブ検査実施。細菌培養の検体は血液から採取。非病原性発育（正常細菌叢）を肺炎培養にて検出。

治験担当医から報告されたその他の情報：
同年*/12/16-同年*/12/26
Amoxiclav 875/125 mg×2 回/日の投与を実施。
翌年*/01/06
酸素分圧（PO2）：52 mmHg（酸素なし）を伴う呼吸不全のため入院。
Candesartan 8 の投与を開始し、継続中。
ASS 100 の投与を開始し、継続中。
Amiodinin 5 の投与を開始し、継続中。
後に左下葉における臓側胸膜の良性単発性線維性腫瘍と診断される、良性の腫瘍も所見。これの切除のため 翌年*/06（日付不明）に入院となったが、この手術に関する医療記録は依然として未入手。
翌年*/06/01
胸部 X 線では依然として良性腫瘍を所見。

治験依頼者の見解：
ICS の使用は肺炎のリスクを増加させる可能性があるが、本症例では、患者は ICS を服用していなかった。肺炎は治験薬投与開始からわずか 28 日後に発現し、UMEC/VI と関連があるとは考えにくい。

治験実施計画書番号：116855
治験実施施設番号：[redacted]
被験者番号：[redacted]
無作為化番号：[redacted]
安全性データベース管理番号：[redacted]
投与群：Umeclidinium / Vilanterol
重篤な有害事象：肺炎

経過：
被験者は 6[redacted] 歳女性。盲検化試験（試験名：慢性閉塞性肺疾患患者を対象として、ドライパウダー吸入器を用いて毎朝 1 回投与する FF/UMEC/VI の固定用量 3 剤配合剤と FF/VI 及び UMEC/VI の固定用量 2 剤配合剤との有効性、安全性及び忍容性を比較する、第 III 相、52 週、無作為化、二重盲検、3 群並行群間試験）に登録。

[redacted]/11/17
慢性閉塞性肺疾患に対し治験薬 1 吸入 1 日 1 回の投与を開始。

合併症は、慢性閉塞性肺疾患（慢性閉塞性肺疾患）、線維筋痛、腎機能不全、うつ病、動脈性高血圧及び落ち着きのなさなど。

翌年*/03/17
治験薬の初回投与から 121 日後、中等度の肺炎（グレード 2）が発現。重篤性分類基準は、「治療のための入院又は入院期間の延長が必要であるもの」及び GSK 判断の「医学的に重要な状態」など。prednisolone （Prednisolon）、 tiotropium bromide（Spiriva）、formoterol fumarate（Formolich）、metoprolol succinate（Beloc Zok）及び ceftriaxone （Ceftriaxon）にて加療。治験薬は変更なく継続。
翌年*/03/24
肺炎から回復。

関連する検査結果：
病院にて実施された胸部 X 線にて肺炎を所見。

臨床検査結果：

*新薬承認情報提供時に置き換え

翌年*/03/18、胸部 X 線検査：
胸腔内ガスなし、心臓及び縦隔は普通ではない。変化がないわずかな貯蔵。 透明性が左肺門の中央頭蓋部分で増加、おそらくは水疱。気胸の証左はなし。

翌年*/03/29 付追加情報：
試験薬の一部である可能性がある吸入コルチコステロイドにより肺炎が引き起こされた可能性がある。

翌年*/03/29 付追加情報：
肺炎に関する特定有害事象報告書より入手した情報：
肺炎の症状は、咳嗽増悪、膿性痰増加、呼吸困難増悪。胸部の聴診にて断続性ラ音/ラ音及び/又は気管支又は気管支肺胞呼吸音を聴取。胸水なし。低酸素症なし。事象発現時、白血球数（WBC）算定の実施なし。錯乱の徴候なし。肺炎発現時、医療機関に滞在中（入院中）ではなかった。培養/スワブ検査の実施はなし。

治験担当医から報告されたその他の情報：
翌年*/03/17-翌年*/03/24
慢性閉塞性肺疾患の急性増悪（AE 慢性閉塞性肺疾患）/一過性の呼吸不全及び高炭酸ガス血症を伴う肺炎のため入院加療。
翌年*/03/17
非侵襲的換気を施行。
被験者は当初、咳嗽、喀痰、呼吸困難及びチアノーゼを呈していた。非侵襲的換気、ceftriaxon 静注及び閉塞に対する吸入療法を用いた入院加療にて状態は改善。

治験依頼者の見解：
治験担当医による因果関係の評価に同意する。中核安全性情報（CSI）による FF/VI のように、ICS は肺炎のリスクを増大させる可能性があり、従って、本症例では FF/VI との因果関係は否定できない。

治験実施計画書番号：116855
治験実施施設番号：[redacted]
被験者番号：[redacted]
無作為化番号：[redacted]
安全性データベース管理番号：[redacted]
投与群：Umeclidinium / Vilanterol
重篤な有害事象：肺炎

経過：

被験者は6[redacted]歳女性。盲検化試験（試験名：慢性閉塞性肺疾患患者を対象として、ドライパウダー吸入器を用いて毎朝1回投与するFF/UMEC/VIの固定用量3剤配合剤とFF/VI及びUMEC/VIの固定用量2剤配合剤との有効性、安全性及び忍容性を比較する、第III相、52週、無作為化、二重盲検、3群並行群間試験）に登録。

患者は慢性閉塞性肺疾患に対して、[redacted]年1月22日から治験薬（吸入剤）1吸入を1日1回受けた。

同年* 10 月 19 日に、治験薬の初回投与から270 日後に、重度（グレード3）の肺炎を発現した。重篤性分類規準は、「治療のための入院又は入院期間の延長が必要であるもの」及びGSK判断の「医学的に重要な状態」。被験者はゲンタマイシン（ゲンタマイシン）、アンピシリン（ペントレキシル）及びプレドニゾロン（プレドニゾロン）で治療された。治験薬の投与は変更なく継続。肺炎の転帰は 同年*10月29日に回復した。

治験担当医は、肺炎について、治験薬との因果関係を「合理的な可能性あり」と判断。

関連する検査結果：
CRPが200を超える。血圧低下90/60。SIRSの状態。

治験担当医から報告されたその他の情報：
彼女は、同 年＊10月22日までここに連絡しなかった。症状は入院前24時間で悪化した。X線で小舌の肺炎、膿血を認めた。喀痰はHeamophilus influensae と Candida albicansを示した。アンピシリン、ゲンタマイシン、プレドニゾロンを静脈内投与し、投与量は不明である。CRPは285～19に低下し、比較的良好な状態で 同年*10月29日に帰宅した。

同年*11月30日に肺炎EOSIによって追加情報を入手：
肺炎の症状は、咳嗽レベルの増加、喀痰膿性の増加、呼吸困難の悪化などであった。胸部聴診では、断続性ラ音/ラ音及び/又は気管支又は気管支肺胞呼吸音の証拠が示された。心拍数は90拍/分であった。血圧90/60mmHg。胸水はなかった。低酸素血症あり。事象発現時には白血球数が高値であった。被験者が混乱したというエビデンスがあった。肺炎が発現した時、被験者は医療現場（入院）にはいなかった。培養/スワブを採取した。細菌培養のためのサンプル源は呼吸器分泌物であった。肺炎培養からインフルエンザ菌を同定した。細菌培養のためのサンプル源は血液であった。肺炎培養から増殖は認められなかった。

治験依頼者の見解：
治験担当医による因果関係の評価に同意する。肺炎は UMEC/VI において既知に事象である。しかし、致死的な転帰は、低酸素血症の発現とその結果としての混乱を伴う受診の遅れ（4日間）に起因する可能性がある。喀痰はHaemophilus influensae と Candida albicansを示した。

治験実施計画書番号：116855
治験実施施設番号：[redacted]
被験者番号：[redacted]
無作為化番号：[redacted]
安全性データベース管理番号：[redacted]
投与群：Fluticasone / Vilanterol
重篤な有害事象：肺炎

経過：
被験者は7[redacted]歳男性。盲検化試験（試験名：慢性閉塞性肺疾患患者を対象として、ドライパウダー吸入器を用いて毎朝 1 回投与する FF/UMEC/VI の固定用量 3 剤配合剤と FF/VI 及び UMEC/VI の固定用量 2 剤配合剤との有効性、安全性及び忍容性を比較する、第 III 相、52 週、無作為化、二重盲検、3 群並行群間試験）に登録。

患者は慢性閉塞性肺疾患に対して、[redacted]年 1 月 13 日から治験薬（吸入剤）1 吸入を 1 日 1 回受けた。

併用薬には、臭化水素酸フェノテロール、臭化イプラトロピウム（Berodual）、フルコナゾール、アミノフィリンがあった。

同年* 2 月 3 日、治験薬の初回投与から 21 日後、被験者は中等度（グレード 2）の肺炎を発現した。重篤性分類規準は、「治療のための入院又は入院期間の延長が必要であるもの」及び GSK 判断の「医学的に重要な状態」。レボフロキサシン（Leobeg）、アンブロキソール、アモキシシリン、クラブラン酸（アモキシクラブ）及びレボフロキサシンで治療した。治験薬の投与は変更なく継続。肺炎の転帰は 同 年＊2 月 20 日に回復した。

治験担当医は、肺炎について、治験薬との因果関係を「合理的な可能性あり」と判断。

関連する検査結果：
情報は後日利用可能となる。X 線 同 年＊2 月 3 日-左下肺浸潤、肺 CT 同年* 2 月 12 日-左下肺浸潤。心電図 同 年＊2 月 3 日-正常。X 線 同 年＊2 月 20 日-残存浸潤

診断検査結果（特に明記のない限り、正常値は未記載）：
同年* 2 月 3 日、C 反応性蛋白は 56.0mg/L（正常低値：0.00、正常高値：5.00）、酸素飽和度は 95%（正常低値：95.00、正常高値：99.00）、白血球数は 8.4×10^9/L（正常低値：4、正常高値：9）であった。

追加情報
同年* 5 月 5 日にクエリーに対する回答として受領した追加情報：
治療薬「Leobeg」はレボフロキサシンである。

*新薬承認情報提供時に置き換え

同年*2 月 4 日及び 同年*4 月 6 日に肺炎 EOSI によって追加情報を入手：
肺炎の症状は、咳嗽レベルの増加、喀痰膿性の増加、呼吸困難の悪化などであった。胸部聴診では、断続性ラ音/ラ音及び/又は気管支又は気管支肺胞呼吸音の証拠が示された。温度は 37℃であった。呼吸数は 20 呼吸/分であった。心拍数は 78 拍/分であった。
血圧 130/75mmHg。胸水はなかった。低酸素血症はなかった。事象発現時の WBC 数は正常であった。BUN は>19mg/dl（7mmol/L）ではなかった。被験者が混乱したというエビデンスがあった。肺炎が発現した時、被験者は医療現場（入院）にはいなかった。培養/スワブを採取した。細菌培養のためのサンプル源は呼吸器分泌物であった。肺炎培養から同定した。

治験担当医から報告されたその他の情報：
3 日間、患者は呼吸困難の増強、喀痰の増加、痰の黄色化、時にはピンク色を呈した。同年＊3 月 2 日付で受診。聴診で左下部に断続性ラ音を認めた。X 線検査が実施され肺炎が明らかになった。入院。X 線 同年*2 月 3 日-左下肺浸潤、肺 CT 同年*2 月 12 日-左下肺浸潤。心電図 同 年＊2 月 3 日-正常。X 線 同年*2 月 20 日-残存浸潤、患者は 同 年＊2 月 20 日に退院。

治験依頼者の見解：
治験担当医による因果関係の評価に同意する。肺炎は、治験薬投与開始から 21 日後に発現し、FF/VI に起因するものと考えられたが、因果関係を示す論拠は不十分である（既往歴、併用薬、合併症の記載なし）。

治験実施計画書番号：116855
治験実施施設番号：[redacted]
被験者番号：[redacted]
無作為化番号：[redacted]
安全性データベース管理番号：[redacted]
投与群：Fluticasone / Umeclidinium / Vilanterol
重篤な有害事象：尿閉

経過：
被験者は 8[redacted] 歳男性。盲検化試験（試験名：慢性閉塞性肺疾患患者を対象として、ドライパウダー吸入器を用いて毎朝 1 回投与する FF/UMEC/VI の固定用量 3 剤配合剤と FF/VI 及び UMEC/VI の固定用量 2 剤配合剤との有効性、安全性及び忍容性を比較する、第 III 相、52 週、無作為化、二重盲検、3 群並行群間試験）に登録。

患者は、慢性閉塞性肺疾患に対して、治験薬（吸入剤）1 吸入を 1 日 1 回、[redacted] 10 月 20 日から 同 年＊11 月 1 日に受けた。

合併症には膀胱瘻造設術があった。

同年* 11 月 2 日、治験薬の初回投与から 13 日後、直近投与から 1 日後に、重度（グレード3）の急性尿閉を発現した。重篤性分類規準は、「治療のための入院又は入院期間の延長が必要であるもの」及び GSK 判断の「医学的に重要な状態」。被験者はセフトリアキソン（セフトリアキソヌム）、ドロタベリン（ノスパナム）、エタムシレート（エタムシルアタム）、ケトロラクトロメタモール（ケトロール）、ファモチジン（ファモチジン）及びロリスタ（ロリスタ）で治療された。治験薬を 同年* 11 月 1 日に中止した（投与中止は陽性）。急性尿閉の転帰は、同年* 11 月 19 日に後遺症を残して解消した。

治験担当医は、急性尿閉について、治験薬との因果関係を「合理的な可能性あり」と判断。

関連する検査結果：
gematology 同 年 * 11 月 18 日：ヘモグロビン 138 G/L、白血球数 8.6 GI/L、生化学検査 同年* 11 月 18 日：グルコース 4.0G/L、総ビリルビン 10.4 UMOL/L、尿素窒素 6.7 MMOL/L、尿同年* 11 月 18 日：蛋白尿 0.53 G/L、血尿 5-7 細胞、視野では leykotsituriya 10-12 細胞

治験担当医から報告されたその他の情報：
10 月 26 日より排尿困難が出現した。患者は研究センターに報告しなかった。同 年 * 11月 2 日に良性前立腺肥大症と診断された。Epitsistostomiya は 同 年 * 11 月 2 日であった。入院は同 年 * 11 月 19 日に終了した。

治験依頼者の見解：
治験担当医による因果関係の評価に同意する。急性の尿閉は治験薬投与開始から 13 日後に発現し、FF/UMEC/VI に起因する可能性はあるが、前立腺肥大症、排尿困難の症状、膀胱瘻造設の病歴があった。

治験実施計画書番号：116855
治験実施施設番号：[redacted]
被験者番号：[redacted]
無作為化番号：[redacted]
安全性データベース管理番号：[redacted]
投与群：Umeclidinium / Vilanterol
重篤な有害事象：肺炎、慢性閉塞性肺疾患

経過：
被験者は 6[redacted] 歳男性。盲検化試験（試験名：慢性閉塞性肺疾患患者を対象として、ドライパウダー吸入器を用いて毎朝 1 回投与する FF/UMEC/VI の固定用量 3 剤配合剤と FF/VI 及び

UMEC/VI の固定用量 2 剤配合剤との有効性、安全性及び忍容性を比較する、第 III 相、52 週、無作為化、二重盲検、3 群並行群間試験）に登録。

[redacted] 年 12 月 16 日から慢性閉塞性肺疾患に対し、治験薬（吸入剤）1 吸入を 1 日 1 回投与した。

併用薬は、オメプラゾール（オメプラゾール）、スピロノラクトン、ヘパリン（ヘパリン）、ワルファリン及びフロセミドであった。

治験薬の初回投与から 148 日後、翌 年＊5 月 13 日に、被験者は中等度（グレード 2）の肺炎を発現した。重篤性分類規準は、「治療のための入院又は入院期間の延長が必要であるもの」及び GSK 判断の「医学的に重要な状態」。追加事象は、中等度（グレード 2）の慢性閉塞性気道疾患増悪（翌年＊5 月 13 日発現、重篤性分類規準：「治療のための入院又は入院期間の延長が必要であるもの」）。被験者はセフトリアキソン、プレドニゾロン、フェノテロール臭化水素酸塩+イプラトロピウム臭化物（Berodual）及びモキシフロキサシン（Moxifloxacinum）で治療された。治験薬の投与は変更なく継続。肺炎の転帰は 翌 年＊6 月 16 日に回復した。追加事象の転帰は、慢性閉塞性気道疾患増悪（翌 年＊6 月 16 日に回復）であった。

治験担当医は、肺炎について、治験薬との因果関係を「合理的な可能性あり」と判断。治験担当医は、慢性閉塞性気道疾患増悪について、治験薬との因果関係を「合理的な可能性なし」と判断。

診断検査結果（特に明記のない限り、正常値は未記載）：
翌年＊ 5 月 13 日、ヘモグロビン値 188.00g/L（正常低値：120g/L、正常高値：140）、赤血球沈降速度 2.00mm/hr（正常低値：1、正常高値：10）、白血球数 10.7GI/l（正常低値：4、正常高値：8）であった。翌年＊ 6 月 4 日の血中クレアチニン値は 130.0 μ mol/L（正常値低値：54、正常値高値：134）、血糖値は 3.9mmol/L（正常値低値：3.3、正常値高値：5.5）であった。

治験担当医から報告されたその他の情報：
患者は 翌 年＊5 月 13 日に肺炎の疑いで入院したが、翌 年＊5 月 19 日に電話で施設のスタッフにのみ通知された。当院にて胸部 CT を施行し、右肺に肺炎の徴候を認めた。中等度の慢性閉塞性肺疾患増悪と診断した。入院中、抗生物質（セフトリアキソン、モキシフロキサシン）、プレドニゾロン、フロセミドワルファリンによる治療を行った。残念ながら、上記のすべての薬剤の用量は、患者の医学的記録に記録されていない。この治療法は有効であった。息切れ、咳嗽は軽減し、翌年＊6 月 16 日に退院した。CT データは 翌 年＊7 月 7 日に CRO に送付された。

翌年＊5 月 27 日に肺炎 EOSI によって追加情報を入手：

肺炎の症状は、咳嗽レベルの増加、喀痰膿性の増加、呼吸困難の悪化などであった。被験者が混乱したというエビデンスはなかった。肺炎が発現した時、被験者は医療現場（入院）にはいなかった。

治験依頼者の見解：
治験担当医による因果関係の評価に同意する。肺炎及び慢性閉塞性肺疾患増悪の事象は、治験薬投与開始から 148 日後に発現し、UMEC/VI に起因する可能性があるが、慢性閉塞性肺疾患増悪は他の要因との関連性が疑われる（すなわち、対象疾患/集団でよくみられる）。

治験実施計画書番号：116855
治験実施施設番号：[redacted]
被験者番号：[redacted]
無作為化番号：[redacted]
安全性データベース管理番号：[redacted]
投与群：Fluticasone / Umeclidinium / Vilanterol
重篤な有害事象：肺炎

経過：
被験者は 6[redacted] 歳女性。盲検化試験（試験名：慢性閉塞性肺疾患患者を対象として、ドライパウダー吸入器を用いて毎朝 1 回投与する FF/UMEC/VI の固定用量 3 剤配合剤と FF/VI 及び UMEC/VI の固定用量 2 剤配合剤との有効性、安全性及び忍容性を比較する、第 III 相、52 週、無作為化、二重盲検、3 群並行群間試験）に登録。

[redacted]/10/14
慢性閉塞性肺疾患のため治験薬 1 吸入 1 日 1 回の投与を開始。

併用薬は、ceftazidime、levofloxacin 及び ambroxol。

翌年*/07/03
治験薬の初回投与から 262 日後、重度の肺炎（グレード 3）が発現。重篤性分類基準は、「治療のための入院又は入院期間の延長が必要であるもの」及び GSK 判断の「医学的に重要な状態」。治験薬の投与は変更なく継続。
翌年*/07/23
肺炎から回復。

関連する検査結果：
肺炎。

診断検査結果（特に明記のない限り、正常値は未記載）：

*新薬承認情報提供時に置き換え

翌年*/07/06
C－反応性蛋白：126.8 mg/L（正常値下限：0.5、正常値上限：5）
ヘモグロビン：101.00 g/L（正常値下限：120、正常値上限：140）
血沈検査：46.00 mm/h（正常値下限：2、正常値上限：15）
白血球数：9.10（正常値下限：4、正常値上限：9）

翌年*/07/03、翌年*/07/04 及び 翌年*/07/07 付追加情報：
肺炎の電子症例報告書（eCRF）より追加情報を入手：
肺炎の症状：咳嗽の程度の増強。膿性痰の増加なし。呼吸困難の増悪なし。胸部聴診にて断続性ラ音/ラ音及び/又は気管支又は気管支肺胞呼吸音の徴候あり。体温：38.2℃。呼吸数：20 回/分。心拍数：82 回/分。血圧：120/75 mmHg。胸水なし。低酸素血症なし。事象発現時、白血球数高値。錯乱の徴候なし。肺炎発現時、被験者は医療機関に滞在（入院）中であった。培養/スワブ検査を実施。細菌培養の検体は呼吸器分泌物。肺炎培養にて病原菌の発育なし（正常細菌叢）。

治験担当医から報告されたその他の情報：
被験者は体温上昇、胸痛、脱力、発汗を訴えた。聴診：右下葉に湿性ラ音。X 線：右下葉に浸潤。クリニックに入院。状態の重症度は中等度。抗生物質、去痰薬にて治療開始。
翌年*/06/23
回復し、退院。X 線検査では浸潤を認めず。

治験依頼者の見解：
治験担当医による因果関係の評価に同意する。肺炎は治験薬投与開始から 262 日後に発現し、FF/UMEC/VI に起因する可能性はあるが、因果関係を示す論拠は不十分である、併用薬、合併症の記載なし）。

治験実施計画書番号：116855
治験実施施設番号：[redacted]
被験者番号：[redacted]
無作為化番号：[redacted]
安全性データベース管理番号：[redacted]
投与群：Fluticasone / Vilanterol
重篤な有害事象：白内障

経過：
被験者は 6[redacted] 歳女性。盲検化試験（試験名：慢性閉塞性肺疾患患者を対象として、ドライパウダー吸入器を用いて毎朝 1 回投与する FF/UMEC/VI の固定用量 3 剤配合剤と FF/VI 及び UMEC/VI の固定用量 2 剤配合剤との有効性、安全性及び忍容性を比較する、第 III 相、52 週、無作為化、二重盲検、3 群並行群間試験）に登録。

*新薬承認情報提供時に置き換え

慢性閉塞性肺疾患に対し、治験薬（吸入剤）1 吸入を 1 日 1 回、[redacted]年 7 月 13 日から 同年＊10 月 21 日まで投与した。

合併症には高血圧があった。

同年* 10 月 21 日に、治験薬の初回投与から 100 日後、重度（グレード 3）の白内障を発現した。重篤性分類規準は、「障害」であった。治験薬を 同 年＊10 月 21 日に中止した（投与中止は陽性）。治験薬による再投与は不明であった。白内障の転帰は 翌 年＊2 月 22 日に回復した。

治験担当医は、白内障の原因が治験薬であった可能性は妥当であると考えた。関連する検査結果：
白内障、水晶体混濁。

治験担当医から報告されたその他の情報：
眼疾患を有しない。被験者背景を被験者の医療記録に記入する。前年*、被験者は HZC113782 SUMMIT プロトコルに参加した。CTT116855 の無作為化日：同年* 7 月 13 日。被験者は両眼の視力を失い、専門家が白内障と診断したことを 同年* 10 月 21 日に施設のスタッフに知らせた。私の見解では、両側性白内障は第一段階の高血圧の結果であるが、患者はフルチカゾンを用いた可能性がある。同意説明文書には、本治療を受けた患者 1000 例に1 例に両側性白内障が発現したと記載されている。

治験依頼者の見解：
本患者は既に高血圧の病歴を有しており、これが交絡しているため、本症例において事象と FF/VI との直接的な関連があるとは考えにくい。

治験実施計画書番号：116855
治験実施施設番号：[redacted]
被験者番号：[redacted]
無作為化番号：[redacted]
安全性データベース管理番号：[redacted]
投与群：Fluticasone / Vilanterol
重篤な有害事象：慢性閉塞性肺疾患

経過：
被験者は 7[redacted] 歳男性。盲検化試験（試験名：慢性閉塞性肺疾患患者を対象として、ドライパウダー吸入器を用いて毎朝 1 回投与する FF/UMEC/VI の固定用量 3 剤配合剤と FF/VI 及び

UMEC/VI の固定用量 2 剤配合剤との有効性、安全性及び忍容性を比較する、第 III 相、52 週、無作為化、二重盲検、3 群並行群間試験）に登録。

慢性閉塞性肺疾患に対し、[redacted]年 11 月 28 日から治験薬（吸入剤）1 吸入を 1 日 1 回投与した。

同年* 12 月 1 日、治験薬の初回投与から 3 日後に、重度（グレード 3）の慢性閉塞性気道疾患増悪が発現した。重篤性分類規準は、「治療のための入院又は入院期間の延長が必要であるもの」。アセチルシステイン（アセチルシステイン発泡）、アモキシシリン、クラブラン酸カリウム（Co-アモキシクラブ）、プレドニゾロン、ヒドロコルチゾン、臭化イプラトロピウム（イプラトロピウム Br）、サルブタモール（サルブタモール吸入器）、プロピオン酸フルチカゾン+キシナホ酸サルメテロール（セレチドエボヘラー）、テオフィリン（テオフィリン Sr）、塩化ナトリウム（塩化ナトリウム注射液）、サルブタモール、ヒドロコルチゾン注射液（ヒドロコルチゾン注射液）、インスリン（アクキソン）及びセフトリアキソンで治療した。治験薬の投与は変更なく継続。慢性閉塞性気道疾患増悪の転帰は、同年* 12月 11 日に回復した。

治験担当医は、慢性閉塞性気道疾患増悪について、治験薬との因果関係を「合理的な可能性あり」と判断。

関連する検査結果：
同年* 12 月 7 日付胸部 X 線写真は、翌 年＊1 月 23 日付で[redacted]に転送され、診断結果は正常と報告された

診断検査結果（特に明記のない限り、正常値は未記載）：
同年* 12 月 6 日、単球数の結果は 1.0×10 3 / μ L（正常低：0.2、正常高：0.8）であった。同年* 12 月 7 日、Basophil の測定結果は 0.1 x10（3）/ uL（正常低：0.00、正常高：0.1）、重炭酸塩結果は 28.0 mmol / L（正常低：19、正常高：31）（正常低：96、正常高：108）、血液クレアチン結果は90μmol/ LL（正常低：65、正常高値：125）、血液クレアチンホスホキナーゼMB 結果は3.60ng / mL 血糖値は3.9mmol / L（正常低：3.5、正常高：5.3）、血液ナトリウム結果は139（高値：5）、血糖値は12.3mmol / L（正常低：3.1、正常高値：7.8）C 反応性蛋白質の結果は8.3mg / L（正常高：3）、好酸球数は0.1X10e3 / ul（正常低：0.00、正常高：0.4 ヘモグロビンの結果は 13.0g / dL（正常低：13、正常高：17）、リンパ球数は 3.0×10e3 / ul（正常低： 1、正常高：3）、平均細胞ヘモグロビン結果は 29.8pg（no 平均細胞容積結果は 90.9fL（正常低：76、正常高：96（正常低：27、正常高：32）、平均細胞ヘモグロビン濃度結果は 32.8g / dL 好中球数は 6.5 x 10 3 / uL（正常低：2、正常高：7.5）、酸素飽和度は 81%、血小板数は 202 x10（3）/ uL（正常低：150、正常高値：450）、赤血球数は 4.4 X10e6 / uL（正常低：4.3、正常高：6.3）、呼吸数 22 /分、トロポニン T の結果 20 ng / L（正常低：0.00、正常白血球数は 10.6×10 3 / μ L（正常低：4、正常高：10）であった。

治験担当医から報告されたその他の情報：
患者は、同 年＊12 月 1 日の午後 4 時から、息切れ及び胸部圧迫感が増強しはじめ、同年*12 月 2 日に PI による診察を受けた。プレドニゾロンと Fluimucil の投与、退院。同 年＊12 月 7 日、患者の症状は悪化し、救急治療室に受診した。患者は 同年* 12 月 7 日から 同年＊ 12 月9 日まで入院した。

治験依頼者の見解：
治験担当医による因果関係の評価に同意しない。慢性閉塞性肺疾患の病歴のある患者において、治験薬投与開始からわずか 3 日後に慢性閉塞性肺疾患増悪が発現したため、FF/VI に起因するとは考えにくい。

治験実施計画書番号：116855
治験実施施設番号：[redacted]
被験者番号：[redacted]
無作為化番号：[redacted]
安全性データベース管理番号：[redacted]
投与群：Umeclidinium / Vilanterol
重篤な有害事象：慢性閉塞性肺疾患

経過：
被験者は 7[redacted] 歳男性。盲検化試験（試験名：慢性閉塞性肺疾患患者を対象として、ドライパウダー吸入器を用いて毎朝 1 回投与する FF/UMEC/VI の固定用量 3 剤配合剤と FF/VI 及び UMEC/VI の固定用量 2 剤配合剤との有効性、安全性及び忍容性を比較する、第 III 相、52 週、無作為化、二重盲検、3 群並行群間試験）に登録。

[redacted]/01/29
慢性閉塞性肺疾患に対して治験薬の 1 吸入×1 回/日の投与を開始。

同年*/02/03
治験薬の初回投与から 5 日後、重度の慢性閉塞性気道疾患増悪（グレード 3）が発現。重篤性分類基準は、「治療のための入院又は入院期間の延長が必要であるもの」。
amoxicillin、clavulanate potassium（Co-Amoxiclav Injection）、hydrocortisone（Hydrocortisone Injection）、 ipratropium、prednisolone（Prednisolon Tablet）、fluticasone propionate + salmeterol xinafoate（Seretide Evohaler）、tiotropium、bromide（Spiriva Inhalation Capsules）、theophylline、acetylsalicylic acid（Aspirin Tablet）、amoxicillin、clavulanate potassium（Co-Amoxiclav Tablet）、ipratropium、 salbutamol 及び sodium chloride（Sodium Chloride 静注）にて治療。
治験薬の投与は変更なく継続。

同年*/02/12
慢性閉塞性気道疾患増悪から回復。

関連する検査結果：
同年*/02/08
胸部 X 線（CXR）を実施。[redacted]社より 同年*/03/02 付で報告あり。
被験者は無気肺及び心拡大を呈していると[redacted]社が報告。

診断検査結果（特に明記のない限り、正常値は未記載）：
同年*/02/08
好塩基球数：0.1 x10 （3）/uL（正常値下限：0.00、正常値上限：0.1）
血中重炭酸塩：18.0 mmol/L（正常値下限：19、正常値上限：31）
血中カルシウム：2.27 mmol/L（正常値下限：2.1、正常値上限：2.6）
血中クロール：107 mmol/L（正常値下限：96、正常値上限：108）
血中クレアチンホスホキナーゼ MB：3.84 ng/mL（正常値下限：5）
血中クレアチンホスホキナーゼ MB：6.38 ng/mL（正常値下限：5）
血中クレアチンホスホキナーゼ MB：5.87 ng/mL（正常値下限：5）
血中クレアチニン：98 umol/L（正常値下限：65、正常値上限：125）
血中ブドウ糖：7.4 mmol/L（正常値下限：3.1、正常値上限：7.8）
血中マグネシウム：0.87 mmol/L（正常値下限：0.65、正常値上限：0.95）
血中リン：1.27 mmol/L（正常値下限：0.65、正常値上限：1.65）
血中カリウム：4.0 mmol/L（正常値下限：3.5、正常値上限：5.3）
拡張期血圧：98 mmHg
収縮期血圧：135 mmHg
血中ナトリウム：139 mmol/L（正常値下限：135、正常値上限：145）
体温：36.1℃
Ｃ－反応性蛋白：4.5 mg/L（正常値下限：3）
好酸球数：0.1（単位不明）（正常値下限：0.00、正常値上限：0.4）
ヘマトクリット：57.0 %（正常値下限：38、正常値上限：52）
ヘモグロビン：18.8 g/dL（正常値下限：13、正常値上限：17）
心拍数：87（単位不明）
リンパ球数：2.8（単位不明）（正常値下限：1、正常値上限：3）
平均赤血球ヘモグロビン：33.3 pg（正常値下限：27、正常値上限：32）
平均赤血球ヘモグロビン濃度：33.0 g/dL（正常値下限：32、正常値上限：36）
平均赤血球容積：100.7 fL（正常値下限：76、正常値上限：96）
単球数：0.4（単位不明）（正常値下限：0.2、正常値上限：0.8）
好中球数：2.6（単位不明）（正常値下限：2、正常値上限：7.5）
酸素飽和度：78 %
炭酸ガス分圧（PCO2）：31 mmHg（正常値下限：35、正常値上限：45）

酸素分圧（PO2）：52 mmHg（正常値下限：75、正常値上限：100）
血小板数：173（単位不明）（正常値下限：150、正常値上限：450）
赤血球数：5.7（単位不明）（正常値下限：4.3、正常値上限：6.3）
トロポニン T：44 ng/L（正常値下限：0.00、正常値上限：29）
トロポニン T：59 ng/L（正常値下限：0.00、正常値上限：29）
トロポニン T：49 ng/L（正常値下限：0.00、正常値上限：29）
白血球数：6.0（単位不明）（正常値下限：4、正常値上限：10）
体液 pH：7.38（正常値下限：7.35、正常値上限：7.45）
同年*/02/09
アラニンアミノトランスフェラーゼ：21 U/L（正常値下限：10、正常値上限：55）
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ：33 U/L（正常値下限：10、正常値上限：45）
好塩基球数：0.1 x10 （3）/uL（正常値下限：0.00、正常値上限：0.1）
血中アルブミン：38 g/L（正常値下限：37、正常値上限：51）
血中アルカリホスファターゼ：54 U/L（正常値下限：32、正常値上限：103）
血中重炭酸塩：21.0 mmol/L（正常値下限：19、正常値上限：31）
血中ビリルビン：38.7 umol/L（正常値下限：5、正常値上限：30）
血中クロール：106 mmol/L（正常値下限：96、正常値上限：108）
血中クレアチニン：116 umol/L（正常値下限：65、正常値上限：125）
血中ブドウ糖：6.2 mmol/L（正常値下限：3.1、正常値上限：7.8）
血中カリウム：3.9 mmol/L（正常値下限：3.5、正常値上限：5.3）
血中ナトリウム：140 mmol/L（正常値下限：135、正常値上限：145）
好酸球数：0.0（単位不明）（正常値下限：0.00、正常値上限：0.4）
ヘマトクリット：56.4 %（正常値下限：38、正常値上限：52）
ヘモグロビン：18.4 g/dL（正常値下限：13、正常値上限：17）
リンパ球数：1.7（単位不明） 正常値下限：1、正常値上限：3）
平均赤血球ヘモグロビン：33.1 pg（正常値下限：27、正常値上限：32）
平均赤血球ヘモグロビン濃度：32.7 g/dL（正常値下限：32、正常値上限：36）
単球数：0.6（単位不明）（正常値下限：0.2、正常値上限：0.8）
好中球数：4.6（単位不明）（正常値下限：2、正常値上限：7.5）
血小板数：161（単位不明）（正常値下限：150、正常値上限：450）
総蛋白：65 g/L（正常値下限：62、正常値上限：82）
赤血球数：5.6（単位不明）（正常値下限：4.3、正常値上限：6.3）
白血球数：7.0（単位不明）（正常値下限：4、正常値上限：10）
同年*/02/11
血中 pH：7.527（単位不明）（正常値下限：7.35、正常値上限：7.45）
PCO2：21.3 mmHg（正常値下限：35、正常値上限：45）
PO2：75.1 mmHg（正常値下限：75、正常値上限：100）

治験担当医から報告されたその他の情報：

同年*/02/04
被験者は同日から呼吸困難増悪及び咳嗽を呈した。
同年*/02/08
1 日以上持続した息切れが突然発現し、来院。全身投与コルチコステロイド及び気管支拡張剤（噴霧剤）にて症状改善。
同年*/02/12
かなり良くなり、退院。試験は継続。胸部 X 腺にて肺炎の徴候なし。
慢性閉塞性肺疾患のためのグローバルイニシアチブ（GOLD）：D。
トロポニン T 値の上昇はあるも、心電図（ECG）にて急性病変はなし。

治験依頼者の見解：
治験担当医による因果関係の評価に同意しない。慢性閉塞性肺疾患の病歴のある患者で、治験薬投与開始からわずか 5 日後に慢性閉塞性肺疾患増悪が起こったため、慢性閉塞性肺疾患増悪は UMEC/VI に起因するとは考えにくい。

治験実施計画書番号：116855
治験実施施設番号：[redacted]
被験者番号：[redacted]
無作為化番号：[redacted]
安全性データベース管理番号：[redacted]
投与群：Fluticasone / Umeclidinium / Vilanterol
重篤な有害事象：下肢骨折

経過：
被験者は 6[redacted] 歳女性。盲検化試験（試験名：慢性閉塞性肺疾患患者を対象として、ドライパウダー吸入器を用いて毎朝 1 回投与する FF/UMEC/VI の固定用量 3 剤配合剤と FF/VI 及び UMEC/VI の固定用量 2 剤配合剤との有効性、安全性及び忍容性を比較する、第 III 相、52 週、無作為化、二重盲検、3 群並行群間試験）に登録。

[redacted]/06/22
慢性閉塞性肺疾患に対し治験薬 1 吸入 1 日 1 回の投与を開始。

現病は、骨粗鬆症。
閉経後の女性。

翌年*/06/06
治験薬の初回投与から 350 日後、重度の下肢骨折（グレード 3）が発現。重篤性分類基準は、「治療のための入院又は入院期間の延長が必要であるもの」。

amoxicillin、 clavulanate potassium （Augmentin）、codeine phosphate、 meprobamate、 paracetamol （Synaleve）and rivaroxaban、 rivaroxaban、 rivaroxaban、 rivaroxaban、 rivaroxaban、 rivaroxaban （Xarelto）にて治療。
治験薬の投与は変更なく継続。
翌年*/06/14
下肢骨折から回復。

関連する検査：
左足首 X 線にて、左脛骨腓骨の骨折を所見。
翌年*/05/25
二重エネルギーX 線吸収測定（DEXA）スキャンにおいて骨折のリスク増大を伴う骨粗鬆症を所見。

治験担当医から報告されたその他の情報：
翌年*/06（日付不明）
左足首を捻挫。
翌年*/06/09
病院の緊急治療室（ER）を受診し、骨折が確認された後、他の医師へ紹介。
翌年*/06/10
観血的整復及び内固定を実施。同日、入院。
翌年*/06/14
痛み止め錠剤、抗生物質及び抗凝血剤を処方され、退院。治験担当医は、重篤有害事象について、試験薬との関連性を「否定できない」と判断。

治験依頼者の見解：
肺炎について治験担当医による因果関係の評価に同意する。肺炎は FF/UMEC/VI で報告されている既知の事象であり、骨粗鬆症の基礎疾患を有する患者において治験薬投与開始から 360 日後に発生した。

治験実施計画書番号：116855
治験実施施設番号：[redacted]
被験者番号：[redacted]
無作為化番号：[redacted]
安全性データベース管理番号：[redacted]
投与群：Fluticasone / Vilanterol
重篤な有害事象：心不全、肺炎

経過：

被験者は 7[redacted] 歳男性。盲検化試験（試験名：慢性閉塞性肺疾患患者を対象として、ドライパウダー吸入器を用いて毎朝 1 回投与する FF/UMEC/VI の固定用量 3 剤配合剤と FF/VI 及び UMEC/VI の固定用量 2 剤配合剤との有効性、安全性及び忍容性を比較する、第 III 相、52 週、無作為化、二重盲検、3 群並行群間試験）に登録。

慢性閉塞性肺疾患に対し、治験薬（吸入剤）1 吸入を 1 日 1 回、[redacted] 年 1 月 28 日から 同年＊4 月 20 日まで投与した。

合併症には高血圧があった。併用薬としてアセチルサリチル酸、（アスピリン）、ビソプロロール、フロセミド、ランソプラゾール、ラミプリル、アトルバスタチン、三硝酸グリセリルがあった。

同年* 7 月 5 日に、治験薬の初回投与から 158 日後、直近投与から 76 日後に、被験者は中等度（グレード 2）の心不全を発現した。重篤性分類規準は、「治療のための入院又は入院期間の延長が必要であるもの」及び GSK 判断の「医学的に重要な状態」。追加事象は、中等度（グレード 2）の肺炎（同 年＊7 月 8 日発現、重篤性分類規準：「治療のための入院又は入院期間の延長が必要であるもの」及び GSK 判断の「医学的に重要な状態」）。心不全の転帰は 同 年＊8 月 5 日に回復した。追加的事象の転帰は肺炎（同 年＊7 月 26 日に回復）であった。

治験担当医は、心不全について、治験薬との因果関係を「合理的な可能性あり」と判断。治験担当医は、肺炎について、治験薬との因果関係を「合理的な可能性なし」と判断。

関連する検査結果：
ECHO - 左心室の大きさが正常で、全般的に収縮機能が低下している。充満パターンの延長。正常な機能が低下した正常な右心の大きさ。冠動脈造影報告書 - RRA - 以前の腋窩大腿動脈バイパス移植片（投与開始の8年前*）と同じアクセスなし。LRA - JL3.5、 JR4. LMS：正常。LAD：近位 LAD 及びその他の点では正常な血管のプラーク。Ix：中等度の開口部から近位部への狭窄は 50～60%であり、血流は正常である。Cx：大きな優性、閉塞していない。Tr バンド。トロポニン 30-44。心電図は TWI v2-V6 を示した。

同年* 8 月 26 日、翌 年＊2 月 19 日及び 翌 年＊7 月 11 日にうっ血性心不全 EOSI によって受領した追加情報：
心不全の既往はなかった。心不全のため、予定外の医療機関への来院は行われなかった。心不全のため、予定外の救急治療室への来院となった。心不全のため予定外の入院となった。機能状態は NYHA クラス III であった。診断結果は以下を含む：心不全の症状は以下のとおりである：呼吸困難。心エコー検査を実施した。駆出率は 20%であった。心不全による治療は、診療所、救急外来院、入院中に変更された。慢性心不全薬の増量はなかった。経口利尿薬が増加した。新規クラスの薬剤が追加された。最終的な一次診断は拡張型心筋症であった。

同年* 8 月 26 日、同 年 * 9 月 21 日、同 年 * 12 月 02 日に肺炎 EOSI によって追加情報を入手：
肺炎の症状は、咳嗽レベルの上昇、呼吸困難の悪化などであった。肺炎が発現した時点で、被験者は医療現場（入院）であった。

治験担当医から報告されたその他の情報：
患者は 同 年 * 8 月 7 日に息切れと胸痛で入院した。当初は慢性閉塞性肺疾患の増悪が考えられていたが、その後心不全が判明した。IMP に関連するとする論理的根拠は、患者がこれ以前に IMP を受けていたことである。入院中、肺炎を発現した。入院中の抗生剤がアモキシシリン、クラリスロマイシンであることを確認した。

治験依頼者の見解：
治験担当医は、心不全と FF/VI との因果関係ありと判断し、肺炎とは関連なしと判断した。心不全は FF/VI と関連があるとは考えにくい。本患者は高血圧の病歴を有し、すでにフロセミドを含む多数の心臓病治療薬を併用していた。FF/VI 投与開始から 76 日後に心不全が発現した。心不全は、入院中に肺炎を発現するリスクを高めた。いずれの事象についても、本症例では FF/VI との因果関係を示す情報は不十分である。

治験実施計画書番号：116855
治験実施施設番号：[redacted]
被験者番号：[redacted]
無作為化番号：[redacted]
安全性データベース管理番号：[redacted]
投与群：Umeclidinium / Vilanterol
重篤な有害事象：慢性閉塞性肺疾患

経過：
被験者は 5[redacted] 歳女性。盲検化試験（試験名：慢性閉塞性肺疾患患者を対象として、ドライパウダー吸入器を用いて毎朝 1 回投与する FF/UMEC/VI の固定用量 3 剤配合剤と FF/VI 及び UMEC/VI の固定用量 2 剤配合剤との有効性、安全性及び忍容性を比較する、第 III 相、52 週、無作為化、二重盲検、3 群並行群間試験）に登録。

[redacted]/06/22
慢性閉塞性肺疾患に対し、治験薬（吸入剤）1 吸入 1 日 1 回の投与を開始。

同年*/09/11
治験薬の初回投与から 81 日後、中等度の慢性閉塞性気道疾患増悪（グレード 2）が発現。重篤性分類基準は、「治療のための入院又は入院期間の延長が必要であるもの」。

ipratropium bromide（Atrovent）、prednisolone（Solupred）及び酸素にて治療。治験薬の投与は変更なく継続。
同年*/09/16
慢性閉塞性気道疾患増悪から回復。

関連する検査結果：
同年*/09/12
X 線検査を施行。

治験担当医から報告されたその他の情報：
咳嗽及び呼吸困難の悪化を伴う慢性閉塞性肺疾患（慢性閉塞性肺疾患）増悪。ごく僅かな労作で呼吸困難あり。特定された誘因はなし。薬剤に対する有害事象は認めず。転帰は良好。

治験依頼者の見解：
慢性閉塞性肺疾患増悪は UMEC/VI と関連があるとは考えにくい。慢性閉塞性肺疾患の増悪は、対象疾患/集団において一般的/予測される。

治験実施計画書番号：116855
治験実施施設番号：[redacted]
被験者番号：[redacted]
無作為化番号：[redacted]
安全性データベース管理番号：[redacted]
投与群：Umeclidinium / Vilanterol
重篤な有害事象：慢性閉塞性肺疾患

経過：
被験者は 5[redacted] 歳女性。盲検化試験（試験名：慢性閉塞性肺疾患患者を対象として、ドライパウダー吸入器を用いて毎朝 1 回投与する FF/UMEC/VI の固定用量 3 剤配合剤と FF/VI 及び UMEC/VI の固定用量 2 剤配合剤との有効性、安全性及び忍容性を比較する、第 III 相、52 週、無作為化、二重盲検、3 群並行群間試験）に登録。
[redacted]/06/22
慢性閉塞性肺疾患に対して、治験薬（吸入剤）1 吸入×1 回/日の投与を施行。

翌年*/02/19
治験薬の初回投与から 242 日後、中等度の慢性閉塞性気道疾患増悪（グレード 2）が発現。重篤性分類基準は「治療のための入院又は入院期間の延長が必要であるもの」など。
salbutamol （Ventoline）、 pristinamycin （Pyostacine）、prednisolone （Solupred）及び酸素にて治療。
治験薬の投与は変更なく継続。

翌年*/03/04
慢性閉塞性気道疾患増悪から回復。

関連する検査結果：結果は未回収

治験担当医から報告されたその他の情報：
翌年*/02/19
原因不特定の慢性閉塞性気道疾患増悪。
翌年*/02/23
胸部 X 線を実施。
入院中、酸素飽和度 92%、血圧 140/98、脈拍 107、体温 37.3、心臓検査では血栓症なし、浮腫なし、血液ガス pH 7.35、PCO2 45mmHg、重炭酸 25mmol/L、心電図は正常、症状は呼吸困難、喀痰を伴わない咳嗽及び口唇チアノーゼが追加された。患者は帰宅、胸部 X 線結果は右肺上葉に線状無気肺、胸水なし。
治験担当医は、2 月 26 日～2 月 27 日に患者が入院したと説明。治験薬が呼吸器の有害事象の原因あるいは有効ではなかった。

治験依頼者の見解：
慢性閉塞性肺疾患増悪は UMEC/V と関連があるとは考えにくい。慢性閉塞性肺疾患の増悪は、対象疾患/集団において一般的/予測される。

治験実施計画書番号：116855
治験実施施設番号：[redacted]
被験者番号：[redacted]
無作為化番号：[redacted]
安全性データベース管理番号：[redacted]
投与群：Fluticasone / Umeclidinium / Vilanterol
重篤な有害事象：慢性閉塞性肺疾患

経過：
被験者は 6[redacted] 歳男性。盲検化試験（試験名：慢性閉塞性肺疾患患者を対象として、ドライパウダー吸入器を用いて毎朝 1 回投与する FF/UMEC/VI の固定用量 3 剤配合剤と FF/VI 及び UMEC/VI の固定用量 2 剤配合剤との有効性、安全性及び忍容性を比較する、第 III 相、52 週、無作為化、二重盲検、3 群並行群間試験）に登録。

[redacted]/09/23
慢性閉塞性肺疾患に対し治験薬 1 吸入 1 日 1 回の投与を開始。

併用薬は、enoxaparin sodium（Lovenox）及び potassium chloride（Diffu K）。

翌年*/02/10
治験薬の初回投与から 140 日後、重度の慢性閉塞性気道疾患増悪（グレード 3）が発現。重篤性分類基準は、「治療のための入院又は入院期間の延長が必要であるもの」など。salbutamol（Ventoline）、酸素、ipratropium bromide（Atrovent）及び amoxicillin、 clavulanate acid（Augmentin）にて治療。Flutic fur+umeclid+vilant 又は flutic fur+vilant 又は umeclid+vilanter の投与は変更なく継続。
翌年*/02/22
慢性閉塞性気道疾患増悪から回復。

関連する検査結果：
翌年*/02/17
X 線実施。結果は異常なし。

マスクを用いた非侵襲的換気療法にて治療。

治験担当医から報告されたその他の情報：
翌年*/02/10 より
咳嗽ならびに喀出による呼吸困難増悪が発現。
翌年*/02/22
退院。
翌年*/02/27
呼吸困難増悪により新たに入院。
翌年*/03/03
退院。状態安定。
動脈血ガス悪化。コンピュータ断層撮影（CT）スキャン及び全身の陽電子放出断層撮影（PET）スキャン（FDG）を施行。病変の疑いなし。慢性閉塞性肺疾患増悪の病因は確認されなかったため、試験中の治療との関連性を除外できない。

同年*/05（日付不明）より発現している複数回の憎悪を伴う、Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease（GOLD）分類 4 の慢性閉塞性肺疾患による慢性呼吸不全。

治験依頼者の見解：
慢性閉塞性肺疾患増悪は FF/UMEC/VI と関連があるとは考えにくい。慢性閉塞性肺疾患の増悪は、対象疾患/集団において一般的/予測される。

治験実施計画書番号：116855
治験実施施設番号：[redacted]
被験者番号：[redacted]

無作為化番号：[redacted]
安全性データベース管理番号：[redacted]
投与群：Fluticasone / Umeclidinium / Vilanterol
重篤な有害事象：慢性閉塞性肺疾患

経過：
被験者は 6[redacted] 歳男性。盲検化試験（試験名：慢性閉塞性肺疾患患者を対象として、ドライパウダー吸入器を用いて毎朝 1 回投与する FF/UMEC/VI の固定用量 3 剤配合剤と FF/VI 及び UMEC/VI の固定用量 2 剤配合剤との有効性、安全性及び忍容性を比較する、第 III 相、52 週、無作為化、二重盲検、3 群並行群間試験）に登録。

[redacted]/09/23
慢性閉塞性肺疾患に対し、治験薬（吸入剤）1 DF×1 回/日の投与を開始。

併用薬は、enoxaparin sodium（Lovenox）。

翌年*/02/25
治験薬の初回投与から 155 日後、重度の慢性閉塞性気道疾患憎悪（グレード 3）が発現。重篤性分類基準は「治療のための入院又は入院期間の延長が必要であるもの」。
methylprednisolone sodium succinate（Solumedrol）、morphine、furosemide（Lasilix）、amoxicillin、+clavulanate potassium（Augmentin）、ipratropium bromide（Atrovent）、oxygen 及び salbutamol（Ventoline）にて治療。
翌年*/03/11
慢性閉塞性気道疾患憎悪から回復。

関連する検査：
翌年*/03/01
集中治療室に入院中、X 線検査を施行。コンピュータ断層撮影（CT）スキャン、全身陽電子放出断層撮影（PET）スキャンを施行するも疑わしい病変はなし。

治験担当医から報告されたその他の情報：
翌年*/02/27
呼吸困難の悪化により新たに入院。
翌年*/03/03
状態安定で退院。動脈血ガス悪化。

治験依頼者の見解：
慢性閉塞性肺疾患増悪は FF/UMEC/VI と関連があるとは考えにくい。慢性閉塞性肺疾患の増悪は、対象疾患/集団において一般的/予測される。

治験実施計画書番号：116855
治験実施施設番号：[redacted]
被験者番号：[redacted]
無作為化番号：[redacted]
安全性データベース管理番号：[redacted]
投与群：Umeclidinium / Vilanterol
重篤な有害事象：慢性閉塞性肺疾患、肺炎

経過：
被験者は6[redacted]歳男性。盲検化試験（試験名：慢性閉塞性肺疾患患者を対象として、ドライパウダー吸入器を用いて毎朝1回投与するFF/UMEC/VIの固定用量3剤配合剤とFF/VI及びUMEC/VIの固定用量2剤配合剤との有効性、安全性及び忍容性を比較する、第III相、52週、無作為化、二重盲検、3群並行群間試験）に登録。

慢性閉塞性肺疾患に対し、治験薬（吸入剤）1吸入を1日1回、[redacted]年1月6日から同年＊1月28日まで投与した。

合併症として2型糖尿病と慢性閉塞性肺疾患があった。併用薬は、アルフェンタニル（アルフェンタニル）、ノルエピネフリン（ノルアドレナリン）、ヒトインスリン（アクトラピッド）、プロポフォール、フロセミド（フリューセミド）、シンバスタチン、クロルヘキシジン（クロルヘキシジンゲル）、ダルテパリンナトリウム（フラグミン）、ラニチジンであった。

同年＊1月17日に、治験薬の初回投与から11日後に、重度（グレード3）の慢性閉塞性気道疾患増悪を発現した。重篤性分類規準は、「治療のための入院又は入院期間の延長が必要であるもの」及び「生命を脅かすもの」であった。追加事象は、重度（グレード3）の肺炎（同年＊1月17日発現、重篤性分類規準：「治療のための入院又は入院期間の延長が必要であるもの」、GSK判断の「医学的に重要な状態」及び「生命を脅かすもの」）。被験者はハロペリドール、カルボシステイン（カルボシステイン）、マグネシウム、ゲンタマイシン（ゲンタマイシン）、ロラゼパム、プレドニゾロン、オランザピン、クラリスロマイシン、ピペラシリンナトリウム、タゾバクタムナトリウム（タゾシン）、ヒドロコルチゾン、臭化イプラトロピウム（Atrovent）及びサルブタモールで治療された。治験薬を同年＊1月28日に中止した（投与中止は陽性）。慢性閉塞性気道疾患増悪の転帰は、同年＊2月20日に回復した。追加的事象の転帰には、肺炎（同年＊2月20日に回復したが後遺症あり）が含まれた。

治験担当医は、慢性閉塞性気道疾患増悪、肺炎について、治験薬との因果関係を「合理的な可能性あり」と判断。

関連する検査結果：

同年* 1月29日 MRSA スクリーニング：生育なし、尿中 MC 及び S（カテーテルサンプル）同年*1月29日：有意な結果は得られなかった、喀痰 MC 及び S 同年*1月29日：結果待ち、同年*1月29日 CRP：26mg/L（正常範囲 5mg/L）、ポータブル CXR：同年*1月29日。過膨張。左肺底部の濁り（感染として説得力のあるものではない）

同年* 2月18日及び同年*3月9日に肺炎 EOSI によって追加情報を入手：
肺炎の症状は、咳嗽レベルの上昇、呼吸困難の悪化などであった。喀痰膿は増加しなかった。胸部聴診では、断続性ラ音/ラ音及び/又は気管支又は気管支肺胞呼吸音の証拠は示されなかった。体温は 36.5C であった。呼吸数は 20 呼吸/分であった。心拍数は 116 拍/分であった。血圧 208/112mmHg。胸水はなかった。低酸素血症あり。事象発現時には白血球数が高値であった。被験者が混乱したというエビデンスがあった。肺炎が発現した時、被験者は医療現場（入院）にはいなかった。培養/スワブを採取した。細菌培養のためのサンプル源は呼吸器分泌物であった。肺炎培養から増殖は認められなかった。

治験担当医から報告されたその他の情報：
救急部より ITU 入室。被験者は息切れの増大を呈した。当初は慢性閉塞性肺疾患の感染性増悪として始まったが、後に肺炎の診断が確認された。同年*3月26日に最後に患者を再検討したところ、患者は回復しているが、「正常に戻ること」はないと述べた。彼は腕と脚の筋力低下を訴えた。

治験依頼者の見解：
この症例では慢性閉塞性肺疾患の増悪と肺炎は UMEC/VI と関連があるとは考えにくい。慢性閉塞性肺疾患増悪は対象疾患/集団で一般的/予測され、慢性閉塞性肺疾患増悪と肺炎はいずれも ICS を含まない治療である UMEC/VI を開始からわずか 11 日後に発現した。

治験実施計画書番号：116855
治験実施施設番号：[redacted]
被験者番号：[redacted]
無作為化番号：[redacted]
安全性データベース管理番号：[redacted]
投与群：Fluticasone / Umeclidinium / Vilanterol
重篤な有害事象：肺炎

経過：
被験者は 5[redacted] 歳男性。盲検化試験（試験名：慢性閉塞性肺疾患患者を対象として、ドライパウダー吸入器を用いて毎朝 1 回投与する FF/UMEC/VI の固定用量 3 剤配合剤と FF/VI 及び UMEC/VI の固定用量 2 剤配合剤との有効性、安全性及び忍容性を比較する、第 III 相、52 週、無作為化、二重盲検、3 群並行群間試験）に登録。

慢性閉塞性肺疾患に対し、[redacted]年3月20日から、治験薬（吸入剤）1吸入を1日1回投与した。

同年*12月12日、治験薬の初回投与から267日後に、被験者は中等度（グレード2）の肺炎を発現した。重篤性分類規準は、「治療のための入院又は入院期間の延長が必要であるもの」及びGSK判断の「医学的に重要な状態」。アミカシン（アミカシン）、セフタジジム、ラニチジン、オセルタミビル、セフェピム、クラリスロマイシン、ヒドロコルチゾンで治療した。治験薬の投与は変更なく継続。肺炎の転帰は同年*12月21日に回復した。

治験担当医は、肺炎について、治験薬との因果関係を「合理的な可能性あり」と判断。

診断検査結果（特に明記のない限り、正常値は未記載）：
同年*12月12日、好中球数は20124/mm3、白血球数は23400/mm3であった。

同年*12月22日に肺炎EOSIによって追加情報を入手：
肺炎の症状は、咳嗽レベルの増加、喀痰膿性の増加、呼吸困難の悪化などであった。胸部聴診では、断続性ラ音/ラ音及び/又は気管支又は気管支肺胞呼吸音の証拠が示された。温度は39Cであった。呼吸数は20呼吸/分であった。心拍数は100拍/分であった。血圧110/70mmHg。胸水はなかった。低酸素血症あり。被験者が混乱したというエビデンスはなかった。肺炎が発現した時、被験者は医療現場（入院）にはいなかった。培養・スワブは採取しなかった。

治験担当医から報告されたその他の情報：
12月9日に患者は発熱（39℃）を呈し、軽度の化膿性分泌物を伴い、vef1は33%で、胸部X線の異常（左上葉の混濁）を認めた。クラリトロマイシン500mgを1日2回7日間投与。12月11日、患者は茶色の喀痰を呈し、軽度の出血と発熱（39℃）を伴っていた。12月12日、これらの症状で両側肺炎の診断で入院した。感染医は、抗生物質の処方をセフェピム2gr/8時間、クラリトロマイシン500mgを1日2回、アスレタミビル75mgを1日2回、ヒドロコルチゾン 100mg を 8 時間毎に変更することにした。胸部断層撮影で診断を確認した。12月21日、患者は良好な進展のために退院した。

治験依頼者の見解：
治験担当医による因果関係の評価に同意する。治験薬投与開始267日後に肺炎が発現し、ICSにより肺炎のリスクが増大することが知られている。他の危険因子に関する詳細はほとんどなく、FF/UMEC/VIとの因果関係を否定できない。

治験実施計画書番号：116855
治験実施施設番号：[redacted]
被験者番号：[redacted]

無作為化番号：[redacted]
安全性データベース管理番号：[redacted]
投与群：Fluticasone / Umeclidinium / Vilanterol
重篤な有害事象：肺炎

経過：
被験者は6[redacted]歳男性。盲検化試験（試験名：慢性閉塞性肺疾患患者を対象として、ドライパウダー吸入器を用いて毎朝1回投与するFF/UMEC/VIの固定用量3剤配合剤とFF/VI及びUMEC/VIの固定用量2剤配合剤との有効性、安全性及び忍容性を比較する、第III相、52週、無作為化、二重盲検、3群並行群間試験）に登録。

患者は慢性閉塞性肺疾患に対して、[redacted]年2月1日から治験薬（吸入剤）1吸入を1日1回受けた。

被験者の既往歴には肺炎があった。

同年*3月8日、治験薬の初回投与から36日後に、被験者は中等度（グレード2）の肺炎を発現した。重篤性分類規準は、「治療のための入院又は入院期間の延長が必要であるもの」及びGSK判断の「医学的に重要な状態」。被験者はアモキシシリン、クラブラン酸カリウム（Co-Amoxiclav）、ヒドロコルチゾン、パラセタモール及びプレドニゾロンで治療された。治験薬の投与は変更なく継続。肺炎の転帰は同年＊3月17日に回復した。

治験担当医は、肺炎について、治験薬との因果関係を「合理的な可能性あり」と判断。

関連する検査結果：
他院に入院。データは4日以内に入力する予定である。

診断検査結果（特に明記のない限り、正常値は未記載）：
同年* 3月 9日に、血液アルブミン測定値 49g/L、血液ビリルビン測定値28mmol/L、血液カルシウム測定値2.34mmol/L、血液クレアチニン測定値 68μmol/L、血液カリウム測定値4.0mmol/L、血液ナトリウム測定値137mmol/L、ヘモグロビン測定値180g/dL、血小板数測定値228×10^9/L、総蛋白測定値73g/L、白血球数測定値19.93×10^9/Lであった。

同年*3月9日、同年＊3月15日、同年＊3月31日及び同年＊4月1日に肺炎EOSIによって追加情報を入手：
肺炎の症状は、喀痰膿の増加、呼吸困難の悪化であった。咳嗽レベルは通常であった。胸部聴診では、断続性ラ音/ラ音及び/又は気管支又は気管支肺胞呼吸音の証拠が示された。温度は40Cであった。呼吸数は40呼吸/分であった。心拍数は152拍/分であった。血圧166/111mmHg。低酸素血症はなかった。事象発現時には白血球数が高値であった。被験者が混乱したというエビデンスはなかった。肺炎が発現した時、被験者は医療現場（入院）には

いなかった。培養/スワブを採取した。細菌培養のためのサンプル源は呼吸器分泌物であった。肺炎培養から増殖は認められなかった。

治験担当医から報告されたその他の情報：
2315 日に救急車で緊急入院し、その後肺炎で救急入院施設に入院した。現在、アモキシクラブの静脈内投与が行われている。
被験者は治験薬の投与を継続し、このことは現在及び入院中の病院で処方された。患者は発熱と息切れの増加がみられた。左下葉肺炎で入院。CXR：左下葉に浸潤影、IV co-amoxiclav 及びヒドロコルチゾン投与が開始された。3 日目に IV co-amoxiclav を経口 co-amoxiclav に切り替えた。患者は著明に回復したが、労作時には依然として軽度の息切れがあった。いずれの所見も正常範囲内であり、血液検査は許容範囲内、CRP が改善。5 日間の co-amoxiclav 内服で退院。

治験依頼者の見解：
治験担当医による因果関係の評価に同意する。ICS は肺炎のリスクを増加させる可能性があり、FF/UMEC/VI の中核安全性情報（CSI）によると肺炎は予測可能である。本症例では FF/UMEC/VI との因果関係を除外する情報が不十分である。

治験実施計画書番号：116855
治験実施施設番号：[redacted]
被験者番号：[redacted]
無作為化番号：[redacted]
安全性データベース管理番号：[redacted]
投与群：Fluticasone / Vilanterol
重篤な有害事象：慢性閉塞性肺疾患

経過：
被験者は 7[redacted] 歳男性。盲検化試験（試験名：慢性閉塞性肺疾患患者を対象として、ドライパウダー吸入器を用いて毎朝 1 回投与する FF/UMEC/VI の固定用量 3 剤配合剤と FF/VI 及び UMEC/VI の固定用量 2 剤配合剤との有効性、安全性及び忍容性を比較する、第 III 相、52 週、無作為化、二重盲検、3 群並行群間試験）に登録。

患者は慢性閉塞性肺疾患に対して、[redacted] 年 11 月 6 日から治験薬（吸入剤）1 吸入を 1 日 1 回受けた。

合併症は慢性閉塞性肺疾患。

翌年* 3 月 11 日に、治験薬の初回投与から 126 日後、重度（グレード 3）の慢性閉塞性気道疾患増悪が発現した。重篤性分類規準は、「治療のための入院又は入院期間の延長が必要

であるもの」。プレドニゾン、酸素、セフトリアキソン、レボフロキサシン、イプラトロピウム+サルブタモール（サルブタモール+イプラトロピウム）、アジスロマイシン及びメチルプレドニゾロンで治療した。治験薬の投与は変更なく継続。慢性閉塞性気道疾患増悪の転帰は、翌年* 3 月 29 日に回復した。

治験担当医は、慢性閉塞性気道疾患増悪について、治験薬との因果関係を「合理的な可能性あり」と判断。

関連する検査結果：
胸部 X 線：浸潤影なし

診断検査結果（特に明記のない限り、正常値は未記載）：
翌年* 3 月 11 日の体温は 38.0℃、C 反応性蛋白は 0.62mg/dL、酸素飽和度は 94.00%（正常低値：95.00、正常高値：100.00）、白血球数は 13.08×10^9/L であった。

治験担当医から報告されたその他の情報：
呼吸困難、咳嗽、喀痰が出現し救急外来を受診した。患者はコルチコステロイド静注、気管支拡張薬及び抗生物質（セフトリアキソン静注）で治療された。患者は在宅病院に入院する。翌年* 3 月 15 日に退院した。

治験依頼者の見解：
慢性閉塞性肺疾患増悪は FF/VI と関連があるとは考えにくい。慢性閉塞性肺疾患の増悪は、対象疾患/集団において一般的/予測される。

治験実施計画書番号：116855
治験実施施設番号：[redacted]
被験者番号：[redacted]
無作為化番号：[redacted]
安全性データベース管理番号：[redacted]
投与群：Umeclidinium / Vilanterol
重篤な有害事象：慢性閉塞性肺疾患

経過：
被験者は 6[redacted] 歳男性。盲検化試験（試験名：慢性閉塞性肺疾患患者を対象として、ドライパウダー吸入器を用いて毎朝 1 回投与する FF/UMEC/VI の固定用量 3 剤配合剤と FF/VI 及び UMEC/VI の固定用量 2 剤配合剤との有効性、安全性及び忍容性を比較する、第 III 相、52 週、無作為化、二重盲検、3 群並行群間試験）に登録。

*新薬承認情報提供時に置き換え

患者は慢性閉塞性肺疾患に対し、治験薬（吸入剤）1 吸入（1 回/日）を [redacted] 年 4 月 1 日から受けた。

合併症は慢性閉塞性肺疾患。

同年* 8 月 1 日、治験薬の初回投与から 122 日後、重度（グレード 3）の慢性閉塞性気道疾患増悪を発現した。重篤性分類規準は、「治療のための入院又は入院期間の延長が必要であるもの」。被験者は酸素、イプラトロピウム、フロセミド、メチルプレドニゾロン及びプレドニゾン（プレドニゾン）で治療された。治験薬の投与は変更なく継続。慢性閉塞性気道疾患増悪の転帰は、同 年＊8 月 8 日に回復した。

治験担当医は、慢性閉塞性気道疾患増悪について、治験薬との因果関係を「合理的な可能性あり」と判断。

関連する検査結果：
聴診：全般的な運動低下及び肺底の断続性ラ音

診断検査結果（特に明記のない限り、正常値は未記載）：
同年* 8 月 2 日、C 反応性蛋白は 0.99mg/dL（正常低値：1.00）、酸素飽和度は 86.4%（正常低値：95.00、 正常高値：100.00） PO2 は 50.4/BmmHg（正常低値：75.00、正常高値：100.00）であった。

治験担当医から報告されたその他の情報：
48 時間前から呼吸困難を訴えて ED に来院した。病歴では胸痛や発熱はなかったが、到着時に喘鳴と呼吸困難が見られた。CRP は陰性、胸部 X 線は正常。16 時間後、治療を継続するため在宅病院に搬送された。

治験依頼者の見解：
慢性閉塞性肺疾患の増悪は UMEC/VI と関連があるとは考えにくい。慢性閉塞性肺疾患の増悪は、対象疾患/集団において一般的/予測される。

治験実施計画書番号：116855
治験実施施設番号：[redacted]
被験者番号：[redacted]
無作為化番号：[redacted]
安全性データベース管理番号：[redacted]
投与群：Fluticasone / Vilanterol
重篤な有害事象：肺炎

*新薬承認情報提供時に置き換え

経過：
被験者は 7[redacted] 歳男性。盲検化試験（試験名：慢性閉塞性肺疾患患者を対象として、ドライパウダー吸入器を用いて毎朝 1 回投与する FF/UMEC/VI の固定用量 3 剤配合剤と FF/VI 及び UMEC/VI の固定用量 2 剤配合剤との有効性、安全性及び忍容性を比較する、第 III 相、52 週、無作為化、二重盲検、3 群並行群間試験）に登録。

慢性閉塞性気道疾患増悪のため、[redacted] 年 7 月 1 日から 翌年* 4 月 12 日まで、治験薬（吸入）1 吸入を 1 日 1 回投与した。翌 年 * 4 月 25 日に 1 日 1 回 1 吸入に変更した。

併用薬はプロプラノロール（プロパノロール）、パラセタモール、オメプラゾール（オメプラゾール）、ベミパリン（ベミパリン）であった。

翌年* 3 月 1 日に、治験薬の初回投与から 243 日後、重度（グレード 3）の肺炎を発現した。重篤性分類規準は、「治療のための入院又は入院期間の延長が必要であるもの」及び GSK 判断の「医学的に重要な状態」。被験者は臭化イプラトロピウム（Atrovent）、レボフロキサシン（レボフロキサシン）、ウロキナーゼ、サルブタモール、ピペラシリン+タゾバクタム及びブデソニドで治療された。治験薬を中断した（投与中止は陽性）。治験薬による再投与は陰性であった。肺炎の転帰は回復であった。

治験担当医は、肺炎について、治験薬との因果関係を「合理的な可能性あり」と判断。

関連する検査結果：
翌年* 4 月 11 日の ER 入院時に、胸水貯留を伴う肺炎が認められた。また、翌 年 * 4 月 13 日に胸部エコー検査を行い、胸水を示した。注入穿刺を行ったが、Ph が 6.32、グルコースが 0.3、総蛋白が 37.1、ADA が 69、LDH が 3420（好中球が 82%、Luecocyte が 6%）を示した液体は40cc のみであった。

診断検査結果（特に明記のない限り、正常値は未記載）：
翌年* 4 月 11 日にヘマトクリットは 0.52l（正常低値：0.40、正常高値：0.50）、ヘモグロビンは 164g/L（正常低値：130.00、正常高値：170.00）、好中球数は 17.52×10e9/L（正常低値：1.80、正常高値：7.00）、赤血球数は 5.86×10E12/L（正常低値：4.50、正常高値：5.70）であった。

翌年* 5 月 16 日に肺炎 EOSI によって追加情報を入手：
肺炎の症状は、咳嗽レベルの増加、喀痰膿性の増加、呼吸困難の悪化などであった。胸部聴診では、断続性ラ音/ラ音及び/又は気管支又は気管支肺胞呼吸音の証拠は示されなかった。温度は 37.3C であった。心拍数は 90 拍/分であった。血圧 120/72mmHg。右胸水あり。低酸素血症はなかった。事象発現時の WBC 数は正常であった。被験者が混乱したというエビデンスはなかった。肺炎が発現した時、被験者は医療現場（入院）にはいなかった。培養/スワブを採取した。

細菌培養のためのサンプル源は呼吸器分泌物であった。
肺炎培養から増殖は認められなかった。

治験担当医から報告されたその他の情報：
ドレナージを要する胸水を伴う肺炎、呼吸不全で入院した。翌 年＊4 月 11 日に入院し、翌年＊4 月 21 日に退院した。
翌年＊3 月 1 日、患者は呼吸困難、湿性咳嗽、発熱の症状で紹介され、翌 年＊3 月 28 日に発熱のため医師を受診し、ステロイド療法が開始された。

治験依頼者の見解：
治験担当医による因果関係の評価に同意する。ICS は肺炎のリスクを増加させる可能性があり、FF/VI の中核安全性情報（CSI）によると肺炎は予測可能である。本症例では FF/VI との因果関係を除外する情報が不十分である。

治験実施計画書番号：116855
治験実施施設番号：[redacted]
被験者番号：[redacted]
無作為化番号：[redacted]
安全性データベース管理番号：[redacted]
投与群：Fluticasone / Umeclidinium / Vilanterol
重篤な有害事象：肺炎

経過：
被験者は 7[redacted] 歳男性。盲検化試験（試験名：慢性閉塞性肺疾患患者を対象として、ドライパウダー吸入器を用いて毎朝 1 回投与する FF/UMEC/VI の固定用量 3 剤配合剤と FF/VI 及び UMEC/VI の固定用量 2 剤配合剤との有効性、安全性及び忍容性を比較する、第 III 相、52 週、無作為化、二重盲検、3 群並行群間試験）に登録。

患者は慢性閉塞性肺疾患に対して、[redacted] 年 1 月 22 日から治験薬（吸入剤）1 吸入を 1 日 1 回受けた。

合併症は慢性閉塞性肺疾患。
併用薬はメチルプレドニゾロンコハク酸エステルナトリウム（Solu-Medrol）、プレドニゾン、レボフロキサシン（Levaquin）、サルブタモール（Ventolin）であった。

同年＊ 5 月 3 日に、治験薬の初回投与から 101 日後に、重度（グレード 3）の大葉性肺炎を発現した。重篤性分類規準は、「治療のための入院又は入院期間の延長が必要であるもの」及び GSK 判断の「医学的に重要な状態」。治験薬を中断した（投与中止は陽性）。治験薬による再投与は陽性であった。大葉性肺炎の転帰は 同 年＊5 月 18 日に回復した。

治験担当医は、大葉性肺炎について、治験薬との因果関係を「合理的な可能性あり」と判断。

関連する検査結果：
試験名：胸部 X 線、検査日：同 年＊5 月 3 日、検査結果：左上葉肺炎

診断検査結果（特に明記のない限り、正常値は未記載）：
同年＊5 月 3 日、白血球数は 15.1×10^9/L であった。同 年＊5 月 20 日の白血球数は 13.3 GI/L（正常低値：3.8、正常高値：10.8）であった。

治験担当医から報告されたその他の情報：
7[redacted] 歳男性は肺炎と慢性閉塞性肺疾患増悪で入院した。ER で BiPAP サポートを受けていた。ER 来院の 2 日前に息切れが増加していた。無熱性。白血球増加。ステロイド及び抗生物質で治療した。同年＊5 月 20 日の V4 で Quest per protocol で実施された検査値は回復した。

同年＊5 月 7 日及び 同年＊5 月 15 日に肺炎 EOSI によって追加情報を入手：
肺炎の症状は、喀痰膿の増加、呼吸困難の悪化であった。咳嗽レベルは通常であった。体温は 36.7C であった。呼吸数は 18 回/分であった。心拍数は 72 拍/分であった。血圧 147/71mmHg。低酸素血症あり。事象発現時には白血球数が高値であった。
被験者が混乱したというエビデンスはなかった。肺炎が発現した時、被験者は医療現場（入院）にはいなかった。培養・スワブは採取しなかった。

治験依頼者の見解：
本症例の肺炎は、患者がメチルプレドニゾロンも服用しているため、FF/UMEC/VI と直接関連しているとは考えにくい。メチルプレドニゾロンも感染症のリスクを増大させる可能性がある。

治験実施計画書番号：116855
治験実施施設番号：[redacted]
被験者番号：[redacted]
無作為化番号：[redacted]
安全性データベース管理番号：[redacted]
投与群：Umeclidinium / Vilanterol
重篤な有害事象：心房細動、慢性心不全、慢性閉塞性肺疾患

経過：
被験者は 6[redacted] 歳男性。盲検化試験（試験名：慢性閉塞性肺疾患患者を対象として、ドライパウダー吸入器を用いて毎朝 1 回投与する FF/UMEC/VI の固定用量 3 剤配合剤と FF/VI 及び

UMEC/VI の固定用量 2 剤配合剤との有効性、安全性及び忍容性を比較する、第 III 相、52 週、無作為化、二重盲検、3 群並行群間試験）に登録。

[redacted]/08/13
慢性閉塞性肺疾患に対し治験薬（吸入剤）1 吸入×1 回/日の投与を開始。

既往歴は、非 ST 部分上昇型心筋梗塞、心臓アブレーション、ステント装着、経皮的冠インターベンション及び心房粗動。
現病は、冠動脈性心疾患、肥満、高脂血症、発作性心房粗動、発作性心房粗動、動脈性高血圧、心不全 NYHA 分類 2 度及び耐糖能障害。
併用薬は ramipril（Polpril）、furosemide（Furosemidum）、potassium chloride（Kalipoz Prolongatum）、rivaroxaban（Xarelto）、bisoprolol fumarate（Bisocard）、estazolam 及び amiodarone（Opacorden）。

同年*/08/22
治験薬の初回投与から 9 日後、中等度の発作性心房細動（グレード 2）が発現。重篤性分類基準は「治療のための入院又は入院期間の延長が必要であるもの」及び GSK 判断の「医学的に重要な状態」）。追加事象は、中等度の慢性心不全（グレード 2）（同年*/08/22 発現、重篤性分類基準：「治療のための入院又は入院期間の延長が必要であるもの」及び GSK 判断の「医学的に重要な状態」）及び重度の慢性閉塞性気道疾患増悪（グレード 3）（同年*/08/22 発現、重篤性分類基準：「治療のための入院又は入院期間の延長が必要であるもの」）。
酸素（酸素療法）、tiotropium bromide（Spiriva）、salbutamol、fluticasone propionate（Flixotide）、amiodarone hydrochloride（Cordarone）、spironolactone（Spironol）、fluticasone propionate + salmeterol xinafoate （Salmex）、magnesium sulfate（Magnesium Sulfuricum）、fenoterol hydrobromide、ipratropium bromide（Berodual）及び budesonide（Nebbud）にて治療。
治験薬は中止（デチャレンジ陽性）。
同年*/08/28
発作性心房細動から回復。追加事象の転帰は慢性心不全（同年*/08/28、回復）及び慢性閉塞性気道疾患増悪（同年*/08/28、回復）。

関連する検査結果：
同年*/08/22
心電図（ECG）：心房細動：113/分、
ECG：右軸偏位、心房細動：100/分、心室内伝導障害、V1-V6 の R 波増高不良
胸部 X 線：末梢部の不良な肺紋理
同年*/08/23
ECG：右軸偏位、心房細動：84/分、心室内伝導障害、V1-V6 の R 波増高不良、V1-V6 の陰性 T 波
同年*/08/24

*新薬承認情報提供時に置き換え

ECG：右軸偏位、心房細動：63/分、心室内伝導障害、V1-V6 の R 波増高不良
同年*/08/25
ECG：右軸偏位、心房細動：80/分、心室内伝導障害、V1-V6 の R 波増高不良
同年*/08/26
ECG：右軸偏位、洞調律：60/分、心室内伝導障害、V1-V6 の R 波増高不良
腹部超音波検査：脂肪肝
甲状腺刺激ホルモン（TSH）：0.21 uIU/ml（0.27-4.20）（低値）

診断検査結果（特に明記のない限り、正常値は未記載）：
同年*/08/22
活性化部分トロンボプラスチン時間：42.8 秒（正常値下限：24、正常値上限：35）
アラニンアミノトランスフェラーゼ：28.0 IU/L（正常値下限：5、正常値上限：50）
アラニンアミノトランスフェラーゼ：28.0 IU/L（正常値下限：5、正常値上限：50）
アラニンアミノトランスフェラーゼ：28.0 IU/L（正常値下限：5、正常値上限：50）
アミラーゼ：35.0 IU/L（正常値下限：0.00、正常値上限：90）
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ：22.0 IU/L（正常値下限：5、正常値上限：50）
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ：22.0 IU/L（正常値下限：5、正常値上限：50）
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ：22.0 IU/L（正常値下限：5、正常値上限：50）
血中クレアチンホスホキナーゼ：192.0 IU/L（正常値下限：25、正常値上限：195）
血中クレアチンホスホキナーゼ MB：30.0 IU/L（正常値下限：0.00、正常値上限：26）
血中クレアチンホスホキナーゼ MB：37.0 IU/L（正常値下限：0、正常値上限：25）
血中クレアチニン：0.96 mg/dL（正常値下限：0.7、正常値上限：1.1）
血中カリウム：4.32 mmol/L（正常値下限：3.5、正常値上限：5.1）
血中ナトリウム：141.0 mmol/L（正常値下限：136、正常値上限：145）
血中尿素：25.00 mg/dL（正常値下限：10、正常値上限：50）
C-反応性蛋白：7.8 mg/L（正常値下限：0.00、正常値上限：10）
クレアチニン腎クリアランス：84 ml/分（正常値下限：80、正常値上限：200）
ヘマトクリット：48.3%（正常値下限：40、正常値上限：54）
ヘモグロビン：16.1 g/dL（正常値下限：14、正常値上限：18）
国際標準比：1.91（単位不明）（正常値下限：0.8、正常値上限：1.2）
平均赤血球ヘモグロビン：30.2 pg（正常値下限：27、正常値上限：34）
平均赤血球ヘモグロビン濃度：33.3 g/dL（正常値下限：31、正常値上限：37）
平均赤血球容積：90.6 fL（正常値下限：80、正常値上限：94）
血小板数：292（単位不明）（正常値下限：130、正常値上限：350）
プロトロンビン時間：22.1 秒（正常値下限：11.5、正常値上限：15）
赤血球数：5.33 X10E12/L（正常値下限：4.5、正常値上限：6）
トロポニン I：0.10（正常値上限：0.3）
トロポニン I：0.0 ug/litre （正常値上限：0.3）
白血球数：12.76 x 10^9/L（正常値下限：4、正常値上限：10）

*新薬承認情報提供時に置き換え

同年*/08/26
血中コレステロール：209 mg/dL（正常値上限：200）
血中グルコース：102 mg/dL（正常値下限：82、正常値上限：115）
血中カリウム：4.98 mmol/L（正常値下限：3.5、正常値上限：5.1）
血中ナトリウム：142.8 mmol/L（正常値下限：135、正常値上限：145）
血中トリグリセリド：132 mg/dL（正常値下限：0、正常値上限：200）
ヘマトクリット：48.7%（正常値下限：32、正常値上限：50）
ヘモグロビン：15.9 g/dL（正常値下限：13、正常値上限：18）
平均赤血球ヘモグロビン：30.6 pg（正常値下限：27、正常値上限：34）
平均赤血球ヘモグロビン濃度：32.6 g/dL（正常値下限：31、正常値上限：37）
平均赤血球容積：93.8 fL（正常値下限：81、正常値上限：98）
血小板数：265 x 10^9/L（正常値下限：150、正常値上限：400）
赤血球数：5.19 X10E12/L（正常値下限：4、正常値上限：5.9）
トロポニン I：0.10 ug/litre（正常値下限：0、正常値上限：0.3）
白血球数：9.6 x 10^9/L（正常値下限：4、正常値上限：10）

同年*/09/03 付追加情報：
不整脈/心血管（CV）に関する電子症例報告書（eCRF）から入手した情報：
心停止なし。心拍数は 113 回/分。症状：動悸。
同年*/08/22
心電図（ECG）施行。心電図記録所見：心房細動。評価時下記参照：心電図記録又は入院時テレメトリー記録。治療：投薬。

同年*/09/08 付追加情報：
うっ血性心不全/CV に関する eCRF から入手した情報：
心不全の既往なし。心不全はヘルスケアクリニックへの予定外来院に至らず。心不全は緊急治療室への予定外来院に至らず。心不全は予定外入院に至らず。機能分類は、ニューヨーク心臓協会（NYHA）分類　III。心不全症状：呼吸困難、疲労増悪、運動耐性増悪。心エコー像実施なし。右心カテーテル実施なし。同年*/08/22 に胸部 X 線検査実施。肺水腫の徴候なし。胸水の徴候なし。心拡大の徴候なし。多関門集積（MUGA）スキャン実施なし。クリニック又は緊急治療室への来院又は入院中の心不全に対する治療に変更あり。慢性心不全薬の漸増なし。経口利尿薬の漸増あり。新規薬剤追加なし。静脈内利尿薬の投与実施なし。循環作動薬の投与なし。静脈内血管拡張剤の使用なし。機械的補助装置の使用なし。最終的な主診断は、未分類心筋症。

翌年*/06/23 付追加情報：
削除報告より入手した情報：
事象である呼吸困難は症状と判断し Inform から削除。事象である動悸は、心血管事象である発作性心房細動の症状と判断し Inform から削除。従って、当該 2 事象を本症例から削除。

治験担当医から報告されたその他の情報：
同年*/08/22 朝より呼吸困難及び動悸が生じ始めた。救急車を呼び、同年*/08/22 に入院。試験薬は一時的に休薬された。最終投与は 同年*/08/22 朝。
現時点でその他の情報の入手なし。
同年*/08/28
状態良好で退院。試験治療は完全に中止。

治験依頼者の見解：
治験担当医による因果関係の評価に同意する。心房細動は UMEC/VI 投与開始から 9 日後に発現したため、治験薬に起因するものと考えられたが、心不全（NYHA Class III）、心筋梗塞（ステント留置あり）、心アブレーションの既往があった。

治験実施計画書番号：116855
治験実施施設番号：[redacted]
被験者番号：[redacted]
無作為化番号：[redacted]
安全性データベース管理番号：[redacted]
投与群：Fluticasone / Umeclidinium / Vilanterol
重篤な有害事象：心房細動

経過：
被験者は 6[redacted] 歳男性。盲検化試験（試験名：慢性閉塞性肺疾患患者を対象として、ドライパウダー吸入器を用いて毎朝 1 回投与する FF/UMEC/VI の固定用量 3 剤配合剤と FF/VI 及び UMEC/VI の固定用量 2 剤配合剤との有効性、安全性及び忍容性を比較する、第 III 相、52 週、無作為化、二重盲検、3 群並行群間試験）に登録。

[redacted]/01/20-翌年*/01/18
慢性閉塞性肺疾患に対し治験薬 1 吸入 1 日 1 回の投与を施行。

翌年*/01/19
治験薬の初回投与から 264 日後及び直近の投与から 1 日後、中等度の心房細動（グレード 2）が発現。重篤性分類基準は、「治療のための入院又は入院期間の延長が必要であるもの」及び GSK 判断の「医学的に重要な状態」。
diltiazem、dabigatran etexilate（Pradaxa）及び bisoprolol fumarate にて治療。
翌年*/01/22
心房細動から回復。

翌年*/02/02 付追加情報：
心血管（CV）特定事象（不整脈）に関する情報：
心停止なし。心拍数：150 回/分。心電図を実施（翌年*/01/19）。心電図記録より心房細動を所見。
評価にあたり以下を参照：心電図記録又は院内テレメトリ記録。治療：投薬。

治験担当医から報告されたその他の情報：
当該被験者の第 7 回来院時、被験者は全試験薬（IP）を持参しかなったため、IP の投与を除く、プロトコールに基づく全ての試験手順は完了された。バイタルにて正常血圧を所見。心電図（ECG）にて ECG 異常と心拍数 150 回/分を伴う頻脈を所見。治験実施責任医師（PI）をコンサルト。PI の指示で追加の ECG が施行され、これをもって被験者を再評価し、すぐに緊急治療室を受診するよう促した。16：00 に試験コーディネーターに電話をし、入院したことを報告。翌年*/01/22 に退院。心房細動による頻脈のコントロールが困難であったため、入院期間が長引いた。

治験実施責任医師（PI）は、薬剤の成分が心拍数に影響を及ぼすことが知られていることから、試験薬が関連している可能性があると考えている。現在、心房細動は diltiazem の毎日投与でコントロールされている。

治験依頼者の見解：
治験担当医による因果関係の評価に同意する。心房細動は、FF/UMEC/VI で報告された既知の事象である。しかし、治験薬投与開始から 365 日後に発生した。脂質異常症の病歴あり。

治験実施計画書番号：116855
治験実施施設番号：[redacted]
被験者番号：[redacted]
無作為化番号：[redacted]
安全性データベース管理番号：[redacted]
投与群：Fluticasone / Vilanterol
重篤な有害事象：肺炎、慢性閉塞性肺疾患

経過：
被験者は 6[redacted] 歳男性。盲検化試験（試験名：慢性閉塞性肺疾患患者を対象として、ドライパウダー吸入器を用いて毎朝 1 回投与する FF/UMEC/VI の固定用量 3 剤配合剤と FF/VI 及び UMEC/VI の固定用量 2 剤配合剤との有効性、安全性及び忍容性を比較する、第 III 相、52 週、無作為化、二重盲検、3 群並行群間試験）に登録。

患者は慢性閉塞性肺疾患に対して、[redacted] 年 2 月 24 日から治験薬（吸入剤）1 吸入を 1 日 1 回受けた。

被験者の既往歴にはタバコ使用者があった。
合併症には高血圧と対処があった。併用薬としてはアムロジピンとエノキサパリンナトリウム（Lovenox）があった。

同年* 6 月 15 日、治験薬の初回投与から 111 日後、重度（グレード 3）の肺炎を発現した。重篤性分類規準は、「治療のための入院又は入院期間の延長が必要であるもの」及び GSK 判断の「医学的に重要な状態」。追加事象は、重度（グレード 3）の慢性閉塞性気道疾患増悪（同年* 6 月 15 日発現、重篤性分類規準：「治療のための入院又は入院期間の延長が必要であるもの」）。患者は、デキサメタゾン（デカドロン）、臭化イプラトロピウム、硫酸サルブタモール（デュオネブ）、セフトリアキソンナトリウム（ロセフィン）、アジスロマイシン（ジスロマックス）、レボフロキサシン（レバキン）及びプレドニゾンで治療された。治験薬の投与は変更なく継続。肺炎の転帰は 同 年＊6 月 17 日に回復した。追加事象の転帰は、慢性閉塞性気道疾患増悪（同 年＊6 月 17 日に回復）であった。

治験担当医は、肺炎について、治験薬との因果関係を「合理的な可能性なし」と判断。治験担当医は、慢性閉塞性気道疾患増悪について、治験薬との因果関係を「合理的な可能性あり」と判断。

関連する検査結果：
CXR 同 年＊6 月 15 日 - 右肺野の混濁が最小 CXR 同年* 6 月 16 日 - 右下葉の限局性浸潤がより多く、前年* 以降の CTと比較して、肺炎、びまん性及び間質性隆起の増大がみられ、心臓は肥大せず、胸水もみられない。

診断検査結果（特に明記のない限り、正常値は未記載）：
同年* 6 月 15 日のリンパ球数は 0.9×10e3/mm3（正常低値：1、正常高値：4.8）、平均赤血球ヘモグロビン値は 31.4pg（正常低値：26、正常高値：31）、好中球数は 13.7×10e3/mm3（正常低値：1.7、正常高値：7.6）、白血球数は 15.4×10e3/mm3（正常低値：5、正常高値：10）であった。同年* 6 月 16 日に、PCO2 の結果は 60.7mmHg（正常低値：35、正常高値：45）、白血球数結果は 10.2×10e3/mm3（正常低値：5、正常高値：10）、体液 pH 結果は 7.239 NA（正常低値：7.35、正常高値：7.45）であった。

同年* 7 月 08 日及び 同年* 7 月 09 日に肺炎 EOSI によって追加情報を入手：
肺炎の症状は、咳嗽レベルの増加、喀痰膿性の増加、呼吸困難の悪化などであった。胸部聴診では、断続性ラ音/ラ音及び/又は気管支又は気管支肺胞呼吸音の証拠が示された。温度は 37.6C であった。呼吸数は 30 回/分であった。心拍数は 130 拍/分であった。血圧 115/62mmHg。胸水はなかった。低酸素血症あり。事象発現時には白血球数が高値であった。BUN は>19mg/dl（7mmol/L）ではなかった。被験者が混乱したというエビデンスはなかった。肺炎が発現した時、被験者は医療現場（入院）にはいなかった。培養/スワブを採取した。細菌培養のためのサンプル源は血液であった。肺炎培養から増殖は認められなかった。

治験担当医から報告されたその他の情報：
肺炎、慢性閉塞性肺疾患増悪にて入院（症状：息切れ、発熱、気分不良の増悪）。気管支拡張薬とともにステロイド及び抗生物質の静脈内投与で治療した。患者はトロポニン高値を示したが、心臓病学的評価は肺炎による軽度の需要虚血（demand ischemia）であると考えられた。患者は外来でストレステストを行う。退院、かなり改善。

治験依頼者の見解：
治験担当医による因果関係の評価に同意する。肺炎及び慢性閉塞性肺疾患増悪は、慢性閉塞性肺疾患の病歴のある患者において試験開始後 111 日目に発現したため、FF/VI に起因するとは考えにくい。

治験実施計画書番号：116855
治験実施施設番号：[redacted]
被験者番号：[redacted]
無作為化番号[redacted]
安全性データベース管理番号：[redacted]
投与群：Umeclidinium / Vilanterol
重篤な有害事象：肺炎

経過：
被験者は 6[redacted] 歳女性。盲検化試験（試験名：慢性閉塞性肺疾患患者を対象として、ドライパウダー吸入器を用いて毎朝 1 回投与する FF/UMEC/VI の固定用量 3 剤配合剤と FF/VI 及び UMEC/VI の固定用量 2 剤配合剤との有効性、安全性及び忍容性を比較する、第 III 相、52 週、無作為化、二重盲検、3 群並行群間試験）に登録。

慢性閉塞性肺疾患に対し、[redacted] 年 11 月 11 日から 1 日 1 回、治験薬 1 吸入（1 回）を投与した。

既往歴には、呼吸不全、肺炎、慢性閉塞性肺疾患増悪及び急性呼吸困難があった。

翌年* 4 月 14 日、治験薬の初回投与から 155 日後に、重度（グレード 3）の肺炎を発現した。重篤性分類規準は、「死に至るもの」、「治療のための入院又は入院期間の延長が必要であるもの」及び GSK 判断の「医学的に重要な状態」。治験薬を中止した。肺炎の転帰は翌年* 5 月 [redacted] 日に死亡しました。患者は 翌年* 5 月 [redacted] 日に死亡した。報告された死因は肺炎であった。剖検は行われなかった。

治験担当医は、肺炎について、治験薬との因果関係を「合理的な可能性なし」と判断。

*新薬承認情報提供時に置き換え

関連する検査結果：
胸部 X　線検査：右中肺及び下肺に浸潤している。上肢は透明である。中心性肺うっ血は、慢性的な肺の変化と重なって認められる。心臓の大きさは正常上限である。アテローム性動脈硬化症は大動脈を侵す。縦隔の陰影には目立たない。骨性胸郭は損なわれておらず、変性が認められる。胸部 X 放射線：浸潤影が認められるが、右上葉の硬化が増大し、右上葉の滲出液が増大している。

診断検査結果（特に明記のない限り、正常値は未記載）：
翌年* 4 月 14 日の好酸球数は 12.0×10（3）/uL（正常低値：2.50、正常高値：10.00）、単球数は 2.0×10（3）/uL（正常低値：0.00、正常高値：1.10）、好中球数は 11.6×10（3）/uL（正常低値：1.60、正常高値：8.00）、白血球数は 16.8×10（3）/uL（正常低値：4.60、正常高値：11.00）であった。翌 年＊5 月 12 日、PO2 は 84%（正常低値：96.00、正常高値：100.00）、プロトロンビン時間は 9.20 秒（正常低値：9.80、正常高値：11.60）であった。

翌年* 9 月 1 日に肺炎 EOSI によって追加情報を入手：
肺炎の症状は呼吸困難の悪化であった。咳嗽レベルは通常であった。胸部聴診では、断続性ラ音/ラ音及び/又は気管支又は気管支肺胞呼吸音の証拠が示された。胸水はなかった。低酸素血症あり。事象発現時には白血球数が高値であった。BUN は 19mg/dl（7mmol/L）以下であった。被験者が混乱したというエビデンスはなかった。肺炎が発現した時、被験者は医療現場（入院）にはいなかった。培養・スワブは採取しなかった。

翌年* 12 月 16 日に死亡 EOSI によって受領した追加情報：
患者は 翌 年＊5 月 [redacted] 日に死亡した。死亡診断書に記載された直接の死因は、心停止、多臓器不全、敗血症、肺炎であった。直接の原因となった病態は慢性閉塞性肺疾患冠動脈疾患であった。死亡の根底にある原因は慢性閉塞性肺疾患であった。剖検は行わなかった。院内死亡。被験者は末期状態又は末期前状態であった。死亡は突然ではなかった。被験者には、死因の可能性を示唆する新たな臨床徴候又は症状が認められなかった。この死亡は心臓血管手術又は処置に起因するものではなかった。死亡の原因は、心臓血管以外の手術又は処置によるものではなかった。主な死因は心不全であった。結果は敗血症の証拠を示した。病歴による死亡のリスクがあった。死亡に寄与した可能性のある死亡前 4 週間以内に、新たな投薬又は長期投薬の用量の変更はなかった。

治験依頼者の見解：
治験担当医による因果関係の評価に同意する。肺炎による致死的な敗血症は、慢性閉塞性肺疾患、呼吸不全、冠動脈疾患の病歴を有する患者において治験薬投与開始から 155 日後に発現したため、UMEC/VI に起因するとは考えにくい。

治験実施計画書番号：116855
治験実施施設番号：[redacted]

*新薬承認情報提供時に置き換え

被験者番号：[redacted]
無作為化番号：[redacted]
安全性データベース管理番号：[redacted]
投与群：Fluticasone / Vilanterol
重篤な有害事象：慢性閉塞性肺疾患

経過：
被験者は 7[redacted] 歳女性。盲検化試験（試験名：慢性閉塞性肺疾患患者を対象として、ドライパウダー吸入器を用いて毎朝 1 回投与する FF/UMEC/VI の固定用量 3 剤配合剤と FF/VI 及び UMEC/VI の固定用量 2 剤配合剤との有効性、安全性及び忍容性を比較する、第 III 相、52 週、無作為化、二重盲検、3 群並行群間試験）に登録。

慢性閉塞性肺疾患に対し、治験薬（吸入剤）1 吸入を 1 日 1 回、[redacted] 年 6 月 27 日から 同年* 8 月 24 日まで投与した。

合併症には、高血圧及び冠動脈疾患があった。

翌年* 4 月 [redacted] 日、治験薬の初回投与から [redacted] 日後、及び治験薬の直近投与の [redacted] 日後に、重度（グレード 3）の慢性閉塞性肺疾患を発現した。重篤性分類規準は、「死に至るもの」。慢性閉塞性肺疾患の転帰は致死的であった。患者は 翌 年 * 4 月 [redacted] 日に死亡した。報告された死因は慢性閉塞性肺疾患であった。

治験担当医は、慢性閉塞性肺疾患について、治験薬との因果関係を「合理的な可能性なし」と判断。慢性閉塞性肺疾患の他の考えられる原因は、病歴を含んでいた。

翌年* 5 月 17 日に死亡 EOSI によって受領した追加情報：
患者は 翌 年 * 4 月 [redacted] 日に死亡した。死亡証明書に記載された直接の死因は、慢性閉塞性肺疾患・高血圧症、冠動脈疾患であった。剖検は行わなかった。死亡は目撃されなかった。被験者は最後に 翌年* 4 月 [redacted] 日に生存していることが判明した。蘇生は試みられなかった。蘇生処置（DNR）指示がなかった。被験者は末期状態又は末期前状態であった。死亡の主な原因は、慢性閉塞性肺疾患の他の非心血管系診断であった。結果は他の非心血管系診断のエビデンスを示した。病歴による死亡のリスクはなかった。

治験担当医から報告されたその他の情報：
慢性閉塞性肺疾患。死因のひとつである。
高血圧、冠動脈疾患も他の死因として言及されている。患者は治療を中止し、電話のみ継続する。利用可能な情報は全て提供される。患者が署名した Medical release form は最新のものではない。詳しい情報は入手できない。
翌年* 9 月に試験終了時の盲検解除を行った。

治験依頼者の見解：
治験担当医による因果関係の評価に同意する。慢性閉塞性肺疾患増悪は、治験薬投与開始から [redacted] 日後及び直近の投与から [redacted] 日後に発現しており、FF/UMEC/VI と関連すると判断することはできない。

治験実施計画書番号：116855
治験実施施設番号：[redacted]
被験者番号：[redacted]
無作為化番号：[redacted]
安全性データベース管理番号：[redacted]
投与群：Fluticasone / Umeclidinium / Vilanterol
重篤な有害事象：急性呼吸不全、慢性閉塞性肺疾患

経過：
被験者は 6[redacted] 歳男性。盲検化試験（試験名：慢性閉塞性肺疾患患者を対象として、ドライパウダー吸入器を用いて毎朝 1 回投与する FF/UMEC/VI の固定用量 3 剤配合剤と FF/VI 及び UMEC/VI の固定用量 2 剤配合剤との有効性、安全性及び忍容性を比較する、第 III 相、52 週、無作為化、二重盲検、3 群並行群間試験）に登録。

[redacted]/04/26-同年*/05/02
慢性閉塞性肺疾患（慢性閉塞性肺疾患）に対し治験薬 1 吸入 1 日 1 回の投与を開始。

現病は、慢性閉塞性肺疾患、鼻炎、不眠症、喘息、甲状腺機能低下症、グレーブス病及びクローン病。

同年*/05/02
治験薬の初回投与から 6 日後、重度の急性呼吸不全（グレード 3）が発現。重篤性分類規準は、「治療のための入院又は入院期間の延長が必要であるもの」及び GSK 判断の「医学的に重要な状態」。
追加事象は、慢性閉塞性気道疾患増悪（同年*/05/02 発現、重篤性分類規準：「治療のための入院又は入院期間の延長が必要であるもの」）。
azithromycin、tizanidine hydrochloride（Zanaflex）、paracetamol（Tylenol）、methylprednisolone、robitussin ac（詳細不明）（Robitussin Ac）、budesonide、prednisone、levomepromazine、levomepromazine、levomepromazine（Nozinan）、nicotine 及び acetylcysteine（Mucomyst）にて治療。
治験薬は 同年*/05/02 に中止（デチャレンジ陽性）。
同年*/05/06
急性呼吸不全から回復。
追加事象の転帰は慢性閉塞性気道疾患増悪（同年*/05/06 に回復）。

関連する検査結果：
胸部 X 線、心電図、バイタルサイン、臨床検査（全血球数［CBC］及び基礎的生化学検査［basic metabolic panel、BMP］）結果正常。

治験担当医から報告されたその他の情報：
6[redacted] 歳男性。慢性閉塞性肺疾患を有し、息切れを伴う長期能動喫煙者。喀痰増加を認め、救急治療室（ER）においてネブライザー及び Solumedrol にて治療。被験者は、依然として喘鳴性が認められ、急性呼吸不全を伴う慢性閉塞性肺疾患増悪のため入院した。治療を受け、退院。

治験依頼者の見解：
急性呼吸不全について、治験担当医による因果関係の評価に同意しない。慢性閉塞性肺疾患の病歴のある患者において、治験薬の投与開始からわずか 6 日後に急性呼吸不全が発現したため、FF/UMEC/VI に起因するとは考えられない。
慢性閉塞性肺疾患増悪について治験担当医による因果関係の評価に同意する。既存の慢性閉塞性肺疾患によるものであり、FF/UMEC/VI に起因するとは考えられない。

治験実施計画書番号：116855
治験実施施設番号：[redacted]
被験者番号：[redacted]
無作為化番号：[redacted]
安全性データベース管理番号：[redacted]
投与群：Fluticasone / Vilanterol
重篤な有害事象：慢性閉塞性肺疾患

経過：
被験者は 6[redacted] 歳男性。盲検化試験（試験名：慢性閉塞性肺疾患患者を対象として、ドライパウダー吸入器を用いて毎朝 1 回投与する FF/UMEC/VI の固定用量 3 剤配合剤と FF/VI 及び UMEC/VI の固定用量 2 剤配合剤との有効性、安全性及び忍容性を比較する、第 III 相、52 週、無作為化、二重盲検、3 群並行群間試験）に登録。

慢性閉塞性肺疾患に対し、[redacted] 年 11 月 26 日から治験薬（吸入剤）1 吸入を 1 日 1 回投与した。

治験薬の初回投与から 199 日後の 翌 年＊6 月 13 日に、重度（グレード 3）の慢性閉塞性気道疾患増悪を発現した。重篤性分類規準は、「治療のための入院又は入院期間の延長が必要であるもの」。患者は、コデイン+プロメタジン（プロメタジン+コデイン）、プレドニゾン、

プレドニゾロン、及びレボフロキサシン（レバキン）で治療された。治験薬を中断した（投与中止は陽性）。
治験薬による再投与は陰性であった。
慢性閉塞性気道疾患増悪の転帰は、翌 年＊6 月 26 日に回復した。

治験担当医は、慢性閉塞性気道疾患増悪について、治験薬との因果関係を「合理的な可能性あり」と判断。

関連する検査結果：
患者は胸部 X 線検査を受け、その印象は慢性閉塞性肺疾患を示唆する過膨張した肺であった。

治験担当医から報告されたその他の情報：
息切れと咳嗽が増大した 2 日後に ER へ受診した。24 時間入院し、静脈内ソルメドロール、Duoneb、Levaquin、Phenergan とコデインで治療した。経口レバキン、プレドニゾン、フェーナーガンとコデインで退院。増悪の原因が IP によるもので、患者の慢性閉塞性肺疾患症状のコントロールが不十分であった可能性も除外できない。急性及び慢性気管支炎に対するレバキンの選択薬。

治験依頼者の見解：
治験担当医による因果関係の評価に同意しない。慢性閉塞性肺疾患の病歴のある患者において治験薬投与開始から 199 日後に慢性閉塞性肺疾患の増悪が発現したため、FF/VI に起因するとは考えにくい。

治験実施計画書番号：116855
治験実施施設番号：[redacted]
被験者番号：[redacted]
無作為化番号：[redacted]
安全性データベース管理番号：[redacted]
投与群：Fluticasone / Vilanterol
重篤な有害事象：心停止

経過：
被験者は 7[redacted] 歳男性。盲検化試験（試験名：慢性閉塞性肺疾患患者を対象として、ドライパウダー吸入器を用いて毎朝 1 回投与する FF/UMEC/VI の固定用量 3 剤配合剤と FF/VI 及び UMEC/VI の固定用量 2 剤配合剤との有効性、安全性及び忍容性を比較する、第 III 相、52 週、無作為化、二重盲検、3 群並行群間試験）に登録。

慢性閉塞性肺疾患に対し、治験薬（吸入剤）1 吸入を1 日 1 回、[redacted] 年6 月 30 日から同年* 12 月 10 日まで投与した。

既往歴には、冠動脈疾患、心房細動、昏睡、悪心及び嘔吐があった。併用薬は、オンダンセトロン（ゾフラン）、アトルバスタチンカルシウム（リピトール）、メトプロロールコハク酸塩（Toprol-Xl）、塩酸ソタロール（ソラトール）であった。

翌年* 2 月 [redacted] 日に、治験薬の初回投与から [redacted] 日後、直近投与から [redacted] 日後に、重度（グレード 3）の心停止を発現した。重篤性分類規準は、「死に至るもの」及び GSK 判断の「医学的に重要な状態」。心停止の転帰は致死的であった。患者は 翌年* 2 月 [redacted] 日に死亡した。報告された死因は心停止であった。剖検は行われなかった。

治験担当医は、心停止について、治験薬との因果関係を「合理的な可能性なし」と判断。

関連する検査結果：
被験者の一般開業医が被験者の時間と日付を確認し、死因を心停止と判断した。

翌々年* 7 月 10 日にクエリーに対する回答として受領した追加情報：剖検なし。

治験担当医から報告されたその他の情報：
被験者の妻が 翌年* 2 月 [redacted] 日朝に階段を降り、台所に向かって歩き、そこで夫/被験者が床面に意識を失っているのを発見した。被験者から応答が得られなかった。呼吸もなく、脈も触れなかった。0800 に死亡したと発表された。悪心、嘔吐、脱力感のため、前日 ER に行った。BP 122/89、総蛋白は 7.2 正常であった。胃炎と診断され、ゾフラン 4mgTID が与えられ帰宅した。
その時点では心臓の愁訴はなかった。
翌々年* 9 月に試験終了時の盲検解除を行った。

治験依頼者の見解：
治験担当医による因果関係の評価に同意する。致死的な心停止は、治験薬投与開始から [redacted] 日後及び直近の投与から [redacted] 日後に発現しており、FF/VI と関連すると判断することはできない。

治験実施計画書番号：116855
治験実施施設番号：[redacted]
被験者番号：[redacted]
無作為化番号：[redacted]
安全性データベース管理番号：[redacted]
投与群：Fluticasone / Umeclidinium / Vilanterol

*新薬承認情報提供時に置き換え

重篤な有害事象：肺炎、慢性閉塞性肺疾患

経過：
被験者は 5[redacted] 歳男性。盲検化試験（試験名：慢性閉塞性肺疾患患者を対象として、ドライパウダー吸入器を用いて毎朝 1 回投与する FF/UMEC/VI の固定用量 3 剤配合剤と FF/VI 及び UMEC/VI の固定用量 2 剤配合剤との有効性、安全性及び忍容性を比較する、第 III 相、52 週、無作為化、二重盲検、3 群並行群間試験）に登録。

[redacted]/02/13
慢性閉塞性肺疾患に対し、治験薬の 1 吸入×1 回/日の投与を実施。

現病は、慢性閉塞性肺疾患（慢性閉塞性肺疾患）。
併用薬は、clomethiazole（Clometiazol）、thiamine（Tiamina）及び pyridoxine（Piridoxina）。

同年*/03/13
治験薬の初回投与から 28 日後、重度の肺炎（グレード 3）が発現。重篤性分類規準は、「治療のための入院又は入院期間の延長が必要であるもの」及び GSK 判断の「医学的に重要な状態」。追加事象は、重度の慢性閉塞性気道疾患増悪（グレード 3）（同年*/03/13 発現、重篤性分類規準：「治療のための入院又は入院期間の延長が必要であるもの」。
prednisone、theophylline（Teofilina）、budesonide、（Combiprasal（Ipatropio 0.5mg/Salbutamol 2.5mg））、methylprednisolone（Metilprednisolone）、（Actocortin）、levofloxacin 及び ceftriaxone にて治療。
治験薬は休薬（デチャレンジ陽性）。治験薬のリチャレンジは陰性。

同年*/03/23
肺炎から回復。
追加事象の転帰は、慢性閉塞性気道疾患増悪（同年*/03/23、回復）。

関連する検査結果：
胸部 X 線：左上葉に陰影を所見。

診断検査結果（特に明記のない限り、正常値は未記載）：
同年*/03/15
血中 pH：7.31（単位不明）（正常値下限：7.35、正常値上限：7.45）
好中球数：24.96（正常値下限：1.40、正常値上限：6.50）
酸素飽和度：69.00%
炭酸ガス分圧（PCO2）：58.00 mmHg（正常値下限：35.00、正常値上限：45.00）
酸素分圧（PO2）：40.00 mmHg
白血球数：28.90（正常値下限：3.90、正常値上限：10.00）

*新薬承認情報提供時に置き換え

翌々年*/01/20 付追加情報
肺炎に関する特定有害事象フォームより入手した情報：肺炎の症状は咳嗽増加、膿性痰増加、呼吸困難悪化。胸部聴診で断続性ラ音/ラ音及び/又は気管支又は気管支肺胞の呼吸音の所見はなし。体温：36℃、呼吸数：25 回/分、心拍数：159 拍/分、血圧：150/100mmHg。胸水はなし。低酸素血症を呈した。事象発現時に白血球数高値。血中尿素窒素（BUN）は 19mg/dL（7mmol/L）を超えなかった。錯乱の所見なし。肺炎発現時、医療管理下（入院患者）ではなかった。培養/スワブを採取。細菌培養の検体は気道分泌物。肺炎の培養から増殖はなし。

治験担当医から報告されたその他の情報：
同年*/03/15
被験者は緊急治療室へ入院。同年*/03/13 から咳嗽及び化膿性喀痰で不調感あり。呼吸困難増悪もあり。来院時、重度呼吸困難で観察病棟に入院。気管支拡張薬、抗生物質、酸素にて初回治療後、安定し、入院病棟へ同日夜に移動予定。強力な気管支拡張薬を要したため、治験薬（IP）は本日（同年*/03/15）休薬となった。
同年*/03/23
被験者は退院。入院中、抗生物質、気管支拡張剤及び、副腎皮質ステロイド、及び呼吸不全のため非侵襲的換気も要した。徐々に改善し、退院となった。その際、抗生物質、副腎皮質ステロイド及び夜間非侵襲性換気を在宅治療にて実施。試験薬（IP）も再開となった（同年*/03/23）。

治験依頼者の見解：
治験担当医は、慢性閉塞性肺疾患の増悪と肺炎の両方を FF/UMEC/VI と関連があると考えた。慢性閉塞性肺疾患の増悪は対象疾患/集団において一般的であり、FF/UMEC/VI と関連があるとは考えにくい。ICS は肺炎のリスクを増加させる可能性があり、本症例では治験薬との因果関係を除外する情報が不十分である。

治験実施計画書番号：116855
治験実施施設番号：[redacted]
被験者番号：[redacted]
無作為化番号：[redacted]
安全性データベース管理番号：[redacted]
投与群：Fluticasone / Umeclidinium / Vilanterol
重篤な有害事象：慢性閉塞性肺疾患

経過：
被験者は 5[redacted] 歳男性。盲検化試験（試験名：慢性閉塞性肺疾患患者を対象として、ドライパウダー吸入器を用いて毎朝 1 回投与する FF/UMEC/VI の固定用量 3 剤配合剤と FF/VI 及び UMEC/VI の固定用量 2 剤配合剤との有効性、安全性及び忍容性を比較する、第 III 相、52 週、無作為化、二重盲検、3 群並行群間試験）に登録。

*新薬承認情報提供時に置き換え

[redacted]/02/13
慢性閉塞性肺疾患に対し、治験薬（吸入剤）1 吸入×1 回/日の投与を開始。

併用薬は、citalopram（Escitalopram）。

同年*/04/08
治験薬の初回投与から 54 日後、重度の慢性閉塞性気道疾患増悪（グレード 3）が発現。重篤性分類基準は、「治療のための入院又は入院期間の延長が必要であるもの」。
hydrocortisone、 prednisone（Prednisona）、salbutamol、amoxicillin、clavulanate potassium（Amoxicilina Clav）、dalteparin、paractamol、methylprednisolone（Metilprednisolone）及び ipratropium bromide + salbutamol sulfate（Combiprasal）にて治療。
治験薬は休薬（デチャレンジ陽性）。治験薬 lutic 治験薬のリチャレンジは陽性。
同年*/04/16
慢性閉塞性気道疾患増悪から回復。

関連する検査結果：
胸部 X 線：LSI に疑わしい陰影の増大。
胸部コンピュータ断層撮影（CT）：肺気腫。左葉上部の残存病変（同年*/04/14）。

診断検査結果（特に明記のない限り、正常値は未記載）：
同年*/04/09
好中球数：18.42（正常値下限：1.440、正常値上限：6.50）
炭酸ガス分圧（PCO2）：46 mmHg（正常値下限：35.00、正常値上限：45.00）
白血球数：22.20（正常値下限：3.90、正常値上限：10.00）

治験担当医から報告されたその他の情報：
同年*/04/08
前回入院以降、被験者は安定した状態であったが、同日夜に調子が悪くなった（湿性咳嗽、37.4 の微熱、及び進行性呼吸困難：呼吸器感染による）。
同年*/04/09 夜
緊急治療室へ来院。初回評価後に入院。本日、安静時呼吸困難なし、発熱もなく、被験者の状態はかなり良い。元の状態に回復しつつあった。
同年*/04/16
退院。

治験依頼者の見解：
慢性閉塞性肺疾患の増悪は FF/UMEC/VI と関連があるとは考えにくい。慢性閉塞性肺疾患の増悪は対象疾患/集団において一般的であり、FF/UMEC/VI と関連があるとは考えにくい。

*新薬承認情報提供時に置き換え

治験実施計画書番号：116855
治験実施施設番号：[redacted]
被験者番号：[redacted]
無作為化番号：[redacted]
安全性データベース管理番号：[redacted]
投与群：Fluticasone / Umeclidinium / Vilanterol
重篤な有害事象：肺炎、慢性閉塞性肺疾患、呼吸不全

経過：
被験者は7[redacted]歳男性。盲検化試験（試験名：慢性閉塞性肺疾患患者を対象として、ドライパウダー吸入器を用いて毎朝1回投与するFF/UMEC/VIの固定用量3剤配合剤とFF/VI及びUMEC/VIの固定用量2剤配合剤との有効性、安全性及び忍容性を比較する、第III相、52週、無作為化、二重盲検、3群並行群間試験）に登録。

患者は慢性閉塞性肺疾患に対して、[redacted]年2月18日から治験薬（吸入剤）1吸入を1日1回受けた。

合併症は慢性閉塞性肺疾患。
併用薬には、パントプラゾール（パントプラゾール）及びフロセミドがあった。

同年*9月20日、治験薬の初回投与から214日後、被験者は重度の慢性閉塞性気道疾患増悪を発現した。重篤性分類規準は、「治療のための入院又は入院期間の延長が必要であるもの」。追加事象は、重度の肺炎（同年*9月24日発現、重篤性分類規準：「治療のための入院又は入院期間の延長が必要であるもの」及びGSK判断の「医学的に重要な状態」）、重度の呼吸不全（同年*9月24日発現、重篤性分類規準：「治療のための入院又は入院期間の延長が必要であるもの」及びGSK判断の「医学的に重要な状態」）。患者はセフトリアキソン、メチルプレドニゾロン（メチルプレドニゾロン）、臭化イプラトロピウム+硫酸サルブタモール（コンビプラサル）、レボフロキサシン、セフジトレン及びプレドニゾンで治療された。治験薬を中断した（投与中止は陽性）。治験薬による再投与は不明であった。慢性閉塞性気道疾患増悪の転帰は 同年* 10 月 2 日に回復した。追加的事象の転帰は、肺炎（同年*10月2日に回復）と呼吸不全（同年*10月2日に回復）であった。

治験担当医は、慢性閉塞性気道疾患増悪、呼吸不全について、治験薬との因果関係を「合理的な可能性なし」と判断。治験担当医は、肺炎について、治験薬との因果関係を「合理的な可能性あり」と判断。

関連する検査結果：
胸郭Rx：左肺における肺胞密度、肺炎球菌尿中抗原：陽性

診断検査結果（特に明記のない限り、正常値は未記載）：

同年* 9 月 24 日の血液 pH は 7.28（正常低値：7.35、正常高値：7.45）、C 反応性蛋白は 206.00mg/L（正常低値：0.1、正常高値：5）、酸素飽和度は 77.00%（正常低値：60、正常高値：99）、PCO2 値は 51.00mmHg（正常低値：35、正常高値：45）、PO2 値は 46.00mmHg（正常低値：60、正常高値：90）、白血球数は 20.80×10（正常値：3）、高値：10.9）であった。

クエリーに対する回答として受領した追加情報：
吸入コルチコステロイドは肺炎のリスク増加と関連している。
患者が吸入コルチコステロイドを服用していないことを保証できない。

翌年* 3 月 17 日クエリーに対する回答として受領した追加情報：患者は、同年* 11 月 24 日に治験薬を恒久的に中止した。

翌年* 6 月 9 日に肺炎 EOSI によって追加情報を入手：
肺炎の症状は、咳嗽レベルの上昇、呼吸困難の悪化などであった。喀痰膿は増加しなかった。胸部聴診では、断続性ラ音/ラ音及び/又は気管支又は気管支肺胞呼吸音の証拠が示された。体温は 36.7C であった。呼吸数は 28 呼吸/分であった。心拍数は 88 拍/分であった。血圧 158/69mmHg。胸水はなかった。低酸素血症あり。事象発現時には白血球数が高値であった。BUN は 19mg/dl（7mmol/L）以下であった。被験者が混乱したというエビデンスはなかった。肺炎が発現した時、被験者は医療現場（入院）にはいなかった。培養/スワブを採取した。細菌培養のためのサンプル源は血液であった。肺炎培養から非病原性増殖（正常細菌叢）を同定した。

治験依頼者の見解：
治験担当医による因果関係の評価に同意する。慢性閉塞性肺疾患の増悪及び呼吸不全は、対象疾患/集団において一般的/予測される。ICS は肺炎のリスクを増加させる可能性があり、本症例では FF/UMEC/VI との因果関係を除外する情報が不十分である。

治験実施計画書番号：116855
治験実施施設番号：[redacted]
被験者番号：[redacted]
無作為化番号：[redacted]
安全性データベース管理番号：[redacted]
投与群：Umeclidinium / Vilanterol
重篤な有害事象：呼吸不全

経過：

*新薬承認情報提供時に置き換え

被験者は5[redacted]歳男性。盲検化試験（試験名：慢性閉塞性肺疾患患者を対象として、ドライパウダー吸入器を用いて毎朝1回投与するFF/UMEC/VIの固定用量3剤配合剤とFF/VI及びUMEC/VIの固定用量2剤配合剤との有効性、安全性及び忍容性を比較する、第III相、52週、無作為化、二重盲検、3群並行群間試験）に登録。

慢性閉塞性肺疾患に対し、治験薬（吸入剤）1吸入を1日1回、[redacted]年3月16日から同年* 4月14日まで投与した。

合併症は慢性閉塞性肺疾患。

翌年*2月[redacted]日、治験薬の初回投与から[redacted]日後、直近投与から[redacted]日後に、重度（グレード3）の呼吸不全を発現した。重篤性分類規準は、「死に至るもの」及びGSK判断の「医学的に重要な状態」。呼吸不全の転帰は翌年*2月[redacted]日に死亡した。患者は翌年*2月[redacted]日に死亡した。報告された死因は呼吸不全であった。剖検は行われなかった。

治験担当医は、呼吸不全について、治験薬との因果関係を「合理的な可能性なし」と判断。

関連する検査結果：
NA

治験担当医から報告されたその他の情報：
慢性閉塞性肺疾患の悪化のため、同年*4月14日にIP投与を中止し、同年*4月15日に治験中止のため来院した。フォローアップコールは完了した。患者の死亡記事が翌年*2月5日の新聞に掲載されたていることがRNにより発見された。患者は翌年*2月[redacted]日に自宅で死亡した。死亡証明書を入手できなかった。剖検は行わなかった。コーディネーターが最後に患者と話したのは 同年*12 月22 日であった。彼の家族は患者が死亡したときに自宅に居た。患者は治験薬の投与中止前から慢性閉塞性肺疾患から徐々に悪化していた。予期せぬ死亡ではなかった。

翌年*3月16日、翌年*3月18日及び翌年*4月21日に死亡EOSIによって受領した追加情報：
被験者は翌年*2月[redacted]日に死亡した。死亡診断書に記載された直接の死因は入手できなかった。直接の原因となった病態は慢性閉塞性肺疾患であった。死亡の根底にある原因は慢性閉塞性肺疾患であった。剖検は行わなかった。死亡が目撃された。死亡に先立つ徴候及び症状は家族がいた。呼吸停止。蘇生は試みられなかった。患者は蘇生処置（DNR）指示を受けなかった。死亡は自宅で発生した。被験者は末期状態又は末期前状態であった。死亡は突然ではなかった。被験者には、死因の可能性を示唆する新たな臨床徴候又は症状が認められなかった。この死亡は心臓血管手術又は処置に起因するものではなかった。死亡の原因は、心臓血管以外の手術又は処置によるものではなかった。死亡の主な原因は、呼吸不全の他の非心血管系診断であった。二次的な死因はなかった。病歴による死亡のリスクはなかった。死

亡に寄与した可能性のある死亡前 4 週間以内に、新たな投薬又は長期投薬の用量の変更はなかった。

翌々年* 9 月に試験終了時の盲検解除を行った。

治験依頼者の見解：
治験担当医による因果関係の評価に同意する。慢性閉塞性肺疾患の病歴のある患者において、治験薬投与開始から [redacted] 日後、直近の投与から [redacted] 日後に致死的な呼吸不全が発現したため、UMEC/VI に起因するとは考えにくい。

治験実施計画書番号：116855
治験実施施設番号：[redacted]
被験者番号：[redacted]
無作為化番号：[redacted]
安全性データベース管理番号：[redacted]
投与群：Umeclidinium / Vilanterol
重篤な有害事象：急性呼吸不全

経過：
被験者は 8[redacted] 歳男性。盲検化試験（試験名：慢性閉塞性肺疾患患者を対象として、ドライパウダー吸入器を用いて毎朝 1 回投与する FF/UMEC/VI の固定用量 3 剤配合剤と FF/VI 及び UMEC/VI の固定用量 2 剤配合剤との有効性、安全性及び忍容性を比較する、第 III 相、52 週、無作為化、二重盲検、3 群並行群間試験）に登録。

慢性閉塞性肺疾患に対し、治験薬（吸入剤）1 吸入を 1 日 1 回、[redacted] 年 3 月 16 日から 同年＊ 4 月 2 日まで投与した。

合併症は慢性閉塞性肺疾患。

同年* 6 月 9 日に、治験薬の初回投与から 85 日後、直近投与から 68 日後に、重度（グレード3）の急性呼吸不全を発現した。重篤性分類規準は、「死に至るもの」及び GSK 判断の「医学的に重要な状態」。患者は、モルヒネ、酸素、メチルプレドニゾロンコハク酸エステルナトリウム（ソルメドロール）及びレボフロキサシン（レバキン）で治療された。急性呼吸不全の転帰は致死的であった。同 年＊6 月 [redacted] 日に死亡した。報告された死因は急性呼吸不全であった。

治験担当医は、急性呼吸不全について、治験薬との因果関係を「合理的な可能性なし」と判断。

*新薬承認情報提供時に置き換え

関連する検査結果：
Hospice H&P 救急部の報告：CXR は慢性閉塞性肺疾患と無気肺を示し、浸潤はなかった。

同年* 9 月 08 日に死亡 EOSI によって受領した追加情報：
同年* 6 月 [redacted] 日に死亡した。死亡証明書に記載された直接の死因は急性呼吸不全であった。直接の原因となった病態は慢性閉塞性肺疾患であった。死亡の根底にある原因は慢性閉塞性肺疾患であった。剖検は行わなかった。死亡が目撃された。死亡に先立つ徴候及び症状は、喘鳴、Rt 下葉の減少、呼吸パターンの変化、乾性咳嗽であった。蘇生は試みられなかった。患者は蘇生処置（DNR）指示を受けなかった。死亡はホスピス内/院内で発生した。被験者は末期状態又は末期前状態であった。死亡は突然ではなかった。被験者には、死因の可能性を示唆する新たな臨床徴候又は症状が認められなかった。この死亡は心臓血管手術又は処置に起因するものではなかった。死亡の原因は、心臓血管以外の手術又は処置によるものではなかった。主な死因は急性呼吸不全の他の非心血管性診断であった。二次的な死因はなかった。病歴による死亡のリスクはなかった。死亡に寄与した可能性のある死亡前 4 週間以内に、新たな投薬又は長期投薬の用量の変更はなかった。

治験担当医から報告されたその他の情報：
Hospice MD H&P は、6 月 10 日に患者が息切れと咳で救急部に来院したと述べた。その 2 週間前に咳が始まったが、入院の 2〜3 日前に悪化した。患者及び家族は、病院の医師が被験者が回復せず、治療に反応しないと感じたため、症状管理のためホスピスの入院に同意した。被験者の家族は、同 年＊6 月 18 日に被験者の死亡を私に電話で通知した。診療記録には、救急医がホスピスケアを受診した理由は記載されていない。
翌々年* 9 月に試験終了時の盲検解除を行った。

治験依頼者の見解：
治験担当医による因果関係の評価に同意する。慢性閉塞性肺疾患及び無気肺の病歴のある患者において、治験薬投与開始から 85 日後に致死的な急性呼吸不全が発現したため、UMEC/VI に起因するとは考えにくい。

治験実施計画書番号：116855
治験実施施設番号：[redacted]
被験者番号：[redacted]
安全性データベース管理番号：[redacted]
投与群：Fluticasone / Umeclidinium / Vilanterol
重篤な有害事象：慢性閉塞性肺疾患

経過：
被験者は 6[redacted] 歳男性。盲検化試験（試験名：慢性閉塞性肺疾患患者を対象として、ドライパウダー吸入器を用いて毎朝 1 回投与する FF/UMEC/VI の固定用量 3 剤配合剤と FF/VI 及び

UMEC/VI の固定用量 2 剤配合剤との有効性、安全性及び忍容性を比較する、第 III 相、52 週、無作為化、二重盲検、3 群並行群間試験）に登録。

[redacted]/12/12
慢性閉塞性肺疾患に対し、flutic fur+umeclid+vilant 又は flutic fur+vilant 又は umeclid+vilanter（吸入剤）×1 吸入/日の投与を開始。

既往歴は、タバコ使用者など。合併症は、慢性閉塞性肺疾患など。併用薬は、formoterol fumarate、mometasone furoate（Dulera 200/5）など。

翌年*/06/25
flutic fur+umeclid+vilant 又は flutic fur+vilant 又は umeclid+vilanter の初回投与から 195 日後、重度の慢性閉塞性気道疾患増悪（グレード 3）が発現。重篤性分類基準は「治療のための入院又は入院期間の延長が必要であるもの」。
alprazolam（Xanax）、nicotine （Nicotine Patch）、enoxaparin sodium（Lovenox）、静脈内補液（詳細不明）（静脈内補液）、azithromycin、methylprednisolone sodium succinat（Solumedrol）、及び salbutamol（Albuterol）にて治療。
Flutic fur+umeclid+vilant 又は flutic fur+vilant 又は umeclid+vilanter は休薬（デチャレンジ陽性）。
Flutic fur+umeclid+vilant 又は flutic fur+vilant 又は umeclid+vilanter のリチャレンジは陽性。
翌年*/06/27
慢性閉塞性気道疾患増悪から回復。

関連する検査結果：
胸部 X 線は陰性。喀痰グラム染色は陰性。
翌年*/06/25
心電図：陰性
血液培養、メチシリン耐性黄色ブドウ球菌（MRSA）：陰性

治験担当医から報告されたその他の情報：
慢性閉塞性肺疾患増悪のため、被験者は入院。息切れ及び湿性咳嗽を認めた。胸部 X 線の結果は陰性。Solumedrol 及び呼吸器薬を投与。喀痰のグラム染色は陰性。Azithromycin による経験的治療を開始。試験薬（IP）を入院中休薬。退院時診断は慢性閉塞性肺疾患増悪及び便秘。呼吸器治療及びステロイド投与されたが、患者は洞頻脈及び息切れを呈していた。医療記録の詳しいレビューにて、これは慢性閉塞性肺疾患増悪というよりむしろ不安であると考えられた。呼吸に対する治療及びステロイド投与にもかかわらず、患者は洞頻脈及び息切れを呈していた。有害事象（AE）名を慢性閉塞性肺疾患増悪から不安発作に変更。

治験依頼者の見解：

治験担当医による因果関係の評価に同意しない。慢性閉塞性肺疾患の病歴のある患者において治験薬投与開始から 195 日後に慢性閉塞性肺疾患の増悪が発現したため、慢性閉塞性肺疾患の増悪が FF/UMEC/VI に起因するとは考えにくい。

治験実施計画書番号：116855
治験実施施設番号：[redacted]
被験者番号：[redacted]
安全性データベース管理番号：[redacted]
投与群：Fluticasone / Vilanterol
重篤な有害事象：慢性閉塞性肺疾患

経過：
被験者は 8[redacted] 歳男性。盲検化試験（試験名：慢性閉塞性肺疾患患者を対象として、ドライパウダー吸入器を用いて毎朝 1 回投与する FF/UMEC/VI の固定用量 3 剤配合剤と FF/VI 及び UMEC/VI の固定用量 2 剤配合剤との有効性、安全性及び忍容性を比較する、第 III 相、52 週、無作為化、二重盲検、3 群並行群間試験）に登録。

慢性閉塞性肺疾患に対し、治験薬（吸入剤）1 吸入を 1 日 1 回、[redacted] 年 10 月 28 日から同年* 12 月 23 日まで投与した。

翌年* 5 月 27 日に、治験薬の初回投与から 211 日後、直近投与から 155 日後に、重度（グレード 3）の慢性閉塞性気道疾患増悪を発現した。重篤性分類規準は、「治療のための入院又は入院期間の延長が必要であるもの」。サルブタモール、イプラトロピウム、プレドニゾロン、アモキシシリン、クラブラン酸カリウム（オーグメンチン）及びクラリスロマイシンで治療した。慢性閉塞性気道疾患増悪の転帰は、翌 年＊6 月 4 日に回復した。

治験担当医は、慢性閉塞性気道疾患増悪について、治験薬との因果関係を「合理的な可能性あり」と判断。

関連する検査結果：
O2 飽和度 96.0%、クレアチンキナーゼ 33U/l、CKMB-Mass 1ng/ml。胸部 X 線検査結果：この投影では、心臓の大きさと縦隔構造が正確に評価できない。両側無気肺に気付いた。左噴門縁の部分的消失を伴う、心臓後部/左下部領域混濁が示唆される。左肋横隔膜角はこの投影に完全には含まれていないが、右肋横隔膜角は境界がはっきりしていない。Uderlyin の少量の胸水は除外できない。

診断検査結果（特に明記のない限り、正常値は未記載）：
翌年* 5 月 28 日、血中重炭酸塩測定値は 31.00mmol/L（正常低値：21、正常高値：27）、PCO2 測定値は 59.0mmHg（正常低値：35、正常高値：45）、PO2 測定値は 83.0mmHg（正

常低値：75、正常高値：100）、トロポニン T 測定値は 7.3pg/mL（正常低値：0.00、正常高値：14）、体液 pH（正常低値：7.35、正常高値：7.45）であった。翌 年＊5 月 29 日に、C 反応性蛋白の結果は 45.1mg/L（正常低値：1、正常高値：5）であった。

治験担当医から報告されたその他の情報：
翌年* 5 月 28 日に黄色がかった痰を伴う咳嗽と過去 2 日間の息切れ悪化により救急室に来院した。入院前にサルブタモールを 2吸入したが、症状の軽減はなかった。患者は後に入院し、慢性閉塞性肺疾患の感染性増悪と診断された。翌 年＊6 月 4 日に退院した。

治験依頼者の見解：
治験担当医による因果関係の評価に同意しない。慢性閉塞性肺疾患の病歴のある患者において、治験薬投与開始から 211 日後に慢性閉塞性肺疾患の増悪が発現したため、FF/VI に起因するとは考えにくい。

治験実施計画書番号：116855
治験実施施設番号：[redacted]
被験者番号：[redacted]
無作為化番号：[redacted]
安全性データベース管理番号：[redacted]
投与群：Fluticasone / Umeclidinium / Vilanterol
重篤な有害事象：慢性閉塞性肺疾患

経過：
被験者は 6[redacted] 歳男性。盲検化試験（試験名：慢性閉塞性肺疾患患者を対象として、ドライパウダー吸入器を用いて毎朝 1 回投与する FF/UMEC/VI の固定用量 3 剤配合剤と FF/VI 及び UMEC/VI の固定用量 2 剤配合剤との有効性、安全性及び忍容性を比較する、第 III 相、52 週、無作為化、二重盲検、3 群並行群間試験）に登録。

[redacted]/03/01
慢性閉塞性肺疾患に対し治験薬 1 吸入 1 日 1 回の投与を開始。

既往歴は、慢性閉塞性肺疾患（慢性閉塞性肺疾患）。

同年*/03/27
治験薬の初回投与から 26 日後、重度の慢性閉塞性気道疾患増悪（グレード 3）が発現。重篤性分類基準は、「治療のための入院又は入院期間の延長が必要であるもの」。
paracetamol、clarithromycin、prednisolone、amoxicillin + clavulanate potassium（Co-Amoxiclav）及び salbutamol （Salbutamol Inhaler）にて治療。
治験薬は休薬（デチャレンジ陽性）。治験薬のリチャレンジは陰性。

同年*/04/06
慢性閉塞性気道疾患増悪から回復。

診断検査結果（特に明記のない限り、正常値は未記載）：
同年*/03/29
血中クレアチンホスホキナーゼ MB：3.3 mcg/L（正常値下限：1.00、正常値上限：5.00）
ヘマトクリット：45.80 %（正常値下限：38.00、正常値上限：52.00）
ヘモグロビン：14.9 g/dL（正常値下限：14.00、正常値上限：18.00）
平均赤血球ヘモグロビン：29.40 pg（正常値下限：27.00、正常値上限：32.00）
平均赤血球容積：90.30 fL（正常値下限：78.00、正常値上限：98.00）
血小板数：244 X10E9（正常値下限：140.00、正常値上限：440.00）
赤血球数：5.07（正常値下限：4.50、正常値上限：6.30）
トロポニン T：15 ng/L（正常値下限：0.03、正常値上限：30.00）
白血球数：19.25 X10E9（正常値下限：4.00、正常値上限：10.00）

治験担当医から報告されたその他の情報：
同年*/03/27
胸痛が発現するも自制。
同年*/03/29
息切れ悪化、発熱及び膿性痰を伴う咳嗽のため入院。
緊急治療室にて胸部 X 線を実施。血液検査を実施。
同年*/03/31
退院。
しかし、治験実施責任医師（PI）は回復日について、同年*/04/04 の Visit 3 のため予約外で再来院した 同年*/04/06 と考えている。
慢性閉塞性肺疾患は、以前、退院とともに 3 年以上安定していた。現在の感染による増悪はおそらく薬剤の変更によるものである。

治験依頼者の見解：
治験担当医による因果関係の評価に同意しない。慢性閉塞性肺疾患の病歴のある患者において、治験薬投与開始から 26 日後に UMEC/FF/VI が慢性閉塞性肺疾患の増悪が発現したため、UMEC/FF/VI に起因するとは考えにくい。

治験実施計画書番号：116855
治験実施施設番号：[redacted]
被験者番号：[redacted]
無作為化番号：[redacted]
安全性データベース管理番号：[redacted]

*新薬承認情報提供時に置き換え

投与群：Fluticasone / Vilanterol
重篤な有害事象：肺炎

経過：
被験者は 4[redacted] 歳男性。盲検化試験（試験名：慢性閉塞性肺疾患患者を対象として、ドライパウダー吸入器を用いて毎朝 1 回投与する FF/UMEC/VI の固定用量 3 剤配合剤と FF/VI 及び UMEC/VI の固定用量 2 剤配合剤との有効性、安全性及び忍容性を比較する、第 III 相、52 週、無作為化、二重盲検、3 群並行群間試験）に登録。

慢性閉塞性肺疾患に対し、治験薬（吸入剤）1 吸入を 1 日 1 回、[redacted] 年 6 月 5 日から 同年＊ 7 月 20 日まで投与した。同 年＊7 月 24 日、1 日 1 回 1 吸入に変更した。

合併症には肺気腫（喫煙後）があった。
併用薬は塩化カリウム（Difu K）、グリベンクラミド（Daonil）、エノキサパリンナトリウム（Lovenox）であった。

同年* 7 月 19 日に、治験薬の初回投与の 44 日後に、重度（グレード 3）の肺炎を発現した。重篤性分類規準は、「治療のための入院又は入院期間の延長が必要であるもの」及び GSK 判断の「医学的に重要な状態」。イプラトロピウム、臭化チオトロピウム（Spiriva）、塩酸オキシコドン（Oxynorm）、塩酸オキシコドン（Oxycontin）、オフロキサシン（Ofloxacine）、アルプラゾラム、パラセタモール（Dafalgan）、（酸素療法）、塩酸ネホパム（Acupan）、サルブタモール及びアモキシシリン、クラブラン酸（Augmentin）で治療した。治験薬を 同年* 8 月 3 日に中止した（Dechallenge は陽性）。肺炎の転帰は同 年 ＊8 月 3 日に回復した。

治験担当医は、肺炎について、治験薬との因果関係を「合理的な可能性あり」と判断。

関連する検査結果：
WHC 25.70; CRP 143.7; 血液ガス：PO2 41;PCO2 41;SAO2 72%。同 年＊7 月 19 日の胸部 X 線：左側肺炎、同 年＊7 月 20 日に胸部 CT スキャンを実施した。結果：肺塞栓症の疑い。
同年* 7 月 23 日にシンチグラフィ「換気/灌流」を実施した。肺塞栓症は認めず。同 年＊8 月 6 日、胸部 X 線：左（minime）気胸

同年* 8 月 3 日にクエリーに対する回答として受領した追加情報：
同年* 7 月 20 日～同 年＊7 月 23 日まで一時的に治療を中止し、同 年＊8 月 3 日に最終的に中止した。

同年* 8 月 05 日及び 同年* 9 月 04 日に肺炎 EOSI によって追加情報を入手：
肺炎の症状は呼吸困難の悪化であった。咳嗽レベルは通常であった。喀痰膿は増加しなかった。胸部聴診では、断続性ラ音/ラ音及び/又は気管支又は気管支肺胞呼吸音の証拠が示され

た。体温は 39.7C であった。呼吸数は 14 呼吸/分であった。心拍数は 129 拍/分であった。血圧 130/91mmHg。胸水はなかった。低酸素血症あり。事象発現時には白血球数が高値であった。被験者が混乱したというエビデンスはなかった。肺炎が発現した時、被験者は医療現場（入院）にはいなかった。培養/スワブを採取した。細菌培養のためのサンプル源は呼吸器分泌物であった。他は肺炎培養から同定された。

治験担当医から報告されたその他の情報：
胸痛、胸部 X 線異常及び発熱。WHC 及び CRP 上昇。低酸素血症。10 日間の入院。同年* 7 月 19 日、11 時、患者は左肋骨底痛を認め、それが午後 3 時に発汗と呼吸困難を伴って繰り返した。救急室に入院。胸部 X 線撮影（同年* 7 月 19 日）を行い、左側肺炎を認めた。発熱があった。抗生物質療法と酸素療法を開始した。患者は臨床試験の治療を 3 日間（同年* 7 月 20 日、同年* 7 月 23 日を含む）中止した。7 月 20 日に病院の呼吸器科に搬送された。同年* 7 月 20 日に胸部 CT スキャンを実施した。

治験依頼者の見解：
治験担当医による因果関係の評価に同意する。ICS は肺炎のリスクを増加させる可能性があり、FF/VI の中核安全性情報（CSI）によると肺炎は予測可能である。本症例では FF/VI との因果関係を除外する情報が不十分である。

治験実施計画書番号：116855
治験実施施設番号：[redacted]
被験者番号：[redacted]
無作為化番号：[redacted]
安全性データベース管理番号：[redacted]
投与群：Umeclidinium / Vilanterol
重篤な有害事象：慢性閉塞性肺疾患、肺炎

経過：
被験者は 6[redacted] 歳男性。盲検化試験（試験名：慢性閉塞性肺疾患患者を対象として、ドライパウダー吸入器を用いて毎朝 1 回投与する FF/UMEC/VI の固定用量 3 剤配合剤と FF/VI 及び UMEC/VI の固定用量 2 剤配合剤との有効性、安全性及び忍容性を比較する、第 III 相、52 週、無作為化、二重盲検、3 群並行群間試験）に登録。

[redacted]/06/26
慢性閉塞性肺疾患に対し治験薬 1 吸入 1 日 1 回の投与を開始。
同年*/10/11
治験薬の初回投与から 107 日後、中等度の慢性閉塞性気道疾患増悪（グレード 2）が発現。
重篤性分類基準は、「治療のための入院又は入院期間の延長が必要であるもの」。
同年*/10/11

*新薬承認情報提供時に置き換え

追加事象は中等度の大葉性肺炎（グレード 2）など。重篤性分類基準は、「治療のための入院又は入院期間の延長が必要であるもの」及び GSK 判断の「医学的に重要な状態」など。acetylsalicylic acid （Aspirin）、enoxaparin（Clexane）、ipratropium bromide （Atrovent）、fenoterol hydrobromide（Berotec）、tramadol、paracetamol 及び amoxicillin、 clavulanic acid （Augmentin）にて治療。flutic fur+umeclid+vilant 又は flutic fur+vilant 又は umeclid+vilanter の投与は変更なく継続。

同年*/10/19
慢性閉塞性気道疾患増悪から回復。
同年*/10/19
追加事象の大葉性肺炎から回復。

関連する検査結果：
胸部 X 線：左下葉浸潤影

診断検査結果（特に明記のない限り、正常値は未記載）：
同年*/10/11
酸素飽和度：97%（正常値下限：98、正常値上限：100）
白血球数：25.54（単位不明）

同年*/10/26 付追加情報：
肺炎に関する電子症例報告書（eCRF）より入手した情報：
肺炎の症状は咳嗽増悪、膿性痰増加、呼吸困難増悪など。胸部の聴診にて断続性ラ音/ラ音及び/又は気管支又は気管支肺胞呼吸音を聴取。体温：37.4℃。呼吸数：20 回/分。心拍数：124 回/分。血圧：115/65 mmHg。胸水なし。低酸素血症あり。事象発現時、白血球（WBC）数は高値。血中尿素窒素（BUN）は 19 mg/dL 未満（7 mmol/L）。錯乱の徴候なし。肺炎発現時、医療機関に滞在中（入院）ではなかった。培養/スワブ検査は実施なし。

治験担当医から報告されたその他の情報：
本日、Visit 4 の受診時、被験者より、同年*/10/11 に [redacted] 病院へ入院となったことが報告された。左側胸膜炎性胸痛、発熱、悪心、息切れ増悪及び筋痙攣にて、同院の救急科に来院。白血球数増加を伴い、発熱及び息切れを呈していた。胸部 X 線にて、左下葉肺炎を所見。抗生物質の静脈内投与、噴霧療法及び鎮痛にて加療され、奏功。退院時は経口抗生物質を処方されており、軽快中であった。被験者は、肺炎発現の危険因子となりうる ICS（吸入ステロイド薬）を含む治療群に割り当てられた可能性があるため、治験薬との因果関係を否定できない。

治験依頼者の見解：
治験担当医による因果関係の評価に同意する。肺炎は、UMEC/VI で報告され、治験薬投与開始から 107 日後に発現した既知の事象である。

しかし、慢性閉塞性肺疾患増悪の因果関係に関する治験担当医の評価に同意せず、患者の慢性閉塞性肺疾患の病歴を考慮すると、治験薬に起因するとは考えにくい。

治験実施計画書番号：116855
治験実施施設番号：[redacted]
被験者番号：[redacted]
無作為化番号：[redacted]
安全性データベース管理番号：[redacted]
投与群：Fluticasone / Umeclidinium / Vilanterol
重篤な有害事象：心房粗動

経過：
被験者は7[redacted]歳男性。盲検化試験（試験名：慢性閉塞性肺疾患患者を対象として、ドライパウダー吸入器を用いて毎朝 1 回投与する FF/UMEC/VI の固定用量 3 剤配合剤と FF/VI 及び UMEC/VI の固定用量 2 剤配合剤との有効性、安全性及び忍容性を比較する、第 III 相、52 週、無作為化、二重盲検、3 群並行群間試験）に登録。

[redacted]/02/06
慢性閉塞性肺疾患に対し、治験薬（吸入剤）1 吸入 1 日 1 回の投与を開始。

既往歴は、心房粗動。
併用薬は、dabigatran etexilate（Pradaxa）。

同年*/08/19
治験薬の初回投与から 194 日後、中等度の心房粗動（グレード 2）が発現。重篤性分類基準は「治療のための入院又は入院期間の延長が必要であるもの」。
治験薬の投与は変更なく継続。

同年*/09/16
心房粗動から回復。

関連する検査結果：
同年*/08/19：
心電図：心房粗動、[redacted] よりオーバーリード

治験担当医から報告されたその他の情報：
同年*/08/19
心電図（ECG）にて心房粗動が初めて発現。
同年*/09/15-同年*/09/16

*新薬承認情報提供時に置き換え

入院
同年*/09/15
電気的除細動を実施したところ奏効。同日より Pradaxa 150mg×2 回/日の投与を要した。

治験依頼者の見解：
治験担当医による因果関係の評価に同意する。患者は心房粗動を新たに発現し、本症例では可能性は低いと考えられるが過去の心臓病歴に関する詳細情報は無く、治験薬との因果関係を除外する情報が不十分である。

治験実施計画書番号：116855
治験実施施設番号：[redacted]
被験者番号：[redacted]
無作為化番号：[redacted]
安全性データベース管理番号：[redacted]
投与群：Fluticasone / Vilanterol
重篤な有害事象：慢性閉塞性肺疾患

経過：
被験者は 7[redacted] 歳男性。盲検化試験（試験名：慢性閉塞性肺疾患患者を対象として、ドライパウダー吸入器を用いて毎朝 1 回投与する FF/UMEC/VI の固定用量 3 剤配合剤と FF/VI 及び UMEC/VI の固定用量 2 剤配合剤との有効性、安全性及び忍容性を比較する、第 III 相、52 週、無作為化、二重盲検、3 群並行群間試験）に登録。

慢性閉塞性肺疾患に対して、[redacted] 年 4 月 7 日から治験薬（吸入剤）1 吸入を 1 日 1 回受けた。

同年* 12 月 6 日に、治験薬の初回投与から 243 日後、重度（グレード 3）の慢性閉塞性気道疾患増悪を発現した。重篤性分類規準は、「治療のための入院又は入院期間の延長が必要であるもの」。プレドニゾロン（プレドニゾロン）を投与した。治験薬の投与は変更なく継続。慢性閉塞性気道疾患増悪の転帰は、同年* 12 月 17 日に回復した。

治験担当医は、慢性閉塞性気道疾患増悪について、治験薬との因果関係を「合理的な可能性あり」と判断。

関連する検査結果：
現在までのところ、病院からの書面による報告はない。

治験担当医から報告されたその他の情報：
5 日間の増悪により入院。現在までのところ、病院からの正確な書面による報告はない。

*新薬承認情報提供時に置き換え

横隔膜は深く平坦化している。右側の癒着。遊離胸膜洞。浸潤なし。肺うっ血なし。門は正常。Lobus venae azygos。Inconspicuous heart shadow。年齢関連大動脈。BWS の脊椎症

治験依頼者の見解：
慢性閉塞性肺疾患の増悪は対象疾患/集団において一般的であるため、本症例では慢性閉塞性肺疾患の増悪は FF/VI と関連があるとは考えにくい。

治験実施計画書番号：116855
治験実施施設番号：[redacted]
被験者番号：[redacted]
無作為化番号：[redacted]
安全性データベース管理番号：[redacted]
投与群：Fluticasone / Umeclidinium / Vilanterol
重篤な有害事象：肺炎

経過：
被験者は 7[redacted] 歳男性。盲検化試験（試験名：慢性閉塞性肺疾患患者を対象として、ドライパウダー吸入器を用いて毎朝 1 回投与する FF/UMEC/VI の固定用量 3 剤配合剤と FF/VI 及び UMEC/VI の固定用量 2 剤配合剤との有効性、安全性及び忍容性を比較する、第 III 相、52 週、無作為化、二重盲検、3 群並行群間試験）に登録。

慢性閉塞性肺疾患に対して、[redacted] 年 2 月 13 日から治験薬（吸入剤）1 吸入を 1 日 1 回受けた。

合併症として帯状疱疹があった。

同年* 9 月 28 日に、治験薬の初回投与から 227 日後に、重度（グレード 3）の大葉性肺炎を発現した。重篤性分類規準は、「治療のための入院又は入院期間の延長が必要であるもの」及び GSK 判断の「医学的に重要な状態」。レボフロキサシンを投与した。治験薬を中断した（投与中止は陽性）。治験薬による再投与は不明であった。大葉性肺炎の転帰は同年* 10 月 4 日に回復した。

治験担当医は、大葉性肺炎について、治験薬との因果関係を「合理的な可能性あり」と判断。

関連する検査結果：
X 線 同年＊9 月 28 日：側方腹側画像における右下視野の広範な透明度の低下、中肺葉に局在化した気管支含気像陽性、肺炎と一致する。
胸部 CT 同年* 10 月 1 日：反応性リンパ節腫脹を伴う中葉肺炎のプレミヤー像

診断検査結果（特に明記のない限り、正常値は未記載）：
同年* 9 月 28 日 C 反応性蛋白測定値は 272.7mg/L（正常低値：0.00、正常高値：5）、白血球数測定値は 17.80/nL（正常低値：3.9、正常高値：10.5）であった。同年* 10 月 1 日の C 反応性蛋白の結果は 133.4mg/L（正常低値：0.00、正常高値：5）、白血球数結果は 7.74/nL（正常低値：3.9、正常高値：10.5）であった。

同年* 10 月 16 日に肺炎 EOSI によって追加情報を入手：
咳嗽レベルは通常であった。喀痰膿は増加しなかった。呼吸困難増悪なし。胸部聴診では、断続性ラ音/ラ音及び/又は気管支又は気管支肺胞呼吸音の証拠は示されなかった。心拍数は 91 拍/分であった。胸水はなかった。低酸素血症はなかった。事象発現時には白血球数が高値であった。被験者が混乱したというエビデンスはなかった。肺炎が発現した時、被験者は医療現場（入院）にはいなかった。培養・スワブは採取しなかった。細菌培養のためのサンプル源は血液であった。肺炎培養から Streptococcus pneumonia を同定した。

治験担当医から報告されたその他の情報：
当初動悸があり、生化学的、放射線学的に肺炎が疑われ、救急外来で入院。呼吸療法に加えて抗生物質（セトリアホックス、レボフロキサシン）投与。短期入院で感染低下あり。

治験依頼者の見解：
治験担当医による因果関係の評価に同意する。ICS は肺炎のリスクを増加させる可能性があり、FF/UMEC/VI の中核安全性情報（CSI）によると肺炎は予測可能である。本症例では FF/UMEC/VI との因果関係を除外する情報が不十分である。

治験実施計画書番号：116855
治験実施施設番号：[redacted]
被験者番号：[redacted]
無作為化番号：[redacted]
安全性データベース管理番号：[redacted]
投与群：Fluticasone / Vilanterol
重篤な有害事象：慢性閉塞性肺疾患

経過：
被験者は 6[redacted] 歳男性。盲検化試験（試験名：慢性閉塞性肺疾患患者を対象として、ドライパウダー吸入器を用いて毎朝 1 回投与する FF/UMEC/VI の固定用量 3 剤配合剤と FF/VI 及び UMEC/VI の固定用量 2 剤配合剤との有効性、安全性及び忍容性を比較する、第 III 相、52 週、無作為化、二重盲検、3 群並行群間試験）に登録。

慢性閉塞性肺疾患に対し、治験薬（吸入剤）1 吸入を1 日 1 回、[redacted] 年5 月 4 日から 同年* 12 月 [redacted] 日まで投与した。

既往歴は急性呼吸不全及び肺炎であった。

同年* 11 月 19 日に、治験薬の初回投与から 199 日後に、重度（グレード 3）の慢性閉塞性気道疾患増悪を発現した。重篤性分類規準は、「死に至るもの」。ブデソニド（パルミコート）、臭化イプラトロピウム、硫酸サルブタモール（コンビベント）、テオフィリン（テオスタット）、硫酸テルブタリン（ブリカニル）、コハク酸メチルプレドニゾロンナトリウム（ソルメドロール）、レボフロキサシン及びピペラシリン+タゾバクタムで治療した。治験薬は、同年* 12 月 [redacted] 日に中止された。慢性閉塞性気道疾患増悪の転帰は致死的であった。患者は同年＊12 月 [redacted] 日に死亡した。報告された死因は慢性閉塞性気道疾患増悪であった。

治験担当医は、慢性閉塞性気道疾患増悪について、治験薬との因果関係を「合理的な可能性なし」と判断。

同年* 12 月 19 日、翌年＊2 月 12 日及び翌年＊4 月 2 日、翌年＊4 月 18 日に死亡 EOSI によって受領した追加情報：
被験者は同年＊12 月 [redacted] 日に死亡した。死亡証明書に記載された直接の死因は不明であった。直接の原因となった状態は退院時の記録であった。深昏睡、感染ショック、肺炎及び慢性閉塞性肺疾患、2　型糖尿病、脳卒中後の続発現。死亡の根底にある原因は退院時の記録であった。深昏睡、感染ショック、肺炎及び慢性閉塞性肺疾患、2　型糖尿病、脳卒中後の続発現。患者の家族は、昏睡状態で帰宅するよう求めた。剖検は行わなかった。死亡が目撃された。死亡に先立つ徴候及び症状は、同年* 11 月 19 日に呼吸困難を感じ、呼吸不全の診断+慢性閉塞性肺疾患増悪+肺炎（多剤耐性 Acinetobacter baumanii）で入院した。蘇生を試みた。死亡は自宅で発生した。被験者は末期状態又は前末期状態ではなかった。死亡は突然ではなかった。被験者には、潜在的な死因を示す新たな臨床徴候又は症状が認められた。症状は同年* 11 月 19 日に、患者は息苦しさを感じ、ベントリンを使用したが、効果がなく、その後入院した。この死亡は心臓血管手術又は処置に起因するものではなかった。死亡の原因は、心臓血管以外の手術又は処置によるものではなかった。死亡の主因は退院時のその他の非心血管系診断であった。深昏睡、感染ショック、肺炎及び慢性閉塞性肺疾患、2 型糖尿病、脳卒中後の続発現。結果は他の非心血管系診断のエビデンスを示した。病歴による死亡のリスクはなかった。死亡に寄与した可能性のある死亡前 4 週間以内に、新たな投薬又は長期投薬の用量の変更はなかった。

治験担当医から報告されたその他の情報：
被験者の家族によると、同年＊11 月 20 日午後 22 時：患者は突然呼吸困難を発現し、ベントリンを 6 回吸入したが、症状は改善しなかった。県の病院に 2 日間入院し、その後、同年＊　11 月 22 日に別の病院に転院し、継続的な追跡調査を行った。治験担当医は、州の病院に入院する前に電話で被験者に連絡することができなかった。12 月 6 日午前 10 時に、被験者の家族に SC から連絡があり、施設のスタッフは SAE を知った。

治験依頼者の見解：
治験担当医による因果関係の評価に同意する。急性呼吸不全及び肺炎の病歴を有する患者において、治験薬投与開始から 199 日後に発現したため、致死的な慢性閉塞性肺疾患の増悪が FF/VI に起因するとは考えにくい。

治験実施計画書番号：116855
治験実施施設番号：[redacted]
被験者番号：[redacted]
無作為化番号：[redacted]
安全性データベース管理番号：[redacted]
投与群：Fluticasone / Vilanterol
重篤な有害事象：慢性閉塞性肺疾患、急性呼吸窮迫症候群、急性心筋梗塞

経過：
被験者は 6[redacted] 歳男性。盲検化試験（試験名：慢性閉塞性肺疾患患者を対象として、ドライパウダー吸入器を用いて毎朝 1 回投与する FF/UMEC/VI の固定用量 3 剤配合剤と FF/VI 及び UMEC/VI の固定用量 2 剤配合剤との有効性、安全性及び忍容性を比較する、第 III 相、52 週、無作為化、二重盲検、3 群並行群間試験）に登録。

慢性閉塞性肺疾患に対し、治験薬（吸入剤）1 吸入を 1 日 1 回、[redacted] 年 5 月 25 日から 同年＊ 8 月 26 日まで投与した。

同年* 7 月 8 日、治験薬の初回投与の 44 日後に、重度（グレード 3）の慢性閉塞性気道疾患増悪を発現した。重篤性分類規準は、「治療のための入院又は入院期間の延長が必要であるもの」及び「生命を脅かすもの」であった。追加事象は、重度（グレード 3）の急性呼吸窮迫症候群（同年* 7 月 10 日発現、重篤性分類規準：「治療のための入院又は入院期間の延長が必要であるもの」、GSK 判断の「医学的に重要な状態」及び「生命を脅かすもの」）、中等度（グレード 2）の非 ST 上昇心筋梗塞（同 年＊7 月 10 日発現、重篤性分類規準：「治療のための入院又は入院期間の延長が必要であるもの」、GSK 判断の「医学的に重要な状態」及び「生命を脅かすもの」）。ブデソニド（パルミコート）、臭化イプラトロピウム、硫酸サルブタモール（コンビベント）、エノキサパリンナトリウム（ロベノックス）、アミカシン、イミペネム及びレボフロキサシンで被験者を治療した。
治験薬を 同 年＊8 月 26 日に中止した（Dechallenge は陽性）。慢性閉塞性気道疾患増悪の転帰は、同 年＊8 月 13 日に回復した。追加事象の転帰は、急性呼吸窮迫症候群（同年* 8 月 13日に回復）及び非上位セグメント上昇心筋梗塞（同年* 8 月 13 日に回復）であった。

治験担当医は、慢性閉塞性気道疾患増悪、急性呼吸窮迫症候群及び非 ST 上昇心筋梗塞について、治験薬との因果関係を「合理的な可能性あり」と判断。

*新薬承認情報提供時に置き換え

関連する検査結果：

病院では入院しているため、研究チームは現在のところ更なる情報を収集することができない。治験担当医は、追跡調査のために被験者を施設に戻すことの許可を求めている。病院の回答待ち。同 年＊8 月 3 日、治験担当医は病院の被験者に関する医学的診療要約を受領した。SAE 経過：患者は、入院日に ARDS を発現し、挿管を必要とし、機械的人工呼吸器のために ICU に搬送された。現在：挿管は取り除かれ、患者はカニューレを通して酸素を呼吸できる。被験者は意識があり、正常に意思疎通できる。脈拍：100 bpm、 BP：160/90mmHg;HR：20 bpm、SpO2：98%（酸素カニューレ 2l/ph）血液ガス：pH7;pCo2 127.5;pO2：40。肺：肺の 2 カ所でラ音。X 線：肺の 2 カ所に空気がたまる。診断：ARDS、慢性閉塞性肺疾患増悪、非 STEMI。被験者は更なるフォローアップのために呼吸器科へ移動した。同 年＊8 月 13 日、被験者は病院から退院した。

翌年* 3 月 30 日及び 翌年* 4 月 17 日に CV EOSI によって受領した追加情報：
内科的又は外科的処置後には発現しなかった。救急室/胸痛センターに来院しなかった。患者は 同 年＊7 月 10 日に病院に入院した。症状は心筋梗塞と一致しなかった。ピークのクレアチンキナーゼ MB の量（%）は不明であった。ピークのクレアチンキナーゼ MB の活性（濃度）は不明であった。ピークのトロポニン T は不明。画像検査が実施されなかった。冠動脈造影は行わなかった。血管形成術は行わなかった。冠動脈バイパス移植は行わなかった。最終診断は不安定狭心症であった。

治験依頼者の見解：
治験担当医による因果関係の評価に同意しない。BMI 19.4 及び慢性閉塞性肺疾患の病歴を有する患者において、治験薬投与開始から 44 日後に不安定狭心症、呼吸窮迫及び慢性閉塞性肺疾患悪化が発現したため、FF/VI に起因するとは考えにくい。

治験実施計画書番号：116855
治験実施施設番号[redacted]
被験者番号：[redacted]
無作為化番号：[redacted]
安全性データベース管理番号：[redacted]
投与群：Fluticasone / Vilanterol
重篤な有害事象：慢性閉塞性肺疾患

経過：
被験者は 6[redacted] 歳男性。盲検化試験（試験名：慢性閉塞性肺疾患患者を対象として、ドライパウダー吸入器を用いて毎朝 1 回投与する FF/UMEC/VI の固定用量 3 剤配合剤と FF/VI 及び

UMEC/VI の固定用量 2 剤配合剤との有効性、安全性及び忍容性を比較する、第 III 相、52 週、無作為化、二重盲検、3 群並行群間試験）に登録。

慢性閉塞性肺疾患に対し、治験薬（吸入剤）1 吸入を 1 日 1 回、[redacted]年 6 月 29 日から 同年＊ 11 月 4 日まで投与した。

合併症には結核があった。

同年* 12 月 9 日に、治験薬の初回投与から 163 日後、及び治験薬の最近の投与から 35 日後に、重度（グレード 3）の慢性閉塞性気道疾患増悪を発現した。重篤性分類規準は、「治療のための入院又は入院期間の延長が必要であるもの」。被験者は、アデノスマ・カエルリアム、エクリプタ・プロストラタ、フィランタス・ウリア、ゼア・メイ（Vg 5）、セフォペラゾンナトリウム（ビフォペゾン）、カプトプリル、メチルプレドニゾロン（メニゾン）、アモキシシリン、クラブラン酸（オーグメンチン）、ブデソニド（パルミコート）、塩酸バンブテロール（バンベック）、サルブタモール（ベント）、オメプラゾール（カムプラゾール）、イプラゾール（カブロキソール、セフィキシムフィキシム（セキシミゾン）、及びソルプロキシミノン（セキシモン）で治療された。慢性閉塞性気道疾患増悪の転帰は、翌年* 1 月 4 日に回復した。

治験担当医は、慢性閉塞性気道疾患増悪について、治験薬との因果関係を「合理的な可能性あり」と判断。

関連する検査結果：
MGIT 培養：同 年＊12 月 15 日に実施。結果：M. tuberculosis 陽性。Xpert MTB/RFP 検査：同年* 12 月 15 日に実施。結果：結核、ただし RIF に抵抗性ではない。

診断検査結果（特に明記のない限り、正常値は未記載）：
同年* 12 月 9 日、アラニンアミノトランスフェラーゼ白血球数 5.82%（正常低値：10.00、正常高値：95.00）、好中球数 84.5%（正常値：低値：85.00、高値：6.60、正常値：10.20）であった。

その他の詳細：
併用被疑薬として、肝保護のための VG5 200mg 1 日 2 回（同 年＊12 月 13 日）、200mg 1 日 3 回（同 年＊12 月 14 日～同年* 12 月 18 日）、慢性閉塞性肺疾患増悪のための Bifopezone 1g 1 日 2 回（同 年＊12 月 23 日～同年* 12 月 25 日）であった。

翌年* 4 月 21 日に追加情報を入手：
VG5 及びビフォペゾンは SAE の治療に用いられ、併用薬とは考えられなかった。

治験担当医から報告されたその他の情報：

入院の 2 日前に患者は重度咳嗽、喀痰困難、疲労、息切れがあった。発作治療薬を用いても常に軽減されなかった。発熱はなかった。同 年＊12 月 9 日 10 時 30 分に施設に入院。バイタルサイン：脈拍、座位：110 拍/分、座位 SBP：120mmHg

治験依頼者の見解：
治験担当医による因果関係の評価に同意しない。慢性閉塞性肺疾患の病歴と結核を有する患者において治験薬投与開始から 163 日後に発現したため、慢性閉塞性肺疾患の増悪が FF/VI に起因するとは考えにくい。

治験実施計画書番号：116855
治験実施施設番号：[redacted]
被験者番号：[redacted]
無作為化番号：[redacted]
安全性データベース管理番号：[redacted]
投与群：Fluticasone / Vilanterol
重篤な有害事象：呼吸不全、肺炎、慢性閉塞性肺疾患

経過：
被験者は 6[redacted] 歳男性。盲検化試験（試験名：慢性閉塞性肺疾患患者を対象として、ドライパウダー吸入器を用いて毎朝 1 回投与する FF/UMEC/VI の固定用量 3 剤配合剤と FF/VI 及び UMEC/VI の固定用量 2 剤配合剤との有効性、安全性及び忍容性を比較する、第 III 相、52 週、無作為化、二重盲検、3 群並行群間試験）に登録。

慢性閉塞性肺疾患に対し、治験薬（吸入剤）1 吸入を 1 日 1 回、[redacted] 年 6 月 27 日から 同年＊ 8 月 4 日まで投与した。

同年＊8 月 3 日に、治験薬の初回投与から 37 日後に、重度（グレード 3）の慢性閉塞性気道疾患増悪を発現した。重篤性分類規準は、「死に至るもの」。追加事象は、重度（グレード 3）の呼吸不全（同 年＊8 月 6 日発現、重篤性分類規準：「死に至るもの」及び GSK 判断の「医学的に重要な状態」）、重度（グレード 3）の肺炎（同 年＊8 月 6 日発現、重篤性分類規準：「死に至るもの」及び GSK 判断の「医学的に重要な状態」）。アセチルシステイン（Vacomuc）、シプロフロキサシン、セフタジジム（Fortum）、メチルプレドニゾロンコハク酸エステルナトリウム（Solumedrol）及びイプラトロピウム臭化物、サルブタモール硫酸塩（Combivent）で被験者を治療した。治験薬は、同年＊8 月 4 日に中止された。慢性閉塞性気道疾患増悪の転帰は 同 年＊8 月 [redacted] 日に死亡した。追加事象の転帰は、呼吸不全（同 年＊8 月 [redacted] 日に死亡）及び肺炎（同 年＊8 月 [redacted] 日に死亡）であった。患者は 同年＊8月 [redacted] 日に死亡した。報告された死因は慢性閉塞性気道疾患増悪、呼吸不全、肺炎であった。剖検は行われなかった。

治験担当医は、慢性閉塞性気道疾患増悪、呼吸不全及び肺炎について、治験薬との因果関係を「合理的な可能性なし」と判断。

関連する検査結果：
医療機関から 同年* 8 月 6 日付の退院記録に記載された診断：慢性閉塞性肺疾患増悪、既往歴：結核。同年* 8 月 15 日付の他院の要約ノートによる診断：呼吸不全、肺炎、病歴：結核。

診断検査結果（特に明記のない限り、正常値は未記載）：
同年* 8 月 3 日の白血球数は 15.35K/uL（正常低値：4.00、正常高値：10.00）であった。
同年* 8 月 4 日、血中クレアチニン値 0.71mg/dL（正常低値：0.70、正常高値：1.35）、血糖値155.9mg/dL（正常低値：70.00、正常高値：110.00）、C 反応性蛋白値 140.13mg/L（正常低値：0.00、正常高値：5.00）、血小板数 230Giga/L（正常低値：150.00、正常高値：400.00）、赤血球数値 4.26T/L（正常値：高値：3.60、正常値：5.50）であった。
同年* 8 月 6 日、血中クレアチンホスホキナーゼ MB の測定値は 4.73ng/mL（正常低値：0.00、正常高値：25.00）、赤血球数の測定値は 4.32T/L（正常低値：3.60、正常高値：5.50）、白血球数の測定値は 17.70K/uL（正常低値：4.00、正常高値：10.00）、体液の pH 測定値は 7.29No Unit（正常低値：7.35、正常高値：7.45）であった。

同年* 11 月 29 日、翌 年 * 3 月 16 日に肺炎 EOSI によって追加情報を入手：
肺炎の症状は、咳嗽レベルの増加、喀痰膿性の増加、呼吸困難の悪化などであった。胸部聴診では、断続性ラ音/ラ音及び/又は気管支又は気管支肺胞呼吸音の証拠が示された。心拍数は140 拍/分であった。血圧 120/70mmHg。低酸素血症あり。事象発現時には白血球数が高値であった。肺炎が発現した時点で、被験者は医療現場（入院）であった。

翌年* 4 月 28 日に死亡 EOSI によって受領した追加情報：
被験者は 同 年 * 8 月 [redacted] 日に死亡した。死亡証明書に記載された直接の死因は、慢性閉塞性肺疾患増悪、肺炎、呼吸不全であった。直接の原因となった状態は慢性閉塞性肺疾患増悪、肺炎、呼吸不全であった。死亡の根底にある原因は不明であった。剖検は行わなかった。死亡が目撃された。死亡に先立つ徴候・症状は、咳嗽、入院 3 日前に黄色痰が出現し、発熱、呼吸困難であった。蘇生を試みた。死亡は自宅で発生した。被験者は末期状態又は末期前状態であった。死亡は突然ではなかった。被験者には、死因の可能性を示唆する新たな臨床徴候又は症状が認められなかった。この死亡は心臓血管手術又は処置に起因するものではなかった。死亡の原因は、心臓血管以外の手術又は処置によるものではなかった。死亡の主因は慢性閉塞性肺疾患増悪、肺炎、呼吸不全の他の非心血管系診断であった。二次的な死因はなかった。病歴による死亡のリスクはなかった。死亡に寄与した可能性のある死亡前 4 週間以内に、新たな投薬又は長期投薬の用量の変更はなかった。

治験担当医から報告されたその他の情報：

患者は、発熱、息切れ、喀痰を伴う咳のため、同年* 8 月 3 日に入院した。救急外来で治療を行い、呼吸器科に転科。入院中にレントゲン撮影を行い、読影のため [redacted] に転送した。

患者は病院で 2 日間治療を受けた。入院 2 日後。
その後、患者は他院への転院を希望したため、同年* 8 月 6 日にこの病院に搬送し、治療を継続した。
病院の概要によると：被験者は 同 年 * 8 月 6 日から 同 年 * 8 月 15 日まで入院した。患者は酸素、ラケット音、汗、頻脈を伴う呼吸困難を発現した。脈拍 132 bpm、血圧：120/80 mmHg、SpO2：98%。患者は 同年* 8 月 15 日まで治療を受けた。予後不良。被験者の家族は患者を自宅に戻すように依頼した。同 年 * 8 月 [redacted] 日、被験者は自宅で死亡した。
剖検は行わなかった。
死亡診断書は入手できなかった。
翌年* 9 月に試験終了時の盲検解除を行った。

治験依頼者の見解：
治験担当医による因果関係の評価に同意する。治験薬投与開始後から 37 日目に肺炎及び慢性閉塞性肺疾患増悪による致死的な呼吸不全が発現したため、FF/VI に起因するとは考えにくい。

治験実施計画書番号：116855
治験実施施設番号：[redacted]
被験者番号：[redacted]
無作為化番号：[redacted]
安全性データベース管理番号：[redacted]
投与群：Fluticasone / Vilanterol
重篤な有害事象：死亡

経過：
被験者は 7[redacted] 歳男性。盲検化試験（試験名：慢性閉塞性肺疾患患者を対象として、ドライパウダー吸入器を用いて毎朝 1 回投与する FF/UMEC/VI の固定用量 3 剤配合剤と FF/VI 及び UMEC/VI の固定用量 2 剤配合剤との有効性、安全性及び忍容性を比較する、第 III 相、52 週、無作為化、二重盲検、3 群並行群間試験）に登録。

慢性閉塞性肺疾患に対し、治験薬（吸入剤）1 吸入を 1 日 1 回、[redacted] 年 4 月 5 日から 同年 * 11 月 3 日まで投与した。

同年* 11 月 [redacted] 日、治験薬の初回投与から [redacted] 日後、及び治験薬の直近投与の [redacted] 日後に、重度（グレード 3）の死亡を発現した。重篤性分類規準は、「死に至るもの」及び GSK 判断の「医学的に重要な状態」。治験薬は、同年* 11 月 3 日に中止された。死因不明の転帰は

致死的であった。患者は同 年＊11 月 [redacted] 日に死亡した。報告された死因は説明のつかない死亡であった。剖検は行われなかった。

治験担当医は、死亡について、治験薬との因果関係を「合理的な可能性なし」と判断。

関連する検査結果：NA

同年*11 月 18 日及び翌 年＊2 月 24 日に死亡 EOSI によって受領した追加情報：
被験者は 同 年＊11 月 [redacted] 日に死亡した。死亡証明書に記載された直接の死因は疾患であった。直接の原因となった状態は NA であった。死因は NA であった。剖検は行わなかった。死亡は目撃されなかった。被験者は最後に 同年*11 月 [redacted] 日に生存していることが判明した。蘇生は試みられなかった。蘇生処置（DNR）指示がなかった。死亡は自宅で発生した。被験者は末期状態又は前末期状態ではなかった。死亡は突然であり、睡眠中に発生した。被験者には、死因の可能性を示唆する新たな臨床徴候又は症状が認められなかった。この死亡は心臓血管手術又は処置に起因するものではなかった。死亡の原因は、心臓血管以外の手術又は処置によるものではなかった。死亡の主な原因は、その他、心血管系以外の診断が適用外であった。二次的な死因はなかった。病歴による死亡のリスクはなかった。死亡に寄与した可能性のある死亡前 4 週間以内に、新たな投薬又は長期投薬の用量の変更はなかった。

翌年*3 月 22 日に AQR から追加情報を入手：正確な死因は特定できなかった。

治験担当医から報告されたその他の情報：
被験者は 同 年＊4 月 5 日から IP 投与を開始した。同 年＊11 月 [redacted] 日午前 5:15、被験者はトイレのため起床し、その後再び眠った。同日 5:30 時、被験者の家族が突然睡眠中に死亡しているのを発見した。治験担当医は、被験者の家族を通じて、被験者の死亡前の状態に関する更なる情報を引き続き入手する。しかし、葬儀準備のムードにあり、最新情報の遅れが予測される。剖検は実施されなかったため、患者が死亡した理由は正確には分からない。患者の死因に関する詳細は不明である。死亡証明書における死因は疾患である
翌年*9 月に試験終了時の盲検解除を行った。

治験依頼者の見解：
治験担当医による因果関係の評価に同意する。治験薬投与開始後から [redacted] 日後に死亡し、追加情報はないため、FF/VI に起因するとは考えにくい。

治験実施計画書番号：116855
治験実施施設番号：[redacted]
被験者番号：[redacted]
無作為化番号：[redacted]
安全性データベース管理番号：[redacted]

*新薬承認情報提供時に置き換え

投与群：Fluticasone / Umeclidinium / Vilanterol
重篤な有害事象：肺炎、慢性閉塞性肺疾患

経過：
被験者は 6[redacted] 歳男性。盲検化試験（試験名：慢性閉塞性肺疾患患者を対象として、ドライパウダー吸入器を用いて毎朝 1 回投与する FF/UMEC/VI の固定用量 3 剤配合剤と FF/VI 及び UMEC/VI の固定用量 2 剤配合剤との有効性、安全性及び忍容性を比較する、第 III 相、52 週、無作為化、二重盲検、3 群並行群間試験）に登録。

[redacted]/09/11
慢性閉塞性肺疾患に対して治験薬の 1 吸入×1 回/日の投与を開始。

合併症は慢性閉塞性肺疾患（慢性閉塞性肺疾患）。

同年*/10/21
治験薬の初回投与から 40 日後、重度の肺炎（グレード 3）が発現。重篤性分類基準は、「治療のための入院又は入院期間の延長が必要であるもの」及び GSK 判断の「医学的に重要な状態」など。追加事象は、重度の慢性閉塞性気道疾患増悪（グレード 3）（同年*/10/21 発現、重篤性分類基準：「治療のための入院又は入院期間の延長が必要であるもの」）。amoxicillin、azithromycin、hydrocortisone、prednisone、sodium chloride、salbutamol 及び ipratropium にて治療。治験薬の投与は変更なく継続。
同年*/10/30
肺炎から回復。追加事象の転帰は、慢性閉塞性気道疾患増悪（同年*/10/30、回復）。

関連する検査結果：
胸部 X 線後前像（PA）：
同年*/09/01（比較）
心臓及び縦隔は依然正常範囲内。左肺尖部において顕著な気管支壁肥厚を伴う、左肺底部の線状陰影の拡大を所見。
結論：感染を示唆する特徴。

診断検査結果（特に明記のない限り、正常値は未記載）：
同年*/10/21
血中アルカリホスファターゼ：121 u/L（正常値下限：20、正常値上限：110）
血中重炭酸塩：27.5 mmol/L（正常値下限：20、正常値上限：30）
血中クレアチニン：4.8 umol/L（正常値下限：60、正常値上限：110）
血中カリウム：4 mmol/L（正常値下限：3.5、正常値上限：5.2）
血中ナトリウム：141 mmol/L（正常値下限：135、正常値上限：145）
C－反応性蛋白：251 mg/L（正常値下限：0.00、正常値上限：5）
ヘモグロビン：124 g/L（正常値下限：130、正常値上限：175）

好中球数：19.4 X10e9/l（正常値下限：1.9、正常値上限：7.5）
炭酸ガス分圧（PCO2）：42.2 mmHg（正常値下限：38、正常値上限：48）
酸素分圧（PO2）：36.4 mmHg
血小板数：329 x 10^9/L（正常値下限：150、正常値上限：400）
白血球数：22.2 x 10^9/L（正常値下限：4、正常値上限：11）
体液 pH：7.422（単位不明）（正常値下限：7.32、正常値上限：7.43）

治験担当医から報告されたその他の情報：
肺炎を伴う慢性閉塞性肺疾患（慢性閉塞性肺疾患）増悪。
X 線検査での画像の精度に関する唯一の問題点は、側面の撮影がなかったことである。肺の所見は、浸潤なし、胸水なし、無気肺なし、肺腫瘤なし、心肥大なし、肺水腫なし、嚢胞なし、気胸なし。結論：感染を示唆する特徴。
同年*/10/21
X 線撮影実施。
同年*/10/22
増悪に関する記述の欄に記載の併用薬を処方され退院。最もひどかった症状は、救急薬で改善しなかった息切れ（SOB）及び痰変色。

翌年*/02/19 付追加情報：
肺炎に関する症例報告書（CRF）より入手した情報：
肺炎の症状は、膿性痰増加、呼吸困難増悪など。咳嗽の程度は通常通り。胸部の聴診にて断続性ラ音/ラ音及び/又は気管支又は気管支肺胞呼吸音を聴取。体温：37.7℃。呼吸数：28 回/分。心拍数：129 回/分。血圧：162/83 mmHg。胸水なし。低酸素血症なし。事象発現時、白血球（WBC）数は高値。錯乱の徴候なし。肺炎発現時、医療機関に滞在中（入院）ではなかった。培養/スワブ検査を実施。細菌培養の検体は呼吸器分泌物。肺炎培養にて菌発育なし。細菌培養の検体は血液。肺炎培養にて菌発育なし。細菌培養の検体はその他。肺炎培養にて菌発育なし。

治験依頼者の見解：
治験担当医による因果関係の評価に同意する。肺炎は FF/UMEC/V において既知の事象であり、慢性閉塞性肺疾患増悪は対象疾患/集団で一般的である。

治験実施計画書番号：116855
治験実施施設番号：[redacted]
被験者番号：[redacted]
無作為化番号：[redacted]
安全性データベース管理番号：[redacted]
投与群：Fluticasone / Umeclidinium / Vilanterol
重篤な有害事象：慢性閉塞性肺疾患

*新薬承認情報提供時に置き換え

経過：
被験者は 5[redacted] 歳女性。盲検化試験（試験名：慢性閉塞性肺疾患患者を対象として、ドライパウダー吸入器を用いて毎朝 1 回投与する FF/UMEC/VI の固定用量 3 剤配合剤と FF/VI 及び UMEC/VI の固定用量 2 剤配合剤との有効性、安全性及び忍容性を比較する、第 III 相、52 週、無作為化、二重盲検、3 群並行群間試験）に登録。

[redacted]/07/28-同年*/12/31
慢性閉塞性肺疾患に対し治験薬 1 吸入 1 日 1 回の投与を施行。

現病は、赤血球増加症。

同年*/12/28
治験薬の初回投与から 153 日後、重度の慢性閉塞性気道疾患（慢性閉塞性肺疾患）増悪（グレード 3）が発現。重篤性分類基準は、「治療のための入院又は入院期間の延長が必要であるもの」、「永続的又は顕著な障害・機能不全に陥るもの」及び「生命を脅かすもの」。salbutamol、roxithromycin、prednisone、ipratropium、epinephrine（Adrenaline）、hydrocortisone、amoxicillin、clavulanate potassium（Augmentin）、magnesium sulfate、sodium chloride 及び haloperidol にて治療。
同年*/12/31
治験薬は中止（デチャレンジ陰性）。治験薬のリチャレンジは不明。
翌年*/01/08
慢性閉塞性肺疾患増悪から後遺症を残して回復。

関連する検査結果：
胸部 X 線（CXR）：両基底の早期肺炎及び既存の慢性閉塞性肺疾患（慢性閉塞性肺疾患）の感染増悪。

診断検査結果（特に明記のない限り、正常値は未記載）：
同年*/01/02
血中乳酸脱水素酵素：943（単位不明）
同年*/12/31
血中クレアチニン：127.00（単位不明）
血中 pH：7.165（単位不明）
血圧測定：75/44 mmHg
炭酸ガス分圧（PCO2）：111（単位不明）
翌年*/01/02
C-反応性蛋白：6（単位不明）
ヘモグロビン：186（単位不明）

*新薬承認情報提供時に置き換え

治験担当医から報告されたその他の情報：
同年*/12/31
致命的な慢性閉塞性肺疾患（慢性閉塞性肺疾患）増悪のため入院。息切れ（SOB）はネブライザー療法に反応なし。チアノーゼがあり昏睡状態。90 分間改善なし。侵害刺激にのみ反応あり。酸素飽和度：70%。吸入酸素濃度（FIO2）：30%。複数の臨床検査を実施。重篤有害事象（SAE）欄に関連する結果を記録。2016/01/02 にかけて徐々に回復したため、BiPAP 使用は継続。しかし、同日、左中大脳動脈梗塞が発現。SAE 2 を参照。被験者は、肺炎のリスクを増加させることが知られているステロイドに割り当てられた可能性がある。

治験依頼者の見解：
治験担当医による因果関係の評価に同意する。肺炎は治験薬投与開始後の時間が不明であったため、時間的な関連性を評価することは困難であるが、本事象は FF/UMEC/VI において既知の事象である。
慢性閉塞性肺疾患増悪は対象疾患/集団において一般的である。

治験実施計画書番号：116855
治験実施施設番号：[redacted]
被験者番号：[redacted]
無作為化番号：[redacted]
安全性データベース管理番号：[redacted]
投与群：Fluticasone / Umeclidinium / Vilanterol
重篤な有害事象：慢性閉塞性肺疾患

経過：
被験者は 7[redacted] 歳男性。盲検化試験（試験名：慢性閉塞性肺疾患患者を対象として、ドライパウダー吸入器を用いて毎朝 1 回投与する FF/UMEC/VI の固定用量 3 剤配合剤と FF/VI 及び UMEC/VI の固定用量 2 剤配合剤との有効性、安全性及び忍容性を比較する、第 III 相、52 週、無作為化、二重盲検、3 群並行群間試験）に登録。

慢性閉塞性肺疾患に対して、[redacted] 年 11 月 12 日から 1 日 1 回、治験薬（吸入剤）1 吸入を受けた。

翌年* 4 月 1 日、治験薬の初回投与から 140 日後に、重度（グレード 3）の慢性閉塞性気道疾患増悪を発現した。重篤性分類規準は、「治療のための入院又は入院期間の延長が必要であるもの」。セフロキシム、プレドニゾン、アモキシシリン+クラブラン酸カリウム（オーグメンチン）及びパラセタモールで治療した。治験薬の投与は変更なく継続。慢性閉塞性気道疾患増悪の転帰は、翌年* 4 月 13 日に回復した。

治験担当医は、慢性閉塞性気道疾患増悪について、治験薬との因果関係を「合理的な可能性あり」と判断。

関連する検査結果：
O2 飽和度 0.33（0.95-1.00）、標準重炭酸塩 27mmol/L（21-27）、Base Excess +5 mmol/L （-2～+2）。[redacted] の読影報告では異常所見なし。

診断検査結果（特に明記のない限り、正常値は未記載）：
翌年* 4 月 8 日、リンパ球数は 0.70×10e9/L（正常低値：1.00、正常高値：4.00）であった。翌年* 4 月 9 日の体温は 38.2℃（正常低：36、正常高：37）、単球数測定値は 1.30×10e9/L（正常低：0.2、正常高：1）、好中球数測定値は 7.81×10e9/L（正常低：1.9、正常高：7.5）、酸素飽和度は 78%、PCO2 測定値は 10.6 KPa（正常低：4.6、正常高：6）、PO2 測定値は 3.1 KPa（正常低：10.6、正常高：13.3）、体温（正常：36：高：7.7）であった。

治験担当医から報告されたその他の情報：
8 日間の発熱、悪寒、呼吸困難の増悪、両側胸部の断続性ラ音、両側腹痛があった、重度の慢性閉塞性肺疾患を有する患者が LRTI で入院した。入院時は低酸素、2L 酸素で 88～92%、R ベースでの呼吸音減弱。患者はセフロキシム静注を投与され、オーグメンチン内服、プレドニゾン 30mg 内服に変更。症状は改善し、酸素補給を中止した。呼吸器科の経過観察により退院した。

治験依頼者の見解：
治験担当医による因果関係の評価に同意しない。慢性閉塞性肺疾患の増悪は対象疾患/集団において一般的であるため、本事象が治験薬と関連があるとは考えにくい。

治験実施計画書番号：116855
治験実施施設番号：[redacted]
被験者番号：[redacted]
無作為化番号：[redacted]
安全性データベース管理番号：[redacted]
投与群：Umeclidinium / Vilanterol
重篤な有害事象：慢性閉塞性肺疾患

経過：
被験者は 5[redacted] 歳女性。盲検化試験（試験名：慢性閉塞性肺疾患患者を対象として、ドライパウダー吸入器を用いて毎朝 1 回投与する FF/UMEC/VI の固定用量 3 剤配合剤と FF/VI 及び UMEC/VI の固定用量 2 剤配合剤との有効性、安全性及び忍容性を比較する、第 III 相、52 週、無作為化、二重盲検、3 群並行群間試験）に登録。

*新薬承認情報提供時に置き換え

慢性閉塞性肺疾患に対し、治験薬（吸入剤）1 吸入を 1 日 1 回、[redacted]年 12 月 4 日から 翌年＊ 6 月 10 日まで投与した。

治験薬の初回投与から 183 日後の 翌 年＊6 月 5 日に、重度（グレード 3）の慢性閉塞性気道疾患増悪を発現した。重篤性分類規準は、「治療のための入院又は入院期間の延長が必要であるもの」。被験者はイブプロフェン（Ibrufen）、サルブタモール（Ventolin）、パラセタモール、プレドニゾン及びアモキシシリン、クラブラン酸カリウム（Augmentin）で治療された。治験薬を 翌 年＊6 月 10 日に中止した（投与中止は陽性）。慢性閉塞性気道疾患増悪の転帰は、翌年* 6 月 22 日に回復した。

治験担当医は、慢性閉塞性気道疾患増悪について、治験薬との因果関係を「合理的な可能性あり」と判断。

関連する検査結果：
胸部 X 線 - 中等度に過膨張した肺。中肺野及び下肺野の両方に無気肺又は瘢痕の可能性がある線状領域。急性浸潤の診断結果は得られなかった

診断検査結果（特に明記のない限り、正常値は未記載）：
翌年* 6 月 10 日に好塩基球の結果は 0.20×10e9 / L（正常低：0.00、正常高：0.2）、重炭酸塩結果は 26.9mmol / L（正常低：22、正常高：26）、血液クレアチニンの結果は 51.0 血中カリウム濃度は 4.0mmol / L（正常低：3.5、正常高：5.2）、血液ナトリウム結果は 135mmol / L（正常低：135、正常好酸球数は 0.20×10e9 / L（正常低：0.00、正常高：0.5）、ヘモグロビン結果は 154.00g / L（正常低：115、正常高：155）、リンパ球数は 1.40×10e9 （正常低：0.2、正常高：1）、好中球数は 11.7×10e9 / L（正常低：1.9、正常高酸素飽和度は 85.3%（正常低：97、正常高：100）、PCO2 は 5.58KPa（正常低：4.67、正常高：6）、PO2 の結果は 6.50KPa（正常低：10.67、正常高：13.33）、白血球数の結果は 15.0×10e9 / L（正常低：4、正常高：11）、pH 体液結果は 7.416NA（正常低：7.35、正常高：7.45）であった。

治験担当医から報告されたその他の情報：
入院を要する重篤な慢性閉塞性肺疾患増悪。温度 39、Pulse 101、RR 22、O2 Sat 89%室内空気。呼吸仕事量の増加。Chest creps Right Base。肺炎。咳嗽、喘鳴の悪化及び関連する発熱。治療が行われ、翌年* 10 月 6 日に退院し、PI は薬効不足のため治験と関係があると考えている。これが PI の見解である。

治験依頼者の見解：
治験担当医による因果関係の評価に同意しない。慢性閉塞性肺疾患の増悪は対象疾患/集団において一般的であるため、本事象が治験薬と関連があるとは考えにくい。

治験実施計画書番号：116855

治験実施施設番号：[redacted]
被験者番号：[redacted]
無作為化番号：[redacted]
安全性データベース管理番号：[redacted]
投与群：Fluticasone / Umeclidinium / Vilanterol
重篤な有害事象：肺炎

経過：
被験者は 6[redacted] 歳男性。盲検化試験（試験名：慢性閉塞性肺疾患患者を対象として、ドライパウダー吸入器を用いて毎朝 1 回投与する FF/UMEC/VI の固定用量 3 剤配合剤と FF/VI 及び UMEC/VI の固定用量 2 剤配合剤との有効性、安全性及び忍容性を比較する、第 III 相、52 週、無作為化、二重盲検、3 群並行群間試験）に登録。

[redacted]/12/17-翌年*/04/08
慢性閉塞性肺疾患に対し flutic fur+umeclid+vilant 又は flutic fur+vilant 又は umeclid+vilanter（吸入剤）1 吸入×1 回/日の投与を実施。

併用薬は roxithromycin。

翌年*/06/01
治験薬の初回投与から 166 日後及び直近の投与から 54 日後、重度の肺炎（グレード 3）が発現。重篤性分類基準は「治療のための入院又は入院期間の延長が必要であるもの」、GSK 判断の「医学的に重要な状態」 及び「生命を脅かすもの」。
oseltamivir phosphate（Tamiflu）、amoxicillin、clavulanate potassium（Augmentin）、roxithromycin、meropenem、moxifloxacin 及び ciprofloxacin にて治療。
翌年*/04/08
治験薬は中止（デチャレンジ不明）。
翌年*/07/17
肺炎から後遺症を残して回復。

関連する検査結果：
鼻咽頭スワブにて A 型インフルエンザ陰性、B 型インフルエンザ陰性、RS ウイルス（RSV）陰性。喀痰検体はシュードモナス菌陽性。胸部 X 線所見：肺炎に一致する、左側中～上部領域に肺胞硬化を所見。

診断検査結果（特に明記のない限り、正常値は未記載）：
翌年*/06/01：
好塩基球数：0.1 x10e9/L 未満（正常値下限：0.00、正常値上限：0.2）、好塩基球数：0.1 x10e9/L 未満（正常値下限：0.00、正常値上限：0.2）、血中重炭酸塩：28.8 mmol/L （正常値下限：23、正常値上限：28）、血中クロール：96 mmol/L（正常値下限：98、正常値上

限：109）、血中クレアチニン：111 mmol/L（正常値下限：60、正常値上限：105）、血中マグネシウム：0.62 mmol/L （正常値下限：0.7、正常値上限：1）、血中カリウム：5.0 mmol/L（正常値下限：3.5、正常値上限：4.9）、血中ナトリウム：124 mmol/L （正常値下限：138、正常値上限：146）、好酸球数：0.1 x10e9/L 未満（正常値下限：0.00、正常値上限：0.5）、好酸球数：0.1 x10e9/L 未満（正常値下限：0.00、正常値上限：0.5）、好酸球数：0.1 x10e9/L 未満（正常値下限：0.00、正常値上限：0.5）、好酸球数：0.1 x10e9/L 未満（正常値下限：0.00、正常値上限：0.5）、ヘモグロビン：159 g/L（正常値下限：130、正常値上限：175）、リンパ球数：0.6 x10e9/L （正常値下限：1、正常値上限：4）、単球数：1.9 x10e9/L（正常値下限：0.2、正常値上限：1）、好中球数：25.0 x10e9/L（正常値下限：1.9、正常値上限：7.5）、酸素飽和度：95.0 %（正常値下限：97、正常値上限：100）、二酸化炭素分圧（PCO2）：7.01 KPa（正常値下限：5.47、正常値上限：6.8）、二酸化炭素分圧（PCO2）：4.33 KPa（正常値下限：4.67、正常値上限：6）、酸素分圧（PO2）：3.20 KPa、酸素分圧（PO2）：8.50 KPa （正常値下限：10.67、正常値上限：13.33）、血小板数：162 x10e9/L（正常値下限：150、正常値上限：400）、白血球数：27.5 x10e9/L（正常値下限：4、正常値上限：11）及び体液 pH：7.347 KPa（正常値下限：7.35、正常値上限：7.45）。

翌年*/07/27 及び 翌年*/08/04 付追加情報：
肺炎 EOSI 電子症例報告所（eCRF）から入手した情報：
肺炎の症状は、咳嗽増悪、膿性痰増加、呼吸困難増悪。体温：39.6℃。呼吸数：48 回/分。心拍数：120 回/分。血圧：120/60 mmHg。低酸素血症なし。事象発現時、白血球数（WBC）高値。肺炎発現時、医療機関に滞在中（入院）ではなかった。培養/スワブ検査を実施。細菌培養の検体は呼吸器分泌物。肺炎培養にて緑膿菌を同定。

翌年*/09/08 付症例修正：
不整脈及び深部静脈血栓症（DVT）/肺塞栓症（PE） EOSI に関する情報を症例から削除。

治験担当医から報告されたその他の情報：
被験者はラロトンガにて休暇中であったが、息切れ（SOB）増悪、呼吸困難、フレグモーネを呈し、ニュージーランド（NZ）に緊急帰国し、翌年*/06/01 上述の症状、呼吸窮迫にて入院。緊急治療室（ICU）に 7 日間入室し、その後現在入院中の病棟に移送。
被験者は退院。

治験依頼者の見解：
治験担当医による因果関係の評価に同意する。肺炎は治験薬投与開始から 166 日後に発生し、FF/UMEC/VI において既知の事象である。

治験実施計画書番号：116855
治験実施施設番号：[redacted]
被験者番号：[redacted]

*新薬承認情報提供時に置き換え

無作為化番号：[redacted]
安全性データベース管理番号：[redacted]
投与群：Fluticasone / Vilanterol
重篤な有害事象：肺炎

経過：
被験者は6[redacted]歳男性。盲検化試験（試験名：慢性閉塞性肺疾患患者を対象として、ドライパウダー吸入器を用いて毎朝1回投与するFF/UMEC/VIの固定用量3剤配合剤とFF/VI及びUMEC/VIの固定用量2剤配合剤との有効性、安全性及び忍容性を比較する、第III相、52週、無作為化、二重盲検、3群並行群間試験）に登録。

患者は慢性閉塞性肺疾患に対して、[redacted]年2月18日から治験薬（吸入剤）1吸入を1日1回受けた。

合併症は慢性閉塞性肺疾患。併用薬は、パラセタモール（カロナール）、塩化カルシウム、塩化カリウム、塩化ナトリウム（フィジオ）、ヘパリンナトリウム（ヘパリン Na ロック）、イブプロフェン、トラネキサム酸、システイン塩酸塩、グリシン、グリチルリチン酸（ミノフィット）、プレドニゾロン（プレドニン）であった。

同年*9月8日、治験薬の初回投与から202日後に、被験者は軽度（グレード1）の肺炎を発現した。重篤性分類規準は、「治療のための入院又は入院期間の延長が必要であるもの」及びGSK判断の「医学的に重要な状態」。塩酸プロカテロール（メプチン）、レボフロキサシン（クラビット）、ピペラシリン、タゾバクタム（ゾシン）、塩化ナトリウム（生理食塩水）で治療した。治験薬の投与は変更なく継続。肺炎の転帰は同年＊9月21日に回復した。

治験担当医は、肺炎について、治験薬との因果関係を「合理的な可能性あり」と判断。

関連する検査結果：
（同年＊9月9日）胸部X線、右肺陰影は著明であった。
（同年＊9月9日）胸部CT、右上葉、肺中部に浸潤影が出現した。（同年＊9月15日）胸部X線、右上隅肺野の陰影は改善したが、右下肺野の陰影密度は上昇した。（同年＊9月16日）胸部CT、右肺中葉に浸潤影を認め、右肺上葉の陰影密度が上昇していた。
（同年＊9月18日）胸部X線、右下肺野の浸潤影は改善した。

診断検査結果（特に明記のない限り、正常値は未記載）：
同年*9月9日、C反応性蛋白は15.7mg/dL（正常低値：0.00、正常高値：0.3）、白血球数は91.1X100/ul×10^9/L（正常低値：40、正常高値：80）、白血球数は91.1（正常低値：40、正常高値：80）であった。同年＊9月12日、C反応性蛋白は26.2mg/dL（正常低値：0.00、正常高値：0.3）、白血球数は49.7（正常低値：40、正常高値：80）、白血球数は

49.7X100/ul×10^9/L（正常低値：40、正常高値：80）であった。同 年＊9 月 15 日、C 反応性蛋白は 18.1mg/dL（正常低値：0.00、正常高値：0.3）、白血球数は 47.6（正常低値：40、正常高値：80）、白血球数は 47.6X100/ul×10^9/L（正常低値：40、正常高値：80）であった。同年＊ 9 月 18 日、C 反応性蛋白は 4.2mg/dL（正常低値：0.00、正常高値：0.3）、白血球数は 49.5（正常低値：40、正常高値：80）、白血球数は 49.5X100/ul×10^9/L（正常低値：40、正常高値：80）であった。

同年＊9 月 14 日及び 同年＊9 月 24 日に肺炎 EOSI によって追加情報を入手：
肺炎の症状には喀痰膿の増加が含まれた。咳嗽レベルは通常であった。呼吸困難増悪なし。胸部聴診では、断続性ラ音/ラ音及び/又は気管支又は気管支肺胞呼吸音の証拠が示された。体温は 38.3C であった。呼吸数は 20 呼吸/分であった。心拍数は 90 拍/分であった。血圧 117/75mmHg。胸水はなかった。低酸素血症はなかった。事象発現時には白血球数が高値であった。BUN は 19mg/dl（7mmol/L）以下であった。被験者が混乱したというエビデンスはなかった。肺炎が発現した時、被験者は医療現場（入院）にはいなかった。培養/スワブを採取した。細菌培養のためのサンプル源は呼吸器分泌物であった。肺炎培養から増殖は認められなかった。

治験依頼者の見解：
治験担当医による因果関係の評価に同意する。ICS は肺炎のリスクを増加させる可能性があり、FF/VI の中核安全性情報（CSI）によると肺炎は予測可能である。本症例では肺炎と FF/VI との因果関係を除外する情報が不十分である。

治験実施計画書番号：116855
治験実施施設番号：[redacted]
被験者番号：[redacted]
無作為化番号：[redacted]
安全性データベース管理番号：[redacted]
投与群：Fluticasone / Umeclidinium / Vilanterol
重篤な有害事象：悪液質

経過：
被験者は 7[redacted] 歳男性。盲検化試験（試験名：慢性閉塞性肺疾患患者を対象として、ドライパウダー吸入器を用いて毎朝 1 回投与する FF/UMEC/VI の固定用量 3 剤配合剤と FF/VI 及び UMEC/VI の固定用量 2 剤配合剤との有効性、安全性及び忍容性を比較する、第 III 相、52 週、無作為化、二重盲検、3 群並行群間試験）に登録。

慢性閉塞性肺疾患に対し、治験薬（吸入剤）1 吸入を 1 日 1 回、[redacted] 年 3 月 9 日から 同年＊ 4 月 6 日まで投与した。

同年* 5 月 9 日に、治験薬の初回投与から 61 日後に、重度（グレード 3）の悪液質を発現した。重篤性分類規準は、「死に至るもの」及び GSK 判断の「医学的に重要な状態」。悪液質の転帰は 同年* 6 月 [redacted] 日に死亡した。患者は 同 年 * 6 月 [redacted] 日に死亡した。報告された死因は悪液質であった。剖検は行われなかった。

試験担当医師は、悪液質について、治験薬との因果関係を「合理的な可能性なし」と判断。

関連する検査結果：
研究チームは家族にすべての診断結果を入手するよう促すことを試みたが、結果は地方の病院にとどまった。

同年* 12 月 26 日、同 年 * 12 月 27 日、翌 年 * 1 月 13 日に死亡 EOSI によって受領した追加情報：
被験者は 同年* 6 月 [redacted] 日に死亡した。死亡証明書に記載された直接の死因は不明であった。直接の原因となった病態は不明であった。死因は自然死であった。剖検は行わなかった。入院中に死亡した。

治験担当医から報告されたその他の情報：
被験者は 7[redacted] 歳 - 体重 34kg で、疲労感と衰弱を感じ、長い期間食欲喪失を有していた 同年 *　5 月 9 日に近医に入院。患者の家族によれば、患者は注射を受け、サプリメントを服用していた。しかし、高齢のため、健康状態が悪化し、同 年 * 6 月 [redacted] 日に死亡した。午後 4 時に研究チームは家族に電話連絡を行い、この情報を認識した。

施設はより多くのデータを得るために家族と連絡を取ることを試みた。しかし、彼らは死亡証明書などの情報を提供したくないので、死因が自然経過であると家族が話した情報を収集しただけであった。

同年* 5 月 9 日に、年齢に関連した枯渇/脱力感/栄養不良により地域病院に入院した。（患者は 7[redacted] 歳、体重 34kg）。しかし、被験者は高齢で衰弱しすぎたため、同年* 6 月 [redacted] 日に患者は退院し、同年* 6 月 [redacted] 日に患者は自宅で死亡した。PI の判断による死因は加齢に伴う枯渇である。
翌年* 9 月に試験終了時の盲検解除を行った。

治験依頼者の見解：
治験担当医による因果関係の評価に同意する。本高齢患者（7[redacted]歳）は極度の脱力感と疲労感があり、長期間（詳細不明）食欲がなかったため、治験薬投与開始から 61 日後に発現した致死的な悪液質（34kg）が FF/UMEC/VI に起因するとは考えにくい。

治験実施計画書番号：116855

治験実施施設番号：[redacted]
被験者番号：[redacted]
無作為化番号：[redacted]
安全性データベース管理番号：[redacted]
投与群：Fluticasone / Vilanterol
重篤な有害事象：肺炎、慢性閉塞性肺疾患

経過：
被験者は 7[redacted] 歳男性。盲検化試験（試験名：慢性閉塞性肺疾患患者を対象として、ドライパウダー吸入器を用いて毎朝 1 回投与する FF/UMEC/VI の固定用量 3 剤配合剤と FF/VI 及び UMEC/VI の固定用量 2 剤配合剤との有効性、安全性及び忍容性を比較する、第 III 相、52 週、無作為化、二重盲検、3 群並行群間試験）に登録。

慢性閉塞性肺疾患に対し、治験薬（吸入剤）1 吸入を 1 日 1 回、[redacted] 年 11 月 19 日から翌年* 7 月 20 日まで投与した。

併用薬は Saccharomyces boulardii（Precosa）であった。

翌年*3 月 11 日に、治験薬の初回投与から 112 日後、重度（グレード 3）の肺炎を発現した。重篤性分類規準は、「治療のための入院又は入院期間の延長が必要であるもの」及び GSK 判断の「医学的に重要な状態」。追加事象は、重度（グレード 3）の慢性閉塞性気道疾患増悪（翌 年＊3 月 11 日発現）。被験者はアモキシシリン、クラブラン酸カリウム（アモキシンComp）、臭化イプラトロピウム（イプラキサ）、メチルプレドニゾロンコハク酸エステルナトリウム（Solu-Medrol）、セフロキシムナトリウム（Zinace）、レボフロキサシン（Tavanic）、カフェイン、パラセタモール（Panadol Forte）、モルヒネ（モルフィン）、アセチルシステイン（ムコマイシン）、酸素及びプレドニゾロン（プレドニゾロン）で治療された。治験薬の投与は変更なく継続。肺炎の転帰は翌年* 3 月30 日に回復した。追加事象の転帰は、慢性閉塞性気道疾患増悪（翌年* 3 月30 日に回復）であった。

治験担当医は、肺炎について、治験薬との因果関係を「合理的な可能性あり」と判断。治験担当医は、慢性閉塞性気道疾患増悪について、治験薬との因果関係を「合理的な可能性なし」と判断。

関連する検査結果：血液培養陰性。

診断検査結果（特に明記のない限り、正常値は未記載）：
翌年* 3 月 21 日に、C 反応性蛋白の結果は 38.4mg/L（正常低値：0.00、正常高値：10）であった。翌 年＊3 月 22 日の体温の結果は 38.2 であった。翌 年＊3 月 23 日の PCO2 の結果は 7.8KPa（正常低値：4.5、正常高値：6）、PO2 の結果は 5.1KPa（正常低値：10、正常高値：14.7）であった。

翌年* 3 月 25 日及び 翌年* 4 月 13 日に肺炎 EOSI によって追加情報を入手：
肺炎の症状は呼吸困難の悪化であった。咳嗽レベルは通常であった。喀痰膿は増加しなかった。胸部聴診では、断続性ラ音/ラ音及び/又は気管支又は気管支肺胞呼吸音の証拠が示された。体温は 38.5C であった。心拍数は 118 拍/分であった。血圧 130/76mmHg。胸水はなかった。低酸素血症あり。事象発現時には白血球数が高値であった。被験者が混乱したというエビデンスがあった。肺炎が発現した時、被験者は医療現場（入院）にはいなかった。培養・スワブは採取しなかった。

治験担当医から報告されたその他の情報：
患者は 翌年* 3 月 11 日に Visit 4 により来院した。同夜より軽い増悪症状（息切れ）あり。帰宅。Visit 4 の検査結果には白血球増加症があり、患者は 翌 年＊3 月 17 日に増悪来院を依頼した。胸部 X 線撮影。これを Parexel 社に送付した。肺炎を疑った。患者は抗生物質投与を開始し、翌 年＊3 月 11 日にプレドニゾロンをすでに開始した。患者は、増悪のため 翌 年＊ 3 月21 日に入院したと 翌 年＊3 月 24 日に述べている。患者は 翌年* 3 月 26 日まで入院した。患者は抗生物質、コルチコステロイド及び酸素により治療された。
投与開始の3年後* 9 月に試験終了時の盲検解除を行った。

治験依頼者の見解：
治験担当医による因果関係の評価に同意する。ICS は肺炎のリスクを増加させる可能性があり、FF/VI の中核安全性情報（CSI）によると肺炎は予測可能である。本症例では FF/VI との因果関係を除外する情報が不十分である。慢性閉塞性肺疾患の増悪は、対象疾患/集団において一般的/予測されるため、FF/VI と関連があるとは考えにくい。

治験実施計画書番号：116855
治験実施施設番号：[redacted]
被験者番号：[redacted]
無作為化番号：[redacted]
安全性データベース管理番号：[redacted]
投与群：Fluticasone / Vilanterol
重篤な有害事象：肺炎、慢性閉塞性肺疾患

経過：
被験者は 7[redacted] 歳男性。盲検化試験（試験名：慢性閉塞性肺疾患患者を対象として、ドライパウダー吸入器を用いて毎朝 1 回投与する FF/UMEC/VI の固定用量 3 剤配合剤と FF/VI 及び UMEC/VI の固定用量 2 剤配合剤との有効性、安全性及び忍容性を比較する、第 III 相、52 週、無作為化、二重盲検、3 群並行群間試験）に登録。

*新薬承認情報提供時に置き換え

慢性閉塞性肺疾患に対し、[redacted]年 11 月 19 日から治験薬（吸入剤）1 吸入を 1 日 1 回投与した。

翌年* 7 月 20 日、治験薬の初回投与から 243 日後、重度（グレード 3）の肺炎を発現した。重篤性分類規準は、「治療のための入院又は入院期間の延長が必要であるもの」及び GSK 判断の「医学的に重要な状態」。追加事象は、重度（グレード 3）の慢性閉塞性気道疾患増悪（翌年* 7 月 20 日発現、重篤性分類規準：「治療のための入院又は入院期間の延長が必要であるもの」）。被験者はセフロキシムナトリウム（Zinacef）、臭化イプラトロピウム、硫酸サルブタモール（Ipramol）、アセチルシステイン（Mycomyst）、酸素、レボフロキサシン（Tavanic）及びプレドニゾロン（プレドニゾロン）で治療された。治験薬の投与は変更なく継続。肺炎の転帰は 翌 年 * 8 月 9 日に回復した。追加事象の転帰は、慢性閉塞性気道疾患増悪（翌年* 8 月 9 日に回復）であった。

治験担当医は、肺炎について、治験薬との因果関係を「合理的な可能性あり」と判断。治験担当医は、慢性閉塞性気道疾患増悪について、治験薬との因果関係を「合理的な可能性なし」と判断。

関連する検査結果：
翌年* 7 月 23 日：血液細菌培養陰性。

診断検査結果（特に明記のない限り、正常値は未記載）：
翌年* 7 月 23 日、C 反応性蛋白は 262.5mg/L（正常低値：0.00、正常高値：10）、PCO2 は 6.7KPa（正常低値：4.5、正常高値：6）、PO2 は 5.2KPa（正常低値：10、正常高値：14.7）、白血球数は 20.0×10^9/L（正常低値：3.4、正常高値：8.2）であった。

翌年* 8 月 25 日に肺炎 EOSI によって追加情報を入手：
肺炎の症状は、喀痰膿の増加、呼吸困難の悪化であった。咳嗽レベルは通常であった。体温は 38.2C であった。低酸素血症あり。事象発現時には白血球数が高値であった。被験者が混乱したというエビデンスはなかった。肺炎が発現した時、被験者は医療現場（入院）にはいなかった。培養/スワブを採取した。細菌培養のためのサンプル源は血液であった。肺炎培養から増殖は認められなかった。

追加情報：被験者には危険因子/病歴はなかった。

治験担当医から報告されたその他の情報：
息切れがあり、救急救命室に搬送された。入院し、肺炎と診断された。患者は 4～5 日間入院した。これは、およそ 翌 年 * 7 月 20 日に起こったもので、翌年* 8 月 4 日に研究担当者がこの問題について知った。患者は、この事象の間、試験を中止し、その後は開始しなかった。詳しい情報は後日入力する。

*新薬承認情報提供時に置き換え

追加情報：患者は 翌 年＊ 7 月 22 日～28 日に入院した。患者は抗生物質、経口コルチコステロイド及び酸素で治療された。翌年＊ 7 月 28 日、CRP は 29.7、血中白血球は 7.9 であった。[redacted]に胸部 X 線を送付。
追加情報：胸部 X 線検査：左上葉の両側性浸潤（網状）。胸水なし。

治験依頼者の見解：
治験担当医による因果関係の評価に同意する。ICS は肺炎のリスクを増加させる可能性があり、FF/VI の中核安全性情報（CSI）によると肺炎は予測可能である。本症例では FF/VI との因果関係を除外する情報が不十分である。慢性閉塞性肺疾患の増悪は、対象疾患/集団において一般的/予測されるため、FF/VI と関連があるとは考えにくい。

治験実施計画書番号：116855
治験実施施設番号：[redacted]
被験者番号：[redacted]
無作為化番号：[redacted]
安全性データベース管理番号：[redacted]
投与群：Fluticasone / Umeclidinium / Vilanterol
重篤な有害事象：肺炎、慢性閉塞性肺疾患

経過：
被験者は 7[redacted] 歳男性。盲検化試験（試験名：慢性閉塞性肺疾患患者を対象として、ドライパウダー吸入器を用いて毎朝 1 回投与する FF/UMEC/VI の固定用量 3 剤配合剤と FF/VI 及び UMEC/VI の固定用量 2 剤配合剤との有効性、安全性及び忍容性を比較する、第 III 相、52 週、無作為化、二重盲検、3 群並行群間試験）に登録。

[redacted] 年 12 月 12 日から、慢性閉塞性肺疾患に対し、治験薬（吸入剤）1 吸入（1 回）を 1 日 1 回投与した。

関連する過去の病歴はなかった。
併用薬はエノキサパリンナトリウム（クレキサン）であった。

治験薬の初回投与から 256 日後、重度（グレード 3）の慢性閉塞性気道疾患増悪を発現した。重篤性分類規準は、「治療のための入院又は入院期間の延長が必要であるもの」。追加事象は、重度（グレード 3）の肺炎（翌 年＊9 月 6 日発現、重篤性分類規準：「治療のための入院又は入院期間の延長が必要であるもの」及び GSK 判断の「医学的に重要な状態」）。患者はメチルプレドニゾロンコハク酸エステルナトリウム（Solu - Medrol）、アモキシシリン、クラブラン酸カリウム（Amorion Comp）、セフロキシムナトリウム（Zinacef）、アモキシシリン（Amorion）、カフェイン、パラセタモール（Panadol Forte）、イプラトロピウムブロミド、サルブタモール硫酸塩、臭化イプラトロピウム、サルブタモール 硫酸塩（イプラ

モール）、プレドニゾロン、及び酸素で治療された。治験薬を中断した（投与中止は陽性）。治験薬による再投与は陰性であった。慢性閉塞性気道疾患増悪の転帰は、翌 年＊ 9 月 19 日に回復した。追加的事象の転帰は、肺炎（翌 年＊9 月 19 日に回復）であった。

治験担当医は、慢性閉塞性気道疾患増悪について、治験薬との因果関係を「合理的な可能性なし」と判断。治験担当医は、肺炎について、治験薬との因果関係を「合理的な可能性あり」と判断。

関連する検査結果：
追加すべき関連する診断結果はない。

診断検査結果（特に明記のない限り、正常値は未記載）：
翌年＊ 9 月 3 日、C 反応性蛋白は 11.5mg/L（正常低値：0.00、正常高値：10.00）、白血球数は8.7×10^9/L（正常低値：3.40、正常高値：8.20）であった。翌年＊ 9 月 7 日に、C 反応性蛋白の結果は 121.4mg/L（正常低値：0.00、正常高値：10.00）であった。翌年＊ 9 月 9 日に、C 反応性蛋白の結果は 47.9mg/L（正常低値：0.00、正常高値：10.00）であった。

翌年＊ 9 月 15 日に肺炎 EOSI によって追加情報を入手：
肺炎の症状は、咳嗽レベルの増加、喀痰膿性の増加、呼吸困難の悪化などであった。胸部聴診では、断続性ラ音/ラ音及び/又は気管支又は気管支肺胞呼吸音の証拠が示された。温度は 37.6C であった。心拍数は 63 拍/分であった。血圧 114/53mmHg。右胸水あり。低酸素血症あり。事象発現時には白血球数が高値であった。被験者が混乱したというエビデンスはなかった。肺炎が発現した時点で、被験者は医療現場（入院）であった。培養/スワブを採取した。細菌培養のためのサンプル源は血液であった。肺炎培養から増殖は認められなかった。

治験担当医から報告されたその他の情報：
慢性閉塞性肺疾患増悪のため入院。詳細については後述する。
追加情報：患者は 翌 年＊ 8 月 25 日から息切れと咳を有していた。翌 年＊ 9 月 2 日に救急車を呼び病院に搬送された。患者は 7 日間入院した。患者は酸素、コルチコステロイド、抗生物質で治療し、必要に応じて併用薬をリストアップした。治験薬は 翌年＊9 月 4～5.日に一時的に休薬した。肺炎も検出された。
追加情報：胸部 X 線は 翌 年＊9 月 7 日に撮影された。

治験依頼者の見解：
治験担当医による因果関係の評価に同意する。ICS は肺炎のリスクを増加させる可能性があり、FF/UMEC/VI の中核安全性情報（CSI）によると肺炎は予測可能である。本症例では FF/UMEC/VI との因果関係を除外する情報が不十分である。慢性閉塞性肺疾患増悪は、対象疾患/集団で一般的/予測されるため、FF/UMEC/VI と関連があるとは考えにくい。

治験実施計画書番号：116855
治験実施施設番号：[redacted]
被験者番号：[redacted]
無作為化番号：[redacted]
安全性データベース管理番号：[redacted]
投与群：Fluticasone / Umeclidinium / Vilanterol
重篤な有害事象：急性心筋梗塞、肺炎、慢性閉塞性肺疾患

経過：
被験者は7[redacted]歳男性。盲検化試験（試験名：慢性閉塞性肺疾患患者を対象として、ドライパウダー吸入器を用いて毎朝 1 回投与する FF/UMEC/VI の固定用量 3 剤配合剤と FF/VI 及び UMEC/VI の固定用量 2 剤配合剤との有効性、安全性及び忍容性を比較する、第 III 相、52 週、無作為化、二重盲検、3 群並行群間試験）に登録。

[redacted]/12/12
慢性閉塞性肺疾患に対し治験薬 1 吸入 1 日 1 回の投与を施行。

現病は、冠動脈疾患。
併用薬は、enoxaparin sodium（Klexane）及び Seretide（Propionato De Fluticasona + Salmeterol）。

翌年*/10/12
治験薬の初回投与から 304 日後、重度の非 ST 部分上昇型心筋梗塞（グレード 3）が発現。重篤性分類基準は、「治療のための入院又は入院期間の延長が必要であるもの」及び GSK 判断の「医学的に重要な状態」。追加事象は、重度の慢性閉塞性気道疾患増悪（グレード 3）（翌年*/10/12 発現、重篤性分類基準：「治療のための入院又は入院期間の延長が必要であるもの」）及び重度の肺炎（グレード 3）（翌年*/10/28 発現、重篤性分類基準：「治療のための入院又は入院期間の延長が必要であるもの」及び GSK 判断の「医学的に重要な状態」）。
被験者は amoxicillin（Amoxin）、prednisolone（Prednisolon）及び cefuroxime sodium（Zinacef）、cefuroxime、amoxicillin、clavulanate potassium（Amorion Comp）及び酸素にて治療。
治験薬の投与は変更なく継続。
翌年*/10/21
非 ST 部分上昇型心筋梗塞から回復。追加事象の転帰は、肺炎（翌年*/11/08、回復）及び慢性閉塞性気道疾患増悪（翌年*/11/16、回復）。

関連する検査結果：
N 末端プロ脳性ナトリウム利尿ペプチド（P-proBNP）：3423 ng/L（0-241）
翌年*/10/12

*新薬承認情報提供時に置き換え

血液細菌培養陰性。

診断検査結果（特に明記のない限り、正常値は未記載）：
翌年*/10/12
C-反応性蛋白：71.10 mg/L（正常値下限：0.00、正常値上限：10）
酸素分圧（PO2）：8.50 KPa（正常値下限：10、正常値上限：14.7）
トロポニン T：102 ng/L（正常値下限：0.00、正常値上限：15）
白血球数：11.60（正常値下限：3.4、正常値上限：8.2）
翌年*/10/29
C-反応性蛋白：115.0 mg/L（正常値下限：0.00、正常値上限：10）
白血球数：8.9（正常値下限：3.4、正常値上限：8.2）

翌年*/10/20、翌年*/10/21、翌年*/10/22 付追加情報：
心筋梗塞/不安定狭心症に関する心血管（CV）フォームより入手した情報：
当時、つまり発現時の症状の継続期間は 6 時間 0 分。内科的又は外科的処置後に本事象の発現なし。

翌年*/10/12
救急治療室/胸痛センターに来院。同日、入院。
本事象発現時、Primaspan、Bisoprolol を投与中。症状は心筋梗塞に一致せず。同日、心電図（ECG）を実施、ST 低下、T 波の平坦化/逆転を所見。事象発現前、翌年*/09/03 に実施されたECG と比較して、心筋梗塞（陳旧性）、T 波の平坦化/逆転、異常 Q 波を所見。トロポニン T の最大値は 102 NG/L（翌年*/10/12 測定）（基準範囲：0-15）。画像検査：心電図（翌年*/10/13 実施）は異常であったが、虚血及び梗塞の徴候なし。冠血管造影（翌年*/10/13 実施）は異常あり。主心膜外に有意な病変の徴候あり。4 つの血管に病変あり。ステントの徴候なし、ステント血栓症の徴候なし。駆出率の上昇なし。冠血管造影の実施なし。冠動脈バイパス移植の実施なし。最終診断は心筋梗塞、非 ST 部分上昇。

翌年*/11/20 付追加情報：
肺高血圧症、心血管（CV）事象に関する電子症例報告書（eCRF）より入手した情報：
重度の息切れあり。原疾患は、慢性閉塞性肺疾患。右室肥大の臨床徴候なし。血圧は 156/78 mmHg。胸部 X 線を翌年*/10/12 に施行。結果は肺高血圧症と一致せず。心エコー像を翌年*/10/13 に施行。結果は肺高血圧症と一致。右室収縮期血圧は 65 mmHg。左室駆出率は 45%。肺換気血流スキャンの施行なし。肺機能検査の施行なし。右心カテーテルの施行なし。左室機能に関して追加で施行された検査は、左心カテーテル（翌年*/10/13）。

翌年*/11/20 付追加情報：
肺炎に関する電子症例報告書（eCRF）より入手した情報：
肺炎の症状は膿性痰増加、呼吸困難増悪など。咳嗽の程度は通常。胸部の聴診にて断続性ラ音/ラ音及び/又は気管支又は気管支肺胞呼吸音を聴取。体温：37.9℃。血圧：123/77 mmHg。

右側胸水あり。低酸素症あり。事象発現時、白血球（WBC）数は高値。錯乱の徴候なし。肺炎発現時、医療機関に滞在中（入院）ではなかった。培養/スワブ検査の実施なし。

治験担当医から報告されたその他の情報：
翌年*/10/12
息切れが発現。救急治療班に搬送。胸郭 X 線及びハイレゾリューションコンピュータ断層撮影（HRCT）を施行。冠血管造影も施行。被験者は現在心臓病科に入院中。詳細情報は後日入力予定。試験薬は継続。

非 ST 部分上昇型心筋梗塞及び慢性閉塞性肺疾患（慢性閉塞性肺疾患）増悪との診断。
翌年*/10/15 まで心臓学科に入院していたが、地元の基礎医療一般病棟に転院。現在も入院中。現在、抗血栓剤にて加療中。

翌年*/10/15
試験薬を中止。
翌年*/10/21
退院。

翌年*/10/30
被験者より入電あり。翌年*/10/23 より再度息切れを呈し、軽度の発熱あり。翌年*/10/29 に救急治療科に来院し、重度の症状増悪のため基礎医療一般病棟へ入院となった。現在も入院中。予定されていた試験薬（IP）中止に伴う来院は再調整予定。

翌年*/11/05
退院。

翌年*/10/12
胸部 X 線：浸潤影なし。右側に胸水あり。側面像にて心臓を覆う 4cm の腫瘤あり。

治験依頼者の見解：
治験担当医による因果関係の評価に同意しない。非 ST 上昇型心筋梗塞は、冠動脈疾患、狭心症、高血圧の既往歴のある患者において、治験薬投与開始から 304 日後に発現した。

治験実施計画書番号：116855
治験実施施設番号：[redacted]
被験者番号：[redacted]
無作為化番号：[redacted]
安全性データベース管理番号：[redacted]
投与群：Fluticasone / Umeclidinium / Vilanterol
重篤な有害事象：肺炎、慢性閉塞性肺疾患

*新薬承認情報提供時に置き換え

経過：
被験者は7[redacted]歳男性。盲検化試験（試験名：慢性閉塞性肺疾患患者を対象として、ドライパウダー吸入器を用いて毎朝1回投与するFF/UMEC/VIの固定用量3剤配合剤とFF/VI及びUMEC/VIの固定用量2剤配合剤との有効性、安全性及び忍容性を比較する、第III相、52週、無作為化、二重盲検、3群並行群間試験）に登録。

[redacted]年12月16日から慢性閉塞性肺疾患に対し、治験薬（吸入剤）1吸入を1日1回投与した。

病歴又は危険因子はなかった。

翌年*6月8日に、治験薬の初回投与から174日後に、重度（グレード3）の慢性閉塞性気道疾患増悪を発現した。重篤性分類規準は、「治療のための入院又は入院期間の延長が必要であるもの」。追加事象は、重度（グレード3）の肺炎（翌年*7月30日発現、重篤性分類規準：「治療のための入院又は入院期間の延長が必要であるもの」及びGSK　判断の「医学的に重要な状態」）。被験者は塩酸アンブロキソール（フラバメッド）、ドキシサイクリン（ドキシムド）、臭化イプラトロピウム+ 硫酸サルブタモール（イプラトロピウム+サルブタモール）、パナドール（パナドール）、プレドニゾロン（プレドニゾロン）、塩酸オキシコドン（オキサネスト）、イプラモール（イプラトロピウム+サルブタモール）、アモキシシリン、クラブラン酸カリウム（アモキシンコン）、酸素、セフロキシムナトリウム（ジンセフ）、臭化イプラトロピウム+サルブタモール（アトロディウム）、パラセタモール、エルドテイン（エルドペクチン）、モキシフロキサシン（アベロキサシン）、プレドニゾロン（プレドニゾロン）、プレドニゾロン（メドニゾロン）で治療された。治験薬の投与は変更なく継続。慢性閉塞性気道疾患増悪の転帰は、翌年*9月30日に回復した。追加的事象の転帰は肺炎（翌年*9月23日に回復）であった。

治験担当医は、慢性閉塞性気道疾患増悪について、治験薬との因果関係を「合理的な可能性なし」と判断。治験担当医は、肺炎について、治験薬との因果関係を「合理的な可能性あり」と判断。肺炎の他の考えられる原因は、試験参加に関連した活動であった。

関連する検査結果：
翌年* 7月30日：血液細菌培養陰性。

診断検査結果（特に明記のない限り、正常値は未記載）：
翌年* 7月30日、C反応性蛋白は131.8mg/L（正常低値：0.00、正常高値：10.00）、白血球数は8.7×10^9/L（正常低値：3.40、正常高値：8.20）であった。翌年*7月31日に、C反応性蛋白の結果は87.6mg/L（正常低値：0.00、正常高値：10.00）であった。翌年*8月3日に、C反応性蛋白の結果は11.3mg/L（正常低値：0.00、正常高値：10.00）であった。翌年*8月13日、C反応性蛋白は103.6mg/L（正常低値：0.00、正常高値：10.00）、白血球数は

10.8×10^9/L（正常低値：3.40、正常高値：8.20）であった。翌年* 8 月 14 日に、C 反応性蛋白の結果は 120.2mg/L（正常低値：0.00、正常高値：10.00）であった。翌年* 8 月 17 日、C 反応性蛋白の結果は 25.3mg/L（正常低値：0.00、正常高値：10.00）であった。翌 年 * 9 月 2 日、C 反応性蛋白は 44.2mg/L（正常低値：0.00、正常高値：10.00）、白血球数は 10.9×10^9/L（正常低値：3.40、正常高値：8.20）であった。翌年* 9 月 4 日に、C 反応性蛋白の結果は 19.3mg/L（正常低値：0.00、正常高値：10.00）であった。翌 年 * 9 月 14 日、C 反応性蛋白は 122.6mg/L（正常低値：0.00、正常高値：10.00）、PCO2 は 4.8KPa（正常低値：4.50、正常高値：6.00）、PO2 は 8.5KPa（正常低値：10.00、正常高値：14.70）、白血球数は 9.6×10^9/L（正常低値：3.40、正常高値：8.20）であった。翌 年 * 9 月 15 日に、C 反応性蛋白の結果は100.1mg/L（正常低値：0.00、正常高値：10.00）であった。翌年* 9 月 16 日に、C 反応性蛋白の結果は 43.0mg/L（正常低値：0.00、正常高値：10.00）であった。

翌年* 9 月 29 日に肺炎 EOSI によって追加情報を入手：
翌年* 7 月 30 日発現の肺炎事象。
肺炎の症状は、喀痰膿の増加、呼吸困難の悪化であった。咳嗽レベルは通常であった。胸部聴診では、断続性ラ音/ラ音及び/又は気管支又は気管支肺胞呼吸音の証拠が示された。温度は 37.9C であった。呼吸数は 24 呼吸/分であった。心拍数は 85 拍/分であった。血圧 110/65mmHg。胸水はなかった。低酸素血症はなかった。事象発現時には白血球数が高値であった。被験者が混乱したというエビデンスはなかった。肺炎が発現した時、被験者は医療現場（入院）にはいなかった。培養/スワブを採取した。細菌培養のためのサンプル源は血液であった。肺炎培養から増殖は認められなかった。

翌年* 8 月 12 日及び 翌年* 9 月 29 日に肺炎 EOSI によって追加情報を入手：
肺炎の症状は、喀痰膿の増加、呼吸困難の悪化であった。咳嗽レベルは通常であった。胸部聴診では、断続性ラ音/ラ音及び/又は気管支又は気管支肺胞呼吸音の証拠が示された。温度は 37.9C であった。呼吸数は 24 呼吸/分であった。心拍数は 85 拍/分であった。血圧 110/65mmHg。胸水はなかった。低酸素血症はなかった。事象発現時には白血球数が高値であった。被験者が混乱したというエビデンスはなかった。肺炎が発現した時、被験者は医療現場（入院）にはいなかった。培養/スワブを採取した。細菌培養のためのサンプル源は血液であった。肺炎培養から増殖は認められなかった。
追加情報被験者には医学的状態や危険因子がない。

治験担当医から報告されたその他の情報：
患者は、7 月 28 日から息切れと発熱を有していた。7 月 30-31 日に慢性閉塞性肺疾患増悪のため入院。詳しい情報については後で記載する。
追加情報：肺炎も診断された。患者は 7 月 30-31 日に入院した。8 月 10 日から再度増悪症状が出現し始め、EC 病棟に通院し、8 月 12 日から 8 月 17 日まで入院した。慢性閉塞性肺疾患増悪、肺炎と診断。この重篤な有害事象による 2 回の入院。

*新薬承認情報提供時に置き換え

追加情報：翌 年＊7 月 30 日の胸部 X 線：両側性の網状結節性浸潤あり。左右上葉に病変あり。胸水なし。
追加情報：患者は 翌 年＊9 月 4 日に、慢性閉塞性肺疾患増悪のため 2〜3 日間入院したことを電話で連絡した。
追加情報：患者は 翌 年＊9 月 4 日に退院し、その後、発熱と息切れを有し、翌 年＊9 月 14 日に EC ユニットに来院し、入院した。試験の看護師が 翌 年＊9 月 16 日にこのことについて聞いたため、この重篤な有害事象には、同じ長期間の増悪による 2 回の入院が含まれる。より多くの詳細は後述する。
追加情報：患者は 翌 年＊9 月 2-4 日及び 翌 年＊9 月 14-18 日に入院した。慢性閉塞性肺疾患増悪、肺炎と診断。治験薬は 9 月 4 日に一時的に中止され、9 月 17 日に再開しない旨の決定がなされました。
追加情報：翌 年＊9 月 2 日に撮影した胸部 X 線：片側性の網状浸潤影あり。右上葉に病変あり。胸水なし。

治験依頼者の見解：
治験担当医による因果関係の評価に同意する。ICS は肺炎のリスクを増加させる可能性があり、FF/UMEC/VI の中核安全性情報（CSI）によると肺炎は予測可能である。本症例では FF/UMEC/VI との因果関係を除外する情報が不十分である。慢性閉塞性肺疾患増悪は、対象疾患/集団で一般的/予測されるため、FF/UMEC/VI と関連があるとは考えにくい。

治験実施計画書番号：116855
治験実施施設番号：[redacted]
被験者番号：[redacted]
無作為化番号：[redacted]
安全性データベース管理番号：[redacted]
投与群：Umeclidinium / Vilanterol
重篤な有害事象：慢性閉塞性肺疾患

経過：
被験者は 7[redacted] 歳女性。盲検化試験（試験名：慢性閉塞性肺疾患患者を対象として、ドライパウダー吸入器を用いて毎朝 1 回投与する FF/UMEC/VI の固定用量 3 剤配合剤と FF/VI 及び UMEC/VI の固定用量 2 剤配合剤との有効性、安全性及び忍容性を比較する、第 III 相、52 週、無作為化、二重盲検、3 群並行群間試験）に登録。

[redacted]/08/20
慢性閉塞性肺疾患に対し治験薬 1 吸入 1 日 1 回の投与を施行。

翌年*/01/22

*新薬承認情報提供時に置き換え

治験薬の初回投与後（経過期間不明）、重度の慢性閉塞性気道疾患増悪（グレード3）が発現。重篤性分類基準は、「治療のための入院又は入院期間の延長が必要であるもの」など。

methylprednisolone sodium succinate（Solu-Medrol）、roxithromycin（Roxitromycin）、fluticasone propionate、salmeterol xinafoate、fluticasone propionate、salmeterol xinafoate（Seretide Evohaler（Fluticasone Propionate/Salmeterol Xinafoate））、fenoterol hydrobromide＋ipratropium bromide（Atrovent Comp）、theophylline（Retafyllin）、doxycycline（Doximycin）、enoxaparin sodium（Klexane）、pantoprazole sodium（Somac）、cefuroxime sodium（Zinacef）、ipratropium bromide＋salbutamol sulfate（Ipramol）及び prednisolone（Prednisolon）にて治療。治験薬の投与は変更なく継続。
翌年*/02/11
慢性閉塞性気道疾患増悪から回復。

診断検査結果（特に明記のない限り、正常値は未記載）：
翌年*/01/28
C-反応性蛋白：26 mg/L（正常値下限：3.00）

治験担当医から報告されたその他の情報：
翌年*/01/22
慢性閉塞性肺疾患（慢性閉塞性肺疾患）増悪。
翌年*/01/25
prednisolon の投与を開始。
翌年*/01/27
roxitromycin を併用。
呼吸器疾患は悪化し、被験者は入院となった。入院中の C－反応性蛋白（CRP）値は 26。X 線検査では肺は正常。初回酸素飽和度 92。Zinacef を投与開始。Solu_Medrol を静注し、Seretide Evohaler 及び Ipramol with Omron を開始。入院中にかなり長時間の呼吸障害が発現したため、Retafyllin も投与開始。これらの薬剤を投与後、被験者は回復し、退院時の健康状態は良好。CRP 値は 3 未満、酸素飽和度は 95%。

治験依頼者の見解：
慢性閉塞性肺疾患増悪は UMEC/VI と関連があるとは考えにくい。慢性閉塞性肺疾患の増悪は、対象疾患/集団において一般的/予測される。

治験実施計画書番号：116855
治験実施施設番号：[redacted]
被験者番号：[redacted]
無作為化番号：[redacted]
安全性データベース管理番号：[redacted]
投与群：Fluticasone / Umeclidinium / Vilanterol

*新薬承認情報提供時に置き換え

重篤な有害事象：肺炎、うっ血性心不全

経過：
被験者は 5[redacted] 歳男性。盲検化試験（試験名：慢性閉塞性肺疾患患者を対象として、ドライパウダー吸入器を用いて毎朝 1 回投与する FF/UMEC/VI の固定用量 3 剤配合剤と FF/VI 及び UMEC/VI の固定用量 2 剤配合剤との有効性、安全性及び忍容性を比較する、第 III 相、52 週、無作為化、二重盲検、3 群並行群間試験）に登録。

患者は慢性閉塞性肺疾患に対して、[redacted] 年 1 月 19 日から治験薬（吸入剤）1 吸入を 1 日 1 回受けた。

併用薬はカルベジロール（Coreg）、フロセミド、レボフロキサシン及びカルベジロールであった。

同年* 6 月 11 日に、治験薬の初回投与から 143 日後に、被験者は中等度（グレード 2）の肺炎を発現した。重篤性分類規準は、「治療のための入院又は入院期間の延長が必要であるもの」及び GSK 判断の「医学的に重要な状態」。追加事象は、中等度（グレード 2）のうっ血性心不全（同 年＊6 月 11 日発現、重篤性分類規準：「治療のための入院又は入院期間の延長が必要であるもの」及び GSK 判断の「医学的に重要な状態」）。プレドニゾン、ノルコ（アセトアミノフェン+酒石酸水素コドン）、カルベジロール、ヘパリン（ヘパリン）、水酸化アルミニウムゲル、乾燥、ジメチオン、水酸化マグネシウム（Maalox Plus）及びアセチルサリチル酸（アスピリン）で被験者を治療した。治験薬の投与は変更なく継続。肺炎の転帰は 同 年＊8 月 3 日に回復した。追加事象の転帰には、うっ血性心不全（同 年＊6 月 14 日に回復）が含まれた。

治験担当医は、肺炎について、治験薬との因果関係を「合理的な可能性あり」と判断。治験担当医は、うっ血性心不全について、治験薬との因果関係を「合理的な可能性なし」と判断。

関連する検査結果：
同年* 6 月 11 日に血糖 112mg/dL、同 年＊ 6 月 12 日に血糖 125mg/dL。カルシウム浸透圧（同年* 6 月 11 日）は、286 であった。同年* 6 月 12 日の AGAP は 13mmol/L であった。RDW（同 年＊6 月 11 日）は 15.5%であった。単球オート（同 年＊6 月 12 日）は 10.5%であった。

診断検査結果（特に明記のない限り、正常値は未記載）：
同年* 6 月 11 日に、血液尿素の結果は 20mg/dL（正常低値：7、正常高値：18）、PCO2 の結果は 35mmol/L（正常低値：21、正常高値：32）であった。同 年＊6 月 12 日、血中クレアチンホスホキナーゼは 609IU/L（正常低値：39、正常高値：308）であった。

同年* 6 月 26 日に eCRF 以外から受け取った情報：

*新薬承認情報提供時に置き換え

被験者は 5[redacted]歳男性。同年* 1 月 19 日に試験治療に無作為に割り付けられた。無作為化日に、被験者は PFT 評価前の 91%の初期 O2 飽和度を示した。被験者は、投与前の FEVl 0.97L/FVC 1.86L、投与後の評価 FEV11.08L/2.18L、予測値の FEVl/FVC 比が 65%を示した。胸痛、息切れを主訴に来院し、入院。入院時のバイタルは血圧 171/71、脈拍 86、呼吸数 18、体温 98.7、SO290%であった。胸部 X 線は、右肺門周囲気腔疾患よりも左が大きく、非特異的パターンで存在することを示した。患者は市中肺炎、うっ血性心不全、及び睡眠時無呼吸の可能性があると考えられた。患者は肺炎のため抗生物質の静脈内投与を開始し、腫脹を改善するラシックス利尿薬を投与した。2D 心エコー図は、グレード 1 の拡張機能障害を伴う 55～60%で正常な駆出率を示した。
左心カテーテル検査を実施し、正常に戻った。被験者は安定した状態で退院し、PCP 及び呼吸器科医によるフォローアップを受ける予定である。彼は 2g のナトリウム制限食と耐えられるだけの活動に従い、安静時酸素飽和度が 82%であったため、自宅で酸素を補給するよう手配した。リシノプリル 20mg1 日 1 回、プレドニゾン 20mg1 日 2 回 7 日間、フロセミド 40mg1 日 1 回、カルベジロール 3.125mg1 日 2 回、レバキン 750mg1 日 1 回の処方で帰宅した。

被験者は、 同 年 * 6 月 22 日に予定外の来院を受診し、評価を受けた。

予定外の来院時に、患者の PFT により、投与前の FEV11.22/FVC2.52、投与後の評価 FEV1 1.33L/FVC2.77L、予測値の FEV1/FVC 比は 63%となった。被験者のバイタルサインは以下の通りであった。96.9 F、脈拍 96 BPM、呼吸数 16、血圧 168/76、酸素飽和度 93%であり、体重が記録された最後の時点から 3 ポンド減少した。身体診察所見では、被験者の肺は清明で、右上前葉の空気の動きが悪く、呼吸音が減弱していた。施設は、肺炎を示した同日に胸部 X 線検査のために被験者を送った。
施設は、残存する肺炎を改善されるために、Levaquin 750 を処方した。
施設は、肺炎が消失したかどうかを確認するために、同 年 * 6 月 22 日から 2 週間、胸部 X 線を再度受けるよう要請している。

同年* 6 月 11 日：
CO2 -35mmol/
グルコース：112mg/DL
BUN：20mg/dL
カルシウム浸透圧：286
RDW：15.5%

同年* 6 月 12 日：
CO2 -35mmol/L
AGAP：13mmol/L
単球オート：10.5%
総 CK 値：609IU/L

*新薬承認情報提供時に置き換え

治験担当医による印象：
治験担当医の判断により、最近の入院は間接的に治験薬との関連があるかもしれないと判断された。

同年* 7 月 2 日にに肺炎 EOSI によって追加情報を入手：
肺炎の症状は呼吸困難の悪化であった。咳嗽レベルは通常であった。喀痰膿は増加しなかった。温度は 37℃であった。呼吸数は 18 回/分であった。心拍数は 86 拍/分であった。血圧 171/71mmHg。胸水はなかった。低酸素血症はなかった。事象発現時の WBC 数は正常であった。BUN は 19mg/dl（7mmol/L）を上回った。被験者が混乱したというエビデンスはなかった。培養・スワブは採取しなかった。

同年* 11 月 5 日にうっ血性心不全 EOSI によって受領した追加情報：
被験者は心不全の既往歴があった。心不全のため、予定外の医療機関への来院は行われなかった。心不全は予定外の救急治療室への来院には至らなかった。心不全のため予定外の入院となった。機能状態は NYHA クラス I であった。診断結果は以下の通りであった。心不全の徴候 2+を超える下肢浮腫。心不全の症状は以下のとおりである：呼吸困難。同年* 6 月 11 日に心エコーを実施した。駆出率は 60%であった。拡張機能のエビデンスが認められた。有意な弁膜症のエビデンスはなかった。右心カテーテル検査は実施しなかった。同年* 6 月 11 日に胸部 X 線撮影を実施した。肺水腫のエビデンスはなかった。胸水が認められる心拡大のエビデンスはなかった。Multiple Gated Acquisition Scan は実施されなかった。心不全による治療は、診療所、救急外来院、入院中に変更された。慢性心不全薬の増量はなかった。経口利尿薬が増加した。新規クラスの薬剤が追加された。利尿剤の静脈内投与が行われていた。強心薬の使用はなかった。静脈内血管拡張薬の使用はなかった。機械的補助器具の使用はなかった。最終的な一次診断は市中肺炎、軽度の増悪を伴う慢性閉塞性肺疾患、胸痛は正常なカテーテル挿入、高血圧、急性低酸素性呼吸不全を解消した。

治験依頼者の見解：
治験担当医による因果関係の評価に同意する。肺炎は ICS 含有製品の潜在的リスクとして知られており、本事象は FF/UMEC/VI の開始から 143 日後に発現した。うっ血性心不全（NYHA I）の病歴があり、睡眠時無呼吸が疑われることから、うっ血性心不全の悪化が FF/UMEC/VI と関連があるとは考えにくい。

治験実施計画書番号：116855
治験実施施設番号：[redacted]
被験者番号：[redacted]
無作為化番号：[redacted]
安全性データベース管理番号：[redacted]
投与群：Umeclidinium / Vilanterol

*新薬承認情報提供時に置き換え

重篤な有害事象：アナフィラキシー反応

経過：
被験者は 6[redacted] 歳女性。盲検化試験（試験名：慢性閉塞性肺疾患患者を対象として、ドライパウダー吸入器を用いて毎朝 1 回投与する FF/UMEC/VI の固定用量 3 剤配合剤と FF/VI 及び UMEC/VI の固定用量 2 剤配合剤との有効性、安全性及び忍容性を比較する、第 III 相、52 週、無作為化、二重盲検、3 群並行群間試験）に登録。

慢性閉塞性肺疾患に対し、治験薬（吸入剤）1 吸入を 1 日 1 回、[redacted] 年 6 月 22 日から 同年＊7 月 19 日まで投与した。

併用薬は、塩化ナトリウム（塩化ナトリウム 0.9%ボーラス）、電解質ノース（ノルモソール-R）、プロポフォール、パントプラゾール、ラニチジン、フェンタニル、硫酸マグネシウム、塩化カリウム、グルコン酸カルシウム、インスリンノース（インスリンレギュラー）、インスリンアスパルト、ヘパリン、バンコマイシン、ブメタニド（ブメックス）、フロセミド、レベチラセタム、アムロジピン、ニカルジピン注入、セフェピム、シスタトリウム、ベクロニウム、ロラゼパム、グリコピロレート及びモルヒネであった。

同年＊ 7 月 19 日に、治験薬の初回投与から 27 日後、直近投与から 1 日以内で、重度（グレード 3）のアナフィラキシーを発現した。重篤性分類規準は、「死に至るもの」、「治療のための入院又は入院期間の延長が必要であるもの」、GSK 判断の「医学的に重要な状態」及び「生命を脅かすもの」であった。炭酸水素ナトリウム（炭酸水素ナトリウム注入）、エピネフリン（エピネフリン注入）、メチルプレドニゾロンコハク酸エステルナトリウム、ジフェンヒドラミン及びノルエピネフリン注入で治療した。治験薬は、同 年＊7 月 19 日に中止された。アナフィラキシーの転帰は 同 年＊7 月 [redacted] 日に死亡した。患者は 同 年＊7 月 [redacted] 日に死亡した。報告された死因はアナフィラキシーであった。剖検は行われなかった。

治験担当医は、アナフィラキシーについて、治験薬との因果関係を「合理的な可能性なし」と判断。

関連する検査結果：
ヒスタミン、血漿中濃度は 1.5ng/mL 未満、正常範囲は 0.1～1.8ng/mL

同年＊ 10 月 5 日に死亡 EOSI によって受領した追加情報：
同年＊ 7 月 [redacted] 日に死亡した。死亡証明書に記載された直接の死因は、ファイアーアントによる咬傷に対する重度のアナフィラキシー反応、長期の心停止、無酸素性虚血性脳損傷であった。直接の原因となった病態はファイアーアントによる咬傷であった。死因はファイアーアント刺咬傷に対する重度のアナフィラキシー反応であった。剖検は行わなかった。死亡が目撃された。死亡に先立つ徴候と症状はホスピスのケアで死亡した。蘇生を試みた。患者のホスピスで死亡した。被験者は末期状態又は前末期状態ではなかった。死亡は突然ではなか

った。被験者には、潜在的な死因を示す新たな臨床徴候又は症状が認められた。症状は、ファイアーアントに対するアナフィラキシー反応に気づいていない患者であった。この死亡は心臓血管手術又は処置に起因するものではなかった。死亡の原因は、心臓血管以外の手術又は処置によるものではなかった。死亡の主な原因は、ファイアーアント咬傷に対する重度のアナフィラキシー反応の他の非心血管系診断であった。二次的な死因はなかった。病歴による死亡のリスクはなかった。死亡に寄与した可能性のある死亡前 4 週間以内に、新たな投薬又は長期投薬の用量の変更はなかった。

治験依頼者の見解：
治験担当医による因果関係の評価に同意する。治験薬投与開始から 27 日後、直近の投与から 1 日以内であったため、致死的なアナフィラキシー反応が UMEC/VI に起因するとは考えにくい。死亡証明書では、本事象はファイアーアントによる咬傷によるものであった。

治験実施計画書番号：116855
治験実施施設番号：[redacted]
被験者番号：[redacted]
無作為化番号：[redacted]
安全性データベース管理番号：[redacted]
投与群：Fluticasone / Umeclidinium / Vilanterol
重篤な有害事象：慢性閉塞性肺疾患

経過：
被験者は 6[redacted] 歳男性。盲検化試験（試験名：慢性閉塞性肺疾患患者を対象として、ドライパウダー吸入器を用いて毎朝 1 回投与する FF/UMEC/VI の固定用量 3 剤配合剤と FF/VI 及び UMEC/VI の固定用量 2 剤配合剤との有効性、安全性及び忍容性を比較する、第 III 相、52 週、無作為化、二重盲検、3 群並行群間試験）に登録。

慢性閉塞性肺疾患に対し、治験薬（吸入剤）1 吸入を 1 日 1 回、[redacted] 年 2 月 10 日から 同年＊4 月 20 日まで投与した。

同年* 12 月 [redacted] 日、治験薬の初回投与から [redacted] 日後、直近投与から [redacted] 日後に、重度（グレード 3）の慢性閉塞性気道疾患増悪を発現した。重篤性分類規準は、「死に至るもの」。慢性閉塞性気道疾患増悪の転帰は 同年* 12 月 [redacted] 日に死亡した。患者は 同 年＊12 月 [redacted] 日に死亡した。報告された死因は慢性閉塞性気道疾患増悪であった。剖検は行われなかった。

治験担当医は、慢性閉塞性気道疾患増悪について、治験薬との因果関係を「合理的な可能性なし」と判断。

翌年* 3 月 10 日の死亡 EOSI によって受領した追加情報：

同年* 12 月 [redacted] 日に死亡した。剖検は行わなかった。

翌年* 6 月 20 日に死亡 EOSI によって受領した追加情報：
同年* 12 月 [redacted] 日に死亡した。死亡証明書に記載された直接の死因は慢性閉塞性肺疾患であった。剖検は行わなかった。

治験担当医から報告されたその他の情報：
患者はホスピスケア後 同 年＊12 月 [redacted] 日に死亡した。前立腺癌の診断により早期に治験を中止した後、被験者は電話による追跡調査を受けた。診療記録なし。治療及び検査データは不明。死亡証明書は慢性閉塞性肺疾患を死因として記載している。剖検は行わなかった。最後に被験者別に 同 年＊11 月 18 日に実施した。施設が被験者の緊急連絡先へ最後に連絡したのは 翌 年＊3 月 28 日であった。被験者は 同 年＊12 月 [redacted] 日に死亡した。翌 年＊2 月 9 日に緊急連絡により被験者の状態を知った。

翌々年* 9 月に試験終了時の盲検解除を行った。

治験依頼者の見解：
治験担当医による因果関係の評価に同意する。慢性閉塞性肺疾患の病歴のある患者において治験薬投与開始から [redacted] 日後に発現したため、致死的な慢性閉塞性肺疾患増悪は FF/UMEC/VI に起因するとは考えにくい。

治験実施計画書番号：116855
治験実施施設番号：[redacted]
被験者番号：[redacted]
無作為化番号：[redacted]
安全性データベース管理番号：[redacted]
投与群：Fluticasone / Vilanterol
重篤な有害事象：死亡

経過：
被験者は 5[redacted] 歳男性。盲検化試験（試験名：慢性閉塞性肺疾患患者を対象として、ドライパウダー吸入器を用いて毎朝 1 回投与する FF/UMEC/VI の固定用量 3 剤配合剤と FF/VI 及び UMEC/VI の固定用量 2 剤配合剤との有効性、安全性及び忍容性を比較する、第 III 相、52 週、無作為化、二重盲検、3 群並行群間試験）に登録。

慢性閉塞性肺疾患に対し、治験薬（吸入剤）1 吸入を 1 日 1 回、[redacted] 年 6 月 26 日から 同 年＊6 月 28 日まで投与した。

*新薬承認情報提供時に置き換え

同年*6月[redacted]日、治験薬の初回投与から[redacted]日後、直近投与から[redacted]日後に、重度（グレード3）の死亡を発現した。重篤性分類規準は、「死に至るもの」及びGSK判断の「医学的に重要な状態」。治験薬は、同年＊6月28日に中止された。死亡の転帰は同年*6月[redacted]日に死亡した。同年＊6月[redacted]日に死亡した。死因は不明であった。剖検は行われなかった。

治験担当医は、死亡について、治験薬との因果関係を「合理的な可能性なし」と判断。

同年*10月14日及び翌年＊1月13日に死亡EOSIによって受領した追加情報：
被験者は同年＊6月[redacted]日に死亡した。剖検は行わなかった。死亡は目撃されなかった。この被験者は最後に同年*6月28日に生存していることが判明した。死亡は自宅で発生した。被験者は末期状態又は末期前状態であった。死亡は突然であり、睡眠中に発生した。被験者には、死因の可能性を示唆する新たな臨床徴候又は症状が認められなかった。この死亡は心臓血管手術又は処置に起因するものではなかった。死亡の原因は、心臓血管以外の手術又は処置によるものではなかった。病歴による死亡のリスクはなかった。死亡に寄与した可能性のある死亡前4週間以内に、新たな投薬又は長期投薬の用量の変更はなかった。

治験担当医から報告されたその他の情報：
被験者[redacted]は同年＊6月26日に無作為に割り付けられた。被験者はSpiriva及びSymbicortから試験IPに切り替えた。被験者の女性友人は、同年＊6月[redacted]日に被験者が死亡したことを、同年＊7月1日にサイトを通知した。被験者の女性友人の報告によると、被験者は、同年＊6月28日に混乱状態にあることが判明し、睡眠中に死亡したと報告された。同年*7月1日に肥満手術を予定していた。死因不明。剖検は行わなかった。
翌々年*9月に試験終了時の盲検解除を行った。

治験依頼者の見解：
治験担当医による因果関係の評価に同意する。治験薬投与開始から[redacted]日後、直近の投与から[redacted]日後に死亡したため、FF/VIに起因するとは考えにくい。死因は不明であるが、うっ血性心不全及びBMI49の病歴があり、1週間後に肥満手術を予定した。

治験実施計画書番号：116855
治験実施施設番号：[redacted]
被験者番号：[redacted]
無作為化番号：[redacted]
安全性データベース管理番号：[redacted]
投与群：Fluticasone / Umeclidinium / Vilanterol
重篤な有害事象：肺炎、慢性閉塞性肺疾患

経過：

*新薬承認情報提供時に置き換え

被験者は6[redacted]歳女性。盲検化試験（試験名：慢性閉塞性肺疾患患者を対象として、ドライパウダー吸入器を用いて毎朝1回投与するFF/UMEC/VIの固定用量3剤配合剤とFF/VI及びUMEC/VIの固定用量2剤配合剤との有効性、安全性及び忍容性を比較する、第III相、52週、無作為化、二重盲検、3群並行群間試験）に登録。

患者は、慢性閉塞性肺疾患に対して、[redacted]年9月10日から治験薬（吸入剤）1吸入を1日1回受けた。

既往歴として慢性閉塞性肺疾患増悪があった。

翌年*1月25日に、治験薬の初回投与から137日後に、重度（グレード3）の肺炎を発現した。重篤性分類規準は、「治療のための入院又は入院期間の延長が必要であるもの」及びGSK判断の「医学的に重要な状態」。追加事象は、重度（グレード3）の慢性閉塞性気道疾患増悪（翌年*1月25日発現、重篤性分類規準：「治療のための入院又は入院期間の延長が必要であるもの」）。レボフロキサシン（Levaquin）、メチルプレドニゾロンコハク酸エステルナトリウム（Solu Medrol）、イプラトロピウムブロミド+サルブタモール硫酸塩（Duoneb）及び酸素で被験者を治療した。治験薬の投与は変更なく継続。肺炎の転帰は翌年*2月3日に回復した。追加事象の転帰は、慢性閉塞性気道疾患増悪（翌年*2月3日に回復）であった。

治験担当医は、肺炎について、治験薬との因果関係を「合理的な可能性あり」と判断。治験担当医は、慢性閉塞性気道疾患増悪について、治験薬との因果関係を「合理的な可能性なし」と判断。

関連する検査結果：
翌年*1月25日に胸部X線を実施したところ、肺舌浸潤、早期肺炎又は気管支炎の可能性が示された。

診断検査結果（特に明記のない限り、正常値は未記載）：
翌年*1月25日の白血球数は16.5k/mcl（正常低値：3.5、正常高値：12.5）であった。

翌年*2月18日に肺炎EOSIによって追加情報を入手：
肺炎の症状は呼吸困難の悪化であった。胸水はなかった。低酸素血症はなかった。事象発現時には白血球数が高値であった。BUNは19mg/dl（7mmol/L）以下であった。被験者が混乱したというエビデンスはなかった。肺炎が発現した時、被験者は医療現場（入院）にはいなかった。培養/スワブを採取した。細菌培養のためのサンプル源は血液であった。肺炎培養から増殖は認められなかった。

治験担当医から報告されたその他の情報：

*新薬承認情報提供時に置き換え

患者は、肺炎のために昨日入院し、今日又は明日のどちらでも帰宅できると信じていると言った。MD は通知した。患者は帰宅時に電話するよう指示された。患者は 翌 年＊1 月 25 日に胸部 X 線検査を受けた。受領した記録には胸部 X 線の指示を示す症状は含まれておらず、翌年＊1 月 18 日から日誌が記入されていなかった。X 線像は肺舌浸潤の可能性があり、早期肺炎又は気管支炎の所見を示した。患者は 翌 年＊1 月 26 日に入院し、ソルメドロール、十二指腸液、酸素で治療された。翌年＊1 月 27 日の退院時にレバキンとプレドニゾンに切り替えた。椎間板の X 線のコピーを 翌 年＊2 月 2 日に依頼した。

治験依頼者の見解：
治験担当医による因果関係の評価に同意する。FF/UMEC/VI に関して報告されている既知の有象であり、治験薬投与開始から 137 日後に発現したものである。しかし、本患者に慢性閉塞性肺疾患の病歴があったため、治験担当医による慢性閉塞性肺疾患に対する因果関係の評価に同意しない。

治験実施計画書番号：116855
治験実施施設番号：[redacted]
被験者番号：[redacted]
無作為化番号：[redacted]
安全性データベース管理番号：[redacted]
投与群：Umeclidinium / Vilanterol
重篤な有害事象：尿閉、慢性閉塞性肺疾患

経過：
被験者は 5[redacted] 歳女性。盲検化試験（試験名：慢性閉塞性肺疾患患者を対象として、ドライパウダー吸入器を用いて毎朝 1 回投与する FF/UMEC/VI の固定用量 3 剤配合剤と FF/VI 及び UMEC/VI の固定用量 2 剤配合剤との有効性、安全性及び忍容性を比較する、第 III 相、52 週、無作為化、二重盲検、3 群並行群間試験）に登録。

[redacted] 年 6 月 13 日から慢性閉塞性肺疾患に対し、治験薬（吸入剤）1 吸入（1 日 1 回）を投与した。

合併症には、慢性閉塞性肺疾患及び喫煙者があった。

翌年＊4 月 25 日に、治験薬の初回投与から 316 日後に、重度（グレード 3）の慢性閉塞性気道疾患増悪が発現した。重篤性分類規準は、「治療のための入院又は入院期間の延長が必要であるもの」。追加事象は、重度（グレード 3）の尿閉（翌 年＊4 月 28 日発現、重篤性分類規準：「治療のための入院又は入院期間の延長が必要であるもの」及び GSK 判断の「医学的に重要な状態」）。被験者はアジスロマイシン、プレドニゾン、酸素、グアイフェネシン、メチルプレドニゾロン、メチルプレドニゾロン、イプラトロピウム及びサルブタモ

ール（アルブテロール）で治療された。治験薬を中断した（投与中止は陽性）。治験薬による再投与は陰性であった。慢性閉塞性気道疾患増悪の転帰は、翌年* 5 月 1 日に回復した。追加事象の転帰は、尿閉（翌 年＊5 月 23 日に回復）であった。

治験担当医は、慢性閉塞性気道疾患増悪について、治験薬との因果関係を「合理的な可能性なし」と判断。治験担当医は、尿閉について、治験薬との因果関係を「合理的な可能性あり」と判断。尿閉のその他の考えられる原因は、試験参加に関連した活動であった。

関連する検査結果：
CT スキャン 翌年* 4 月 30 日：
1. 多発性小肺結節を伴う肺気腫、2.陳旧性右肋骨骨折
CT/尿路造影 翌年* 5 月 01 日：
1. 腎尿管結石、上部尿路病変、腎腫瘤なし。
2. Foley カテーテルを留置して膨満を起こさないことによる膀胱の次善の評価。臨床的に十分な懸念がある場合は、粘膜の微妙な病態を除外するために血尿の状況で膀胱鏡検査が必要となる。
3. 少量の骨盤腹水は、びまん性軟部組織浮腫及び腸間膜浮腫の存在を考えると、3rd space を反映していることがある。臨床的相関が要求された。
TTE 翌 年＊5 月 01 日：特記すべきことはない。UA 翌 年＊5 月 01 日：特記すべきことはない。両側腎超音波 翌 年＊4 月 30 日：特記すべきことはない。CXR 翌 年＊4 月 30 日：特記すべきことはない。

治験担当医から報告されたその他の情報：
尿閉で ED を受診後に入院。彼女はまた、前週から慢性閉塞性肺疾患増悪からの問題を抱えていた。詳細：患者は息切れで 翌 年＊4 月 30 日に ED に受診、尿量不足も訴えた。彼女は低酸素症の理由でも ED を受診。患者は 翌 年＊5 月 01 日に入院した。患者にはフォーリーカテーテルを留置し、治験薬は 翌 年＊5 月 01 日に中断した。患者はステロイド投与の後、 翌 年＊ 5 月 02 日に帰宅した。患者はフォーリーカテーテルなしで排尿があり、呼吸困難/O2必要量は改善していた。彼女をフォリーをつけて帰宅させる意図であったが、それは事故によって引き出され、それを置き換えることはなかった。翌 年＊5 月 06 日に患者に電話をかけ、患者ははるかに気分が良いと述べた。
患者は心配のため、翌年* 5 月 17 日まで治験薬を再開しなかったと述べた。研究チームはその日までこのことを知らなかった。

治験依頼者の見解：
治験担当医による因果関係の評価に同意する。治験薬投与開始から 316 日後に尿閉が起こり、本剤のリスクとして知られていることから、尿閉は UMEC/VI に起因すると考えられた。また、慢性閉塞性肺疾患の病歴を有していたため、慢性閉塞性肺疾患増悪はに起因するとは考えにくい。

*新薬承認情報提供時に置き換え

治験実施計画書番号：116855
治験実施施設番号：[redacted]
被験者番号：[redacted]
無作為化番号：[redacted]
安全性データベース管理番号：[redacted]
投与群：Fluticasone / Vilanterol
重篤な有害事象：心肺停止

経過：
被験者は7[redacted]歳男性。盲検化試験（試験名：慢性閉塞性肺疾患患者を対象として、ドライパウダー吸入器を用いて毎朝1 回投与する FF/UMEC/VI の固定用量 3 剤配合剤とFF/VI 及び UMEC/VI の固定用量 2 剤配合剤との有効性、安全性及び忍容性を比較する、第III 相、52 週、無作為化、二重盲検、3 群並行群間試験）に登録。

慢性閉塞性肺疾患に対し、治験薬（吸入剤）1 吸入を 1 日1 回、[redacted]年 6 月29 日から 翌年＊2 月[redacted]日まで投与した。

既往歴には肺炎、肺障害があった。
合併症には、2 型糖尿病、うつ病及び慢性閉塞性肺疾患があった。

翌年*2 月[redacted]日、治験薬の初回投与から[redacted]日後に、重度（グレード 3）の心肺停止を発現した。重篤性分類規準は、「死に至るもの」及び GSK 判断の「医学的に重要な状態」。被験者は重炭酸ナトリウムとエピネフリンで治療された。治験薬を 翌 年＊2 月[redacted]日に中止した。心肺停止の転帰は致死的であった。翌 年＊2 月[redacted]日に死亡した。報告された死因は心肺停止と心肺停止であった。剖検を行った。

治験担当医は、心肺停止について、治験薬との因果関係を「合理的な可能性なし」と判断。

翌年*3 月01 日、翌 年＊3 月 02 日、翌 年＊3 月03 日、翌 年＊3 月06 日、翌 年＊3 月 17 日に死亡 EOSI によって受領した追加情報：
被験者は 翌 年＊2 月[redacted]日に死亡した。死亡証明書に記載された直接の死因に対処した。直接の原因となった病態に対処した。死の根底にある原因は死亡の様式であった。慢性閉塞性肺疾患が原因の自然剖検を行った。死亡が目撃された。死亡に先立つ徴候及び症状は、受診した病院別の記録であり、EMS によると、被験者は反応がないと記載されていた。被験者は、バイスタンダーが被験者に反応がないと気づいたとき、ゲートに課税しながら、空港で真っ直ぐに座っていた。蘇生を試みた。救急隊の記録によれば、その場で死亡が起こり、CPR は平面上で開始し、EMS と連絡をとり、AED は入手できなかった。被検者は、損傷がなく、40 分間の PTA が無反応の心静止で見いだされ、18:24 に ED に到着し、CPR が進行中

であった。被験者は末期状態又は末期前状態であった。死亡は突然であり、通常の活動中に発生した。被験者には、死因の可能性を示唆する新たな臨床徴候又は症状が認められなかった。この死亡は心臓血管手術又は処置に起因するものではなかった。死亡の原因は、心臓血管以外の手術又は処置によるものではなかった。主な死因は、他の慢性閉塞性肺疾患の非心血管性診断であった。二次的な死因はなかった。病歴による死亡のリスクはなかった。死亡に寄与した可能性のある死亡前 4 週間以内に、新たな投薬又は長期投薬の用量の変更はなかった。

治験担当医から報告されたその他の情報：
翌年* 2 月 2 日：被験者の娘から電話を受け、娘の父親が昨日の午後 5 時 30 分頃に死亡したと連絡を受けた。患者は友人を訪ねるため飛行機に乗っていた。彼女によれば、患者は心臓発作で死亡し、本事象は飛行機が空港に着陸した時から始まり、救急車で病院へ移送中に患者は死亡したかもしれないと彼女は考えている。これは彼女が現在知っているすべての情報である。さらに娘は、彼が飛行機に乗ったときに酸素ボンベを持っていなかったと言及した。
翌年* 2 月 2 日：検察医によるとと、18 時 24 分に病院到着時には被験者に反応がなかったと述べた。18 時 28 分に死亡が宣告された。
翌年* 2 月 3 日：検察医のオフィスから本日報告を受領し、予備報告の剖検で死因として COPD が示された。

治験依頼者の見解：
治験担当医による因果関係の評価に同意する。高齢患者（7[redacted] 歳）において、治験薬投与開始から [redacted] 日後に慢性閉塞性肺疾患の進行を発現したため、致死的な心肺停止が FF/VI と関連があるとは考えにくい。

治験実施計画書番号：116855
治験実施施設番号：[redacted]
被験者番号：[redacted]
無作為化番号：[redacted]
安全性データベース管理番号：[redacted]
投与群：Fluticasone / Umeclidinium / Vilanterol
重篤な有害事象：肺扁平上皮癌

経過：
被験者は 7[redacted] 歳男性。盲検化試験（試験名：慢性閉塞性肺疾患患者を対象として、ドライパウダー吸入器を用いて毎朝 1 回投与する FF/UMEC/VI の固定用量 3 剤配合剤と FF/VI 及び UMEC/VI の固定用量 2 剤配合剤との有効性、安全性及び忍容性を比較する、第 III 相、52 週、無作為化、二重盲検、3 群並行群間試験）に登録。

*新薬承認情報提供時に置き換え

[redacted]年5月7日から慢性閉塞性肺疾患に対し、治験薬（吸入剤）1吸入を1日1回投与した。

翌年* 4月5日、治験薬の初回投与から334日後に、患者は重度（グレード3）の肺扁平上皮癌を発現した。重篤性分類規準は、「死に至るもの」及びGSK判断の「医学的に重要な状態」。治験薬の投与は変更なく継続。肺扁平上皮癌の転帰は翌年* 11月[redacted]日に死亡した。患者は翌年＊ 11月[redacted]日に死亡した。報告された死因は肺扁平上皮癌であった。剖検は行われなかった。

治験担当医は、肺の扁平上皮癌について、治験薬との因果関係を「合理的な可能性なし」と判断。

関連する検査結果：
気管支鏡検査 翌年*4月26日：結果は決定的ではない。翌年＊6月1回の気管支鏡検査結果は扁平上皮肺癌を示した。
翌年*4月6日の胸部X線では、結節疑いが示された。翌年＊5月26日のPETでは「疑わしい」活動性が認められた。造影CT 翌年＊4月13日：慢性閉塞性肺疾患

追加説明情報：
IPは翌年＊5月2日に中止された。被験者は割付けられた治療を完了した。

治験担当医から報告されたその他の情報：
初期愁訴は呼吸困難の増悪と咳。翌年*4月6日のCXRでは、慢性閉塞性肺疾患増悪と記載されたエピソードが認められた。抗生物質による治療とプレドニゾンの漸減。薬物療法後、症状はベースライン近くまで改善したが、CXRは「疑わしい」ため、造影剤を用いたCTにより更なる評価を実施した。気管支鏡検査×2回、PETも施行した。左上葉に扁平上皮癌を認めた。被験者は翌年＊4月5日及び翌年＊5月2日にEOSで最終来院した。確定診断は翌年＊6月1日に行われた気管支鏡検査後になされた。被験者は全ての来院後に死亡した。安全性に関する追跡調査を完了した。
翌々年*9月に試験終了時の盲検解除を行った。

治験依頼者の見解：
治験担当医による因果関係の評価に同意する。慢性閉塞性肺疾患患者においてFF/UMEC/VI投与開始から334日後に悪性腫瘍は確認されたことから、FF/UMEC/VIと関連があるとは考えにくい。

治験実施計画書番号：116855
治験実施施設番号：[redacted]
被験者番号：[redacted]

*新薬承認情報提供時に置き換え

無作為化番号：[redacted]
安全性データベース管理番号：[redacted]
投与群：Umeclidinium / Vilanterol
重篤な有害事象：ブドウ球菌感染、重複感染、急性呼吸不全

経過：
被験者は8[redacted]歳男性。盲検化試験（試験名：慢性閉塞性肺疾患患者を対象として、ドライパウダー吸入器を用いて毎朝1回投与するFF/UMEC/VIの固定用量3剤配合剤とFF/VI及びUMEC/VIの固定用量2剤配合剤との有効性、安全性及び忍容性を比較する、第III相、52週、無作為化、二重盲検、3群並行群間試験）に登録。

慢性閉塞性肺疾患に対し、治験薬（吸入剤）1吸入を1日1回、[redacted]年1月27日から同年＊6月8日まで投与した。

既往歴には、皮膚潰瘍、急性腎不全、心房細動があった。

同年*6月8日に、治験薬の初回投与から133日後、重度（グレード3）のメチシリン耐性黄色ブドウ球菌感染症を発現した。重篤性分類規準は、「死に至るもの」及びGSK判断の「医学的に重要な状態」。追加事象は、重度（グレード3）の重複感染（同年＊6月8日発現、重篤性分類規準：「死に至るもの」）、重度（グレード3）の慢性呼吸不全の急性増悪（同年＊6月8日発現、重篤性分類規準：「死に至るもの」及びGSK判断の「医学的に重要な状態」）。被験者はハロペリドール、ヒドロコドン、三硝酸グリセリル（ニトログリセリン）、インスリンデテミル（レベミル）、ヘパリン（ヘパリン）、フィナステリド、アセチルサリチル酸（アスピリン）、バンコマイシン、ピペラシリン、タゾバクタム（ゾシン）、オンダンセトロン、硫酸モルヒネ、フロセミド、ドクセートナトリウム、カルベジロール、アトルバスタチン及びパラセタモール（アセトアミノフェン）で治療された。治験薬は、同年*6月8日に中止された。メチシリン耐性黄色ブドウ球菌感染症の転帰は、同年*6月[redacted]日に致死的であった。追加事象の転帰は、重複感染（同年*6月[redacted]日に死亡）及び慢性呼吸不全の急性増悪（同年＊6月[redacted]日に死亡）であった。患者は同年＊6月[redacted]日に死亡した。報告された死因はメチシリン耐性黄色ブドウ球菌感染症、重複感染、慢性呼吸不全の急性増悪であった。剖検は行われなかった。

治験担当医は、メチシリン耐性黄色ブドウ球菌感染、重複感染、慢性呼吸不全の急性増悪について、治験薬との因果関係を「合理的な可能性なし」と判断。

関連する検査結果：
白血球が約1万に増加：同年＊6月8日
同年*6月[redacted]日のCXRでは中等度の肺水腫と少量の左胸水を伴う心拡大を示した。

同年*10月18日に死亡EOSIによって受領した追加情報：

同年*6月[redacted]日に死亡した。死亡証明書に記載された直接の死因は、急性慢性呼吸不全であった。直接の原因となった病態は右下肢のMRSAの重複感染であった。死因は末梢動脈疾患、慢性閉塞性肺疾患であった。剖検は行わなかった。死亡が目撃された。死亡に先立つ徴候及び症状は、重大な錯乱、徐脈、呼吸数の減少であった。蘇生は試みられなかった。患者は蘇生処置（DNR）指示を受けなかった。院内死亡。被験者は末期状態又は末期前状態であった。死亡は突然ではなかった。被験者には、死因の可能性を示唆する新たな臨床徴候又は症状が認められなかった。この死亡は心臓血管手術又は処置に起因するものではなかった。死亡の原因は、心臓血管以外の手術又は処置によるものではなかった。主な死因は下肢潰瘍による右下肢の敗血症であった。結果は他の心臓診断の証拠を示した。病歴による死亡のリスクがあった。死亡に寄与した可能性のある死亡前4週間以内に、新たな投薬又は長期投薬の用量の変更はなかった。

治験依頼者の見解：
治験担当医による因果関係の評価に同意する。皮膚潰瘍、心房細動、急性腎不全、慢性閉塞性肺疾患の病歴を有する患者において、治験薬投与開始から133日後に発現したため、メチシリン耐性黄色ブドウ球菌感染、重複感染、慢性閉塞性肺疾患増悪がUMEC/VIと関連があるとは考えにくい。

治験実施計画書番号：116855
治験実施施設番号：[redacted]
被験者番号：[redacted]
無作為化番号：[redacted]
安全性データベース管理番号：[redacted]
投与群：Umeclidinium / Vilanterol
重篤な有害事象：尿毒症性脳症、急性腎障害、肺炎、急性呼吸不全、慢性閉塞性肺疾患

経過：
被験者は7[redacted]歳男性。盲検化試験（試験名：慢性閉塞性肺疾患患者を対象として、ドライパウダー吸入器を用いて毎朝1回投与するFF/UMEC/VIの固定用量3剤配合剤とFF/VI及びUMEC/VIの固定用量2剤配合剤との有効性、安全性及び忍容性を比較する、第III相、52週、無作為化、二重盲検、3群並行群間試験）に登録。

慢性閉塞性肺疾患に対し、治験薬（吸入剤）1吸入を1日1回、[redacted]年6月24日から翌年＊5月12日まで投与した。

既往歴には、慢性閉塞性気道疾患増悪、慢性閉塞性気道疾患増悪（入院に伴う慢性閉塞性肺疾患増悪の既往）、慢性閉塞性気道疾患増悪（入院に伴う慢性閉塞性肺疾患増悪の既往）、入院に伴う慢性閉塞性肺疾患悪化の既往、元喫煙者、過去1年以内の肺炎の既往（2回）が

あった。合併症には、慢性閉塞性肺疾患があった。併用薬はエノキサパリンナトリウム（Lovenox）であった。

翌年* 4 月 1 日、治験薬の初回投与から 282 日後、被験者は中等度（グレード 2）の慢性閉塞性気道疾患増悪が発現した。重篤性分類規準は、「治療のための入院又は入院期間の延長が必要であるもの」。追加事象は、中等度（グレード 2）の肺炎（翌 年＊4 月 4 日発現、重篤性分類規準：「死に至るもの」、「治療のための入院又は入院期間の延長が必要であるもの」及び GSK 判断の「医学的に重要な状態」）、中等度（グレード 2）の慢性呼吸不全の急性増悪（翌 年＊4 月 4 日発現、重篤性分類規準：「治療のための入院又は入院期間の延長が必要であるもの」及び GSK 判断の「医学的に重要な状態」）、重度（グレード 3）の急性腎不全（翌年* 5 月 13 日発現、重篤性分類規準：「死に至るもの」、「治療のための入院又は入院期間の延長が必要であるもの」及び GSK 判断の「医学的に重要な状態」）、重度（グレード 3）の尿毒症性脳症（翌年* 5 月 19 日発現、重篤性分類規準：「死に至るもの」、「治療のための入院又は入院期間の延長が必要であるもの」及び GSK 判断の「医学的に重要な状態」）。患者は、セフジニル、バンコマイシン、ピペラシリン+タゾバクタム（ゾシン）、プレドニゾン、セフトリアキソンナトリウム（ロセフィン）、ツシオネックス（トッシオネックス）、塩化ナトリウム、及びアジスロマイシンで治療された。治験薬は、翌年* 5 月 12 日に中止された。慢性閉塞性気道疾患増悪の転帰は、翌年* 4 月 14 日に回復した。追加事象の転帰は、慢性呼吸不全の急性増悪（翌 年＊4 月 8 日に回復）、尿毒症性脳症（翌 年＊5 月 ■ 日に致死）、急性腎不全（翌 年＊5 月 ■ 日に致死）、肺炎（翌 年＊5 月 ■ 日に致死）であった。患者は 翌 年＊5 月 ■ 日に死亡した。報告された死因は肺炎、急性腎不全及び尿毒症性脳症であった。剖検は行われなかった。

治験担当医は、慢性閉塞性気道疾患増悪、肺炎、慢性呼吸不全の急性増悪、急性腎不全、尿毒症性脳症について、治験薬との因果関係を「合理的な可能性なし」と判断。

関連する検査結果：
翌年* 4 月 4 日の胸部 X 線：慢性閉塞性肺疾患と市中肺炎。腎超音波検査：腎嚢胞を示された。翌 年＊4 月 8 日：両側性腎嚢胞が認められたが、固形腎腫瘤又は尿路上皮腫瘍の証拠は認められず、尿検査では肉眼的血尿が認められた。尿培養は感染を示さず、翌年* 5 月 14 日の CXR では左上葉肺炎を示し、翌 年＊5 月 14 日の EKG は虚血は認められなかった。身体診察では、右側に呼気性喘鳴、左側に呼吸音の減弱、空気の動きの悪さが示された。

診断検査結果（特に明記のない限り、正常値は未記載）：
翌年* 4 月 4 日、血中クレアチニン値 1.87mg/dL（正常低値：0.70、正常高値：1.00）、血中尿素値 33mg/dL。翌年*4 月 8 日、血中クレアチニン値は 1.58mg/dL であった。翌 年＊5 月 14 日、血中クレアチニン値は 5.55（正常低値：0.61、正常高値：1.24）であった。翌 年＊5 月 19 日の血中クレアチニン値は 8.49mg/dL（正常低値：0.61、正常高値：1.24）であった。

*新薬承認情報提供時に置き換え

翌々年*2 月 13 日に肺炎 EOSI によって追加情報を入手：
肺炎の症状は、咳嗽レベルの増加、喀痰膿性の増加、呼吸困難の悪化などであった。胸部聴診では、断続性ラ音/ラ音及び/又は気管支又は気管支肺胞呼吸音の証拠が示された。体温は 39.4C であった。呼吸数は 28 呼吸/分であった。心拍数は 104 拍/分であった。血圧 133/66mmHg。低酸素血症あり。事象発現時には白血球数が高値であった。BUN は 19mg/dl（7mmol/L）を上回った。被験者が混乱したというエビデンスはなかった。肺炎が発現した時、被験者は医療現場（入院）にはいなかった。培養/スワブを採取した。細菌培養のためのサンプル源は血液であった。肺炎培養から増殖は認められなかった。細菌培養のためのサンプル源は他であった。肺炎培養から非病原性増殖（正常細菌叢）を同定した。

翌年*8 月 15 日に死亡 EOSI によって受領した追加情報：
患者は 翌年*5 月 [redacted] 日に死亡した。死亡証明書に記載された直接の死因は腎不全であった。直接の原因となった病態は体液量過剰による尿毒症であった。死因は不明であった。剖検は行わなかった。死亡が目撃された。死亡に先立つ徴候、症状は入院患者であった。蘇生は試みられなかった。患者は蘇生処置（DNR）指示を受けなかった。院内死亡。被験者は末期状態又は末期前状態であった。死亡は突然ではなかった。被験者には、死因の可能性を示唆する新たな臨床徴候又は症状が認められなかった。この死亡は心臓血管手術又は処置に起因するものではなかった。死亡の原因は、心臓血管以外の手術又は処置によるものではなかった。主な死因は腎不全の他の非心血管性診断であった。二次的な死因はなかった。病歴による死亡のリスクはなかった。死亡に寄与した可能性のある死亡前 4 週間以内に、新たな投薬又は長期投薬の用量の変更はなかった。

治験担当医から報告されたその他の情報：
患者は 翌 年＊4 月 4 日に息切れ、咳、鼻閉、3 日間の体動時の胸痛を訴え、地元の ED に来院した。PE では、右側に呼気性喘鳴、左側に呼吸音の減弱、及び空気の動きの悪さが示された。彼は家庭で 103 の発熱があったと言った。翌年*4 月 4 日に実施された胸部 X 線は、市中肺炎及び重度の慢性閉塞性肺疾患を示し、被験者は更なる治療及び精密検査のために入院した。翌 年＊4 月 8 日に、造影剤を用いた場合と用いない場合の腹部及び骨盤の CT で両側性腎嚢胞が認められたが、腎の充実性腫瘤又は尿路上皮腫瘍の証拠が認められなかった。尿検査は肉眼的血尿を示した。患者は水分補給され、ステロイド、ネブライザー、及び複数の抗生物質で治療された。患者はプレドニゾンの漸減により 翌 年＊4 月 8 日に安定状態で退院した。患者は抗生物質の静脈内投与を受けた後、翌 年＊4 月 8 日に退院し、プレドニゾンを漸減して帰宅し、慢性閉塞性肺疾患増悪に続発する慢性低酸素性呼吸不全と急速進行性腎不全を伴う肺炎のため、翌年*5 月 14 日に来院した。次第に息切れ、低酸素症、尿毒症になり、翌 年＊5 月 18 日から死亡する 翌 年＊5 月 [redacted] 日まで full comfort になった。
翌々年*9 月に試験終了時の盲検解除を行った。

治験依頼者の見解：

*新薬承認情報提供時に置き換え

治験担当医による因果関係の評価に同意する。肺炎及び慢性閉塞性肺疾患の増悪は、肺炎の病歴のある患者（過去 1 年以内に 2 回）及び入院を伴う慢性閉塞性肺疾患増悪患者で治験薬投与開始から 282 日後に発現したため、FF/VI に起因するとは考えにくい。

治験実施計画書番号：116855
治験実施施設番号：[redacted]
被験者番号：[redacted]
無作為化番号：[redacted]
安全性データベース管理番号：[redacted]
投与群：Umeclidinium / Vilanterol
重篤な有害事象：肺塞栓症

経過：
被験者は 6[redacted] 歳男性。盲検化試験（試験名：慢性閉塞性肺疾患患者を対象として、ドライパウダー吸入器を用いて毎朝 1 回投与する FF/UMEC/VI の固定用量 3 剤配合剤と FF/VI 及び UMEC/VI の固定用量 2 剤配合剤との有効性、安全性及び忍容性を比較する、第 III 相、52 週、無作為化、二重盲検、3 群並行群間試験）に登録。

慢性閉塞性肺疾患に対し、治験薬（吸入剤）1 吸入を 1 日 1 回、[redacted] 年 6 月 3 日から 同年＊7 月 [redacted] 日まで投与した。

合併症には骨折足があった。

同年* 7 月 [redacted] 日、治験薬の初回投与から [redacted] 日後、被験者は肺塞栓症を発現した。重篤性分類規準は、「死に至るもの」及び GSK 判断の「医学的に重要な状態」。治験薬は 同 年＊7 月 [redacted] 日に中止された。肺塞栓症の転帰は致死的であった。患者は 同 年＊7 月 [redacted] 日に死亡した。報告された死因は肺塞栓症であった。

治験担当医は、肺塞栓症について、治験薬との因果関係を「合理的な可能性なし」と判断。

関連する検査結果：
N/A

同年* 7 月 27 日に死亡 EOSI によって受領した追加情報：
患者は 同 年＊7 月 [redacted] 日に死亡した。死亡証明書に記載された直接の死因は、肺塞栓症の可能性であった。直接の原因となった状態は、患者 1 人当たり「足の折れ」があり、オルソブーツを着用していた。乗馬芝刈り機の上にヤードで見つかった。死亡の根底にある原因は皆無であった。剖検は行わなかった。死亡は目撃されなかった。被験者は最後に 同 年＊7 月 01 日に生存していることが判明した。蘇生は試みられなかった。蘇生処置（DNR）指示が

なかった。死亡は自宅で発生した。被験者は末期状態又は前末期状態ではなかった。死亡は突然であり、労作中に発生した。被験者には、潜在的な死因を示す新たな臨床徴候又は症状が認められた。症状は足の骨折であり、オルトブーツを着用していた。この死亡は心臓血管手術又は処置に起因するものではなかった。死亡の原因は、心臓血管以外の手術又は処置によるものではなかった。主な死因は肺塞栓症（PE）であった。二次的な死因はなかった。病歴による死亡のリスクはなかった。死亡に寄与した可能性のある死亡前 4 週間以内に、新たな投薬又は長期投薬の用量の変更はなかった。

治験担当医から報告されたその他の情報：
同年＊7 月 [redacted] 日に近隣の家に帰ってくる芝刈り機の裏庭で見つかった。24 時間前から気分が悪かったかもしれない。EMS は被験者に宣告した。同 年＊6 月 1 日の受診時、慢性閉塞性肺疾患の訴えはなく、研究が順調に進んでいた。左足にウオーキングブーツがあり枝を引っ張りながら、後ヤードで足を歩くと言われた。死亡証明書には「肺塞栓症の可能性あり」と書かれており、投薬された薬剤や検査は行われていない。剖検は行わなかった。
翌年＊9 月に試験終了時の盲検解除を行った。

治験依頼者の見解：
治験担当医による因果関係の評価に同意する。致死的な肺塞栓症は、治験薬によるものではなく、足の骨折によるものであった。

治験実施計画書番号：116855
治験実施施設番号：[redacted]
被験者番号：[redacted]
無作為化番号：[redacted]
安全性データベース管理番号：[redacted]
投与群：Fluticasone / Vilanterol
重篤な有害事象：敗血症性ショック

経過：
被験者は 6[redacted] 歳女性。盲検化試験（試験名：慢性閉塞性肺疾患患者を対象として、ドライパウダー吸入器を用いて毎朝 1 回投与する FF/UMEC/VI の固定用量 3 剤配合剤と FF/VI 及び UMEC/VI の固定用量 2 剤配合剤との有効性、安全性及び忍容性を比較する、第 III 相、52 週、無作為化、二重盲検、3 群並行群間試験）に登録。

慢性閉塞性肺疾患に対し、治験薬（吸入剤）1 吸入を 1 日 1 回、[redacted] 年 6 月 9 日から 同年＊7 月 7 日まで投与した。

既往歴には敗血症性ショックがあった。

*新薬承認情報提供時に置き換え

同年*10 月 [redacted] 日、治験薬の初回投与から [redacted] 日後、直近投与から [redacted] 日後に、被験者は敗血症性ショックを発現した。重篤性分類規準は、「死に至るもの」、「治療のための入院又は入院期間の延長が必要であるもの」及び GSK 判断の「医学的に重要な状態」。敗血症性ショックの転帰は 同 年＊10 月 [redacted] 日に死亡した。患者は 同年* 10 月 [redacted] 日に死亡した。報告された死因は敗血症性ショックであった。剖検は行われなかった。

治験担当医は、敗血症性ショックについて、治験薬との因果関係を「合理的な可能性なし」と判断。

関連する検査結果：
現時点で更なる情報はない。死因は敗血症性ショックと報告された。

治験担当医から報告されたその他の情報：
腹部の原因と推定される敗血症性チョックにより死亡した被験者について、退院サマリーを受領したが、今日まで正式な死亡証明書を受領していない。同 年＊10 月 24 日の入院当りの既往歴が報告され、慢性閉塞性肺疾患、糖尿病、コラーゲン性大腸炎の既往歴が報告され、腹痛と便秘を呈した。患者は 5.3 まで乳酸アシドーシスに気付いた。腹部 CT を実施、腹部骨盤部の造影 CT では腹部膨満、腹痛、明らかな疼痛の原因なし。今も死亡証明書を受け取ろうとしている。

同年* 12 月 22 日及び 翌 年＊5 月 12 日に死亡 EOSI によって受領した追加情報：
被験者は 同 年＊10 月 [redacted] 日に死亡した。死亡証明書に記載された直接の死因は敗血症性ショックであった。直接の原因となった状態は便秘であった。死亡の根本原因は皆無であった。剖検は行わなかった。死亡が目撃された。死亡に先立つ徴候及び症状は便秘のため来院し、病院で死亡した。蘇生は試みられなかった。患者は蘇生処置（DNR）指示を受けなかった。院内死亡。被験者は末期状態又は前末期状態ではなかった。死亡は突然ではなかった。被験者には、死因の可能性を示唆する新たな臨床徴候又は症状が認められなかった。この死亡は心臓血管手術又は処置に起因するものではなかった。死亡の原因は、心臓血管以外の手術又は処置によるものではなかった。主な死因は腹部感染源と考えられる敗血症性ショックの敗血症であった。二次的な死因はなかった。病歴による死亡のリスクはなかった。死亡に寄与した可能性のある死亡前 4 週間以内に、新たな投薬又は長期投薬の用量の変更はなかった。翌々年* 9 月に試験終了時の盲検解除を行った。

治験依頼者の見解：
治験担当医による因果関係の評価に同意する。敗血症性ショックの既往歴のある患者において、治験薬投与開始から [redacted] 日後にコラーゲン蓄積大腸炎によると思われる致死的な敗血症性ショックが発現したため、FF/VI に起因するとは考えにくい。

治験実施計画書番号：116855

*新薬承認情報提供時に置き換え

治験実施施設番号：[redacted]
被験者番号：[redacted]
無作為化番号：[redacted]
安全性データベース管理番号：[redacted]
投与群：Fluticasone / Vilanterol
重篤な有害事象：慢性呼吸不全

経過：
被験者は 7[redacted] 歳男性。盲検化試験（試験名：慢性閉塞性肺疾患患者を対象として、ドライパウダー吸入器を用いて毎朝 1 回投与する FF/UMEC/VI の固定用量 3 剤配合剤と FF/VI 及び UMEC/VI の固定用量 2 剤配合剤との有効性、安全性及び忍容性を比較する、第 III 相、52 週、無作為化、二重盲検、3 群並行群間試験）に登録。

慢性閉塞性肺疾患に対し、治験薬（吸入剤）1 吸入を 1 日 1 回、[redacted] 年 5 月 20 日から 同年＊5 月 25 日まで投与した。

翌年＊5 月 [redacted] 日に、治験薬の初回投与から [redacted] 日後、直近投与から [redacted] 日後に、重度（グレード 3）の慢性呼吸不全を発現した。重篤性分類規準は、「死に至るもの」及び GSK 判断の「医学的に重要な状態」。慢性呼吸不全の転帰は致死的であった。患者は 翌 年＊5 月 [redacted] 日に死亡した。報告された死因は慢性呼吸不全であった。剖検は行われなかった。

治験担当医は、慢性呼吸不全について、治験薬との因果関係を「合理的な可能性なし」と判断。

翌年＊ 6 月 13 日に死亡 EOSI によって受領した追加情報：：
翌年＊ 5 月 [redacted] 日に死亡した。死亡証明書に記載された直接の死因は慢性呼吸不全であった。直接の原因となった病態は慢性閉塞性肺疾患であった。死因は肺炎であった。剖検は行わなかった。死亡が目撃された。死亡に先立つ徴候と症状は、夕食後に座り目を閉じた。蘇生を試みた。死亡は自宅で発生した。被験者は末期状態又は前末期状態ではなかった。死亡は突然であり、通常の活動中に発生した。被験者には、死因の可能性を示唆する新たな臨床徴候又は症状が認められなかった。この死亡は心臓血管手術又は処置に起因するものではなかった。死亡の原因は、心臓血管以外の手術又は処置によるものではなかった。主な死因は、そのほかの心血管系以外の慢性呼吸不全の診断であった。結果は他の非心血管系診断のエビデンスを示した。病歴による死亡のリスクはなかった。死亡に寄与した可能性のある死亡前 4 週間以内に、新たな投薬又は長期投薬の用量の変更はなかった。

治験担当医から報告されたその他の情報：
翌年＊5 月 18 日のフォローアップ来院 7 のために被験者へ連絡したが、被験者の娘は、おそらく心筋梗塞のため被験者が死亡したと施設へ連絡した。しかし、剖検の結果は未だ得ら

れておらず、診療記録をより詳細に求める必要がある。重篤な有害事象は、記録を受領後更新する。
死亡証明書は依然として保留中であり、受領後は更新される予定である。最終フォローアップ時の患者への連絡は、翌 年＊2 月 24 日の来院 6 日の電話連絡のときだった。被験者の死亡証明書を受領し、被験者の主死因は慢性呼吸不全であった。
翌々年* 9 月に試験終了時の盲検解除を行った。

治験依頼者の見解：
治験担当医による因果関係の評価に同意する。慢性閉塞性肺疾患の病歴のある患者において、治験薬投与開始から [redacted] 日後、直近の投与から [redacted] 日後に致死的な慢性呼吸不全が発現したため、FF/VI に起因するとは考えにくい。

治験実施計画書番号：116855
治験実施施設番号：[redacted]
被験者番号：[redacted]
無作為化番号：[redacted]
安全性データベース管理番号：[redacted]
投与群：Fluticasone / Umeclidinium / Vilanterol
重篤な有害事象：慢性閉塞性肺疾患、肺炎

経過：
被験者は 8[redacted] 歳男性。盲検化試験（試験名：慢性閉塞性肺疾患患者を対象として、ドライパウダー吸入器を用いて毎朝 1 回投与する FF/UMEC/VI の固定用量 3 剤配合剤と FF/VI 及び UMEC/VI の固定用量 2 剤配合剤との有効性、安全性及び忍容性を比較する、第 III 相、52 週、無作為化、二重盲検、3 群並行群間試験）に登録。

[redacted]/06/09-同年*/11/08
慢性閉塞性肺疾患（慢性閉塞性肺疾患）に対し治験薬 1 吸入 1 日 1 回を投与。

既往歴は、元喫煙者：2 箱/日を 44 年、6[redacted] 歳時に禁煙、肺気腫（投与開始の7年前*/07/24）及び軽度の慢性閉塞性肺疾患（慢性閉塞性肺疾患）増悪（同年*/10/15-同年*/11/05）。

同年*/11/10
治験薬の初回投与から 154 日後及び直近投与から 2 日後、重度の慢性閉塞性気道疾患増悪（グレード 3）が発現。重篤性分類規準は、「治療のための入院又は入院期間の延長が必要であるもの」。追加事象は、中等度の市中感染性肺炎（同年*/11/10 発現、重篤性分類規準：「治療のための入院又は入院期間の延長が必要であるもの」及び GSK 判断の「医学的に重要な状態」）。

*新薬承認情報提供時に置き換え

cefuroxime axetil（Ceftin）、prednisone、ipratropium bromide、salbutamol sulfate（Duoneb）、salbutamol sulfate（Ventolin Nebules）、dexamethasone（Decadron）、guaifenesin（Mucinex）、oxygen、ceftriaxone sodium（Rocephin）及び azithromycin（Zithromax）にて治療。

同年*/11/08
治験薬の投与を中止（デチャレンジ陽性）。

同年*/11/24
慢性閉塞性気道疾患増悪から回復。追加事象の転帰は市中感染性肺炎（同年*/11/24、回復）。

関連する検査：
同年*/11/09 付：
無熱、パルスオキシメトリによる酸素飽和度（室内気）92%、胸部 X 線検査により右肺下葉（RLL）に斑状陰影をかすかに認めた。
17.9 10^3/uL の白血球（WBC）増加

診断検査結果（特に明記のない限り、正常値は未記載）：
同年*/11/09
WBC 数：17.9 x10^3/ mcL（正常値下限：4.80、正常値上限：10.80）

同年*/11/30 付追加情報：
注目すべき事象である肺炎の報告様式より追加情報を入手：
肺炎の症状は、咳嗽の程度の増悪、膿性痰増加、呼吸困難増悪。胸部聴診にて断続性ラ音/ラ音及び/又は気管支呼吸音又は気管支肺胞性呼吸音を聴取。体温：36.3℃、心拍数：110 回/分、血圧：110/70mmHg。胸水はなかったが、低酸素血症を認めた。事象発現時、白血球数高値を認めた。錯乱の徴候はなし。肺炎発現時、患者は医療機関に入院中（入院患者）ではなかった。培養/スワブを実施。細菌培養用の検体は気道分泌物。肺炎に対する培養にて菌発育の特定なし。

治験担当医から報告されたその他の情報：
同年*/12/02 付追加情報：
同年*/11/09 に 2 日間にわたる呼吸困難及び乾性咳嗽のため来院。被検者（[redacted]）は市中感染性肺炎及び急性慢性閉塞性肺疾患増悪と診断され、状態安定し、同年*/11/12 に一般病棟から自宅退院となった。経口 prednisone の漸減投与は継続。酸素需要量はベースラインに回復（睡眠中のみで 2 L）。肺炎及び急性慢性閉塞性肺疾患増悪に対する治療薬を更新。
同年*/11/13、慢性閉塞性肺疾患管理のため BREO（1 日 1 回）が再開され、Nebulized Duoneb（1 日 4 回/頓用）は継続された。治験実施責任医師は、当該被験者に対する有効性が十分でないとし、肺炎及び急性慢性閉塞性肺疾患増悪の両方について、治験薬との因果関係を「否定できない」と判断。吸入器の扱いにくさは報告されず。市中感染性肺炎及び急性慢性閉塞性肺疾患増悪から 同年*/11/24 に回復。

*新薬承認情報提供時に置き換え

治験依頼者の見解：
治験担当医による因果関係の評価に同意する。FF/UMEC/VI に関して報告されている既知の事象であり、治験薬投与開始から 138 日後に生じたものである。
しかし、患者が慢性閉塞性肺疾患の既往歴を有することを考慮すると、慢性閉塞性肺疾患増悪の因果関係に関する治験担当医の評価に同意しない。

治験実施計画書番号：116855
治験実施施設番号：[redacted]
被験者番号：[redacted]
無作為化番号：[redacted]
安全性データベース管理番号：[redacted]
投与群：Fluticasone / Umeclidinium / Vilanterol
重篤な有害事象：心筋梗塞

経過：
被験者は 6[redacted] 歳男性。盲検化試験（試験名：慢性閉塞性肺疾患患者を対象として、ドライパウダー吸入器を用いて毎朝 1 回投与する FF/UMEC/VI の固定用量 3 剤配合剤と FF/VI 及び UMEC/VI の固定用量 2 剤配合剤との有効性、安全性及び忍容性を比較する、第 III 相、52 週、無作為化、二重盲検、3 群並行群間試験）に登録。

慢性閉塞性肺疾患に対し、治験薬（吸入剤）1 吸入を 1 日 1 回、[redacted] 年 4 月 4 日から 同年＊5 月 26 日まで投与した。

同年* 5 月 [redacted] 日に、治験薬の初回投与から [redacted] 日後、直近投与から [redacted] 日後に、重度（グレード3）の心筋梗塞を発現した。重篤性分類規準は、「死に至るもの」及び GSK 判断の「医学的に重要な状態」。治験薬は、同 年＊5 月 26 日に中止された。心筋梗塞の転帰は同年* 5 月 [redacted] 日に死亡した。患者は同 年＊5 月 [redacted] 日に死亡した。報告された死因は心筋梗塞であった。剖検は行われなかった。

治験担当医は、心筋梗塞について、治験薬との因果関係を「合理的な可能性なし」と判断。

同年* 6 月 1 日及び 同年* 8 月 3 日に死亡 EOSI によって受領した追加情報：
患者は 同 年＊5 月 [redacted] 日に死亡した。死亡証明書に記載された直接の死因は心筋梗塞の可能性があった。直接の原因となった病態は慢性閉塞性肺疾患の増悪であった。死亡の根底にある原因は慢性閉塞性肺疾患であった。剖検は行わなかった。死亡は目撃されなかった。この被験者は 同年* 5 月 26 日に生存していることが最後に判明した。蘇生は試みられなかった。蘇生処置（DNR）指示がなかった。死亡は自宅で発生した。被験者は末期状態又は末期前状態であった。死亡は突然であり、睡眠中に発生した。被験者には、潜在的な死因を示す新た

な臨床徴候又は症状が認められた。症状は慢性閉塞性肺疾患の増悪であった。この死亡は心臓血管手術又は処置に起因するものではなかった。死亡の原因は、心臓血管以外の手術又は処置によるものではなかった。死亡の主因は慢性閉塞性肺疾患増悪の他の非心血管系診断であった。二次的な死因はなかった。病歴による死亡のリスクはなかった。死亡に寄与した可能性のある死亡前 4 週間以内に、新たな投薬又は長期投薬の用量の変更はなかった。

治験担当医から報告されたその他の情報：
被験者は病院 同年* 5 月 26 日に来院し、外出のため何らかの追加救助を求めた。SC は、呼吸が硬いことに気づき、話すことができず、被験者は低酸素症であると思われた。SC は、検査のために滞在するよう話し合いを試みたが、彼は引き続き、道路を横切る道路の交通裁判所で自宅で停泊している息子を拾い上げなければならないと言い続けた。酸素飽和度は 69%であり、PI を受診する必要があると要請した。私は彼にたった 5 分しかかからないと確信した。PI は、被験者は病院に行くように言ったが、息子を拾わなければならなかったため、彼は拒否した。PI はプレドニゾンとドキシサイクリンで治療を行ったが、被験者はドキシサイクリンの費用は負担できないと話し、PI はアモキシシリンについて書いた。彼は、回復しなかった場合、ER に行くように指示された。SC は、被験者に確認してもらうよう呼びかけ、息子は電話に答え、彼の父親は朝の睡眠中に死亡したと答えた。23:00 頃に就寝前に彼と話し、朝にコーヒーを与えようとしたときに彼は死亡していた。剖検は実施しない。いったん死亡証明書を受け取ったら、その写しを提供する。息子によれば、PI が 同 年 * 5 月 26 日に被験者に処方したアモキシル及びプレドニゾンの処方は満たさなかった。死亡証明書を受領、死亡原因として心筋梗塞が疑われる。EDC 及び情報源を更新。
翌年* 9 月に試験終了時の盲検解除を行った。

治験依頼者の見解：
治験担当医による因果関係の評価に同意する。本症例では治験薬投与開始から [redacted] 日後に致死的な心筋梗塞が起こり、冠動脈疾患、高血圧、高脂血症の病歴があるため、FF/UMEC/VI と関連があるとは考えにくい。

治験実施計画書番号：116855
治験実施施設番号：[redacted]
被験者番号：[redacted]
無作為化番号：[redacted]
安全性データベース管理番号：[redacted]
投与群：Fluticasone / Umeclidinium / Vilanterol
重篤な有害事象：低カリウム血症

経過：

*新薬承認情報提供時に置き換え

被験者は7[redacted]歳女性。盲検化試験（試験名：慢性閉塞性肺疾患患者を対象として、ドライパウダー吸入器を用いて毎朝1回投与するFF/UMEC/VIの固定用量3剤配合剤とFF/VI及びUMEC/VIの固定用量2剤配合剤との有効性、安全性及び忍容性を比較する、第III相、52週、無作為化、二重盲検、3群並行群間試験）に登録。

[redacted]/12/18
慢性閉塞性肺疾患に対し、治験薬（吸入剤）1吸入×1回/日の投与を開始。

翌年*/08/21
治験薬の初回投与から247日後、軽度の低カリウム血症（グレード1）が発現。重篤性分類基準は、「治療のための入院又は入院期間の延長が必要であるもの」及びGSK判断の「医学的に重要な状態」。
potassium chloride（Potassium Chloride Sustained-Release Tablets）にて治療。
治験薬の投与は変更なく継続。

翌年*/08/29
低カリウム血症から回復。

関連する検査：その他の関連する診断検査結果はなし。

治験担当医から報告されたその他の情報：
同年*/12/04、被験者は同意説明文書（ICF）に署名。
試験に無作為化後、同年*/12/18、治験薬（IP）の投与を開始。
翌年*/08/21、大量の発汗が生じ、翌年*/8/22、病院の入院科に来院。
入院中、心電図（ECG）、ホルター心電図、Bモード超音波検査、血液学的検査、化学-血清検査、定期的尿検査を実施。心電図（ECG）、ホルター心電図の結果は正常。血液学的検査、化学-血清検査、定期的尿検査から、被験者はカリウム欠乏症、高脂血症及び高尿酸血症と診断され、またBモード超音波検査にて両頚動脈及び右鎖骨の右側にプラークを認めた。
翌年*/08/22-翌年*/08/29、Potassium Chloride Sustained-release Tablets 1gを1日3回で投与。被験者は回復し、翌年*/08/29、退院。退院時診断：胸部絞扼感（ただし、更なる検査を要する）、高血圧（ステージ2）、高脂血症、肝脂肪浸潤、両頚動脈及び右鎖骨の右側のプラーク、（高尿酸血症）、胸膜肥厚、高尿酸血症、カリウム欠乏症、無症候性甲状腺機能低下症。
被験者にはまだ高血圧及び高脂血症に対する治療が必要。
治験担当医は、カリウム欠乏症の発現理由を知らなかった。

治験依頼者の見解：
本症例におけるFF/UMEC/VIとの因果関係を示す論拠が不十分である。

治験実施計画書番号：116855

*新薬承認情報提供時に置き換え

治験実施施設番号：[redacted]
被験者番号：[redacted]
無作為化番号：[redacted]
安全性データベース管理番号：[redacted]
投与群：Fluticasone / Umeclidinium / Vilanterol
重篤な有害事象：細菌性肺炎

経過：
被験者は 6[redacted] 歳男性。盲検化試験（試験名：慢性閉塞性肺疾患患者を対象として、ドライパウダー吸入器を用いて毎朝 1 回投与する FF/UMEC/VI の固定用量 3 剤配合剤と FF/VI 及び UMEC/VI の固定用量 2 剤配合剤との有効性、安全性及び忍容性を比較する、第 III 相、52 週、無作為化、二重盲検、3 群並行群間試験）に登録。

慢性閉塞性肺疾患に対し、治験薬（吸入剤）1 吸入を 1 日 1 回、[redacted] 年 4 月 8 日から同年＊9 月 9 日まで投与した。

同年＊8 月 15 日、治験薬の初回投与から 129 日後、重度（グレード 3）の細菌性肺炎を発現した。重篤性分類規準は、「治療のための入院又は入院期間の延長が必要であるもの」及び GSK 判断の「医学的に重要な状態」。モキシフロキサシン塩酸塩（モキシフロキサシン塩酸塩錠）、ジクロロ酢酸ジイソプロピルアミン、グルコン酸ナトリウム（複合ジイソプロピルアミンジクロロ酢酸注射液）及びセフォジジムナトリウムで処置した。治験薬を 同年＊9 月 9 日に中止した（投与中止は陽性）。細菌性肺炎の転帰は 同 年＊9 月 27 日に回復した。

治験担当医は、細菌性肺炎について、治験薬との因果関係を「合理的な可能性あり」と判断。

関連する検査結果：
NA

同 年＊11 月 22 日、同 年＊11 月 24 日に肺炎 EOSI によって追加情報を入手：
咳嗽レベルは通常であった。喀痰膿は増加しなかった。呼吸困難増悪なし。胸部聴診では、断続性ラ音/ラ音及び/又は気管支又は気管支肺胞呼吸音の証拠は示されなかった。体温は 36.3C であった。呼吸数は 20 呼吸/分であった。心拍数は 63 拍/分であった。血圧 118/60mmHg。胸水はなかった。低酸素血症はなかった。事象発現時には白血球数が高値であった。BUN は 19mg/dl（7mmol/L）以下であった。被験者が混乱したというエビデンスはなかった。肺炎が発現した時点で、被験者は医療現場（入院）であった。培養・スワブは採取しなかった。

治験担当医から報告されたその他の情報：

被験者はICFに署名し、同年＊3月23日にCTT116855試験に参加し、その後同年＊4月04日に無作為に割り付けられた。
同年*7月27日に心窩部膨満感を訴え、同年＊8月15日にレントゲン検査が勧められ、肺陰影が認められ、同年*9月8日に他の病院に入院することが示唆された。

被験者が本試験への参加にICSを服用している可能性があることを考慮すると、因果関係は否定できない。被験者はIP服用を同年＊9月9日から中止するよう伝えられた。

同年*9月23日に、結核が存在するどうかを確認するためにCTスキャンを実施し、その所見はなかったが、慢性炎症を考慮した。
最近4年間のCT結果を考慮し、細菌性肺炎と診断した。
細菌性肺炎と診断され、感染巣が縮小した場合、抗感染症治療後Sep同年*9月27日に退院することを提案した。

治験依頼者の見解：
治験担当医による因果関係の評価に同意する。ICSは肺炎のリスクを増加させる可能性があり、FF/UMEC/VIの中核安全性情報（CSI）によると肺炎は予測可能である。本症例のFF/UMEC/VIとの因果関係を除外する情報が不十分である。

治験実施計画書番号：116855
治験実施施設番号：[redacted]
被験者番号：[redacted]
無作為化番号：[redacted]
安全性データベース管理番号：[redacted]
投与群：Umeclidinium / Vilanterol
重篤な有害事象：不安定狭心症

経過：
被験者は6[redacted]歳男性。盲検化試験（試験名：慢性閉塞性肺疾患患者を対象として、ドライパウダー吸入器を用いて毎朝1回投与するFF/UMEC/VIの固定用量3剤配合剤とFF/VI及びUMEC/VIの固定用量2剤配合剤との有効性、安全性及び忍容性を比較する、第III相、52週、無作為化、二重盲検、3群並行群間試験）に登録。

患者は慢性閉塞性肺疾患に対して、[redacted]年11月18日から治験薬（吸入剤）1吸入を1日1回受けた。

合併症には、経皮的冠動脈インターベンションがあった。併用薬には、フルファンキシアンツリイ、サリビア・ミルチオルリザ（サリビアノレート）、伝統的な漢方薬（ジンシュイバラ）、テルミサルタン、アカルボース（アカルボース錠）、グリキドン（グリキドン錠）、

トリメタジジン塩酸塩（バソレル）、ピリドキシン塩酸塩（ビタミン B6）、パントプラバクゾール、ビフィドバクテリア+ラクトバチルアシドフィルス（ビフィルトリプルビアブル）、ポリエンホスファチジルホスファチジルコリン（ポリホスファチジルホスファチジルホスファチジルコリン）、グルタミン塩酸塩（グルタミン、グルタチオラート、カルチアジン、デシラチアジン錠）、アジム、デジフィリン（デキサリン）、アゾロビノシラチン、アジカルチアジン錠、アザチン、アジム、アゾロビアザリン、アザイン。

治験薬の初回投与から 翌年* 5 月 31 日に、被験者は中等度（グレード 2）の不安定狭心症を発現した。重篤性分類規準は、「治療のための入院又は入院期間の延長が必要であるもの」及び GSK 判断の「医学的に重要な状態」。被験者はクロピドグレル硫酸水素塩（クロピドグレル硫酸水素塩錠）、一硝酸イソソルビド（イムドール）、トラセミド、スピロノラクトン、低分子量ヘパリン及び二硝酸イソソルビドで治療された。治験薬の投与は変更なく継続。不安定狭心症の転帰は 翌 年＊7 月 1 日に回復した。

治験担当医は、不安定狭心症について、治験薬との因果関係を「合理的な可能性あり」と判断。

関連する検査結果：
心電図：洞調律、非特異的 STT 異常。血液 Rt：陰性。PT、APTT、TT、FIB+D-Dimer（-）。BNP：321.0PG/MOL.高感度トロポニン I：23.2pg/ml。Hct（c）54.6%。GLU：17.1MMOL/l. グルコース 18.99mmol/L.尿糖：6mmol/L（++++）. 心電図モニタリング、UCG、TCD、Holter、超音波骨密度検査、X 線、CT では結果が得られなかった。

診断検査結果（特に明記のない限り、正常値は未記載）：
翌年* 6 月 1 日の血液カルシウム値は 1.10mmol/L、拡張期血圧は 99mmHg（正常低値：60.00、正常高値：90.00）、血圧収縮期血圧値は 172mmHg（正常低値：90.00、正常高値：140.00）、血液ナトリウム値は 134mmol/L、C 反応性蛋白値は 3.65mg/L、心拍数は 94bpm（正常低値：60.00、正常高値：100.00）、ミオグロビン値は 36.4ng/mL、血液中ミオグロビン値は 36.4ng/mL、血液中ミオグロビン値は 36.4mmHg/mL であった。

翌年* 9 月 20 日、翌 々 年＊3 月 21 日に心筋梗塞／不安定狭心症 CV EOSI によって受領した追加情報：
時間又は発現時の症状の持続時間は 0 時間/3 分であった。狭心症の症状は以下のとおりである。労作性狭心症内科的又は外科的処置後には発現しなかった。救急室/胸痛センターに来院しなかった。患者は 翌 年＊6 月 1 日に入院した。事象が発現した時点で、被験者は PLAVIX、HERBESSER、VASOREL、ミカルディス、イムドゥルを服用していた。

治験依頼者の見解：

*新薬承認情報提供時に置き換え

この患者は既に経皮的冠動脈インターベンションの既往歴があり、不安定狭心症のリスクを増大させる基礎疾患が既にある可能性を示唆している。本症例において UMEC/VI との因果関係を説明するための情報が不十分である。

治験実施計画書番号：116855
治験実施施設番号：[redacted]
被験者番号：[redacted]
無作為化番号：[redacted]
安全性データベース管理番号：[redacted]
投与群：Fluticasone / Umeclidinium / Vilanterol
重篤な有害事象：肺炎

経過：
被験者は 7[redacted] 歳男性。盲検化試験（試験名：慢性閉塞性肺疾患患者を対象として、ドライパウダー吸入器を用いて毎朝 1 回投与する FF/UMEC/VI の固定用量 3 剤配合剤と FF/VI 及び UMEC/VI の固定用量 2 剤配合剤との有効性、安全性及び忍容性を比較する、第 III 相、52 週、無作為化、二重盲検、3 群並行群間試験）に登録。

慢性閉塞性肺疾患に対し、治験薬（吸入剤）1 吸入を 1 日 1 回、[redacted] 年 3 月 11 日から 翌年＊1 月 6 日まで投与した。同 年＊1 月 15 日に 1 回 1 吸入に変更した。

併用薬は、伝統的な漢方薬（Fu Fang Yu Gan Syrup（伝統的中国医学））、メチルプレドニゾロン（Medrol）、アンブロキソール（アンブロキソール錠）であった。

治験薬の初回投与から 352 日後の 翌 年＊ 1 月 1 日に、被験者は中等度（グレード 2）の肺炎を発現した。重篤性分類規準は、「治療のための入院又は入院期間の延長が必要であるもの」及び GSK 判断の「医学的に重要な状態」。エソメプラゾールナトリウム（注射用エソメプラゾールナトリウム）、ブデソニド（パルミコートレスプール）、酸素、モキシフロキサシン（モキシフロキサシン錠）、テルブタリン硫酸塩エアロゾル、ランソプラゾール（注射用ランソプラゾール）、ドキソフィリン（注射用ドキソフィリン）、メチルプレドニゾロンコハク酸ナトリウム、モキシフロキサシン（アベロックス）及びアンブロキソール塩酸塩（アンブロキソール注射液）を投与した。治験薬を中断した（投与中止は陽性）。治験薬による再投与は陰性であった。肺炎の転帰は 翌年* 1 月 17 日に回復した。

治験担当医は、肺炎について、治験薬との因果関係を「合理的な可能性あり」と判断。

関連する検査結果：
診断結果なし（特に明記しない限り、正常値は示されなかった）：

翌年* 1 月 6 日に、C 反応性蛋白の結果は 68mg/L（正常低値：0.00、正常高値：8.00）であった。

翌年* 1 月 19 日、翌 年 * 2 月 15 日肺炎 EOSI によって追加情報を入手：
肺炎の症状は、咳嗽レベルの増加、喀痰膿性の増加、呼吸困難の悪化などであった。胸部聴診では、断続性ラ音/ラ音及び/又は気管支又は気管支肺胞呼吸音の証拠が示された。温度は 37.5C であった。呼吸数は 21 呼吸/分であった。心拍数は 75 拍/分であった。血圧 147/72mmHg。胸水はなかった。低酸素血症はなかった。事象発現時の WBC 数は正常であった。BUN は 19mg/dl（7mmol/L）以下であった。被験者が混乱したというエビデンスはなかった。肺炎が発現した時点で、被験者は医療現場（入院）であった。培養・スワブは採取しなかった。

治験担当医から報告されたその他の情報：
翌年* 1 月 6 日に、被験者は治験担当医に、咳嗽、息切れ、黄色痰及び微熱が数日続いていることを知らせた。彼の C 反応性蛋白は 68mg/l であった。レントゲンで右肺に斑状の陰影を認めた。そして「肺炎」と診断された。
被験者は 翌 年 * 1 月 6 日に入院し、モキシフロキサシン、ムコルビン、メチルプレドニゾロン、ドキソフィリン及びエソメプラゾールの静脈内投与、パルミコート及びテルブタリンの吸入による治療を行った。IP は 翌年* 1 月 6 日から 翌 年 * 1 月 14 日まで中断した。
翌年* 1 月 14 日に病状は安定し、退院した。退院後、モキシフロキサシン、メチルプレドニゾロン、ドキソフィリンの内服を伝えた。翌年* 1 月 24 日、治験担当医は被験者と連絡を取り、被験者が安定していることを確認し、医師の指示に従い肺炎治療の指示を中止した。モキシフロキサシンの最終日ごとに重篤な有害事象の最終日が更新され、抗菌薬が肺炎の一般的な治療であることを示している。治験担当医は、この重篤な有害事象と IP との間に関連性がある可能性があると考えた。

治験依頼者の見解：
治験担当医による因果関係の評価に同意する。ICS は肺炎のリスクを増加させる可能性があり、FF/UMEC/VI の中核安全性情報（CSI）によると肺炎は予測可能である。本症例では FF/UMEC/VI との因果関係を除外する情報が不十分である。

治験実施計画書番号：116855
治験実施施設番号：[redacted]
被験者番号：[redacted]
無作為化番号：[redacted]
安全性データベース管理番号：[redacted]
投与群：Umeclidinium / Vilanterol
重篤な有害事象：良性前立腺肥大症

*新薬承認情報提供時に置き換え

経過：
被験者は 5[redacted] 歳男性。盲検化試験（試験名：慢性閉塞性肺疾患患者を対象として、ドライパウダー吸入器を用いて毎朝 1 回投与する FF/UMEC/VI の固定用量 3 剤配合剤と FF/VI 及び UMEC/VI の固定用量 2 剤配合剤との有効性、安全性及び忍容性を比較する、第 III 相、52 週、無作為化、二重盲検、3 群並行群間試験）に登録。

慢性閉塞性肺疾患に対し、治験薬（吸入剤）1 吸入を 1 日 1 回、[redacted] 年 8 月 24 日から 翌年＊8 月 24 日まで投与した。

併用薬はリドカイン及びアミノ酸注射剤であった。

翌年* 5 月 16 日、治験薬の初回投与から 266 日後、患者は重度（グレード 3）の良性前立腺肥大を発現した。重篤性分類規準は、「治療のための入院又は入院期間の延長が必要であるもの」。フェノールフタレイン（フェノールフタレイン錠剤）、グリセロール（グリセリン浣腸）、塩化ナトリウム（生理食塩水）、フィナステリド（Proscar）、テラゾシン、トルテロジン、バトロキソビン（ヘモコアグラーゼ）及びドキシサイクリンで被験者を治療した。治験薬を中断した（投与中止は陽性）。治験薬による再投与は陰性であった。良性前立腺肥大症の転帰は 翌年* 5 月 26 日に回復した。

治験担当医は、前立腺肥大症について、治験薬との因果関係を「合理的な可能性あり」と判断。

翌年* 9 月 13 日にクエリーに対する回答として受領した追加情報：
治験担当医は、IP が BPH の悪化につながる可能性があることを確認した。BPH 悪化後、尿閉が出現した。

治験担当医から報告されたその他の情報：
被験者は ICF に署名し、同 年＊8 月 12 日に CTT116855 試験に参加し、同 年＊8 月 24 日に無作為に割り付けた。治験担当医は、本被験者が 同 年＊5 月 20 日に、良性前立腺肥大症に対する前立腺手術の経尿道的血漿動態切除を受けたことを認識している。IP 治療は 同年* 5 月 20 日から 同年* 5 月 21 日まで一時的に中止された。同年* 5 月 20 日から 同 年＊5 月 20zzzzz 日にかけて、抗感染症・止血療法が開始された。
既往歴及び IP の薬理作用によれば、治験担当医は IP が BPH の悪化につながる可能性があることを確認した。BPH 悪化後、尿閉が出現した。因果関係は「はい」である。

治験依頼者の見解：
作用機序から、UMEC/VI が前立腺肥大を引き起こすとは考えにくい。

治験実施計画書番号：116855
治験実施施設番号：[redacted]
被験者番号：[redacted]
無作為化番号：[redacted]
安全性データベース管理番号：[redacted]
投与群：Fluticasone / Vilanterol
重篤な有害事象：肺炎、慢性閉塞性肺疾患

経過：
被験者は7[redacted]歳男性。盲検化試験（試験名：慢性閉塞性肺疾患患者を対象として、ドライパウダー吸入器を用いて毎朝 1 回投与する FF/UMEC/VI の固定用量 3 剤配合剤と FF/VI 及び UMEC/VI の固定用量 2 剤配合剤との有効性、安全性及び忍容性を比較する、第 III 相、52 週、無作為化、二重盲検、3 群並行群間試験）に登録。

[redacted]/04/03
慢性閉塞性肺疾患に対し、治験薬（吸入剤）1 吸入 1 日 1 回の投与を開始。

現病は慢性閉塞性肺疾患（慢性閉塞性肺疾患）。

同年*/08/17
治験薬の初回投与から 136 日後、重度の慢性閉塞性気道疾患増悪（グレード 3）が発現。重篤性分類基準は、「治療のための入院又は入院期間の延長が必要であるもの」。追加事象は、重度の肺炎（グレード 3）（重篤性分類基準：「治療のための入院又は入院期間の延長が必要であるもの」及び GSK 判断の「医学的に重要な状態」）。
被験者は dextromethorphan hydrobromide（Dextromethorphan Hydrobromide Hydrate）、tiotropium bromide （Spiriva）、fluticasone propionate + salmeterol xinafoate（Adoair）、oxygen、prednisolone （Predonine）、carbocisteine（Carbocisteine Towa）、acetylcysteine（Mucofilin）、procaterol hydrochloride（Meptin）、ceftriaxone sodium（Ceftriaxone Sodium Hydrate）、及び methylprednisolone sodium succinate（Sol-Melcort）にて治療された。
治験薬の投与は変更なく継続。
同年*/10/15
慢性閉塞性気道疾患増悪から回復。追加事象の転帰は、肺炎（同年*/10/15、回復）。

診断検査結果（特に明記のない限り、正常値は未記載）：
同年*/08/20
C-反応性蛋白：0.38 mg/dL（正常値下限：0.00、正常値上限：0.30）
好中球数：97（単位不明）（正常値下限：20.00、正常値上限：70.00）
白血球数：131 X100（正常値下限：40.00、正常値上限：90.00）
同年*/09/10
C-反応性蛋白：2.42mg/dL（正常値下限：0.00、正常値上限：0.30）

好中球数：97（単位不明）（正常値下限：20.00、正常値上限：70.00）
白血球数：120 X100（正常値下限：40.00、正常値上限：90.00）

翌々年*/07/12 付追加情報：
入院中の mPSL+ CTRX+ SABA 治療は効果的であった。

同年*/08/17
同日までに咳嗽及び喀痰増加が悪化。
同年*/08/20
毎月の定期受診として来院。SpO2：88%（2 L）。酸素化増悪及び喘鳴を呈し同日入院。事象の主因は初期の感染であったが、被験者が試験治療中であるため、因果関係は「否定できない」と判断。
同年*/08/28
痰が軽減。咳嗽も少なくなった。喘鳴は消失。
同年*/08/29
状態改善と判断され、退院。
同年*/09/10
予定外来院（SpO2：94%（2 L））。同日、労作時の酸素化不全を呈し、慢性閉塞性肺疾患の急性憎悪及び左肺肺炎のため入院。
翌々年*/09/10
治験薬（IP）投与は中止された。
同年*/09/26
被験者は退院。
同年*/10/15
予定されていた Visit5（SpO2：94%（3 L））のため、来院した。痰及び咳嗽は緩和した。呼吸困難は消失。

治験依頼者の見解：
治験担当医は、慢性閉塞性肺疾患の増悪と肺炎の両方について FF/VI と関連があるかもしれないと考えた。慢性閉塞性肺疾患の増悪は対象疾患/集団において一般的/予測的され、FF/VI と関連があるとは考えにくい。慢性閉塞性肺疾患増悪から 3 日後に肺炎が発現した。ICS は肺炎のリスクを増加させる可能性があり、FF/VI の中核安全性情報（CSI）によると肺炎は予測可能である。本症例では、肺炎と FF/VI との因果関係を除外するには情報が不十分である。

治験実施計画書番号：116855
治験実施施設番号：[redacted]
被験者番号：[redacted]
無作為化番号：[redacted]

*新薬承認情報提供時に置き換え

安全性データベース管理番号：[redacted]
投与群：Fluticasone / Umeclidinium / Vilanterol
重篤な有害事象：肺炎

経過：
被験者は 7[redacted] 歳男性。盲検化試験（試験名：慢性閉塞性肺疾患患者を対象として、ドライパウダー吸入器を用いて毎朝 1 回投与する FF/UMEC/VI の固定用量 3 剤配合剤と FF/VI 及び UMEC/VI の固定用量 2 剤配合剤との有効性、安全性及び忍容性を比較する、第 III 相、52 週、無作為化、二重盲検、3 群並行群間試験）に登録。

慢性閉塞性肺疾患に対し、治験薬（吸入剤）1 吸入を 1 日 1 回、[redacted] 年 1 月 12 日から 同年＊6 月 28 日まで投与した。

合併症は慢性閉塞性肺疾患。

同年＊1 月 20 日に、治験薬の初回投与の 8 日後に、重度（グレード 3）の気管支肺炎を発現した。重篤性分類規準は、「治療のための入院又は入院期間の延長が必要であるもの」及び GSK 判断の「医学的に重要な状態」。酸素、アミノフィリン、アミノフィリン、アミノフィリン、アミノフィリン（ミオフィリン）、アセチルシステイン（ムコフィリン）、塩酸プロカテロール（メプチン）、パラセタモール（カロナール）及びセフトリアキソンナトリウム（セフトリアキソンナトリウム水和物）を投与した。治験薬を中断した（投与中止は陽性）。
治験薬による再投与は陰性であった。
気管支肺炎の転帰は 同 年＊2 月 6 日に回復した。

治験担当医は、気管支肺炎について、治験薬との因果関係を「合理的な可能性あり」と判断。

診断検査結果（特に明記のない限り、正常値は未記載）：
同年＊1 月 21 日の C 反応性蛋白測定値は 2.70mg/dL（正常低値：0.00、正常高値：0.30）、リンパ球数測定値は 2159/mcL、好中球数測定値は 100 不明（正常低値：20.00、正常高値：70.00）、白血球数測定値は 127X100 不明（正常低値：40.00、正常高値：90.00）であった。

同年＊2 月 10 日にクエリーに対する回答として受領した追加情報：
患者は 同 年＊1 月 21 日に胸部 X 線検査を受け、肺炎を示した。

同年*2 月 25 日に肺炎 EOSI によって追加情報を入手：
肺炎の症状は、咳嗽レベルの上昇、呼吸困難の悪化などであった。喀痰膿は増加しなかった。胸部聴診では、断続性ラ音/ラ音及び/又は気管支又は気管支肺胞呼吸音の証拠は示されなかった。体温は 39.8C であった。呼吸数は 18 回/分であった。心拍数は 120 拍/分であった。血圧 128/74mmHg。胸水はなかった。低酸素血症はなかった。事象発現時には白血球数が高値

であった。BUN は 19mg/dl（7mmol/L）を上回った。被験者が混乱したというエビデンスはなかった。肺炎が発現した時、被験者は医療現場（入院）にはいなかった。培養/スワブを採取した。細菌培養のためのサンプル源は血液であった。肺炎培養から増殖は認められなかった。細菌培養のためのサンプル源は他であった。他は肺炎培養から同定された。

治験担当医から報告されたその他の情報：
前年* 5 月 26 日の移動時に呼吸困難あり。

SI は、前年* 8 月 18 日に臨床データが変化することなく、患者自身が悪化と感じたため、評価及び教育のために入院を考慮した。
SI は 前 年 * 9 月 15 日に 10 月 7 日から入院することを決定した。10 月 7 日に入院。
呼吸リハビリテーションにて酸素化が改善。
患者は 前 年 * 10 月 21 日に退院した。HOT 治療は導入されなかった。
患者は 前 年 * 12 月 22 日に試験に同意した。V1 は同日に実施した。V2 は 同 年 * 1 月 12 日に実施した。治験薬の投与開始日は同日とした。

治験依頼者の見解：
治験担当医による因果関係の評価に同意する。ICS は肺炎のリスクを増加させる可能性があり、FF/UMEC/VI の中核安全性情報（CSI）によると肺炎は予測可能である。本症例では肺炎と FF/UMEC/VI との因果関係を除外する情報が不十分である。

治験実施計画書番号：116855
治験実施施設番号：[redacted]
被験者番号：[redacted]
無作為化番号：[redacted]
安全性データベース管理番号：[redacted]
投与群：Fluticasone / Umeclidinium / Vilanterol
重篤な有害事象：胸膜炎

経過：
被験者は 7[redacted] 歳男性。盲検化試験（試験名：慢性閉塞性肺疾患患者を対象として、ドライパウダー吸入器を用いて毎朝 1 回投与する FF/UMEC/VI の固定用量 3 剤配合剤と FF/VI 及び UMEC/VI の固定用量 2 剤配合剤との有効性、安全性及び忍容性を比較する、第 III 相、52 週、無作為化、二重盲検、3 群並行群間試験）に登録。

[redacted]/01/12-同年*/06/28
慢性閉塞性肺疾患に対し治験薬 1 吸入×1 回/日の経口投与を実施。

既往歴は、気管支肺炎。

*新薬承認情報提供時に置き換え

現病は、慢性閉塞性肺疾患（慢性閉塞性肺疾患）。

同年*/06/25
治験薬の初回投与から 165 日後、重度の胸膜炎（グレード 3）が発現。重篤性分類基準は、「治療のための入院又は入院期間の延長が必要であるもの」。
paracetamol（Calonal）、amoxicillin、ampicillin sodium、sulbactam sodium（Sulbacillin）、amoxicillin、clavulanic acid（Augmentin）にて治療。
同年*/06/28
治験薬の投与は中止（デチャレンジ陽性）。
同年*/08/05
胸膜炎から回復。

診断検査結果（特に明記のない限り、正常値は未記載）：
同年*/06/27
C-反応性蛋白：13.58 mg/dL（正常値下限：0.00、正常値上限：0.30）
リンパ球数：2468.00/ mcL
白血球数：105.00（正常値下限：40.00、正常値上限：90.00）

治験担当医から報告されたその他の情報：
同年*/04/26
4 回目の診察で検査（治療 16 週目）を施行し、安定した状態。
同年*/06/25
軽微な発熱、疲労及び左胸痛が発現。
同年*/06/27
左胸痛の度合いが増し、当院を受診（予約なしの受診）。労作における呼吸苦を患っていた。胸膜炎及び左側肺炎と診断。胸膜炎の治療に対し、抗生剤（ampicillin［ABPC］/ sulbactam［SBT］）の投与を開始。胸膜炎治療のため翌日より入院予定。
同年*/06/28
入院。試験治療の中止が決定。長時間作用性抗コリン薬（LAMA）/長時間作用性β2 刺激薬（LABA）を開始。
同年*/06/29
試験終了時検査を施行。状態良好。
同年*/07/01
呼吸音が改善傾向。吸入ステロイド薬（ICS）により感染が促進され本事象が引き起こされた可能性があるため、試験薬との因果関係は否定できない。

治験依頼者の見解：
治験担当医による因果関係の評価に同意する。治験担当医は、ICS が感染を助長し、胸膜炎を引き起こした可能性があると考えた。ICS は肺炎のリスクを増加させる可能性があり、FF/UMEC/VI の中核安全性情報（CSI）によると肺炎は予測可能である。

*新薬承認情報提供時に置き換え

治験実施計画書番号：116855
治験実施施設番号：[redacted]
被験者番号：[redacted]
無作為化番号：[redacted]
安全性データベース管理番号：[redacted]
投与群：Umeclidinium / Vilanterol
重篤な有害事象：慢性閉塞性肺疾患

経過：
被験者は 7[redacted] 歳男性。盲検化試験（試験名：慢性閉塞性肺疾患患者を対象として、ドライパウダー吸入器を用いて毎朝 1 回投与する FF/UMEC/VI の固定用量 3 剤配合剤と FF/VI 及び UMEC/VI の固定用量 2 剤配合剤との有効性、安全性及び忍容性を比較する、第 III 相、52 週、無作為化、二重盲検、3 群並行群間試験）に登録。

慢性閉塞性肺疾患に対し、治験薬（吸入剤）1 吸入を 1 日 1 回、[redacted] 年 10 月 22 日から同年* 12 月 1 日まで投与した。

併用薬は、シンバスタチン（シンバスタチン錠）、パントプラゾールナトリウム、アムロジピンベシル酸塩（アムロジピンベシル酸塩錠）、ナオルトンジャオナン及びアムロジピン（レバムロジピン）であった。

治験薬の初回投与から 29 日後の 同 年＊11 月 20 日に、重度（グレード 3）の慢性閉塞性気道疾患増悪を発現した。重篤性分類規準は、「治療のための入院又は入院期間の延長が必要であるもの」。ブロムヘキシン塩酸塩、ビタミンノス（脂溶性ビタミン）、クレアチンリン酸ナトリウム（注射用クレアチンリン酸ナトリウム）、電解質ノース、反転糖（インバート糖液及び電解質注射液）、ニケタミド、アンブロキソール、酸素（酸素吸入）、セフォキシチンナトリウム（セフォキシチンナトリウム注射用）、アミノフィリン（アミノフィリン）、テルブタリン硫酸塩（テルブタリン硫酸塩アエロゾル）、ブデソニド（ブデソニド懸濁液）、アミノフェノテイモンスルホモンフェノールスルホリナート+フェノールスルフェニゾリン（サリナート）、フェノテイモンフルノフィレート+サリナート。治験薬を 同 年＊12 月 1 日に中止した（投与中止は陽性）。慢性閉塞性気道疾患増悪の転帰は、同 年＊11 月 27 日に回復した。

治験担当医は、慢性閉塞性気道疾患増悪について、治験薬との因果関係を「合理的な可能性あり」と判断。

関連する検査結果：
CT：慢性気管支炎、肺気腫

*新薬承認情報提供時に置き換え

診断検査結果（特に明記のない限り、正常値は未記載）：
同年* 11 月 21 日、酸素飽和度は 93%、PCO2 は 48mmHg、PO2 は 71mmHg、体液 pH は 7.35 であった。

治験担当医から報告されたその他の情報：
同年* 11 月 20 日の午後、被験者は呼吸困難が突然増悪し、呼吸は安静時に明らかであり、喘鳴を伴うラ音が聞こえるようになった。ブデソニドとフマル酸ホルモテロール散を 1 回吸入し、モンテルカスト 10mg を経口吸入し、6 回噴霧して間欠的にベントリンを噴霧したが症状は緩和されなかった。同 年＊11 月 20 日の夜、当院救急外来受診、喘鳴あり、両肺に湿性ラ音あり、メチルプレドニゾロン 80mg、アミノフィリニウム 0.25g、セフォキシチン 20g、レボフロキサシン0. 3g/日を投与し、徐々に軽快した。被験者は11 月21 日に更なる治療のために入院する。被験者の症状はグルココルチコイドの静脈内投与後すぐに軽減する。治験担当医は、慢性閉塞性肺疾患の原因は有効性の不足であり、被験者に割り付けられた治験薬にグルココルチコイドは含まれていないと判断した。

治験依頼者の見解：
慢性閉塞性肺疾患増悪は対象疾患/集団において一般的であり、予測されるため、慢性閉塞性肺疾患の増悪は UMEC/VI と関連があるとは考えにくい。

治験実施計画書番号：116855
治験実施施設番号：[redacted]
被験者番号：[redacted]
無作為化番号：[redacted]
安全性データベース管理番号：[redacted]
投与群：Fluticasone / Vilanterol
重篤な有害事象：肺炎、呼吸不全、肺性心、慢性閉塞性肺疾患

経過：
被験者は 5[redacted] 歳男性。盲検化試験（試験名：慢性閉塞性肺疾患患者を対象として、ドライパウダー吸入器を用いて毎朝 1 回投与する FF/UMEC/VI の固定用量 3 剤配合剤と FF/VI 及び UMEC/VI の固定用量 2 剤配合剤との有効性、安全性及び忍容性を比較する、第 III 相、52 週、無作為化、二重盲検、3 群並行群間試験）に登録。

慢性閉塞性肺疾患に対し、治験薬（吸入剤）1 吸入を 1 日 1 回、[redacted] 年 9 月 1 日から 翌年＊5 月 16 日まで投与した。同 年＊5 月 27 日に 1 日 1 回 1 吸入に変更した。

合併症には、肝血管腫及び高血圧症があった。併用薬は、ニフェジピン、フロセミド、バルサルタン（バルサルタンカプセル）、低分子ヘパリン及びアトルバスタチンカルシウム（アトルバスタチンカルシウム錠）であった。

*新薬承認情報提供時に置き換え

翌年* 5 月 12 日に、治験薬の初回投与から 351 日後に、重度（グレード 3）の呼吸不全を発現した。重篤性分類規準は、「治療のための入院又は入院期間の延長が必要であるもの」及び GSK 判断の「医学的に重要な状態」。追加事象は、重度（グレード 3）の肺性心（翌 年＊5 月 12 日発現、重篤性分類規準：「治療のための入院又は入院期間の延長が必要であるもの」及び GSK 判断の「医学的に重要な状態」）、グレード 3 の慢性閉塞性気道疾患増悪（翌 年＊5 月 12 日発現、重篤性分類規準：「治療のための入院又は入院期間の延長が必要であるもの」）、重度（グレード 3）の肺炎（翌 年＊5 月 17 日発現、重篤性分類規準：「治療のための入院又は入院期間の延長が必要であるもの」及び GSK 判断の「医学的に重要な状態」）。プロピオン酸フルチカゾン+サルメテロール、セフタジジム、乳酸レボフロキサシン（レボフロキサシン乳酸塩注射液）、デキサメタゾン、ジプロフィリン、テルブタリン、臭化イプラトロピウム及びブデソニドで治療した。治験薬を中断した（投与中止は陽性）。治験薬による再投与は陰性であった。呼吸不全の転帰は 翌年* 5 月 26 日に回復した。追加的事象の転帰は、肺炎（翌 年＊5 月 26 日に回復）、心疾患肺疾患（翌 年＊5 月 26 日に回復）、慢性閉塞性気道疾患増悪（翌 年＊5 月 26 日に回復）であった。

治験担当医は、呼吸不全、肺性心、慢性閉塞性気道疾患増悪、肺炎について、治験薬との因果関係を「合理的な可能性あり」と判断。呼吸不全のその他の考えられる原因は、試験参加に関連した活動であった。肺性心の他の考えられる要因は治験参加に関連する活動。慢性閉塞性気道疾患増悪の原因として考えられるものには、試験参加に関連した活動があった。肺炎の他の考えられる原因は、試験参加に関連した活動であった。

関連する検査結果：
BNP：翌年* 5 月 16 日 235pg/mL 0-100、CO2：翌 年＊5 月 16 日 35.3mmol/L 22-30、TP：翌年* 5 月 16 日 52.7g/L 63-83、HCO3：翌年* 5 月 16 日 32.1mol/L 18-28、Hct：翌 年＊5 月 16 日 56%34-40、BEecf：翌 年＊5 月 16 日 6.3mmol/L -3.0～3.0、SO2c：翌 年＊5 月 16 日 70% 95～100、THbc：翌年* 5 月 16 日 18.3g/dL 10.0-16.0、HCO3：翌 年＊5 月 17 日 34.6mmol/L 18-28、Hct：翌 年＊5 月 17 日 53% 34-40、BEecf：翌 年＊5 月 17 日 8.7mmol/L -3.0-3.0、SO2c：翌 年＊5 月 17 日 69% 95-100、THbc：翌 年＊5 月 17 日 17.2g/dL 10.0-16.0、Glu：翌年* 5 月 17 日 7.4mmol/L 4.1-5.9、グラム陽性球菌+、グラム陰性球菌+、ナイセリア++、緑色レンサ球菌+++、グラム陰性桿菌++、CO2：翌年* 5 月 20日 /36.9mmol/L 22-30、UREA：翌 年＊5 月 20 日 2.29mmol/L 3.20-7.10、GLU：翌 年＊5 月 20 日85.10-5.90、TP：翌年* 5 月 20 日 51.2g/L 63.0-82.0、HCO3：翌年* 5 月 20 日 35.1mol/L 18-28、Hct：翌 年＊5 月 20 日 52% 34-40、BEecf：翌 年＊5 月 20 日 9.3mmol/L-3.0-3.0、SO2c：翌 年＊5 月 20 日 90% 95-100、THbc：翌年* 5 月 20 日 17.0g/dL 10.0～16.0、Glu：翌 年＊5 月 20 日 10.3mmol/L 4.1～5.9、TP：翌年* 5 月 26 日 56.80 65.00-85.00、HCO3：翌年*5 月 26 日 31.0mmol/L 18-28、Hct：翌 年＊5 月 26 日 57% 34-40、BEecf：翌年* 5月 26 日 5.1mol/L-3.0、SO2c：翌 年＊5 月 26 日 89% 95-100、THbc：翌 年＊5 月

26 日 18.7g/dL 10.0-16.0、右房及び右室拡大。左房拡大 主肺動脈拡大、三尖弁逆流、肺動脈弁逆流、肺高血圧 左室拡張機能

診断検査結果（特に明記のない限り、正常値は未記載）：
翌年* 5 月 16 日、血中アルブミン値 31.7g/L（正常低値：35.00、正常高値：50.00）、ヘマトクリット値 56.20%（正常低値：40.00、正常高値：50.00）、ヘモグロビン値 178g/L（正常低値：130.00、正常高値：175.00）、PCO2 値 62.80mmHg（正常低値：35.00、正常高値：45.00）、トロポニン値 42.80mmHg（正常低値：60.00、正常値：0.35.7、正常体液値：正常低値：0.7）であった。翌 年＊5 月 17 日、PCO2 の結果は 66.30mmHg（正常低値：35.00、正常高値：45.00）、PO2 の結果は 41.00mmHg（正常低値：60.00、正常高値：100.00）、体液 pHの結果は 7.34 未知（正常低値：7.35、正常高値：7.45）であった。翌 年＊5 月 20 日の血中アルブミン値は 30.2g/L（正常低値：35.00、正常高値：50.00）、血中クレアチニン値は55.1 μ mol/L（正常低値：58.00、正常高値：110.00）、PCO2 値は 66.80mmHg（正常低値：35.00、正常高値：45.00）、体液 pH 値は 7.34（正常低値：7.35、正常高値：7.45）であった。翌年* 5 月 26 日、アラニンアミノトランスフェラーゼは 80.00u/L（正常低値：9.00、正常高値：50.00）、アラニンアミノトランスフェラーゼは 80.00u/L（正常低値：9.00、正常高値：50.00）、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼは 45.80u/L（正常低値：15.00、正常高値：45.00）、血中アルブミンは 33.50g/L（正常低値：40.00、正常値：55.00）であった。

翌年* 5 月 31 日、翌 年＊6 月 1 日及び 翌 年＊6 月 28 日にうっ血性心不全 EOSI によって受領した追加情報：
心不全の既往はなかった。心不全のため、予定外の医療機関への来院は行われなかった。心不全は予定外の救急治療室への来院には至らなかった。
心不全のため予定外の入院となった。機能状態は NYHA クラス III. 診断結果は以下を含む：翌年* 5 月 16 日の脳性ナトリウム利尿ペプチドは 235PG/ML（基準範囲 0～100）であった。心不全の徴候>2+ 下肢の浮腫、腹部膨満及び/又は腹水の増加、体重増加。心不全の症状は以下のとおりである：呼吸困難、起坐呼吸、発作性夜間呼吸困難、疲労/運動耐容能の悪化。翌 年＊5 月 17 日に心エコー図を実施した。駆出率は 81%であった。拡張機能のエビデンスが認められた。有意な弁膜症のエビデンスはなかった。右心カテーテル検査は実施しなかった。胸部 X 線撮影は実施しなかった。Multiple Gated Acquisition Scan は実施されなかった。心不全による治療は、診療所、救急外来院、入院中に変更された。慢性心不全薬の増量はなかった。経口利尿薬の増加はなかった。新規クラスの薬剤が追加された。利尿剤の静脈内投与が行われていた。強心薬の使用はなかった。静脈内血管拡張薬の使用はなかった。機械的補助器具の使用はなかった。最終的な一次診断は肺性心疾患又は肺性心であった。

翌年* 5 月 31 日に肺高血圧症 EOSI によって受領した追加情報：
患者は重度の息切れを経験した。背景にある素因となる障害には以下が含まれる：慢性閉塞性肺疾患、閉塞性睡眠時無呼吸及び過呼吸症候群。被験者は右室肥大の臨床徴候を示さなか

った。血圧 119/85mmHg。胸部 X 線撮影は行わなかった。翌 年＊5 月 17 日に心エコー図を実施した。結果は肺高血圧症と一致した。右室収縮期血圧は 54mmHg であった。左室駆出率は 81%であった。換気・血流スキャンは実施しなかった。肺機能検査は実施しなかった。右心カテーテルは行わなかった。心エコー図以外の左室機能を報告した試験は実施されなかった。

翌年* 10 月 14 日に肺炎 EOSI によって追加情報を入手：
肺炎の症状は、咳嗽レベルの増加、喀痰膿性の増加、呼吸困難の悪化などであった。胸部聴診では、断続性ラ音/ラ音及び/又は気管支又は気管支肺胞呼吸音の証拠が示された。体温は 36.5C であった。呼吸数は 20 呼吸/分であった。心拍数は 73 拍/分であった。血圧 119/85mmHg。胸水はなかった。

治験依頼者の見解：
治験担当医は、すべての事象について治験薬と関連があると考えた。慢性閉塞性肺疾患及び肺性心は対象疾患/集団においてよくみられる事象であるため、FF/VI と関連があるとは考えにくい。肺性心そのものが肺炎のリスクを高める。ただし、FF/VI において肺炎は既知であり、因果関係は否定できない。

治験実施計画書番号：116855
治験実施施設番号：[redacted]
被験者番号：[redacted]
無作為化番号：[redacted]
安全性データベース管理番号：[redacted]
投与群：Fluticasone / Vilanterol
重篤な有害事象：慢性閉塞性肺疾患

経過：
被験者は 6[redacted] 歳男性。盲検化試験（試験名：慢性閉塞性肺疾患患者を対象として、ドライパウダー吸入器を用いて毎朝 1 回投与する FF/UMEC/VI の固定用量 3 剤配合剤と FF/VI 及び UMEC/VI の固定用量 2 剤配合剤との有効性、安全性及び忍容性を比較する、第 III 相、52 週、無作為化、二重盲検、3 群並行群間試験）に登録。

慢性閉塞性肺疾患に対し、[redacted] 年 11 月 11 日から 1 日 1 回、治験薬 1 吸入（1 回）を投与した。

併用薬にはニフェジピンがあった。

翌年* 1 月 9 日に、治験薬の初回投与から 59 日後、重度（グレード 3）の慢性閉塞性気道疾患増悪が発現した。重篤性分類規準は、「治療のための入院又は入院期間の延長が必要で

あるもの」。アミノフィリン（アミノフィリン徐放錠）、モキシフロキサシン塩酸塩（モキシフロキサシン塩酸塩錠）、セファドロキシル（セファドロキシル錠）、プレドニゾン錠（プレドニゾン錠）、リン酸ベタメタゾンナトリウム、パンキュラタアンドログラフィス（キシヤンピング）及びセフタジジジムで治療を行った。治験薬の投与は変更なく継続。慢性閉塞性気道疾患増悪の転帰は、翌年* 1 月 29 日に回復した。

治験担当医は、慢性閉塞性気道疾患増悪について、治験薬との因果関係を「合理的な可能性あり」と判断。

関連する検査結果：
試験名：ホモシステイン試験名：翌年* 1 月 27 日 試験結果：14.70 試験単位：umol/L 正常低範囲：0.00 正常高範囲：10 試験名：プレアルブミン試験名：翌 年 * 1 月 27 日 試験結果：447.90 試験単位：mg/L 正常低範囲：200.00 正常高範囲：400 試験名：尿素試験名：翌年* 1 月 27 日 試験結果：7.33 試験単位：mmol/L 正常低範囲：1.43 正常高範囲：7.14 試験名：アポリポ蛋白-b 試験名：翌 年 * 1 月 27 日 試験結果：1.10 試験単位：mmol/L 正常低範囲：0.55 正常高範囲：1.05 試験名：チロキシン試験名：翌 年 * 1 月 27 日 試験結果：12.36 試験単位：ug/dL 正常低範囲：6.09 正常高範囲：12.23 試験名：アポリポ蛋白試験名：翌年* 1 月 27 日 試験結果：1.7 試験単位：mmol/L 正常低範囲：1.00 正常高範囲：1.60 試験名：ALB/GLO 翌 年 * 1 月 27 日試験結果：1.42 正常低範囲：1.5 正常高範囲：2.5

診断検査結果（特に明記のない限り、正常値は未記載）：
翌年* 1 月 27 日、血中の塩化物の結果は 95mmol / L（正常低：96.00、正常高：108.00）、血中コレステロールは 5.23mmol / L（正常低：0.00、正常高：5.17）、血中トリグリセリドの結果は2.24 好酸球数の結果は 0.14%（正常低：0.50、正常高：5.00）、ヘマトクリットの結果は 53.01%（正常低：42.00、正常高：49.00）であった。 ヘモグロビン結果は163.00g / L（正常低：120.00、正常高：160.00）、平均細胞ヘモグロビン結果は308.20g / L（正常低：310.00、正常高：370.00）、単球数結果は 11.00% 赤血球数は 5.68×10E12 / L（正常低：4.00、正常高：8.00）、単球数は 0.92×10 ^ 9 / L（正常低：0.12、正常高：0.80） 5.50）。

治験担当医から報告されたその他の情報：
翌年* 1 月 9 日に発熱、体温 37.8 点まで上昇し、咽喉、鼻水、咳嗽増悪、痰、症状が通常より悪化し、慢性閉塞性肺疾患と診断され、WBC3.2×10^9/C、N% 48%よりモキシフロキサシン 400mg、QD、アミノフィリン 0.1g、BID の投与が推奨されたが、症状は改善されず、翌年* 1 月 18 日に入院した。

治験依頼者の見解：
慢性閉塞性肺疾患の増悪は対象疾患/集団において一般的であり、予測されるため、慢性閉塞性肺疾患の増悪は FF/VI と関連があるとは考えにくい。

*新薬承認情報提供時に置き換え

治験実施計画書番号：116855
治験実施施設番号：[redacted]
被験者番号：[redacted]
無作為化番号：[redacted]
安全性データベース管理番号：[redacted]
投与群：Umeclidinium / Vilanterol
重篤な有害事象：慢性閉塞性肺疾患

経過：
被験者は 6[redacted] 歳男性。盲検化試験（試験名：慢性閉塞性肺疾患患者を対象として、ドライパウダー吸入器を用いて毎朝 1 回投与する FF/UMEC/VI の固定用量 3 剤配合剤と FF/VI 及び UMEC/VI の固定用量 2 剤配合剤との有効性、安全性及び忍容性を比較する、第 III 相、52 週、無作為化、二重盲検、3 群並行群間試験）に登録。

慢性閉塞性肺疾患に対し、治験薬（吸入剤）1 吸入を 1 日 1 回、[redacted] 年 1 月 12 日から 同年＊5 月 22 日まで投与した。

既往歴として低酸素血症があった。合併症には喘息があった。併用薬は、ヒトインスリン、ヒトインスリン注射液（イソファン）（ノボリン 50r）、ニフェジピン（アダラート）、炭酸カルシウム（カルトレート）、ラベプラゾールナトリウム（ラベプラゾールナトリウム腸溶錠）であった。

同年* 5 月 3 日に、治験薬の初回投与から 112 日後に、重度（グレード 3）の慢性閉塞性気道疾患増悪を発現した。重篤性分類規準は、「治療のための入院又は入院期間の延長が必要であるもの」。被験者はセフジニル（セフジニルディスパーシブル錠）、モンテルカスト、酸素、臭化チオトロピウム（スピリーバ）、ブデソニド、フマル酸ホルモテロール（シムビコート）、ブデソニド（パルミコートレスプラス）、硫酸セフォセリス、ドキソフィリン、ブデソニド（パルミコートレスパルス）、臭化イプラトロピウム、サルブタモール硫酸塩（コンビベント）、アセチルシステイン（フルイムシル）、アジスロマイシン及びメチルプレドニゾロンで治療された。治験薬を 同年* 5 月 22 日に中止した（投与中止は陽性）。慢性閉塞性気道疾患増悪の転帰は、同年* 5 月 31 日に回復した。

治験担当医は、慢性閉塞性気道疾患増悪について、治験薬との因果関係を「合理的な可能性あり」と判断。

関連する検査結果：肺性心、低酸素血症

診断検査結果（特に明記のない限り、正常値は未記載）：

*新薬承認情報提供時に置き換え

同年* 5 月 23 日、重炭酸塩の結果は 29.2mmol / L（正常低：22.00、正常高：26.00）、酸素飽和度は 93%（正常低：95.00、正常高：98.00）、PCO2 は 46mmHg 低：35.00、正常高：45.00）、PO2 の結果は 67mmHg（正常低：75.00、正常高：100.00）であった。
同年* 5 月 24 日、好塩基球数は 0.02 x 10 ^ 9 / L（正常低：0.01、正常高：0.08）、好酸球数は0.01 x 10 ^ 9 / L（正常低：0.04、正常高値： リンパ球数は 1.1×10 ^ 9 / L（正常下：1.10、正常高値：2.70）、単球数は 0.3×10（正常下：130.00、正常高：172.00）であり、ヘモグロビンは 160g / 好中球数は 5.8×10 ^ 9 / L（正常下：1.90、正常高値：7.20）、血小板数は 186×10 ^ 9 / L であった（正常下：0.30、正常高：0.80） （正常低：135.00、正常高：350.00）、赤血球数は 5.2 X10E12 / L（正常低：4.30、正常高：5.80）、白血球数は 7.27×10 ^ 9 / L ：3.90、正常高：9.70）。

同年* 8 月 3 日にクエリーに対する回答として受領した追加情報：
因果関係の根拠：治験薬投与後はいつも咳の症状がみられる。

治験担当医から報告されたその他の情報：
被験者 [redacted] は、20 日前に咳及び息切れの症状を経験し、セルフメディケーション治療では改善せず、同年* 5 月 23 日に来院し、慢性閉塞性肺疾患と診断され、入院した。入院後、同年* 5 月 24 日に一連の検査を行い、結核培養の結果は陰性、凝固、肝臓と腎臓の機能、血清イオン化検査の結果は全て正常であった。治療後、咳と喀痰の症状は改善し、喘鳴は回復した。同 年 * 6 月 1 日に、被験者が回復し、退院した。

治験依頼者の見解：
慢性閉塞性肺疾患増悪は対象疾患/集団でよくみられるため、UMEC/VI と関連しているとは考えにくい。

治験実施計画書番号：116855
治験実施施設番号：[redacted]
被験者番号：[redacted]
無作為化番号：[redacted]
安全性データベース管理番号：[redacted]
投与群：Fluticasone / Vilanterol
重篤な有害事象：真菌性肺炎、慢性閉塞性肺疾患

経過：
被験者は 7[redacted] 歳男性。盲検化試験（試験名：慢性閉塞性肺疾患患者を対象として、ドライパウダー吸入器を用いて毎朝 1 回投与する FF/UMEC/VI の固定用量 3 剤配合剤と FF/VI 及び UMEC/VI の固定用量 2 剤配合剤との有効性、安全性及び忍容性を比較する、第 III 相、52 週、無作為化、二重盲検、3 群並行群間試験）に登録。

*新薬承認情報提供時に置き換え

慢性閉塞性肺疾患に対し、治験薬（吸入剤）1 吸入を 1 日 1 回、[redacted] 年 10 月 13 日から翌年* 1 月 27 日まで投与した。翌 年＊2 月 3 日に 1 日 1 回 1 吸入に変更した。

併用薬は、脾臓アミノペプチド（スプレンアミノペプチド経口凍結乾燥粉末）、ヘパリン画分、カルシウム塩（低分子量ヘパリンカルシウム）、アデノシンリン酸塩（環状アデノシン一リン酸）、クレアチンリン酸ナトリウム（注射用クレアチンリン酸ナトリウム）、タムスロシン塩酸塩（タムスロシン持続放出性カプセル）、フィナステリド（フィナステリド塩酸塩）、クエン酸モサプリド、アスペルギルギルス、アジンタミド、活性化した膵臓リン酸塩（複合アズラジノプラスチンタチン、エントラキノリン酸塩錠）、ベリシノホスファチジン酸ナトリウム（フェート、ベリステロン酸ベリキノホスファチウム、錠）、ベリシノリン（オロキノリン）、ベリシンリン酸塩錠（オロキサート、ベリキノリン、錠ビスト）であった。

翌年* 1 月 26 日に、治験薬の初回投与から 105 日後に、重度（グレード 3）の慢性閉塞性気道疾患増悪を発現した。重篤性分類規準は、「治療のための入院又は入院期間の延長が必要であるもの」。追加事象は、中等度（グレード 2）の真菌性肺炎（翌年* 2 月 6 日発現、重篤性分類規準：「治療のための入院又は入院期間の延長が必要であるもの」及び GSK 判断の「医学的に重要な状態」）があった。対象は、イトラコナゾール（イトラコナゾールカプセル）、塩酸アンブロキソール、臭化水素酸デキストロメトルファン、グアイフェネシン（複合デキストロメトルファン臭化水素酸シロップ）、ミルトール（ゲロミルトールフォート）、セチリジン（セチリジン錠）、アミノフィリン+クロルフェナミンマレイン酸塩+メトキシフェナミン塩酸塩+ノスカピン（複合メトキシフェナミンカプセル）、ボリコナゾール（塩酸アンブロキソール、シネオレオレ+リモネン+リコネン及びレブチモネゾール）、エンテロブテモネシン、塩化ナトリウム（ビデスロブテモネシン、フルオニゾロブチフェンナトリウム）、及びカルブチモネシン（カルブチモネシン、カルブチペニゾロニゾロナゾール）で治療した。治験薬を 翌 年＊2 月 23 日に中止した（投与中止は陽性）。慢性閉塞性気道疾患増悪の転帰は、翌 年＊3 月 25 日に回復した。追加事象の転帰は、真菌性肺炎（翌 年＊7 月 7 日に回復）であった。

治験担当医は、慢性閉塞性気道疾患増悪について、治験薬との因果関係を「合理的な可能性なし」と判断。治験担当医は、真菌性肺炎について、治験薬との因果関係を「合理的な可能性あり」と判断。真菌性肺炎の他の考えられる原因には、試験参加に関連した活動が含まれた。

関連する検査結果：
翌年* 1 月 27 日に実施された CT は、以下の通り：気管支炎。翌 年＊2 月 5 日に実施した CT は以下の通り。肺気腫ブラを伴う両側性、慢性炎症、古い病変。翌 年＊2 月 15 日及び翌年* 2 月 22 日に実施した CT は、翌 年＊2 月 5 日に実施した CT と同じであった。翌

年＊5 月 26 日に実施された CT は、肺炎が以前よりも改善されたことを示す。CT翌 年＊6 月 7 日に肺炎が治癒したことを示す。

翌年* 3 月 3 日に肺炎 EOSI によって追加情報を入手：
肺炎の症状は、咳嗽レベルの増加、喀痰膿性の増加、呼吸困難の悪化などであった。胸部聴診では、断続性ラ音/ラ音及び/又は気管支又は気管支肺胞呼吸音の証拠が示された。温度は 37.2C であった。呼吸数は 24 呼吸/分であった。心拍数は 103 拍/分であった。血圧 115/72mmHg。胸水はなかった。低酸素血症はなかった。事象発現時には白血球数が高値であった。BUN は 19mg/dl（7mmol/L）を上回った。
被験者が混乱したというエビデンスはなかった。肺炎が発現した時点で、被験者は医療現場（入院）であった。培養/スワブを採取した。細菌培養のためのサンプル源は呼吸器分泌物であった。肺炎培養から増殖は認められなかった。

翌年* 3 月 22 日にクエリーに対する回答として受領した追加情報：
IP は 翌 年＊1 月 27 日に中止されたが、翌 年＊2 月 3 日に再開された。
その後、患者は 翌 年＊2 月 23 日に再度 IP を中止し、翌年* 3 月 2 日に脱落した。

治験担当医から報告されたその他の情報：
被験者 [redacted] は、同年* 9 月 24 日に同意説明文書に署名し、同 年＊10 月 13 日に試験に無作為に割り付けられた。肺性心及び冠動脈性心疾患の既往歴を有する。翌 年＊1 月 26 日に、患者は息切れ、咳及び喀痰量の増加を発現し、胸痛及び息切れを伴い、悪寒及び発熱はなかった。その後、被験者は 1 月 27 日に近医を受診し、慢性閉塞性肺疾患と診断された。CT を施行し、気管支炎を認めた。地元の病院に入院し、抗感染症、抗感染症、痰の除去、喘鳴の軽減等で治療した。治療後の症状は改善されなかった。その後の治療のため当科に転科した。現在でも被験者は入院している。
治験担当医は、慢性閉塞性肺疾患はかぜに罹患したことに関連している可能性があると考えている。IP は 翌年* 1 月 27 日に中止され、翌 年＊2 月 3 日に再開され、抗感染症、吸入等で治療された。しかし、喘鳴と咳は依然として入院した。治験担当医は、慢性閉塞性肺疾患は罹患したことに関連している可能性があると考えている。翌 年＊1 月 27 日に IP を中止し、翌年* 2 月 3 日に再開し、抗感染症、吸入等の治療を行った。しかし、喘鳴と咳は依然として存在している。医師は、翌年* 2 月 15 日の胸部 CT の結果、真菌感染症を考え、ボリコナゾールを投与した。治療後、咳嗽、喘鳴の症状は前回より改善し、翌 年＊2 月 24 日に退院し、内服を継続した。被験者は、翌 年＊3 月 2 日に電話で来院し、治験継続中の治験薬の投与中止を決定した。
肺炎は 翌年* 5 月 26 日より改善し、8 月 26 日にイトラコナゾール内服を中止した。CT 上、肺炎は治癒し、7 日 7 日試験に参加を中止している。

治験依頼者の見解：

*新薬承認情報提供時に置き換え

治験担当医による因果関係の評価に同意する。慢性閉塞性肺疾患の増悪は対象疾患/集団において一般的であり、FF/VI と関連があるとは考えにくい。ICS は肺炎のリスクを増加させる可能性があり、本症例では治験薬との因果関係を除外する情報が不十分である。

治験実施計画書番号：116855
治験実施施設番号：[redacted]
被験者番号：[redacted]
無作為化番号：[redacted]
安全性データベース管理番号：[redacted]
投与群：Fluticasone / Vilanterol
重篤な有害事象：肺炎

経過：
被験者は 7[redacted] 歳男性。盲検化試験（試験名：慢性閉塞性肺疾患患者を対象として、ドライパウダー吸入器を用いて毎朝 1 回投与する FF/UMEC/VI の固定用量 3 剤配合剤と FF/VI 及び UMEC/VI の固定用量 2 剤配合剤との有効性、安全性及び忍容性を比較する、第 III 相、52 週、無作為化、二重盲検、3 群並行群間試験）に登録。

慢性閉塞性肺疾患に対し、治験薬（吸入剤）1 吸入を 1 日 1 回、[redacted] 年 1 月 28 日から 同年＊8 月 12 日まで投与した。

同年* 7 月 14 日、治験薬の初回投与から 168 日後、重度（グレード 3）の肺炎を発現した。重篤性分類規準は、「治療のための入院又は入院期間の延長が必要であるもの」及び GSK 判断の「医学的に重要な状態」。塩酸アンブロキソール（塩酸アンブロキソール錠）、炭水化物（炭水化物及び電解質注射液）、塩化ナトリウム、ユビデカレノン（補酵素 Q10 及び塩化ナトリウム注射液）、スピロノラクトン（スピロノラクトン錠）、ミノサイクリン塩酸塩（ミノサイクリン塩酸塩カプセル）、セフォペラゾンナトリウム、スルバクタムナトリウム（セフォペラゾン塩酸塩及びスルバクタムナトリウム）、トラセミド（トセミド注射液、モキシフロキサシン塩酸塩ナトリウム（モキシフロキサシン塩酸塩注射液）、リン酸塩フルオキサシン（リン酸エステルナトリウム注射液）、リン酸フルクセミド、リン酸エステルナトリウム注射液（ドフルフェニバシロセミクリルナトリウム注射液、リン酸塩注射液）、パノフィラスチンナトリウム、リン酸塩注射液（リン酸塩注射液、フパノフィラスチンナトリウム注射液）で被験者を治療した。治験薬を 同 年＊8 月 12 日に中止した（Dechallenge は陽性）。肺炎の転帰は 同 年＊8 月 30 日に後遺症を残して回復した。

治験担当医は、肺炎について、治験薬との因果関係を「合理的な可能性あり」と判断。

関連する検査結果：

*新薬承認情報提供時に置き換え

臨床検査を再検討する。血液生化学検査、血液検査。他の検査結果：同 年＊8 月 2 日における好中球の顆粒球の割合は 81%であり、血液生化学検査は 同 年＊8 月 2 日に正常であった。胸部CT（同 年＊6 月 24 日）は、同 年＊7 月 17 日に胸部 CT と対比し、右肺陰影の硬化が増加し、胸水は右側で減少する。

診断検査結果（特に明記のない限り、正常値は未記載）：
同年* 7 月 14 日の活性化部分トロンボプラスチン時間の結果は 39.40（正常低白血球数中アルブミン値は 30.80 g/L（正常低値：40.00、正常高値：55.00）、血中尿素値は 20.26 mmol/L（正常低値：1.70、正常高値：8.30）、ヘモグロビン値は 141.00 g/L（正常値：130.00、高値：175.00）、血中酸素飽和度正常値：9.50、高値：9.50（正常値：9.50）であった。同 年＊7 月 16 日、血液尿素は 21.02mmol/L（正常低値：1.70、正常高値：8.30）、白血球数は 22.40×10^9/L（正常低値：3.50、正常高値：9.50）であった。同 年＊7 月 18 日、酸素飽和度は94.00%（正常低値：95.00、正常高値：98.00）、PO2 は 71.00mmHg（正常低値：83.00、正常高値：108.00）であった。同 年＊7 月 21 日の白血球数は 23.60×10^9/L（正常低値：3.50、正常高値：9.50）であった。同 年＊8 月 2 日、ヘモグロビンは 90.00g/L（正常低値：130.00、正常高値：175.00）、赤血球数は 3.11×10E12/L（正常低値：4.30、正常高値：5.80）、白血球数は13.80×10^9/L（正常低値：3.50、正常高値：9.50）であった。同 年＊8 月 4 日の酸素飽和度は98.00%（正常低値：95.00、正常高値：98.00）であった。

同年* 6 月 22 日、同 年＊6 月 28 日及び同 年＊8 月 4 日に肺炎 EOSI によって追加情報を入手：
肺炎の症状は、咳嗽レベルの増加、喀痰膿性の増加、呼吸困難の悪化などであった。胸部聴診では、断続性ラ音/ラ音及び/又は気管支又は気管支肺胞呼吸音の証拠が示された。温度は 37℃であった。呼吸数は 17 回/分であった。心拍数は 75 拍/分であった。血圧 130/62mmHg。右胸水あり。低酸素血症あり。事象発現時には白血球数が高値であった。BUN は>19mg/dl（7mmol/L）であった。被験者が混乱したというエビデンスはなかった。肺炎が発現した時点で、被験者は医療現場（入院）であった。培養/スワブを採取した。細菌培養のためのサンプル源は呼吸器分泌物であった。肺炎培養から増殖は認められなかった。

その他の併用薬としては、塩化サフライエローナトリウム注射液（CTM）が挙げられた。

治験担当医から報告されたその他の情報：
同年* 6 月 14 日にめまい、喀痰のため入院し、呼吸部はやや不調を覚えた。診断：慢性閉塞性肺疾患急性増悪、呼吸不全。適切な試験及び適切な治療を完了するための承認。同年* 6 月 17 日に、胸部 CT の結果は以下の通りである：1. 慢性気管支炎、肺気腫は、感染症、2.縦隔リンパ節の増大、3.少量の右胸水、左胸膜の肥厚を特徴とする。現在の診断：肺炎。同年* 8 月 2 日の胸部 CT の結果：右肺病変の増大、左肺下葉病変が生じる。胸苦痛、多呼吸が続いている。以前の容易さは明らかではない。同 年＊6 月 19 日以降、被験者は IP を中止した。同 年＊6 月 30 日に Spiriva の投与を中止し、同年* 6 月 30 日に IP 投与を再開し

た。被験者は退院を求めたが、症状は寛解しなかった。被験者は治験薬投与を中止する必要があり、該当する試験を完了し、治験薬及び機器を返却するために入院する。
同年* 8 月 30 日の被験者との電話連絡。被験者の自己申告による胸痛や頻呼吸、その他の症状は完全に改善した。退院薬剤の継続内服、塩酸アンブロキソール錠、塩酸ミノサイクリンカプセルの終了。ICS を含む薬剤の試験を考慮する。ICS が肺炎のリスクを増大させることを示す多くの試験があるので、重篤な有害事象は治験薬と関連している可能性があると考える。

治験依頼者の見解：
治験担当医による因果関係の評価に同意する。ICS　は肺炎のリスクを増加させる可能性があり、FF/VI　の中核安全性情報（CSI）によると肺炎は予測可能である。本症例では　FF/VI　との因果関係を除外する情報が不十分である。

治験実施計画書番号：116855
治験実施施設番号：[redacted]
被験者番号：[redacted]
無作為化番号：[redacted]
安全性データベース管理番号：[redacted]
投与群：Fluticasone / Umeclidinium / Vilanterol
重篤な有害事象：肺炎、慢性閉塞性肺疾患

経過：
被験者は 6[redacted] 歳男性。盲検化試験（試験名：慢性閉塞性肺疾患患者を対象として、ドライパウダー吸入器を用いて毎朝 1 回投与する FF/UMEC/VI の固定用量 3 剤配合剤と FF/VI 及び UMEC/VI の固定用量 2 剤配合剤との有効性、安全性及び忍容性を比較する、第 III 相、52 週、無作為化、二重盲検、3 群並行群間試験）に登録。

[redacted]/10/09
慢性閉塞性肺疾患に対し治験薬 1 吸入 1 日 1 回の投与を開始。

翌年*/04/12
治験薬の初回投与から 186 日後、中等度の肺炎（グレード 2）が発現。重篤性分類基準は、「治療のための入院又は入院期間の延長が必要であるもの」及び GSK 判断の「医学的に重要な状態」など。追加事象は、中等度の慢性閉塞性気道疾患増悪（グレード 2）
（翌年*/04/12 発現、重篤性分類基準：「治療のための入院又は入院期間の延長が必要であるもの）。
moxifloxacin、piperacillin sodium、prednisolone、bromhexine、doxofylline 及び prednisone にて治療。
治験薬の投与は変更なく継続。

*新薬承認情報提供時に置き換え

翌年*/04/21
肺炎から回復。追加事象の転帰は、慢性閉塞性気道疾患増悪（翌年*/04/21、回復）。

診断検査結果（特に明記のない限り、正常値は未記載）：
翌年*/04/13
酸素分圧（PO2）：95%

翌年*/04/21 及び 翌年*/05/09 付追加情報：
肺炎に関する特定有害事象報告書より入手した情報：
肺炎の症状は、咳嗽増悪、膿性痰増加、呼吸困難増悪。胸部の聴診にて断続性ラ音/ラ音及び/又は気管支又は気管支肺胞呼吸音を聴取。体温：36.4℃。呼吸数：20 回/分。心拍数：82 回/分。血圧：126/86 mmHg。右側胸水あり。低酸素症なし。事象発現時、白血球数（WBC）高値。尿素窒素（BUN）は 19 mg/dL 未満（7 mmol/L）。錯乱の徴候なし。肺炎発現時、医療機関に滞在中（入院中）。培養/スワブ検査を実施。細菌培養の検体は呼吸器分泌物。肺炎培養から菌発育は認めず。

治験担当医から報告されたその他の情報：
翌年*/04/12
被験者は風邪をひき、咳嗽、胸部うっ血、呼吸困難悪化の症状あり。近院で施行された血液検査及び X 線検査にて肺感染を所見。
翌年*/04/13
当院に入院。入院中、抗感染治療のため、moxifloxacin 0.4 g（1 日 1 回）及び piperacillin tazobactam 2.5 g（1 日 2 回）、喘鳴軽減のため、doxofylline 0.2 g（1 日 1 回）、hydroprednisone 20 mg（1 日 1 回）にて加療。
吸入物質が肺炎を引き起こした可能性を考慮し、重篤有害事象（SAE）について、試験薬（IP）との因果関係は「関連する可能性がある」 。
翌年*/04/21
状態が安定し、退院。

治験依頼者の見解：
治験担当医による因果関係の評価に同意する。慢性閉塞性肺疾患の増悪は対象疾患/集団において一般的であり、FF/UMEC/VI と関連があるとは考えにくい。ICS は肺炎のリスクを増加させる可能性があり、本症例では治験薬との因果関係を除外する情報が不十分である。

治験実施計画書番号：116855
治験実施施設番号：[redacted]
被験者番号：[redacted]
無作為化番号：[redacted]

*新薬承認情報提供時に置き換え

安全性データベース管理番号：[redacted]
投与群：Fluticasone / Vilanterol
重篤な有害事象：慢性閉塞性肺疾患、肺炎

経過：
被験者は 6[redacted] 歳男性。盲検化試験（試験名：慢性閉塞性肺疾患患者を対象として、ドライパウダー吸入器を用いて毎朝 1 回投与する FF/UMEC/VI の固定用量 3 剤配合剤と FF/VI 及び UMEC/VI の固定用量 2 剤配合剤との有効性、安全性及び忍容性を比較する、第 III 相、52 週、無作為化、二重盲検、3 群並行群間試験）に登録。

慢性閉塞性肺疾患に対し、治験薬（吸入剤）1 吸入を 1 日 1 回、[redacted] 年 2 月 17 日から 同年＊6 月 15 日まで投与した。

併用薬はプロピオン酸フルチカゾン+キシナホ酸サルメテロール（セレチド）であった。

同年＊ 5 月 20 日、治験薬の初回投与から 93 日後、重度（グレード 3）の慢性閉塞性気道疾患増悪を発現した。重篤性分類規準は、「治療のための入院又は入院期間の延長が必要であるもの」。追加事象は、重度（グレード 3）の肺炎（同 年＊5 月 20 日発現、重篤性分類規準：「治療のための入院又は入院期間の延長が必要であるもの」及び GSK 判断の「医学的に重要な状態」）。酸素、セフジニル、カンパニュラ、エリオボトリア・ジャポニカ、ハーブノース、レボメントール、ウラス・アルバ、ケシ（Qiangli Pipa Syrup）、イブプロフェン（イブプロフェン錠）、シネオール+リモネン+ピネン腸溶性軟カプセル）、アンブロキソール塩酸塩、塩化ナトリウム（アンブロキソール塩酸塩及び塩化ナトリウム注射液）、フドステイン（フドステイン錠）、アミノフィリン（フドステイン錠）で治療した。
+ クロルフェナミンマレイン酸塩+メトキシフェナミン塩酸塩+ノスカピン（アスメトン）、プレドニゾロン（プレドニゾロン注射液）、ドキソフィリン（注射用ドキソフィリン）、ブロムヘキシン塩酸塩、レボフロキサシン、塩化ナトリウム（レボフロキサシン及び塩化ナトリウム注射液）、ピペラシリンナトリウム、パンクロラフィス（Xiyanping Injection）及びスーフアンチケ。治験薬は 同 年＊6 月 15 日に投与中止（デチャレンジ陽性）。慢性閉塞性気道疾患増悪の転帰は、同年＊ 6 月 20 日に回復した。追加的事象の転帰は肺炎（同 年＊6 月 20 日に回復）であった。

治験担当医は、慢性閉塞性気道疾患増悪、肺炎について、治験薬との因果関係を「合理的な可能性あり」と判断。

関連する検査結果：
胸部 CT：肺感染

同年＊6 月 13 日、翌 年＊2 月 17 日、翌 年＊4 月 19 日に肺炎 EOSI によって追加情報を入手：

肺炎の症状は、咳嗽レベルの増加、喀痰膿性の増加、呼吸困難の悪化などであった。胸部聴診では、断続性ラ音/ラ音及び/又は気管支又は気管支肺胞呼吸音の証拠が示された。温度は38C であった。呼吸数は 20 呼吸/分であった。心拍数は 75 拍/分であった。血圧120/60mmHg。胸水はなかった。低酸素血症はなかった。事象発現時には白血球数が高値であった。BUN は 19mg/dl（7mmol/L）以下であった。被験者が混乱したというエビデンスはなかった。肺炎が発現した時点で、被験者は医療現場（入院）であった。培養/スワブを採取した。細菌培養のためのサンプル源は呼吸器分泌物であった。他は肺炎培養から同定された。

治験担当医から報告されたその他の情報：
被験者は ICF に署名し、同 年＊1 月 27 日に CTT116855 試験に参加し、その後、同 年＊2 月 17 日に無作為に割り付けられた。患者は 同 年＊5 月 20 日から発熱を発現し、咳の増加を伴った。被験者は 同 年＊6 月 7 日に入院し、最初の診断は慢性閉塞性肺疾患の急性増悪であり、最初の SAE は 同年＊ 6 月 7 日に報告された。入院後、被験者の体温は 38℃であり、関連検査が実施され、SPO2 は 95%、CT は被験者に肺感染があることを示した。

治験依頼者の見解：
治験担当医は、慢性閉塞性肺疾患及び肺炎は治験薬と関連があると考えた。慢性閉塞性肺疾患の増悪は、対象疾患/集団でよくみられるため、FF/VI と関連があるとは考えにくい。
FF/VI においては肺炎は既知であり、提供された情報から因果関係を否定できない。

治験実施計画書番号：116855
治験実施施設番号：[redacted]
被験者番号：[redacted]
無作為化番号：[redacted]
安全性データベース管理番号：[redacted]
投与群：Fluticasone / Umeclidinium / Vilanterol
重篤な有害事象：肺炎

経過：
被験者は 6[redacted] 歳男性。盲検化試験（試験名：慢性閉塞性肺疾患患者を対象として、ドライパウダー吸入器を用いて毎朝 1 回投与する FF/UMEC/VI の固定用量 3 剤配合剤と FF/VI 及び UMEC/VI の固定用量 2 剤配合剤との有効性、安全性及び忍容性を比較する、第 III 相、52 週、無作為化、二重盲検、3 群並行群間試験）に登録。

慢性閉塞性肺疾患に対し、[redacted] 年 11 月 27 日から 1 日 1 回、治験薬（吸入剤）1 吸入を投与した。

*新薬承認情報提供時に置き換え

治験薬の初回投与から 196 日後の 翌 年＊6 月 10 日に、重度（グレード 3）の肺炎を発現した。重篤性分類規準は、「治療のための入院又は入院期間の延長が必要であるもの」及び GSK 判断の「医学的に重要な状態」。患者は、ヘモコアグラーゼ、イブプロフェン（イブプロフェン懸濁液滴）、酒石酸ノルエピネフリン（ノルアドレナリンビタール注射液）、ミダゾラム（ミダゾラム注射液）、イイドカイン塩酸塩、カルメットゲリン精製たん白質誘導体（Bcg の精製たん白質誘導体）、酸素（酸素療法）、アミノフィリン、クロルフェナミンマレイン酸塩、メトキシフェナミン塩酸塩、ノスカピン（アスメトン）、メタミゾールナトリウム（メタミゾール錠）、カルボシステイン（カルボキシステインナトリウム）、メタロキセフチアゾキサゾールナトリウム（セフチアゾールナトリウム、タミオキサゾールナトリウム）、セフチアゾロキサシン（チアゾロキサゾールナトリウム、タミドナトリウム注射液）、セフチアジタンナトリウム（セフチアゾロキサゾールナトリウム）で治療された。治験薬の投与は変更なく継続。肺炎の転帰は 翌年* 6 月 30 日に回復した。

治験担当医は、肺炎について、治験薬との因果関係を「合理的な可能性あり」と判断。肺炎の他の考えられる原因は、試験参加に関連した活動であった。

関連する検査結果：
温度は 36.7℃であった。脈拍 75 回/分。
心拍は 20 回/分。血圧は 122/79mmHg であった。
1. X 線で左上肺炎
2. 病理学的検査の結果、左上肺炎
3. 喀痰塗抹検査と気管支ファイバーミラーによる細菌や真菌の検出

翌 年＊9 月 13 日、翌々年*1 月04 日、翌々年* 1 月 09 日に肺炎 EOSI によって追加情報を入手：
肺炎の症状は、咳嗽レベルの増加、喀痰膿性の増加、呼吸困難の悪化などであった。胸部聴診では、断続性ラ音/ラ音及び/又は気管支又は気管支肺胞呼吸音の証拠は示されなかった。体温は 38.8C であった。呼吸数は 21 呼吸/分であった。心拍数は 87 拍/分であった。血圧 120/80mmHg。胸水はなかった。低酸素血症はなかった。事象発現時には白血球数が高値であった。BUN は 19mg/dl（7mmol/L）以下であった。被験者が混乱したというエビデンスはなかった。肺炎が発現した時点で、被験者は医療現場（入院）であった。培養/スワブを採取した。細菌培養のためのサンプル源は血液であった。肺炎培養から増殖は認められなかった。

治験担当医から報告されたその他の情報：
被験者は ICF に署名し、同 年＊11 月 13 日に CTT116855 試験に参加し、その後、同年* 11 月 27 日に無作為に割り付けられた。
咳嗽が出現し、痰を伴い、6 日間以上持続した。
その後、翌 年＊6 月 16 日に入院し、入院時の診断は左上肺炎である。

*新薬承認情報提供時に置き換え

入院後、病理学的検査を行った結果、以下のことが判明した。左上肺炎。喀痰塗抹、気管支ファイバーミラーでは細菌+真菌、酸性かん菌は異常を示さなかった。SAE の原因については、おそらく関連があると考えられる。

治験依頼者の見解：
治験担当医による因果関係の評価に同意する。ICS は肺炎のリスクを増加させる可能性があり、FF/UMEC/VI の中核安全性情報（CSI）によると肺炎は予測可能である。本症例では FF/UMEC/VI との因果関係を除外する情報が不十分である。

治験実施計画書番号：116855
治験実施施設番号：[redacted]
被験者番号：[redacted]
無作為化番号：[redacted]
安全性データベース管理番号：[redacted]
投与群：Fluticasone / Umeclidinium / Vilanterol
重篤な有害事象：肺炎、慢性閉塞性肺疾患

経過：
被験者は 8[redacted] 歳男性。盲検化試験（試験名：慢性閉塞性肺疾患患者を対象として、ドライパウダー吸入器を用いて毎朝 1 回投与する FF/UMEC/VI の固定用量 3 剤配合剤と FF/VI 及び UMEC/VI の固定用量 2 剤配合剤との有効性、安全性及び忍容性を比較する、第 III 相、52 週、無作為化、二重盲検、3 群並行群間試験）に登録。

[redacted] 年 5 月 6 日から慢性閉塞性肺疾患に対し、治験薬（吸入剤）1 吸入を 1 日 1 回投与した。

翌年* 2 月 20 日、治験薬の初回投与から 290 日後、重度（グレード 3）の大葉性肺炎を発現した。重篤性分類規準は、「治療のための入院又は入院期間の延長が必要であるもの」及び GSK 判断の「医学的に重要な状態」。追加事象は、重度（グレード 3）の慢性閉塞性気道疾患増悪（翌年* 2 月 20 日発現、重篤性分類規準：「治療のための入院又は入院期間の延長が必要であるもの」）。患者は、伝統的な漢方薬（中国伝統医学）、ラタモキセフ、酸素（酸素療法）、クエン酸モサプリド（クエン酸モサプリド錠）、枯草菌、乳酸桿菌、大便連鎖球菌（複合好酸球ラクトバチルス錠）、パンクロラフィス、アンドログラフィス、パンクロラフィス、アンドログラフィス、アンドログラフィス・パニクラタ（Xiyanping）、エキノキノシンナトリウム（Badyncinonephensinenus）、クロルカピネン+カルシニアミン（Boxynicaping）、クロルカルシニアミン（Clocaping）で治療された。治験薬の投与は変更なく継続。大葉性肺炎の転帰は 翌 年＊2 月 27 日に回復した。追加事象の転帰は、慢性閉塞性気道疾患増悪（翌 年＊3 月 6 日に回復）であった。

*新薬承認情報提供時に置き換え

治験担当医は、大葉性肺炎について、治験薬との因果関係を「合理的な可能性あり」と判断。
治験担当医は、慢性閉塞性気道疾患増悪について、治験薬との因果関係を「合理的な可能性なし」と判断。

関連する検査結果：
理学検査は体温が 36.2℃であることを示した。
両肺に少数の湿性ラ音があった。
入院時検査の強化。血液ルーチンの結果、WBC は 14.65×10^9/L であった。
NEU%は 83.00%であった。LY%は 8.50%であった。TPROT は 58.00g/L であった。
生化学検査で K は 4.185mmol/L であった。心電図は洞調律を示した。
ESR は 65mm/h であった。FeON は 49ppb であった。
CT 単純スキャンでは、右肺上葉の肺尖後区域に病変が認められ、感染の存在が疑われた。右下肺に炎症があった。肺気腫があり、両肺に多発性水ほう性肺疾患を発現していた。右肺門にリンパ節石灰化と縦隔リンパ節の軽度上昇を認めた。大動脈及び冠動脈は硬化症を有していた。両側胸膜は肥厚し、両側胸腔には少量の体液貯留があった。肝は多発性嚢胞を有していた。
心臓超音波は LVEF が 69%であることを示した。大動脈弁石灰化、軽度の僧帽弁逆流、重度の三尖弁逆流、軽度の肺高血圧症、左室拡張機能低下及び正常な収縮機能を示した。
消化器系と泌尿器系のカラードップラー超音波は、肝臓内に多数の嚢胞性病変があることを示した。肝臓には血流シグナルは認められなかった。胆嚢は泥状の結石であった。総胆管の直径は正常範囲であった。両腎は嚢胞性病変を有していた。膀胱の充満はなかった。石灰化プラークの健常像を伴う前立腺肥大を認めた。
喀痰塗抹は陽性の球菌、真菌胞子、菌糸が見つかった。
抗酸菌は発見されていなかった。喀痰培養では明らかな異常所見は見られなかった。

翌年* 3 月 1 日に肺炎 EOSI によって追加情報を入手：
肺炎の症状は、咳嗽レベルの増加、喀痰膿性の増加、呼吸困難の悪化などであった。胸部聴診では、断続性ラ音/ラ音及び/又は気管支又は気管支肺胞呼吸音の証拠が示された。体温は 36.2C であった。呼吸数は 21 呼吸/分であった。心拍数は 94 拍/分であった。血圧 107/66mmHg。両側胸水あり。低酸素血症はなかった。事象発現時には白血球数が高値であった。BUN は 19mg/dl（7mmol/L）以下であった。被験者が混乱したというエビデンスはなかった。肺炎が発現した時点で、被験者は医療現場（入院）であった。培養/スワブを採取した。細菌培養のためのサンプル源は血液であった。肺炎培養から非病原性増殖（正常細菌叢）を同定した。細菌培養のためのサンプル源は呼吸器分泌物であった。他は肺炎培養から同定された。

翌年* 3 月 23 日に AQR から追加情報を入手：

治験担当医は、慢性肺性心、両肺における多発性水疱性肺疾患の発現、右肺上葉の肺尖後区域の病変、低アルブミン血症、低カリウム血症が重篤な有害事象の報告基準を満たさないことを確認した。

治験担当医から報告されたその他の情報：
被験者は ICF に署名し、同 年＊4 月 20 日に CTT116855 試験に参加し、その後、同 年＊5 月 6 日に無作為に割り付けられた。
翌年* 2 月 21 日、治験担当医は 翌年* 2 月 21 日に慢性閉塞性肺疾患により入院したことを知った。翌 年＊2 月 20 日に平地歩行後、患者は突然息切れと不安定歩行を発現し、休憩後に軽減できた。咳嗽、咳嗽黄色痰があったが、咳嗽が出ることは容易ではなかった。悪寒、発熱、頭痛、めまいはなかった。翌年* 2 月 21 日に外来通院し、受診したところ、肺炎であることが判明した。更なる治療のため、翌 年＊2 月 21 日に入院した。入院時診断は慢性閉塞性肺疾患であった。
翌年* 2 月 27 日に、治験担当医は 翌 年＊2 月 27 日に患者の状態が改善し、退院したことを知った。抗感染症、鎮咳、抗アレルギー、免疫増強剤等に対するラタモキセフナトリウム等の対症療法を受けた。退院時診断は、右下葉の肺炎、慢性閉塞性肺疾患、慢性肺性心、両肺に多発性水疱性肺疾患の発現、右肺上葉の肺尖後区域の病変、低アルブミン血症、低カリウム血症であった。
翌年* 3 月 9 日に、治験担当医は被験者と電話をした。被験者は安定した状態であることを告げた。慢性閉塞性肺疾患及び右下肺炎は改善され、翌 年＊3 月 7 日に慢性閉塞性肺疾患の薬剤の使用を中止した。右下の肺炎では、ICS の薬剤成分が含まれている可能性があるため、治験薬と関連があるかもしれない。

治験依頼者の見解：
治験担当医による因果関係の評価に同意する。ICS は肺炎のリスクを増加させる可能性があり、FF/UMEC/VI の中核安全性情報（CSI）によると肺炎は予測可能である。本症例では FF/UMEC/VI との因果関係を除外する情報が不十分である。慢性閉塞性肺疾患増悪は、対象疾患/集団で一般的/予測されるため、FF/UMEC/VI と関連があるとは考えにくい。

治験実施計画書番号：116855
治験実施施設番号：[redacted]
被験者番号：[redacted]
無作為化番号：[redacted]
安全性データベース管理番号：[redacted]
投与群：Fluticasone / Vilanterol
重篤な有害事象：骨粗鬆症、脊椎圧迫骨折、脊椎炎

経過：

*新薬承認情報提供時に置き換え

被験者は7[redacted]歳男性。盲検化試験（試験名：慢性閉塞性肺疾患患者を対象として、ドライパウダー吸入器を用いて毎朝1回投与するFF/UMEC/VIの固定用量3剤配合剤とFF/VI及びUMEC/VIの固定用量2剤配合剤との有効性、安全性及び忍容性を比較する、第III相、52週、無作為化、二重盲検、3群並行群間試験）に登録。

患者は慢性閉塞性肺疾患に対して、[redacted]年10月14日から1日1回、治験薬（吸入剤）1吸入を受けた。

併用薬はセレコキシブ（セレブレックス）、クロルフェナミン（Ctm（クロルフェナミン））及びジクロフェナクジエチルアミン（ジクロフェナクジエチルアミンエムルゲル）であった。

翌年*1月24日、治験薬の初回投与から102日後、重度（グレード3）の骨粗鬆症を発現した。重篤性分類規準は、「治療のための入院又は入院期間の延長が必要であるもの」。追加事象は、重度（グレード3）の胸椎圧迫骨折（翌年＊1月24日発現、重篤性分類規準：「治療のための入院又は入院期間の延長が必要であるもの」及びGSK 判断の「医学的に重要な状態」）、重度（グレード3）の脊椎炎（翌年＊1月24日発現、重篤性分類規準：「治療のための入院又は入院期間の延長が必要であるもの」）。治験薬の投与は変更なく継続。骨粗鬆症の転帰は翌年＊5月30日に後遺症があるが回復した。追加事象の転帰は、脊椎炎（翌年＊5月7日に後遺症があるが回復）及び胸椎圧迫骨折（翌年＊5月30日に後遺症があるが回復）であった。

治験担当医は、骨粗鬆症及び胸椎圧迫骨折について、治験薬との因果関係を「合理的な可能性あり」と判断。治験担当医は、脊椎炎について、治験薬との因果関係を「合理的な可能性なし」と判断。

関連する検査結果：
退院サマリーは、胸椎のDRが逆行性で、椎体のT10、12が圧迫性であることを示した。具体的なDR報告は入手できなかった。

翌年*4月9日クエリーに対する回答として受領した追加情報：
試験組み入れ前に筋骨格系障害（背部痛を含む）の徴候/症状が認められなかった。被験者は試験開始前に骨密度検査を受けていなかった。患者は同年＊6月13日に、収集した診療記録に従って吸入コルチコステロイドの日常的使用を開始した。

CTM錠剤には、Yu Xue Bi、Bi Qi capsulesなどがある。

治験担当医から報告されたその他の情報：
被験者は同年＊9月29日にICFに署名した。同年*10月14日、被験者はこの試験に参加し、IPを受領した。被験者は通常、追跡調査を行った。翌年＊3月29日に、被験者の家

族は試験責任医師に 翌 年＊3 月 15 日に被験者が現地の病院に入院したと告げた。被験者は翌年* 1 日 24 日に腰捻挫を起こした。Yu Xue Bi カプセル等で治療した。しかし、被験者は回復しなかった。翌年* 3 月 15 日に地元の病院に入院し、翌 年＊4 月 8 日に、治験担当医に硬いベッドで安静とし、入院後に関連の補助検査を完了するよう伝えた。胸椎の DR は逆行性で、椎体の T10、12 は圧迫性であった。骨密度検査では、被験者は重度の骨粗鬆症であることが示された。血液生化学検査では、ESR は 40mm/h、HsCRP は 34.43mg/L であった。心機能、腎機能、肝機能に明らかな異常はなかった。被験者及びその家族は外科的治療を拒否した。消炎鎮痛剤、カルシウムサプリメント、抗骨粗鬆症及び神経栄養、骨成長促進、循環改善等の対症療法及び支持療法を行った。レヤンバオ、赤外線などの局所治療で理学療法を行った。被験者に TCM 症候群分化を与えた。治療後の回復は良好で、翌 年＊4 月 5 日で退院した。

治験依頼者の見解：
経口コルチコステロイドは骨密度に影響を与え、非圧迫骨折のリスクを増大させる。ICS との間に明確な関連性は認められない。患者は重度の骨粗鬆症を有していたが、このことが試験登録前に明らかであったかどうかは不明である。治験薬投与開始から有害事象発現までの期間は 102 日であった。これは、重度の骨粗鬆症及びその後の骨折を発現するのに十分な時間とは考えられない。したがって、本症例では、すべての骨粗鬆症、圧迫骨折、脊椎炎が FF/VI と関連があるとは考えにくい。

治験実施計画書番号：116855
治験実施施設番号：[redacted]
被験者番号：[redacted]
無作為化番号：[redacted]
安全性データベース管理番号：[redacted]
投与群：Fluticasone / Vilanterol
重篤な有害事象：骨粗鬆症、変形性脊椎症

経過：
被験者は 7[redacted] 歳男性。盲検化試験（試験名：慢性閉塞性肺疾患患者を対象として、ドライパウダー吸入器を用いて毎朝 1 回投与する FF/UMEC/VI の固定用量 3 剤配合剤と FF/VI 及び UMEC/VI の固定用量 2 剤配合剤との有効性、安全性及び忍容性を比較する、第 III 相、52 週、無作為化、二重盲検、3 群並行群間試験）に登録。

慢性閉塞性肺疾患に対し、[redacted] 年 1 月 22 日から治験薬（吸入剤）1 吸入を 1 日 1 回投与した。

同年＊ 4 月 20 日に、治験薬の初回投与から 89 日後、重度（グレード 3）の骨粗鬆症を発現した。重篤性分類規準は、「治療のための入院又は入院期間の延長が必要であるもの」。追

加事象は、重度（グレード3）の腰椎変性（同年*4月20日発現、重篤性分類規準：「治療のための入院又は入院期間の延長が必要であるもの」）。治験薬の投与は変更なく継続。骨粗鬆症の転帰は同年*5月19日に回復した。追加事象の転帰には、腰椎変性（同年*5月19日に回復）が含まれた。

治験担当医は、骨粗鬆症について、治験薬との因果関係を「合理的な可能性あり」と判断。
治験担当医は、腰椎変性について、治験薬との因果関係を「合理的な可能性なし」と判断。

治験担当医から報告されたその他の情報：
患者は同年*1月8日にインフォームドコンセントに署名した。同年*1月22日に、被験者はCTT116855試験に無事に参加し、治験薬を服用した。被験者は通常どおり、追跡調査を行った。同年*5月10日、治験担当医は被験者に携帯電話をかけ、同年*5月3日に腰痛のため入院する予定であることを知った。同年*5月9日、被験者の状態は改善し、退院した。

退院サマリーは5 月19 日に入手した。退院サマリーは、腰痛が10 日間以上増悪した後に被験者が入院したことを示した。入院後、骨を強化し、循環を改善する治療を行った。退院時診断は術後の重度骨粗鬆症、腰椎変性症、経皮的椎体形成術であった。被験者は5月19日付けで、病状が安定しており、他の不快感はないと言った。治験担当医は、腰椎の回帰は IP と関係ないと判断した。IP はコルチコステロイドを含む可能性があり、重度の骨粗鬆症は IP と関係がある可能性があると判断した。

治験依頼者の見解：
治験担当医は、骨粗鬆症はステロイド成分によるFF/VIとの因果関係ありと判断した。治験薬投与開始89日後に骨粗鬆症と診断された。吸入ICSで骨粗鬆症を発現するのに十分な時間であるとは考えにくい。

治験実施計画書番号：116855
治験実施施設番号：[redacted]
被験者番号：[redacted]
無作為化番号：[redacted]
安全性データベース管理番号：[redacted]
投与群：Fluticasone / Umeclidinium / Vilanterol
重篤な有害事象：肺炎

経過：
被験者は7[redacted]歳男性。盲検化試験（試験名：慢性閉塞性肺疾患患者を対象として、ドライパウダー吸入器を用いて毎朝1回投与するFF/UMEC/VIの固定用量3剤配合剤とFF/VI及びUMEC/VIの固定用量2剤配合剤との有効性、安全性及び忍容性を比較する、第III相、52週、無作為化、二重盲検、3群並行群間試験）に登録。

*新薬承認情報提供時に置き換え

患者は慢性閉塞性肺疾患に対して、[redacted]年9月29日から治験薬（吸入剤）1吸入を1日1回受けた。

合併症は慢性閉塞性肺疾患。

翌年*5月20日、治験薬の初回投与から234日後に、被験者は中等度（グレード2）の肺炎を発現した。重篤性分類規準は、「治療のための入院又は入院期間の延長が必要であるもの」及びGSK判断の「医学的に重要な状態」。患者は、リン酸コデイン（コデインリン酸塩水和物）、クロペラスチン（ヒュースタゾール）、カルボシステイン、ロキソプロフェンナトリウム（ロキソプロフェンナトリウム水和物）、塩酸セフカペンピボキシル（フロモックス）及びセフトリアキソンナトリウム（ロセフィン）で治療された。治験薬の投与は変更なく継続。肺炎の転帰は翌年*6月10日に回復した。

治験担当医は、肺炎について、治験薬との因果関係を「合理的な可能性あり」と判断。

関連する検査結果：
翌年*5月24日：胸部X線、霜で覆われたガラス陰影及び限定的な湿性陰影が、気道周囲及び右肺S3の末端に認められる。肺炎とみなす右肺S2の小結節影は少なくなっている。肺気腫の変化は前回と同じ。胸水はない。
リンパ節腫脹はなし。

診断検査結果（特に明記のない限り、正常値は未記載）：
翌年*5月24日、C反応性蛋白は0.71mg/dL（正常低値：0.00、正常高値：0.30）、白血球数は9500.00/uL（正常低値：3500.00、正常高値：9100.00）であった。

翌年*6月3日に肺炎EOSIによって追加情報を入手：
肺炎の症状は、咳嗽レベルの増加、喀痰膿性の増加、呼吸困難の悪化などであった。胸部聴診では、断続性ラ音/ラ音及び/又は気管支又は気管支肺胞呼吸音の証拠が示された。温度は37.1Cであった。心拍数は96拍/分であった。血圧129/73mmHg。胸水はなかった。低酸素血症はなかった。事象発現時には白血球数が高値であった。BUNは19mg/dl（7mmol/L）以下であった。被験者が混乱したというエビデンスはなかった。肺炎が発現した時、被験者は医療現場（入院）にはいなかった。培養/スワブを採取した。細菌培養のためのサンプル源は呼吸器分泌物であった。肺炎培養から増殖は認められなかった。

治験担当医から報告されたその他の情報：
翌年*5月20日：患者の訴えと体調不良。検査結果は問題なく帰宅した。
翌年*5月24日：呼吸困難を訴え、再度受診。
X線、CTにより vanity、肺炎と診断され、入院となった。
翌年*5月25日：経過観察中、抗生剤の点滴静注開始。

*新薬承認情報提供時に置き換え

治験依頼者の見解：
治験担当医による因果関係の評価に同意する。ICS は肺炎のリスクを増加させる可能性があり、FF/UMEC/VI の中核安全性情報（CSI）によると肺炎は予測可能である。本症例では肺炎と FF/UMEC/VI との因果関係を除外する情報が不十分である。

治験実施計画書番号：116855
治験実施施設番号：[redacted]
被験者番号：[redacted]
無作為化番号：[redacted]
安全性データベース管理番号：[redacted]
投与群：Fluticasone / Umeclidinium / Vilanterol
重篤な有害事象：肺炎

経過：
被験者は 7[redacted] 歳男性。盲検化試験（試験名：慢性閉塞性肺疾患患者を対象として、ドライパウダー吸入器を用いて毎朝 1 回投与する FF/UMEC/VI の固定用量 3 剤配合剤と FF/VI 及び UMEC/VI の固定用量 2 剤配合剤との有効性、安全性及び忍容性を比較する、第 III 相、52 週、無作為化、二重盲検、3 群並行群間試験）に登録。

患者は慢性閉塞性肺疾患に対して、[redacted] 年 9 月 29 日から治験薬（吸入剤）1 吸入を 1 日 1 回受けた。

合併症は慢性閉塞性肺疾患。

翌年* 7 月 24 日、治験薬の初回投与から 299 日後に、被験者は中等度（グレード 2）の肺炎を発現した。重篤性分類規準は、「治療のための入院又は入院期間の延長が必要であるもの」及び GSK　判断の「医学的に重要な状態」。被験者はセフトリアキソンナトリウム（ロセフィン）で治療された。治験薬の投与は変更なく継続。肺炎の転帰は 翌 年＊8　月 3　日に回復した。

治験担当医は、肺炎について、治験薬との因果関係を「合理的な可能性あり」と判断。

関連する検査結果：
翌年* 7 月 26 日、右上葉を直線状陰影とし、S3 周辺の気道に限局した集中像を認める。両肺の Period addiction は軽度に肥厚。胸水、リンパ節腫脹はない。

診断検査結果（特に明記のない限り、正常値は未記載）：

*新薬承認情報提供時に置き換え

翌年* 7 月 26 日、C 反応性蛋白は 3.65mg/dL（正常低値：0.00、正常高値：0.30）、白血球数は 7400.00 mcl（正常低値：3500.00、正常高値：9100.00）であった。

翌年* 8 月 22 日に肺炎 EOSI によって追加情報を入手：
肺炎の症状は、咳嗽レベルの増加、喀痰膿性の増加、呼吸困難の悪化などであった。胸部聴診では、断続性ラ音/ラ音及び/又は気管支又は気管支肺胞呼吸音の証拠は示されなかった。温度は 35.9C であった。心拍数は 86 拍/分であった。血圧 115/68mmHg。胸水はなかった。低酸素血症はなかった。事象発現時の WBC 数は正常であった。BUN は 19mg/dl（7mmol/L）以下であった。被験者が混乱したというエビデンスはなかった。肺炎が発現した時、被験者は医療現場（入院）にはいなかった。培養/スワブを採取した。細菌培養のためのサンプル源は呼吸器分泌物であった。肺炎培養から増殖は認められなかった。

治験担当医から報告されたその他の情報：
翌年* 7 月 26 日、咳嗽、痰、微熱、疲労、胸部不快感が数日前からある。受診。炎症反応の上昇を認めた。肺炎が強く疑われたため入院。その後、抗生剤の点滴静脈内を開始した。
翌年* 8 月 2 日、抗生剤投与終了。
翌年* 8 月 3 日、肺炎は回復し退院した。

治験依頼者の見解：
治験担当医による因果関係の評価に同意する。ICS は肺炎のリスクを増加させる可能性があり、FF/UMEC/VI の中核安全性情報（CSI）によると肺炎は予測可能である。本症例では肺炎と FF/UMEC/VI との因果関係を除外する情報が不十分である。

治験実施計画書番号：116855
治験実施施設番号：[redacted]
被験者番号：[redacted]
無作為化番号：[redacted]
安全性データベース管理番号：[redacted]
投与群：Fluticasone / Vilanterol
重篤な有害事象：慢性閉塞性肺疾患、心室性頻脈

経過：
被験者は 7[redacted] 歳女性。盲検化試験（試験名：慢性閉塞性肺疾患患者を対象として、ドライパウダー吸入器を用いて毎朝 1 回投与する FF/UMEC/VI の固定用量 3 剤配合剤と FF/VI 及び UMEC/VI の固定用量 2 剤配合剤との有効性、安全性及び忍容性を比較する、第 III 相、52 週、無作為化、二重盲検、3 群並行群間試験）に登録。

患者は慢性閉塞性肺疾患に対して、[redacted] 年 7 月 29 日から治験薬（吸入剤）1 吸入を 1 日 1 回受けた。

*新薬承認情報提供時に置き換え

合併症には、二次性肺高血圧症及び閉塞性睡眠時無呼吸症候群があった。その他の被験者への注記には、閉経後妊娠の可能性があった。

翌年* 1 月 4 日に、治験薬の初回投与から 159 日後に、重度（グレード 3）の慢性閉塞性気道疾患増悪を発現した。重篤性分類規準は、「治療のための入院又は入院期間の延長が必要であるもの」。追加事象は、中等度（グレード 2）の非持続性心室性頻拍（翌 年＊1 月 13 日発現、重篤性分類規準：「治療のための入院又は入院期間の延長が必要であるもの」及び GSK 判断の「医学的に重要な状態」）。被験者はアジスロマイシン、メトプロロール、ソタロール、塩酸ベラパミル（ベラパミル Sr）、プレドニゾン及びメチルプレドニゾロンで治療された。治験薬の投与は変更なく継続。慢性閉塞性気道疾患増悪の転帰は、翌年* 1 月 18 日に回復した。追加事象の転帰には、非持続性心室性頻拍（翌 年＊2 月 1 日に回復）が含まれた。

治験担当医は、慢性閉塞性気道疾患増悪、非持続性心室頻拍について、治験薬との因果関係を「合理的な可能性あり」と判断。

関連する検査結果：
胸部 X 線：外来 翌 年＊1 月 8 日陰性。この入院の病院記録を入手中。翌 年＊1 月 10 日の入院患者としての胸部 X 線 CTA 胸部 Pulm Emb w/wo Contrast、翌 年＊1 月 11 日 PE 陰性、胸骨中央部軟部組織腫瘤 2.6x2.2cm については更なる評価が必要であり、気腫性変化。翌 年＊1 月 13 日にテレメトリーで心臓モニタリングを行ったところ、非持続性心室頻拍のエピソードが明らかになった。翌 年＊1 月 22 日心臓カテーテル検査は本質的に正常。左室尖部憩室は不整脈に関連しているかは不明。

翌年* 8 月 01 日に不整脈 EOSI によって受領した追加情報：
心停止は認められなかった。症状は以下のとおりである。触診、ふらつき。心電図（ECG）は実施しなかった。不整脈の臨床診断は、病院ノートに記録された心臓モニターに記録された非持続性心室頻拍であった。EKG が不整脈を捉えたかどうかも不明。治療法は投薬。

治験担当医から報告されたその他の情報：
症状発現は 翌 年＊1 月 4 日、経口プレドニゾンは 翌 年＊1 月 6 日～翌年* 1 月 9 日であった。翌 年＊1 月 8 日の胸部 X 線像陰性。被験者は週末に増悪し、翌 年＊1 月 10 日 ER に受診し、増悪のため入院した。抗生物質及びステロイドの静脈内投与で治療した。翌 年＊1 月 18 日は入院中であるが、今日プレドニゾンの内服に変更し、はるかに良くなった。入院中に心不整脈と診断されたため、入院期間が延長した。データを明確にするために病院記録が必要である。
入院中は治験用吸入器を毎日服用できた。翌 年＊3 月 31 日 5 回目の来院と診察室での評価で被験者は 翌 年＊2 月 10 日であった。状態は良くなったが、DOE はいくらか持続。長期入院と関連している可能性がある。また、翌 年＊2 月 29 日に呼吸がベースラインに戻った

と感じた。翌 年＊3 月 9 日のガイド下 CT による超音波検査では、腫瘤はなく、感染性/炎症性の過程は消失した。モニター上での頭のふらつきの症状を伴う非持続性心室頻拍の発作。患者は「何年も」同じ頭のふらつきを感じていたが、以前の心電図での記録又は誰にも報告しなかった。
診断時点まで治験薬の投与により症状が悪化することがある。

治験依頼者の見解：
治験担当医による因果関係の評価に同意しない。慢性閉塞性肺疾患、肺高血圧症及び閉塞性睡眠時無呼吸症候群の病歴のある患者において、治験薬投与開始から 159 日後に慢性閉塞性肺疾患の増悪及び心室頻拍が発現したため、FF/VI に起因するとは考えにくい。

治験実施計画書番号：116855
治験実施施設番号：[redacted]
被験者番号：[redacted]
無作為化番号：[redacted]
安全性データベース管理番号：[redacted]
投与群：Fluticasone / Umeclidinium / Vilanterol
重篤な有害事象：膵炎

経過：
被験者は 6[redacted] 歳女性。盲検化試験（試験名：慢性閉塞性肺疾患患者を対象として、ドライパウダー吸入器を用いて毎朝 1 回投与する FF/UMEC/VI の固定用量 3 剤配合剤と FF/VI 及び UMEC/VI の固定用量 2 剤配合剤との有効性、安全性及び忍容性を比較する、第 III 相、52 週、無作為化、二重盲検、3 群並行群間試験）に登録。
[redacted]/08/11
慢性閉塞性肺疾患に対し、治験薬（吸入剤）（吸入剤）×1 回/日を開始。

翌年*/04/23
治験薬の初回投与から 256 日後、重度の膵炎（グレード 3）が発現。重篤性分類基準は、「治療のための入院又は入院期間の延長が必要であるもの」及び GSK 判断の「医学的に重要な状態」。
hydromorphone hydrochloride（Dilaudid）及び dondansetron（Zofran）にて治療。
治験薬の投与は変更なく継続。
翌年*/04/27
膵炎から回復。

関連する検査：

*新薬承認情報提供時に置き換え

腹部及び骨盤コンピュータ断層撮影（CT）にて、単純性膵炎と一致する所見あり。磁気共鳴胆道膵管撮影（MRCP）（磁気共鳴画像［MRI］）にて、巣状腫瘤を伴わない単純性びまん性膵炎を所見。

診断検査結果（特に明記のない限り、正常値未記載）：
翌年*/04/04
アミラーゼ：463 u/L（正常値下限：28、正常値上限：100）
翌年*/04/25
リパーゼ：1330 u/L（正常値下限：13、正常値上限：60）及び白血球数：14.09 x 10^9/L（正常値下限：4.8、正常値上限：10.8）

治験担当医から報告されたその他の情報：
翌年*/04/23 から始まった腹痛の訴えにより、翌年*/04/25 に緊急治療室（ER）へ搬送。膵炎と診断され入院。食事療法（流動食のみの摂取）の開始及び鎮痛剤にて治療。
翌年*/04/27
リパーゼが正常値（54）に戻り、気分も良くなったので、かかりつけ医の経過観察のもとに退院。Dilaudid 及び Zofran（ondansetron）にて治療。ヘパリンロックを施行。静脈内補液の指示はなし。情報提供者によると、試験薬（IP）と膵炎の関連性は否定できないが、明らかな関連性はなし。
翌年*/07/14
症状の発現との関連が否定できないことに対して、他の説明はなし。

治験依頼者の見解：
治験担当医による因果関係の評価に同意しない。合併症を伴わない膵炎は、慢性閉塞性肺疾患の病歴のある患者において治験薬投与開始から 256 日後に発現し、明確な生物学的妥当性がないため、FF/UMEC/VI に起因するとは考えにくい。

治験実施計画書番号：116855
治験実施施設番号：[redacted]
被験者番号：[redacted]
無作為化番号：[redacted]
安全性データベース管理番号：[redacted]
投与群：Fluticasone / Vilanterol
重篤な有害事象：脳血管発作

経過：
被験者は 7[redacted] 歳男性。盲検化試験（試験名：慢性閉塞性肺疾患患者を対象として、ドライパウダー吸入器を用いて毎朝 1 回投与する FF/UMEC/VI の固定用量 3 剤配合剤と FF/VI 及び

UMEC/VI の固定用量 2 剤配合剤との有効性、安全性及び忍容性を比較する、第 III 相、52 週、無作為化、二重盲検、3 群並行群間試験）に登録。

患者は、慢性閉塞性肺疾患に対して、[redacted] 年 9 月 17 日から治験薬（吸入剤）1 吸入を 1 日 1 回受けた。

一過性脳虚血発作の既往歴があった。

翌年* 9 月 6 日、治験薬の初回投与から 355 日後に、被験者は中等度（グレード 2）の脳血管障害を発現した。重篤性分類規準は、「治療のための入院又は入院期間の延長が必要であるもの」及び GSK 判断の「医学的に重要な状態」。被験者はアセチルサリチル酸（アスピリン）及びクロピドグレル硫酸塩（Plavix）で治療された。治験薬の投与は変更なく継続。脳血管発作の転帰は回復であった。

治験担当医は、脳血管障害について、治験薬との因果関係を「合理的な可能性あり」と判断。

関連する検査結果：
頭部 CT 翌 年＊9 月 6 日：右放射冠に小さな陳旧性梗塞。不変、急性頭蓋内所見なし
脳 MRI 翌 年＊9 月 7 日：右視床の急性非出血性梗塞、頭蓋内狭窄のない。
頚動脈超音波検査 翌 年＊9 月 7 日：有意な頸動脈狭窄は認められない。

翌年* 9 月 22 日に脳血管イベント、脳卒中及び一過性脳虚血発作 EOSI によって受領した追加情報：
既往歴又は診察により、局所性又は全般的な神経障害の新規発現が明確に定義された。徴候及び症状と一致する新たに定義された脳病変はなかった。この事象は不整脈の発現とは関連がなかった。外傷によるものではなかった。被験者は以下の症状を経験した：顔面、腕、脚の左側における運動及び/又は感覚の喪失。事象発現前に神経学的検査又は既往歴に異常はなかった。コンピュータ断層撮影（CT）スキャンを 翌 年＊9 月 06 日で実施した。その結果、出血、出血性転換、梗塞、腫瘍、動脈瘤のエビデンスは示されなかった。翌年* 9 月 07 日に磁気共鳴画像法（MRI）を実施した。結果は異常であり、急性/亜急性事象のエビデンスを示した。磁気共鳴血管造影（MRA）は実施されなかった。長期後遺症はなかった。最終診断は虚血性脳卒中であった。

治験担当医から報告されたその他の情報：
被験者は運転中であり、「正しく感じなかった」。左顔面、左四肢にしびれ、脱力も認めた。ER へ直接入室し、一晩入院し退院した。翌 年＊9 月 22 日 左手指、下肢、足指のしびれ感などの症状が持続する。
IP との関係：PI によれば CVA であり、おそらく薬物誘発性不整脈であった。具体的なエビデンスはないが、「おそらく」と答えた。翌 年＊11 月 22 日、被験者が情報を更新するための電話をかけてこないため、症状が持続しているか不明。

*新薬承認情報提供時に置き換え

治験依頼者の見解：
治験担当医による因果関係の評価に同意しない。一過性脳虚血発作の病歴を有する患者において、治験薬投与開始から 335 日後に脳血管障害が発現したため、FF/VI に起因するとは考えにくい。

治験実施計画書番号：116855
治験実施施設番号：[redacted]
被験者番号：[redacted]
無作為化番号：[redacted]
安全性データベース管理番号：[redacted]
投与群：Fluticasone / Umeclidinium / Vilanterol
重篤な有害事象：心停止

経過：
被験者は 6[redacted] 歳女性。盲検化試験（試験名：慢性閉塞性肺疾患患者を対象として、ドライパウダー吸入器を用いて毎朝 1 回投与する FF/UMEC/VI の固定用量 3 剤配合剤と FF/VI 及び UMEC/VI の固定用量 2 剤配合剤との有効性、安全性及び忍容性を比較する、第 III 相、52 週、無作為化、二重盲検、3 群並行群間試験）に登録。

慢性閉塞性肺疾患に対し、治験薬（吸入剤）1 吸入を 1 日 1 回、[redacted] 年 7 月 5 日から 同年＊11 月 21 日に受けた。

被験者の既往歴には慢性閉塞性肺疾患があった。

翌年* 3 月 [redacted] 日、治験薬の初回投与から [redacted] 日後、直近投与から [redacted] 日後に、被験者は未知の心停止を発現した。重篤性分類規準は、「死に至るもの」及び GSK 判断の「医学的に重要な状態」。塩化ナトリウム、重炭酸ナトリウム及びエピネフリンで処置した。心停止の転帰は 翌 年＊3 月 [redacted] 日に死亡した。翌 年＊3 月 [redacted] 日に死亡した。報告された死因は心停止であった。剖検は行われなかった。

治験担当医は、心停止について、治験薬との因果関係を「合理的な可能性なし」と判断。

関連する検査結果：
初期リズムは PEA であった。複数回のリズムチェックで PEA が示され続けた。

翌年* 4 月 11 日に不整脈 EOSI によって受領した追加情報：
心停止。心拍数は 0 拍/分であった。心電図（ECG）は実施しなかった。不整脈の臨床診断は PEA 停止、非ショックリズム、EMS/ER 全体にわたり脈なし。治療法は投薬。

*新薬承認情報提供時に置き換え

翌年* 4 月 13 日に死亡 EOSI によって受領した追加情報：
翌年* 3 月 [redacted] 日に死亡した。死亡診断書に記載された直接の死因は心停止であった。直接の原因となった病態は知らなかった。死因はわかっていなかった。剖検は行わなかった。死亡が目撃された。死亡に先立つ徴候及び症状は、被験者の虚脱を目撃した夫であった。蘇生を試みた。死亡は院内/院内で顕著であった。被験者は末期状態又は前末期状態ではなかった。死亡は突然であり、通常の活動中に発生した。被験者には、潜在的な死因を示す新たな臨床徴候又は症状が認められた。症状は、その日の初めに大量の慢性閉塞性肺疾患増悪と診断されたばかりで、ステロイドと抗生物質を処方されていた。この死亡は心臓血管手術又は処置に起因するものではなかった。死亡の原因は、心臓血管以外の手術又は処置によるものではなかった。主な死因は心停止の他の心血管系診断であった。二次的な死因はなかった。病歴による死亡のリスクはなかった。死亡に寄与した可能性のある死亡前 4 週間以内に、新たな投薬又は長期投薬の用量の変更はなかった。

治験担当医から報告されたその他の情報：
本日の早い時間に息切れ悪化のため緊急受診し、抗生剤、ステロイドを処方し、帰宅した。同日行われた X 線では、肺炎や以前の X 線からの劇的な変化は見られなかった。

自宅で虚脱状態になり、家族が CPR を開始し、その後消防士/EMS が継続した。初期リズムは PEA であった。挿管し、エピネフリンを複数回投与した。

治験依頼者の見解：
治験担当医による因果関係の評価に同意する。慢性閉塞性肺疾患患者において、FF/UMEC/VI の投与開始 [redacted] 日後に致死的な心停止が発現したことから、FF/UMEC/VI と関連があるとは考えにくい。

治験実施計画書番号：116855
治験実施施設番号：[redacted]
被験者番号：[redacted]
無作為化番号：[redacted]
安全性データベース管理番号：[redacted]
投与群：Umeclidinium / Vilanterol
重篤な有害事象：肺炎、肺膿瘍、急性腎障害、敗血症、慢性閉塞性肺疾患

経過：
被験者は 7[redacted] 歳女性。盲検化試験（試験名：慢性閉塞性肺疾患患者を対象として、ドライパウダー吸入器を用いて毎朝 1 回投与する FF/UMEC/VI の固定用量 3 剤配合剤と FF/VI 及び UMEC/VI の固定用量 2 剤配合剤との有効性、安全性及び忍容性を比較する、第 III 相、52 週、無作為化、二重盲検、3 群並行群間試験）に登録。

[redacted]/09/10
慢性閉塞性肺疾患に対し治験薬（吸入）×1 回/日の投与を開始。

合併症は、持続性咳嗽及び慢性閉塞性肺疾患（慢性閉塞性肺疾患）など。

翌年*/02/24
治験薬の初回投与から 167 日後、重度の肺炎（グレード 3）が発現。重篤性分類基準は、「治療のための入院又は入院期間の延長が必要であるもの」及び GSK 判断の「医学的に重要な状態」など。追加事象は、重度の肺膿瘍（グレード 3）（発現日：翌年*/02/24、重篤性分類規準：「治療のための入院又は入院期間の延長が必要であるもの」及び GSK 判断の「医学的に重要な状態」）、重度の急性腎不全（グレード 3）（発現日：翌年*/02/24、重篤性分類規準：「治療のための入院又は入院期間の延長が必要であるもの」及び GSK 判断の「医学的に重要な状態」）、重度の敗血症（グレード 3）（発現日：翌年*/02/24、重篤性分類規準：「治療のための入院又は入院期間の延長が必要であるもの」及び GSK 判断の「医学的に重要な状態」）及び重度の慢性閉塞性気道疾患増悪（グレード 3）（発現日：翌年*/02/24、重篤性分類規準：「治療のための入院又は入院期間の延長が必要であるもの」）など。prednisone、methylprednisolone sodium succinate（Solumedrol）、salbutamol（Albuterol）、benzonatate（Tessalon）、codeine、vancomycin hydrochloride（Vancocin）、levofloxacin（Levaquin）、piperacillin、tazobactam（Zosyn）unasyn（詳細不明、Unasyn）、amoxicillin 及び clavulanic acid（Augmentin）にて治療。治験薬は休薬（デチャレンジ陽性）。治験薬のリチャレンジは陰性。
翌年*/03/23
肺炎から回復
追加事象の転帰は、急性腎不全（回復、翌年*/03/02）、敗血症（回復、翌年*/03/02）、慢性閉塞性気道疾患増悪（回復、翌年*/03/02）及び肺膿瘍（回復、翌年*/04/12）など。

閉塞性気道疾患増悪のその他考えられる原因は、試験参加に伴う活動など。

関連する検査：
胸部コンピュータ断層撮影（CT）：
所見 1：右下葉に 4.5 cm の空洞を伴う腫瘤を新たに所見。周辺に気腔疾患及び微量の右胸水あり。比較的短期間での発現及び関連する気腔疾患から、肺実質膿瘍を合併した肺炎が示唆される。

診断検査結果（特に明記のない限り、正常値は未記載）：
翌年*/02/24
血中クレアチニン：2.28 mg/dL（正常値下限：0.52、正常値上限：1.04）
血中尿素：56.00 mg/dL（正常値下限：7.00、正常値上限：20.00）
酸素飽和度：95%（正常値下限：88.00、正常値上限：99.00）

*新薬承認情報提供時に置き換え

白血球数：17.20 k/mcL 正常値下限：4.00、正常値上限：11.00）
翌年*/02/25
赤血球数：3.03 M/uL（正常値下限：4.00、正常値上限：5.20）

翌年*/11/07
クエリー回答：
治験薬は 翌年*/03/02 に中止され、TCU 退院後の 翌年*/03/12 に再開。

治験担当医から報告されたその他の情報：
被験者は、過去 2 ヵ月にわたり、咳嗽と息切れがあると報告。症状は、まず 1 月上旬の咳嗽再発から始まった。被験者は、2 ヵ月間にわたり、複数のかかりつけ医（PCP）と呼吸器科医を受診し、抗生物質及びステロイドの投与を数コース終了した。持続性咳嗽のため、X 線検査を施行し、再び抗生物質投与となった。喀血の発現及び持続後、PCP を受診し、地域ケアに紹介となった。救急科（ED）にて、胸部コンピュータ断層撮影（CT）が施行され、右下葉（RLL）に空洞性病変を認めた。当初の臨床検査では、白血球増加症を認め、クレアチニンはベースライン時よりも増加していた。また、血圧（BP）低値で、静脈内輸液（IVF）を要した。更なる加療及びモニタリングのため内科に入院。移行期治療のために退院。肺炎及び膿瘍の症状は持続的に軽快。血圧はさらに改善され、腎機能は正常に回復。

治験依頼者の見解：
治験担当医による因果関係の評価に同意する。肺炎は治験薬投与開始から 167 日後に発現し、UMEC/VI で報告された既知の事象である。さらに、敗血症及び急性腎不全が治験薬に起因するとは考えにくい。慢性閉塞性肺疾患の病歴あり。

治験実施計画書番号：116855
治験実施施設番号：[redacted]
被験者番号：[redacted]
無作為化番号：[redacted]
安全性データベース管理番号：[redacted]
投与群：Fluticasone / Umeclidinium / Vilanterol
重篤な有害事象：肺炎、慢性閉塞性肺疾患、敗血症

経過：
被験者は 6[redacted] 歳女性。盲検化試験（試験名：慢性閉塞性肺疾患患者を対象として、ドライパウダー吸入器を用いて毎朝 1 回投与する FF/UMEC/VI の固定用量 3 剤配合剤と FF/VI 及び UMEC/VI の固定用量 2 剤配合剤との有効性、安全性及び忍容性を比較する、第 III 相、52 週、無作為化、二重盲検、3 群並行群間試験）に登録。

*新薬承認情報提供時に置き換え

患者は慢性閉塞性肺疾患に対して、[redacted]年9月11日から治験薬（皮下）1吸入を1日1回受けた。

合併症は慢性閉塞性肺疾患。

同年* 11月10日、治験薬の初回投与から60日後に、重度（グレード3）の肺炎を発現した。重篤性分類規準は、「治療のための入院又は入院期間の延長が必要であるもの」及びGSK判断の「医学的に重要な状態」。追加事象は、重度（グレード3）の慢性閉塞性気道疾患増悪（同年* 11月10日発現、重篤性分類規準：「治療のための入院又は入院期間の延長が必要であるもの」）及び重度（グレード3）の敗血症（同年* 11月10日発現、重篤性分類規準：「治療のための入院又は入院期間の延長が必要であるもの」及びGSK判断の「医学的に重要な状態」）。酸素、セフトリアキソン、プレドニゾン、メチルプレドニゾロンコハク酸エステルナトリウム（ソルメドロール）、イプラトロピウム、サルブタモール（アルブテロール）、レボフロキサシン（レバキン）及びアジスロマイシンで治療した。治験薬の投与は変更なく継続。肺炎の転帰は同年*11月18日に回復した。追加事象の転帰は、慢性閉塞性気道疾患増悪（同年* 11月18日に回復）及び敗血症（同年* 11月18日に回復）であった。

治験担当医は、肺炎について、治験薬との因果関係を「合理的な可能性あり」と判断。治験担当医は、慢性閉塞性気道疾患増悪、敗血症について、治験薬との因果関係を「合理的な可能性なし」と判断。

関連する検査結果：
胸部X線検査：両肺の間質性変化。術後左開胸術。左胸膜反応。左下葉の体積減少。

診断検査結果（特に明記のない限り、正常値は未記載）：
同年*11月10日の白血球数は30.6K/uL（正常低値：4.00、正常高値：11.00）であった。

同年*12月15日に肺炎EOSIによって追加情報を入手：
肺炎の症状は、咳嗽レベルの増加、喀痰膿性の増加、呼吸困難の悪化などであった。胸部聴診では、断続性ラ音/ラ音及び/又は気管支又は気管支肺胞呼吸音の証拠が示された。温度は37.2Cであった。呼吸数は26呼吸/分であった。心拍数は104拍/分であった。血圧140/75mmHg。左胸水あり。低酸素血症はなかった。事象発現時には白血球数が高値であった。BUNは19mg/dl（7mmol/L）以下であった。被験者が混乱したというエビデンスはなかった。肺炎が発現した時、被験者は医療現場（入院）にはいなかった。培養・スワブは採取しなかった。

治験担当医から報告されたその他の情報：
患者は、直近3日間で、うっ血が強くなり、息切れが悪化し、温感があったが客観的な体温は得られなかった。通常、慢性閉塞性肺疾患増悪に対する待機薬があり、使用の訓練を受け

ているが、それらを見つけることはできなかった。呼吸が悪化し、患者は救急救命士を呼んだ。緊急時には、duonebs x3 を使用したにもかかわらず呼吸仕事量が増加し続け、ソルメドロールが投与された。CXR は両肺の間質性変化を示した。治験薬の投与は、患者及び治験担当医との話し合いに基づいて継続した。患者は bipap で治療され、症状は改善した。ED におけるセフトリアキソン及びアジスロマイシン投与開始。セラチア肺炎の病歴を薬局と話し合い、レバキンに変更した。

治験依頼者の見解：
治験担当医による因果関係の評価に同意する。肺炎は本剤の既知のリスクであり、慢性閉塞性肺疾患増悪を有する患者において、治験薬投与開始から 60 日後に肺炎が発現したため、FF/VI に起因する可能性がある。
敗血症及び慢性閉塞性肺疾患の増悪に関しても、治験担当医による因果関係の評価に同意する。セラチア肺炎の病歴を有する本患者において、これらの事象が FF/UMEC/VI に起因するとは考えにくい。

治験実施計画書番号：116855
治験実施施設番号：[redacted]
被験者番号：[redacted]
無作為化番号：[redacted]
安全性データベース管理番号：[redacted]
投与群：Fluticasone / Umeclidinium / Vilanterol
重篤な有害事象：ストレス骨折

経過：
被験者は 7[redacted] 歳女性。盲検化試験（試験名：慢性閉塞性肺疾患患者を対象として、ドライパウダー吸入器を用いて毎朝 1 回投与する FF/UMEC/VI の固定用量 3 剤配合剤と FF/VI 及び UMEC/VI の固定用量 2 剤配合剤との有効性、安全性及び忍容性を比較する、第 III 相、52 週、無作為化、二重盲検、3 群並行群間試験）に登録。

患者は慢性閉塞性肺疾患に対して、[redacted] 年 6 月 27 日から 1 日 1 回、治験薬（吸入剤）1 吸入を受けた。

合併症には糖尿病と骨粗鬆症があった。併用薬は、ビサコジル、ミダゾラム、ロラゼパム、バンコマイシン、インスリンノース（インスリン）、ヒドララジン、ヘパリン（ヘパリン）、ドキュセートナトリウム（コーレス）、カルシウム+ビタミン D ノース（カルシウム+ビタミン D）であった。

同年* 8 月 27 日に、治験薬の初回投与から 61 日後に、重度（グレード 3）の骨盤機能不全骨折を発現した。重篤性分類規準は、「治療のための入院又は入院期間の延長が必要である

もの」。硫酸モルヒネ（Ms Contin（Morphine））、ガバペンチン、デキサメタゾン、ヒドロモルホン、モルヒネ、オキシコドン、メチルプレドニゾロン、トリアムシノロンアセトニド（Kenalog）、塩酸ブピバカイン（Marcaine 0.25%）、パラセタモール（Tylenol）、塩酸ヒドロモルホン（Dilaudid）及び塩酸オキシコドン+パラセタモール（Percocet）で治療した。治験薬の投与は変更なく継続。骨盤不全骨折の転帰は 同年* 11 月 1 日に回復した。

治験担当医は、骨盤不全骨折について、治験薬との因果関係を「合理的な可能性あり」と判断。

関連する検査結果：
同年*9 月 9 日 仙骨と尾骨の X 線検査：
1. 急性仙骨骨折又は脱臼の X 線像上の所見はない。
2. 脱石灰化により X 線像では尾骨はあまり見られなかった。
同年* 9 月 14 日 胸部 X 線検査：1. 肺気腫、変化なし。2. 急性心肺疾患は特定されなかった。
同年* 9 月 14 日 仙骨尾骨 X 線：以前の仙骨形成術の手技後の変化で、セメントの分布に変化はなかった。
同年* 9 月 14 日 X 線腰椎：1. L1 椎体形成術及び仙骨形成術の処置後変化。2.急性椎体骨折は確認されなかった。3. 多段階の変性変化。
腰椎 CT：1. 以前の CT が 同年* 8 月 27 日であったため、新たな両側 L5 横突起骨折がある。2. S/P 両側仙骨椎体形成術。少量のセメントが右側の L5 - S1 神経孔の下面に同定され、意義は疑わしい。3. 遠隔圧迫による変形と椎体形成術後は、L1 で変化する。L1 での安定した逆パルスフラグメントにより、中等度の中心管狭窄を生じる。

同年* 11 月 3 日にクエリーに対する回答として受領した追加情報：
「骨粗鬆症を悪化させるおそれのある治験薬を投与中の患者」

治験担当医から報告されたその他の情報：
患者は 同年*8 月 27 日にキッチンで転倒したと報告した。救急車で救急外来へ搬送された。仙骨骨折と診断された。彼女は経口鎮痛薬で帰宅した。
内服薬で疼痛をコントロールできなかった。患者は 同年* 9 月 9 日に救急外来に戻り、その後 同年* 9 月 10 日に入院した。同年* 9 月 13 日に両側仙骨形成術を施行した。同年* 9 月 14 日に、患者は右殿部に仙骨形成術後の疼痛の増加を報告した。トリガーポイント注射を 同年* 9 月 17 日に行った。疼痛が持続したため、L5-S1 で経椎間孔的硬膜外ステロイド注射を行い、その後経口メチルプレドニゾンを投与した。患者は 同年*9 月 22 日に安定した状態で退院した。

治験依頼者の見解：

*新薬承認情報提供時に置き換え

治験担当医による因果関係の評価に同意しない。骨折は本治験薬において既知の事象であるが、骨粗鬆症の病歴、糖尿病、抗凝固薬、カルシウム+ビタミン D の使用歴を有する患者において、治験薬投与開始から 61 日後に発現したため、台所で転倒後の骨盤機能不全骨折は FF/UMEC/VI に起因するとは考えにくい。

治験実施計画書番号：116855
治験実施施設番号：[redacted]
被験者番号：[redacted]
無作為化番号：[redacted]
安全性データベース管理番号：[redacted]
投与群：Fluticasone / Umeclidinium / Vilanterol
重篤な有害事象：骨盤骨折

経過：
被験者は 7[redacted] 歳女性。盲検化試験（試験名：慢性閉塞性肺疾患患者を対象として、ドライパウダー吸入器を用いて毎朝 1 回投与する FF/UMEC/VI の固定用量 3 剤配合剤と FF/VI 及び UMEC/VI の固定用量 2 剤配合剤との有効性、安全性及び忍容性を比較する、第 III 相、52 週、無作為化、二重盲検、3 群並行群間試験）に登録。

[redacted]/06/27
慢性閉塞性肺疾患に対し、治験薬（吸入剤）1 吸入 1 日 1 回の投与を開始。

既往歴は、骨盤脆弱性骨折（仙骨形成術の後の状態）。
現病は、糖尿病及び骨粗鬆症。
併用薬は、magnesium sulfate、salbutamol （Albuterol）、atropine、iron sucrose（Venofer）、potassium 詳細不明（Potassium）、macrogol（Polyethylene Glycol）及び enoxaparin。

同年*/09/29
治験薬の初回投与から 94 日後、重度の骨盤骨折（グレード 3）が発現。重篤性分類基準は、「治療のための入院又は入院期間の延長が必要であるもの」及び GSK 判断の「医学的に重要な状態」。
methylprednisolone、dexamethasone、ibuprofen、paracetamol（Acetaminophen）、oxycodone、hydromorphone、morphine 及び oxycodone hydrochloride+paracetamol（Percocet）にて治療。
治験薬の投与は変更無く継続。

同年*/11/01
骨盤骨折から回復。

関連する検査結果：

*新薬承認情報提供時に置き換え

1.右骨盤及び股関節 X 線（同年*/09/29 実施）
所見：骨盤内まで至ると思われる右恥骨上枝骨折あり。
2.胸部 X 線（同年*/09/29 実施）
所見：心影像の軽度拡大あり。巣状肺炎又は多量の胸水なし。
3.頭部/頸椎コンピュータ断層撮影（CT）（同年*/09/29 実施）
頭部 CT 所見：急性頭蓋内異常なし。深部白質の小血管に軽微な虚血性病変あり。
頸椎 CT 所見：変性変化あり。骨折又は外傷性亜脱臼なし。
4.胸部/腹部/骨盤造影 CT（同年*/09/29 実施）
胸部所見：右側第 9 及び第 10 肋骨の発現時期不明の骨折（急性又は亜急性の可能性あり）あり。右肺上葉に 4 mm の小結節あり。前後方向（AP）撮影にて上部の大きさは正常。肺門リンパ節あり。
腹部所見：急性病変なし。
骨盤所見：右腸恥隆起の急性転位及び坐骨枝骨折あり。
5.胸部 X 線（同年*/09/30 実施）
所見：急性心肺異常なし。

同年*/11/17 付クエリー回答：
治験担当医（PI）によると、「被験者は治験薬（PI）を投与中であり、これにより原疾患の骨粗鬆症が増悪しやすくなった可能性がある」。

治験担当医から報告されたその他の情報：
被験者は歯磨き中にバランスを崩し臀部から転倒、重度の右骨盤痛に至る。X 線を実施し、骨盤内まで至ると思われる右恥骨上枝骨折を所見。腹部及び骨盤コンピュータ断層撮影（CT）スキャンも実施し、同所見を確認。被験者は入院となり、保存的に加療。

治験依頼者の見解：
治験担当医による因果関係の評価に同意しない。骨折は本治験薬において既知の事象であるが、骨盤機能不全骨折、骨粗鬆症、糖尿病の既往、抗凝固剤及びカルシウム+ビタミン D の使用歴を有する患者において、歯磨き中の転倒後の骨盤骨折は治験薬投与開始から 94 日後に発現したため、FF/UMEC/VI に起因するとは考えにくい。

治験実施計画書番号：116855
治験実施施設番号：[redacted]
被験者番号：[redacted]
無作為化番号：[redacted]
安全性データベース管理番号：[redacted]
投与群：Fluticasone / Vilanterol
重篤な有害事象：心房細動

*新薬承認情報提供時に置き換え

経過：
被験者は7[redacted]歳女性。盲検化試験（試験名：慢性閉塞性肺疾患患者を対象として、ドライパウダー吸入器を用いて毎朝 1 回投与する FF/UMEC/VI の固定用量 3 剤配合剤と FF/VI 及び UMEC/VI の固定用量 2 剤配合剤との有効性、安全性及び忍容性を比較する、第 III 相、52 週、無作為化、二重盲検、3 群並行群間試験）に登録。

慢性閉塞性肺疾患に対し、治験薬（吸入剤）1 吸入を 1 日 1 回、[redacted]年 12 月 22 日から翌年* 7 月 5 日まで投与した。

合併症には、冠動脈疾患、腹部大動脈瘤、高血圧及び乳癌があった。

翌年* 7 月 5 日、治験薬の初回投与から 196 日後、被験者は急速な心室反応を伴う重度（グレード 3）の心房細動を発現した。重篤性分類規準は、「治療のための入院又は入院期間の延長が必要であるもの」及び GSK 判断の「医学的に重要な状態」。患者はフロセミド（ラシックス注射液）及びアピキサバン（Eliquis）で治療された。速い心室応答を伴う心房細動の転帰は、翌年* 7 月 12 日に回復した。

治験担当医は、心室応答の速い心房細動が治験薬との因果関係を「合理的な可能性あり」と判断。

関連する検査結果：
翌年* 7 月 9 日：心電図検査：心室性期外収縮又は異常伝導性収縮を伴う Fib。左軸偏位。中隔梗塞（投与開始の9年前* 9 月 29 日以前に引用）。心電図異常。同年* 1 月 7 日の心電図と比較すると、心房細動は洞調律におきかわっている。非特異的 T 波異常は現在下方誘導で明らかになっている。換気回数：104 BPM. QT Int：354 ミリ秒。QTc Int：465 ミリ秒。QRS Dur：096 ミリ秒。入院中を通して複数の検査室が採取される。PI による臨床的に重要な結果のみ：
翌年* 7 月 9 日 B-Natriuretic Peptide。結果 955（参考範囲 16～155）。翌年* 7 月 9 日胸部圧迫の CT 血管造影：1. 肺塞栓症のエビデンスなし。2. 軽度の心拡大及び拡張性胸部大動脈。3. 少量の右胸水。両肺底部に微小無気肺又は浸潤を認める。
翌年* 7 月 10 日経胸壁心エコー図：左心室-空洞の大きさはわずかに増大する。壁の厚さは正常である。収縮機能は中等度に低下する。推定駆出率は 30～35%である。中等度のびまん性運動低下。血栓を認めない。右室-軽度の肺動脈高血圧症。
心室中隔-肥厚は軽度に増加する。左心房-心房は中等度に拡張している。僧帽弁-軽度～中等度、1～2+の逆流。三尖弁-ピーク RV-RA 勾配（S）：23mmHg、下大静脈-血管は中等度に拡張している。呼吸栄養の直径の変化は鈍化する（50%未満）。翌年* 7 月 12 日：経食道心エコー図：最大エネルギー200J の 1 回の同期ショックを用いて、1 度の AV ブロック及び 65bpm の心室拍動で心房細動から正常洞調律へリズムを変換した。

翌年* 7 月 18 日及び 翌年* 7 月 28 日に不整脈 EOSI によって受領した追加情報：

心停止は認められなかった。心拍数は 141 拍/分であった。翌年* 7 月 05 日に心電図（ECG）を実施した。リズムストリップから、以下のことが明らかになった。心房細動評価には以下のものが利用可能であった：ホルターモニタレポート/プリントアウト治療法は以下のとおりである。薬物療法、カルジオバージョン。

翌年* 8 月 08 日、翌年* 8 月 12 日にうっ血性心不全 EOSI によって受領した追加情報：
心不全の既往はなかった。心不全のため、予定外の医療機関への来院は行われなかった。心不全は予定外の救急治療室への来院には至らなかった。
心不全のため、予定外の入院には至らなかった。機能状態は NYHA クラス II. 診断結果は以下を含む： 翌年* 7 月 09 日の脳性ナトリウム利尿ペプチドは 955 PG/ML（基準範囲 16～155）であった。心不全の症状は以下のとおりである：呼吸困難。翌年* 7 月 10 日に心エコー図を実施した。駆出率は 35%であった。拡張機能のエビデンスはなかった。有意な弁膜症のエビデンスはなかった。右心カテーテル検査は実施しなかった。翌年* 7 月 09 日に胸部 X 線撮影を実施した。肺水腫のエビデンスはなかった。胸水の証拠はなかった。心拡大のエビデンスが認められた。Multiple Gated Acquisition Scan は実施されなかった。外来、救急外来、入院中、心不全の治療に変化はなかった。慢性心不全薬の増量はなかった。経口利尿薬の増加はなかった。新規クラスの薬剤が追加された。利尿剤の静脈内投与が行われていた。強心薬が使用されていた静脈内血管拡張薬の使用はなかった。機械的補助器具の使用はなかった。最終的な一次診断は心房細動及び分類不能の心筋症であった。

翌年* 9 月 2 日にクエリーに対する回答として受領した追加情報：
この重篤な有害事象のために治験薬は中止されなかった。

治験担当医から報告されたその他の情報：
患者は 翌年* 7 月 5 日に IP 中止のため来院し、心電図で急速心室反応を伴う心房細動が発見された。治験担当医師は、当日心臓病専門医にその所見について話し合うよう呼びかけた。患者は心臓内科医事務所と話し合い、金曜日の 翌年* 7 月 8 日にモニターを集める準備と予約をした。翌年* 7 月 12 日に安全性フォローアップのため電話をかけ、患者は 翌年* 7 月 9 日（土曜日）からの入院について初めて告げられた。
PI によれば：心房細動の新規発現。患者は心臓の既往歴があり、それが原因の可能性があるが、薬物に関連している可能性がある。翌年* 7 月 9 日に、患者は息切れで ER に来院した。室内空気で Pulse ox は 95%であった。検査室、CT、EKG の指示が出された。患者は、B ナトリウム利尿ペプチド及び A-fib の上昇を示した。ER にて Eliquis と Lasix を投与され、入院となった。 翌年* 7 月 10 日、患者は息切れを感じなかった。A-fib の継続。患者は約 1～1.5 年前に自然発現 AFib の非常に短い既往があったが、自然に NSR に戻り、治療を必要としなかった。
電気生理学的な相談を行い、経胸壁エコーを推奨した。翌年* 7 月 11 日、患者は軽度の息切れを訴えた。fib の継続。問題リストに心筋症の新規診断が追加された。改善がみられない場合は、TEE ガイド下カルジオバージョンが推奨される。翌年* 7 月 12 日、患者は依然

として軽度の息切れを訴える。fib の継続。心房細動に対して 翌年* 7 月 12 日に経食道心エコーを実施。リズムは心房細動から正常洞調律への変換に成功した。翌年* 7 月 13 日、患者は気分がよく、息切れもなく、低ナトリウム食で退院する。

治験依頼者の見解：
治験担当医による因果関係の評価に同意する。心室応答の速い心房細動は、治験薬投与開始から 196 日後に発現し、FF/VI に起因する可能性があり、本剤のリスクとして知られている。しかし、患者は心血管疾患（冠動脈疾患、腹部大動脈瘤、高血圧を含む）及び乳癌の病歴を有していた。

治験実施計画書番号：116855
治験実施施設番号：[redacted]
被験者番号：[redacted]
無作為化番号：[redacted]
安全性データベース管理番号：[redacted]
投与群：Fluticasone / Vilanterol
重篤な有害事象：末期腎疾患、急性腎障害、敗血症、急性心筋梗塞、呼吸不全、慢性閉塞性肺疾患、うっ血性心不全、肺炎

経過：
被験者は 8[redacted] 歳男性。盲検化試験（試験名：慢性閉塞性肺疾患患者を対象として、ドライパウダー吸入器を用いて毎朝 1 回投与する FF/UMEC/VI の固定用量 3 剤配合剤と FF/VI 及び UMEC/VI の固定用量 2 剤配合剤との有効性、安全性及び忍容性を比較する、第 III 相、52 週、無作為化、二重盲検、3 群並行群間試験）に登録。

慢性閉塞性肺疾患に対し、治験薬（吸入剤）1 吸入を 1 日 1 回、[redacted] 年 7 月 9 日から 同年*7 月 18 日まで投与した。

合併症には、慢性腎疾患ステージ 3 及び高血圧があった。

同年* 7 月 17 日に、治験薬の初回投与から 10 日後に、重度（グレード 3）の慢性閉塞性気道疾患増悪が発現した。重篤性分類規準は、「治療のための入院又は入院期間の延長が必要であるもの」。追加事象は、重度（グレード 3）の肺炎（同年*7 月 17 日発現、重篤性分類規準：「治療のための入院又は入院期間の延長が必要であるもの」及び GSK 判断の「医学的に重要な状態」）、重度（グレード 3）の末期腎疾患（同年* 7 月 19 日発現、重篤性分類規準：「死に至るもの」、「治療のための入院又は入院期間の延長が必要であるもの」及び GSK 判断の「医学的に重要な状態」）、重度（グレード 3）の急性腎障害（同年* 7 月 19 日発現、重篤性分類規準：「治療のための入院又は入院期間の延長が必要であるもの」及び GSK 判断の「医学的に重要な状態」）、重度（グレード 3）の敗血症（同年* 7

月 19 日発現、篤性分類規準：「治療のための入院又は入院期間の延長が必要であるもの」及び GSK 判断の「医学的に重要な状態」）、重度（グレード 3）のグレード 3 の非 ST 部分上昇型心筋梗塞（同年 *7 月 19 日発現、重篤性分類規準：「治療のための入院又は入院期間の延長が必要であるもの」及び GSK 判断の「医学的に重要な状態」）、重度（グレード 3）の呼吸不全（同年* 7 月 19 日発現、重篤性分類規準：「治療のための入院又は入院期間の延長が必要であるもの」及び GSK 判断の「医学的に重要な状態」）、重度（グレード 3）のうっ血性心不全（同年* 7 月 19 日発現、重篤性分類規準：「治療のための入院又は入院期間の延長が必要であるもの」及び GSK 判断の「医学的に重要な状態」）。プレドニゾン、レボフロキサシン、アジスロマイシン、ムピロシン、コハク酸メチルプレドニゾロンナトリウム、アルブテロール+臭化イプラトロピウム及びセフェピムで治療した。治験薬は、同年* 7 月 18 日に中止された。慢性閉塞性気道疾患増悪の転帰は未回復。追加的事象の転帰は、末期腎疾患（致死的）、急性腎不全（未回復）、敗血症（未回復）、非定常部上昇心筋梗塞（未回復）、呼吸不全（未回復）、うっ血性心不全（未回復）、肺炎（未回復）であった。同年* 8 月 [redacted] 日に死亡した。報告された死因は末期腎疾患であった。剖検は行われなかった。

治験担当医は、慢性閉塞性気道疾患増悪、肺炎、末期腎疾患、急性腎不全、敗血症、非 ST 部分上昇型心筋梗塞、呼吸不全、うっ血性心不全について、治験薬との因果関係を「合理的な可能性なし」と判断。

関連する検査結果：
ABG ヘマトクリット（37～52%）34%、ABG ヘモグロビン（12.018.0g/dL）4.2g/dL、ABG カルボキシヘモグロビン（0.0～2.0%）03%、ABG メトヘモグロビン（0.0～1.0%～0.6）、Allen Test Posotive、FiO2（0.21～1.00）45.0、ABGO2 飽和度（92～98.5）95.8、ABG 塩基過剰（-2.8L）、ABGHCO3（23～29.5mm/Cheer.9）
所見：
"斑状の気腔疾患を伴う肺血管うっ血"心陰影の増大、右胸水
同年* 7 月 25 日の胸部 X 線前後像所見：両側肺葉気腔疾患及び胸膜
以前の試験と比較して、滲出液、左下葉の通気が悪化しているように思われる。」
同年* 7 月 26 日の胸部 X 線前後像。所見：
「同年* 7 月 25 日試験と比較した場合、胸部の安定な外観。両側性下葉気腔疾患及び胸水
両腎超音波検査 同年* 7 月 24 日印象：慢性両側性内科的腎疾患。
脳 CT 同年* 8 月 1 日印象：左頭頂葉を含む有意な変化なし。小さい実質間期の間隔進展は梗塞における出血である。頭蓋内出血の追加領域や正中線偏位なし。

診断検査結果（特に明記のない限り、正常値は未記載）：
同年* 7 月 19 日の血中クレアチンホスホキナーゼ MB 値は 11.8ng/mL（正常低値：0.00、正常高値：5.60）、血中クレアチニン値は 1.44mg/dL（正常低値：0.43、正常高値：1.13）、PCO2 値は 69.80mmHg（正常低値：35.00、正常高値：45.00）、PO2 値は 98.90mmHg（正常

低値：80.00、正常高値：100.00）、トロポニン I 値は 2.334ng/mL（正常低値：0.01、高値：0.05）であった。

同年* 11 月 11 日に死亡 EOSI によって受領した追加情報：
被験者は 同年* 8 月 [redacted] 日に死亡した。死亡診断書に記載された直接の死因は、E S Kidney Disease/ASCVD であった。直接の原因となった病態は慢性閉塞性肺疾患、CHF、CVA であった。死因は慢性閉塞性肺疾患、CHF、CVA であった。剖検は行わなかった。死亡が目撃された。死亡に先立つ徴候及び症状は呼吸不全であった。蘇生は試みられなかった。蘇生処置（DNR）指示がなかった。院内死亡。被験者は末期状態又は末期前状態であった。死亡は突然ではなかった。被験者には、死因の可能性を示唆する新たな臨床徴候又は症状が認められなかった。この死亡は心臓血管手術又は処置に起因するものではなかった。死亡の原因は、心臓血管以外の手術又は処置によるものではなかった。主な死因は肺炎による敗血症であった。二次的な死因はなかった。病歴による死亡のリスクがあった。死亡に寄与した可能性のある死亡前 4 週間以内に、新たな投薬又は長期投薬の用量の変更はなかった。

翌年* 5 月 4 日に肺炎 EOSI によって追加情報を入手：
肺炎の症状は呼吸困難の悪化であった。咳嗽レベルは通常であった。胸部聴診では、断続性ラ音/ラ音及び/又は気管支又は気管支肺胞呼吸音の証拠は示されなかった。温度は 36C であった。呼吸数は 39 呼吸/分であった。心拍数は 149 拍/分であった。血圧 215/117mmHg。右胸水あり。低酸素血症はなかった。事象発現時には白血球数が高値であった。BUN は 19mg/dl（7mmol/L）を上回った。肺炎が発現した時、被験者は医療現場（入院）にはいなかった。

翌年* 6 月 15 日及び 翌々年* 5 月 24 日 CV EOSI によって受領した追加情報：
救急室/胸痛センターに来院しなかった。事象発現時には、抗狭心症、抗血栓薬、抗不整脈薬又は他の関連薬剤を投与していなかった。症状は心筋梗塞と一致しなかった。心電図（ECG）は実施しなかった。比較のための心電図の既往はなかった。同年* 7 月 19 日のピーククレアチンキナーゼ MB は 11.8 NG/ML（基準範囲：0～5.6）であった。
同年* 7 月 19 日のトロポニン I のピークは 2.334 NG/ML（基準範囲：017～0.056）であった。画像検査が実施されなかった。冠動脈造影は行わなかった。血管形成術は行わなかった。冠動脈バイパス移植は行わなかった。最終診断は心筋梗塞-非 ST 上昇であった。

治験担当医から報告されたその他の情報：
8[redacted] 歳、慢性閉塞性肺疾患増悪のため 同年* 7 月 17 日に受診。肺炎/敗血症を伴う高炭酸ガス血症性呼吸不全で入院。人工呼吸器を装着し、輸液を蘇生し、levophed で開始した。ベースラインとして中等度から重度の慢性閉塞性肺疾患があり、人工呼吸器から離脱できなかった。患者がホスピスに移動し、そこで抜管され、残念ながら死亡した。

翌年* 5 月 20 日

*新薬承認情報提供時に置き換え

PN/resp Fx の被験者はその後 NQWMI 及び CHF を持続したと考えられた。Modto で EF60% エコー上の重度の MR

急性腎不全、右内頸静脈、透析カテーテルを留置。

治験依頼者の見解：
治験担当医による因果関係の評価に同意する。慢性腎疾患ステージ 3 及び高血圧の病歴を有する高齢患者（8[redacted] 歳）において、治験薬投与開始後からわずか 10 日に事象が発現したため、致死性敗血症、急性腎不全、非 ST 部分上昇型心筋梗塞、うっ血性心不全が FF/VI に起因するとは考えにくい。

治験実施計画書番号：116855
治験実施施設番号：[redacted]
被験者番号：[redacted]
無作為化番号：[redacted]
安全性データベース管理番号：[redacted]
投与群：Fluticasone / Umeclidinium / Vilanterol
重篤な有害事象：慢性閉塞性肺疾患

経過：
被験者は 4[redacted] 歳女性。盲検化試験（試験名：慢性閉塞性肺疾患患者を対象として、ドライパウダー吸入器を用いて毎朝 1 回投与する FF/UMEC/VI の固定用量 3 剤配合剤と FF/VI 及び UMEC/VI の固定用量 2 剤配合剤との有効性、安全性及び忍容性を比較する、第 III 相、52 週、無作為化、二重盲検、3 群並行群間試験）に登録。

[redacted]/07/09
慢性閉塞性肺疾患に対し、治験薬（吸入剤）（吸入剤）×1 回/日を開始。

現病は慢性閉塞性肺疾患。

翌年*/02/07
本剤の初回投与から 213 日後、軽度の慢性閉塞性気道疾患増悪（グレード 1）が発現。重篤性分類規準は「治療のための入院又は入院期間の延長が必要であるもの」。
methylprednisolone sodium succinate、morphine sulfate、albuterol + ipratropine、 levofloxacin 及び prednisone にて治療。
治験薬の投与は変更なく継続。

翌年*/02/08
慢性閉塞性気道疾患から回復。

*新薬承認情報提供時に置き換え

関連する検査：
翌年*/02/07
胸部 X 線（1 方向）を実施。所見：慢性閉塞性肺疾患/肺気腫。瘢痕又は微量胸水が原因である可能性がある肋骨横隔膜角鈍化。

診断検査結果（特に明記のない限り、正常値は未記載）：
翌年*/02/07
血液 pH：7.306（正常値下限：7.35、正常値上限：7.45）
PCO2：47.0 mmHg（正常値下限：35.00、正常値上限：45.00）
PCO2：47.5 mmHg（正常値下限：35.00、正常値上限：45.00）
PO2：171.4 mmHg（正常値下限：80.00、正常値上限：90.00）
体液 pH：7.372（正常値下限：7.35、正常値上限：7.45）

治験担当医から報告されたその他の情報：
翌年*/02/07
被験者が施設に連絡し「息切れ」のため入院したと報告。
翌年*/02/08
退院。被験者が、prednisone 及び levofloxacin を処方され自宅へ退院したと報告。診療記録は未入手。被験者は救急治療室（ER）に息切れ増加を訴え、慢性閉塞性肺疾患（慢性閉塞性肺疾患）増悪のため入院。その後安定し、退院。
翌年*/02/07
胸部 X 線（1 方向）を実施。印象：慢性閉塞性肺疾患/肺気腫。瘢痕又は微量胸水が原因である可能性がある肋骨横隔膜角鈍化。
翌年*/02/07
心電図（ECG）実施。印象：促進接合部性調律、ECG 異常。
翌年*/02/07 21：00
動脈血液ガス分析検査（ABG）を実施。結果は、水素イオン濃度（pH）：7.306（正常範囲：7.35-7.45）、二酸化炭素分圧（pCO2）：47.0（正常範囲：35-45）、酸素分圧（PO2）：171.4（正常範囲：80-90）、重炭酸イオン（HCO3）：22.9（正常範囲：22-26）
翌年*/02/07 21：35
ABG を実施。結果は、pH：7.372（正常範囲：7.35-7.45）、PCO2：47.5（正常範囲：35-45）、 PO2：66.3（正常範囲 80-90）、 HCO3： 27.0（正常範囲 22-26）。

治験依頼者の見解：
治験担当医による因果関係の評価に同意しない。慢性閉塞性肺疾患の病歴のある患者において、治験薬投与開始から 213 日後に慢性閉塞性肺疾患の増悪が発現したため、FF/UMEC/VI に起因するとは考えにくい。

*新薬承認情報提供時に置き換え

治験実施計画書番号：116855
治験実施施設番号：[redacted]
被験者番号：[redacted]
無作為化番号：[redacted]
安全性データベース管理番号：[redacted]

投与群：Fluticasone / Vilanterol
重篤な有害事象：死亡

経過：
被験者は 9[redacted] 歳男性。盲検化試験（試験名：慢性閉塞性肺疾患患者を対象として、ドライパウダー吸入器を用いて毎朝 1 回投与する FF/UMEC/VI の固定用量 3 剤配合剤と FF/VI 及び UMEC/VI の固定用量 2 剤配合剤との有効性、安全性及び忍容性を比較する、第 III 相、52 週、無作為化、二重盲検、3 群並行群間試験）に登録。

患者は、慢性閉塞性肺疾患に対して、治験薬（吸入剤）1 吸入を 1 日 1 回、[redacted] 年 7 月 8 日から 同年* 9 月 29 日に受けた。

翌年* 7 月 [redacted] 日、治験薬の初回投与から [redacted] 後、直近投与から [redacted] 日後に、死亡原因不明の重度（グレード 3）が発現した。重篤性分類規準は、「死に至るもの」及び GSK 判断の「医学的に重要な状態」。死因不明の転帰は 翌年* 7 月 [redacted] 日に死亡した。患者は 翌年* 7 月 [redacted] 日に死亡した。報告された死因は不明であった。剖検は行われなかった。

治験担当医は、死亡について、治験薬との因果関係を「合理的な可能性なし」と判断。

翌年* 12 月 15 日、 翌々年* 1 月 13 日、翌々年* 3 月 15 日、翌々年* 3 月 16 日に死亡 EOSI によって受領した追加情報：
翌年* 7 月 [redacted] 日に死亡した。死亡診断書に記載された直接の死因は記載されていなかった。直接の原因となった状態は行われなかった。基礎的な死因は明らかにされなかった。死亡は実施中又は未実施時に発生した。

治験担当医から報告されたその他の情報：
施設は、Visit 7 OFF IP の電話連絡を完了するため、連絡を試みた。被験者の配偶者は、被験者が死亡したと施設へ連絡した。配偶者は、死亡診断書及び関連する診療記録の写しを提供する。当該記録を受領した時点で SAE を更新する。これ以上の情報は得られていない。
翌々年* 9 月に試験終了時の盲検解除を行った。

治験依頼者の見解：

*新薬承認情報提供時に置き換え

治験担当医による因果関係の評価に同意する。9[redacted]歳の患者において追加情報は得られておらず、治験薬投与開始から[redacted]後に起きた死亡の転帰を FF/VI と関連すると判断することはできない。

治験実施計画書番号：116855
治験実施施設番号：[redacted]
被験者番号：[redacted]
無作為化番号：[redacted]
安全性データベース管理番号：[redacted]
投与群：Fluticasone / Umeclidinium / Vilanterol
重篤な有害事象：心房細動、白血球増加、低ナトリウム血症、心肺停止、腎不全、肺炎、敗血症症候群

経過：
被験者は 7[redacted]歳男性。盲検化試験（試験名：慢性閉塞性肺疾患患者を対象として、ドライパウダー吸入器を用いて毎朝 1 回投与する FF/UMEC/VI の固定用量 3 剤配合剤と FF/VI 及び UMEC/VI の固定用量 2 剤配合剤との有効性、安全性及び忍容性を比較する、第 III 相、52 週、無作為化、二重盲検、3 群並行群間試験）に登録。

慢性閉塞性肺疾患に対し、治験薬（吸入剤）1 吸入（1 日 1 回）を[redacted]年 5 月 4 日から翌年* 3 月[redacted]日まで投与した。

合併症には、慢性腎疾患、高血圧、及びコードがあった。

翌年* 2 月 25 日、治験薬の初回投与から 297 日後に、重度（グレード 3）の心房細動を発現した。重篤性分類規準は、「死に至るもの」及び GSK 判断の「医学的に重要な状態」。追加事象は、重度（グレード 3）の白血球増加（翌年* 2 月 25 日発現、重篤性分類規準：「死に至るもの」）、重度（グレード 3）の低ナトリウム血症（翌年* 2 月 25 日発現、重篤性分類規準：「死に至るもの」）、重度（グレード 3）の心肺停止（翌年* 2 月 25 日発現、重篤性分類規準：「死に至るもの」及び GSK 判断の「医学的に重要な状態」）、重度（グレード 3）の腎不全（翌年* 2 月 25 日発現、重篤性分類規準：「死に至るもの」及び GSK 判断の「医学的に重要な状態」）、重度（グレード 3）の肺炎（翌年* 2 月 25 日発現、重篤性分類規準：「死に至るもの」及び GSK 判断の「医学的に重要な状態」）及び重度（グレード 3）の敗血症症候群（翌年* 2 月 25 日発現、重篤性分類規準：「死に至るもの」及び GSK 判断の「医学的に重要な状態」）。アトロピン、エピネフリン、エノキサパリンナトリウム（Lovenox）、セフトリアキソンナトリウム（Rocephin）、メチルプレドニゾロンコハク酸エステルナトリウム（Solu Medrol）、生理食塩水、レボフロキサシン（Levaquin）及びイプラトロピウム臭化物、サルブタモール硫酸塩（Duoneb）で被験者を治療した。治験薬は、翌年* 3 月[redacted]日に中止された。心房細動の転帰は 翌年* 3 月[redacted]日に死

亡した。追加事象の転帰は、白血球増加（翌年* 3 月 [redacted] 日に致死的）、低ナトリウム血症（翌年* 3 月 [redacted] 日に致死的）、心肺停止（翌年* 3 月 [redacted] 日に致死的）、腎不全（翌年* 3 月 [redacted] 日に致死的）、肺炎（翌年* 3 月 [redacted] 日に致死的）、敗血症症候群（翌年* 3 月 [redacted] 日に致死的）であった。患者は 翌年* 3 月 [redacted] 日に死亡した。報告された死因は、腎不全、肺炎、敗血症症候群、心肺停止、心房細動、白血球増加、低ナトリウム血症であった。

治験担当医は、心房細動、白血球増加、低ナトリウム血症、心肺停止、腎不全、肺炎、敗血症症候群について、治験薬との因果関係を「合理的な可能性なし」と判断。敗血症症候群の他の原因として考えられるものに、試験参加に関連した活動があった。

関連する検査結果：
ポータブル胸部 X 線（心臓波、低位血管圧迫）、ECHO（左心房拡張、心外液漏出）、喀痰培養（カンジダに陽性）、血液培養（陰性）
診断検査結果（特に明記のない限り、正常値は未記載）：
翌年* 2 月 25 日、血中クレアチニン値 2.9mg/dL（正常低値：0.50、正常高値：0.90）、血中尿素値 46mg/dL（正常低値：6.00、正常高値：20.00）であった。

翌年* 3 月 21 日に死亡 EOSI によって受領した追加情報：
被験者は 翌年* 3 月 [redacted] 日に死亡した。死亡証明書に記載された直接の死因は心肺停止であった。直接の原因となった状態は、重症敗血症、左下葉肺炎、急性腎障害、高炭酸ガス血症性呼吸不全であった。死因は重症敗血症、左下葉肺炎、急性腎障害、高炭酸ガス血症性呼吸不全であった。剖検は行わなかった。死亡が目撃された。死亡に先立つ徴候及び症状は、心臓活動又は呼吸活動ではなかった。蘇生を試みた。院内死亡。被験者は末期状態又は末期前状態であった。死亡は突然ではなかった。被験者には、死因の可能性を示唆する新たな臨床徴候又は症状が認められなかった。この死亡は心臓血管手術又は処置に起因するものではなかった。死亡の原因は、心臓血管以外の手術又は処置によるものではなかった。主な死因は肺炎の敗血症、急性腎障害であった。二次的な死因はなかった。病歴による死亡のリスクはなかった。死亡に寄与した可能性のある死亡前 4 週間以内に、新たな投薬又は長期投薬の用量の変更はなかった。

翌年* 3 月 30 日に肺炎 EOSI によって追加情報を入手：
肺炎の症状は、咳嗽レベルの上昇、喀痰膿性の増加であった。呼吸困難増悪なし。胸部聴診では、断続性ラ音/ラ音及び/又は気管支又は気管支肺胞呼吸音の証拠は示されなかった。温度は 37℃であった。呼吸数は 20 呼吸/分であった。心拍数は 64 拍/分であった。血圧 117/69mmHg。胸水はなかった。低酸素血症あり。被験者が混乱したというエビデンスはなかった。肺炎が発現した時、被験者は医療現場（入院）にはいなかった。

翌年* 5 月 22 日に不整脈 EOSI によって受領した追加情報：

*新薬承認情報提供時に置き換え

心停止は認められなかった。心拍数は 58 拍/分であった。心電図（ECG）を 翌年* 2 月 25 日に実施した。リズムストリップから、以下のことが明らかになった。心房細動

治験担当医から報告されたその他の情報：
この被験者は 翌年* 2 月 25 日に入院し、その被験者が転院した結果、肺炎及び急性腎不全を伴う急性敗血症症候群と診断された。咳嗽、発熱あり。胸部 X 線（心電図及び中等度の血管圧迫）。退院サマリーの死亡原因の要約、心肺停止。利用可能な追加の情報は何もない。PI は主治医から通知を受けた。
翌年* 9 月に試験終了時の盲検解除を行った。

治験依頼者の見解：
治験担当医による因果関係の評価に同意する。治験薬投与開始から 297 日後に心房細動と致死的な肺炎敗血症（カンジダ培養陽性）が発現し、本患者には慢性腎疾患と高血圧の既往があるため、本症例は FF/UMEC/VI と関連があるとは考えにくい。

治験実施計画書番号：116855
治験実施施設番号：[redacted]
被験者番号：[redacted]
無作為化番号：[redacted]
安全性データベース管理番号：[redacted]
投与群：Fluticasone / Umeclidinium / Vilanterol
重篤な有害事象：呼吸不全、慢性閉塞性肺疾患

経過：
被験者は 5[redacted] 歳女性。盲検化試験（試験名：慢性閉塞性肺疾患患者を対象として、ドライパウダー吸入器を用いて毎朝 1 回投与する FF/UMEC/VI の固定用量 3 剤配合剤と FF/VI 及び UMEC/VI の固定用量 2 剤配合剤との有効性、安全性及び忍容性を比較する、第 III 相、52 週、無作為化、二重盲検、3 群並行群間試験）に登録。

[redacted]/09/28-翌年*/09/14
慢性閉塞性肺疾患に対し治験薬 1 吸入 1 日 1 回の投与を開始。

現病は、慢性閉塞性肺疾患（慢性閉塞性肺疾患）。

翌年*/08/28
治験薬の初回投与から 335 日後、呼吸不全（グレード 3）が発現。重篤性分類規準は、「治療のための入院又は入院期間の延長が必要であるもの」及び GSK 判断の「医学的に重要な状態」。追加事象は、重度の慢性閉塞性気道疾患増悪（グレード 3、翌年*/08/28 発現、重篤性分類規準：「治療のための入院又は入院期間の延長が必要であるもの」）。

*新薬承認情報提供時に置き換え

enoxaparin sodium（Lovenox）、glycopyrronium bromide（Glycopyrrolate）、guaifenesin（Mucinex）、ceftriaxone sodium（Rocephin）、cefazolin sodium、budesonide + eformoterol、azithromycin、 sodium chloride 及び acetylcysteine にて治療。
治験薬は休薬（デチャレンジ陽性）。治験薬のリチャレンジは陰性。
翌年*/09/08
呼吸不全から回復。追加事象の転帰は、慢性閉塞性気道疾患増悪（翌年*/09/08 回復）。

関連する検査結果：
胸部 X 線（CXR）：異常なし。
コンピュータ断層撮影血管造影（CTA）：肺腫瘤及び浸潤なし。

診断検査結果（特に明記のない限り、正常値は未記載）：
翌年*/08/29
炭酸ガス分圧（PCO2）：86.3 mmHg（正常値下限：35.00、正常値上限：45.00）
体液 pH：7/25（単位不明）（正常値下限：7.35、正常値上限：7.45）
翌年*/8/30
ヘマトクリット：39.0%（正常値下限：37.00、正常値上限：47.00）
ヘモグロビン：11.8 g/dL（正常値下限：12.00、正常値上限：16.00）
平均赤血球ヘモグロビン：32 pg（正常値下限：28.00、正常値上限：34.00）
平均赤血球ヘモグロビン濃度：30 g/dL（正常値下限：32.00、正常値上限：36.00）
平均赤血球容積 106 fL（正常値下限：82.00、正常値上限：100.00）
血小板数 243 x10^3/uL（正常値下限：150.00、正常値上限：390.00）
赤血球数 3.68 x10E6/mcL（正常値下限：3.90、正常値上限：5.20）
白血球数 11.6 x10^3/uL（正常値下限：4.60、正常値上限：10.60）

治験担当医から報告されたその他の情報：
更なる加療のため患者は入院。CTA 及び CXR を完了したが、異常所見なし。患者は改善し自宅退院。翌年*/08/28 に治療を中止し、翌年*/09/08 に再開。追加情報の入手予定はない。

治験依頼者の見解：
治験担当医による因果関係の評価に同意しない。呼吸不全と慢性閉塞性肺疾患増悪は、慢性閉塞性肺疾患の病歴のある患者で治験薬投与開始から 335 日後に発現したため、FF/UMEC/VI に起因するとは考えにくい。

治験実施計画書番号：116855
治験実施施設番号：[redacted]
被験者番号：[redacted]
無作為化番号：[redacted]
安全性データベース管理番号：[redacted]

*新薬承認情報提供時に置き換え

投与群：Fluticasone / Vilanterol
重篤な有害事象：慢性閉塞性肺疾患

経過：
被験者は6[redacted]歳男性。盲検化試験（試験名：慢性閉塞性肺疾患患者を対象として、ドライパウダー吸入器を用いて毎朝1回投与するFF/UMEC/VIの固定用量3剤配合剤とFF/VI及びUMEC/VIの固定用量2剤配合剤との有効性、安全性及び忍容性を比較する、第III相、52週、無作為化、二重盲検、3群並行群間試験）に登録。

[redacted]年12月17日から慢性閉塞性肺疾患に対し、治験薬（吸入）を1日1回投与した。

合併症は慢性閉塞性肺疾患。
併用薬はパントプラゾール（Pantoprazol）及びベミパリンナトリウム（Hibor）であった。

同年* 12月26日に、治験薬の初回投与から9日後に、被験者は中等度（グレード2）の慢性閉塞性気道疾患増悪が発現した。重篤性分類規準は、「治療のための入院又は入院期間の延長が必要であるもの」。患者は、ナイスタチン（マイコスタチン）、イミペネム、ボリコナゾール、メロペネム、メチルプレドニゾロン（メチルプレドニゾロン）、臭化イプラトロピウム（アトロベント）、フルミル（フルミル）、パラセタモール、ロラゼパム、インスリングラルギン（インスリングラルギナ）、（インスリンアスパルト）、カルボシステイン（カルボシステイン）、（デキストロファノ）、プレドニゾン、クラリスロマイシン（クラリトロマイシン）、デスロラタジン（アセロラタジン）、セフジトレン及びフルコナゾレで治療された。治験薬の投与は変更なく継続。慢性閉塞性気道疾患増悪の転帰は、翌年* 3月5日に回復した。

治験担当医は、慢性閉塞性気道疾患増悪について、治験薬との因果関係を「合理的な可能性あり」と判断。

関連する検査結果：
気管支鏡検査：traqueomalacia、中程度の量の化膿性粘液、全身性気道炎症。BAS培養：正常菌叢、真菌陰性。細胞診：悪性細胞陰性胸部X線：浸潤なし、胸水なし、正常。

診断検査結果（特に明記のない限り、正常値は未記載）：
翌年* 2月 26日の体温は 37.6℃（正常低：35、正常高：36.5）、心拍数は 102 bpm（正常低：40、正常高：100）、酸素飽和度は92.00%（正常低：90、正常高：100）、白血球数は14.5×10e3/mm3（正常低：3.5、正常高：11）であった。

治験担当医から報告されたその他の情報：
患者は 同年* 12月に、おそらく呼吸器感染症による慢性閉塞性肺疾患増悪を呈する。3種類の抗菌薬及び抗真菌薬による治療、ならびに1サイクルの経口コルチコステロイドを感染

が消失するまで受けた。中等度から重度の咳嗽と緑色の痰を訴える。気管支鏡検査を実施し、炎症過程がまだ活動的であることを確認した後、静脈内治療を行うために入院させるのが最善であると考える。
患者は抗生物質、抗真菌薬及びコルチコステロイドの全身投与による治療を受け、顕著な改善がみられ、症状は完全に消失し、8 日後に退院した。このエピソードは長期の慢性閉塞性肺疾患増悪と見なされ、おそらく感染過程に続発するものと思われるが、肺炎は検出されず、症状は増悪のものであり、それ自体が感染に関連したものではない。この患者は治療の分岐によっては、3 剤併用療法群に属さない場合、この過程は IP と関連する可能性がある。

治験依頼者の見解：
慢性閉塞性肺疾患増悪は UMEC/VI と関連があるとは考えにくい。慢性閉塞性肺疾患の増悪は、対象疾患/集団において一般的/予測される。

治験実施計画書番号：116855
治験実施施設番号：[redacted]
被験者番号：[redacted]
無作為化番号：[redacted]
安全性データベース管理番号：[redacted]
投与群：Fluticasone / Umeclidinium / Vilanterol
重篤な有害事象：心筋症、高カリウム血症、左室不全、誤嚥性肺炎、心原性ショック、敗血症性ショック、急性呼吸不全、末期腎疾患、慢性閉塞性肺疾患、呼吸不全、心房細動、肺炎

経過：
被験者は 7[redacted] 歳女性。盲検化試験（試験名：慢性閉塞性肺疾患患者を対象として、ドライパウダー吸入器を用いて毎朝 1 回投与する FF/UMEC/VI の固定用量 3 剤配合剤と FF/VI 及び UMEC/VI の固定用量 2 剤配合剤との有効性、安全性及び忍容性を比較する、第 III 相、52 週、無作為化、二重盲検、3 群並行群間試験）に登録。

患者は、慢性閉塞性肺疾患に対して、治験薬（吸入剤）1 吸入を 1 日 1 回、[redacted] 年 11 月 12 日から 翌年* 9 月 6 日まで受けた。

被験者の既往歴には胸水があった。合併症には、肥満及び閉塞性睡眠時無呼吸症候群があった。併用薬は、多糖類鉄錯体（多糖鉄錯体）、ファモチジン、塩化ナトリウム（生理食塩水注入液）、酒石酸メトプロロール（ロプレッサー）、塩酸ロピニロール（レキップ）、プラミペキソール二塩酸塩、プラミペキソール二塩酸塩（ミラペックス）、塩酸ジルチアゼム（カルディゼム）及び酸素であった。

翌年* 6 月 1 日、治験薬の初回投与から 202 日後、重度（グレード 3）の心房細動悪化を発現した。重篤性分類規準は、重篤性分類規準：「治療のための入院又は入院期間の延長が必

*新薬承認情報提供時に置き換え

要であるもの」、GSK 判断の「医学的に重要な状態」及び「生命を脅かすもの」。追加事象は、重度（グレード 3）の肺炎（翌年* 6 月 1 日発現、重篤性分類規準：「治療のための入院又は入院期間の延長が必要であるもの」、GSK 判断の「医学的に重要な状態」及び「生命を脅かすもの」）、中等度（グレード 2）の心筋症（翌年* 7 月 14 日発現、重篤性分類規準：「治療のための入院又は入院期間の延長が必要であるもの」、GSK 判断の「医学的に重要な状態」及び「生命を脅かすもの」）、重度（グレード 3）の高カリウム血症（翌年* 7 月 14 日発現、重篤性分類規準：「治療のための入院又は入院期間の延長が必要であるもの」、GSK 判断の「医学的に重要な状態」及び「生命を脅かすもの」）、重度（グレード 3）の収縮性心不全（翌年* 7 月 14 日発現、重篤性分類規準：「死に至るもの」、「治療のための入院又は入院期間の延長が必要であるもの」、GSK 判断の「医学的に重要な状態」及び「生命を脅かすもの」）、中等度（グレード 2）の誤嚥性肺炎（翌年* 7 月 14 日発現、重篤性分類規準：「治療のための入院又は入院期間の延長が必要であるもの」、GSK 判断の「医学的に重要な状態」及び「生命を脅かすもの」）、重度（グレード 3）の心原性ショック（翌年* 7 月 14 日発現、重篤性分類規準：「治療のための入院又は入院期間の延長が必要であるもの」、GSK 判断の「医学的に重要な状態」及び「生命を脅かすもの」）、重度（グレード 3）の敗血症性ショック（翌年* 7 月 14 日発現、重篤性分類規準：「治療のための入院又は入院期間の延長が必要であるもの」、GSK 判断の「医学的に重要な状態」及び「生命を脅かすもの」）、重度（グレード 3）の急性呼吸不全（翌年* 7 月 14 日発現、重篤性分類規準：「治療のための入院又は入院期間の延長が必要であるもの」、GSK 判断の「医学的に重要な状態」及び「生命を脅かすもの」）、中等度（グレード 2）の末期腎不全（翌年* 7 月 14 日発現、重篤性分類規準：「治療のための入院又は入院期間の延長が必要であるもの」、GSK 判断の「医学的に重要な状態」及び「生命を脅かすもの」）、重度（グレード 3）の慢性閉塞性気道疾患増悪（翌年* 9 月 30 日発現、重篤性分類規準：「治療のための入院又は入院期間の延長が必要であるもの」及び「生命を脅かすもの」）、重度（グレード 3）の呼吸不全（翌年* 9 月 30 日発現、重篤性分類規準：「死に至るもの」、「治療のための入院又は入院期間の延長が必要であるもの」、GSK 判断の「医学的に重要な状態」及び「生命を脅かすもの」）。

被験者は haloperidol、 hyoscyamine、 paracetamol (Acetaminophen Suppository)、 paracetamol (Acetaminophen)、 morphine sulfate、 prochlorperazine、 morphine、 quetiapine fumarate (Seroquel)、 lorazepam、 mupirocin (Bactroban Ointment)、 hydroxyzine、 docusate sodium、 sennoside a+b calcium (Senna-S)、 sucralfate、 prochlorperazine、 insulin aspart (Novolog Subcutaneous Injection)、 glyceryl trinitrate (Nitroglycerin)、 prochlorperazine、 glucose (Dextrose)、 norepinephrine bitartrate (Levophed)、 bacitracin (Bacitracin Solution)、 amiodarone、 mupirocin (Bactroban)、 fentanyl、 peru balsam、 ricinus communis、 white soft paraffin (Venelex Ointment)、 sodium polystyrene sulfonate (Kionex Suspension)、 lac-hydrin (nos) (Lac-Hydrin Lotion)、 intrasite (nos) (Intrasite Gel)、 nystatin (Nystatin Suspension)、 digoxin、 bumetanide、 ipratropium bromide、 salbutamol sulfate (Duoneb)、 prednisone、 methylprednisolone sodium succinate (Solu-Medrol)、 sodium chloride (Normal Saline)、 rehydration fluid (nos) (Crystalloid Fluid Challenge (Ingredients Unknown))、 ondansetron (Zofran)、

oxygen、 cefpodoxime proxetil、 vancomycin、 cefepime、 calcium gluconate、 azithromycin (Zithromax)、 ceftriaxone sodium (Rocephin)、 furosemide (Lasix)、 amiodarone、 diltiazem hydrochloride (Cardizem)、 nystatin、 furosemide、 sodium chloride、 amiodarone and amiodarone により治療された。
治験薬の投与は変更なく継続。心房細動の転帰悪化は未回復。追加的事象の転帰は、肺炎（翌年* 6 月 8 日に回復）、心筋症（翌年* 7 月 27 日に回復）、高カリウム血症（翌年*7 月 27 日に回復）、誤嚥性肺炎（翌年*7 月 27 日に回復）、心原性ショック（翌年* 7 月 27 日に回復）、敗血症性ショック（翌年*7 月 27 日に回復）、急性呼吸不全（翌年*10 月 [redacted] 日に死亡）、呼吸不全（翌年* 10 月 [redacted] 日に死亡）、慢性腎不全の消散（未回復/非回復）及び慢性閉塞性腎不全の消散であった。患者は 翌年* 10 月 [redacted] 日に死亡した。報告された死因は呼吸不全及び収縮期心不全であった。剖検は行われなかった。

治験担当医は、心房細動悪化、肺炎、心筋症、高カリウム血症、収縮期心不全、誤嚥性肺炎、心原性ショック、敗血症性ショック、急性呼吸不全、末期腎不全、慢性閉塞性気道疾患増悪、呼吸不全悪化について、治験薬との因果関係を「合理的な可能性なし」と判断。

関連する検査結果：
翌年* 6 月 1 日 胸部 X 線：右側滲出液を伴う末梢浸潤性浮腫、翌年* 6 月 15 日 右側肺底部無気肺を伴う右側胸水、軽度の心拡大。心エコー図 翌年* 9 月 30 日：駆出率 15%で左室収縮機能を著しく低下させる。翌年* 10 月 4 日 胸部 X 線：両底無気肺変化 翌年* 10 月 6 日 心拡大。

翌々年* 3 月 3 日に肺炎 EOSI によって追加情報を入手：
肺炎の症状は、咳嗽レベルの増加、喀痰膿性の増加、呼吸困難の悪化などであった。胸部聴診では、断続性ラ音/ラ音及び/又は気管支又は気管支肺胞呼吸音の証拠が示された。体温は 36.6C であった。呼吸数は 20 呼吸/分であった。心拍数は 120 拍/分であった。血圧 101/69mmHg。右胸水あり。低酸素血症はなかった。事象発現時には白血球数が高値であった。肺炎が発現した時、被験者は医療現場（入院）にはいなかった。

翌々年* 4 月 10 日に不整脈 EOSI によって受領した追加情報：心停止は認められなかった。心拍数は 120 拍/分であった。翌年* 6 月 01 日に心電図（ECG）を実施した。リズムストリップから、以下のことが明らかになった。心房細動治療法は薬物療法、カルジオバージョン。

翌々年* 2 月 21 日、翌々年* 5 月 01 日、翌々年* 5 月 02 日、翌々年* 5 月 08 日に死亡EOSI によって受領した追加情報：
被験者は 翌年* 10 月 [redacted] 日に死亡した。死亡証明書に記載された直接の死因は、低酸素性高炭酸ガス血症性呼吸不全であった。直接の原因となった状態は、低酸素性高炭酸ガス血症性呼吸不全であった。死亡の根底にある原因は、低酸素性高炭酸ガス血症性呼吸不全であった。剖検は行わなかった。死亡が目撃された。死亡に先立つ徴候及び症状は、低酸素性高炭

酸ガス血症性呼吸不全であった。蘇生は試みられなかった。患者は蘇生処置（DNR）指示を受けなかった。ホスピス施設内/施設で死亡が発生した。被験者は末期状態又は末期前状態であった。死亡は突然ではなかった。被験者には、死因の可能性を示唆する新たな臨床徴候又は症状が認められなかった。この死亡は心臓血管手術又は処置に起因するものではなかった。死亡の原因は、心臓血管以外の手術又は処置によるものではなかった。主な死因は、心血管系以外の低酸素性高炭酸ガス血非呼吸不全の診断であった。二次的な死因はなかった。病歴による死亡のリスクがあった。死亡に寄与した可能性のある死亡前 4 週間以内に、新たな投薬又は長期投薬の用量の変更はなかった。

翌々年* 5 月 11 日にクエリーに対する回答として受領した追加情報：剖検は行わなかった。

治験担当医から報告されたその他の情報：
翌年* 6 月 1 日に両側性肺炎のため ER 受診、Afib 悪化。IP は中断。翌年* 6 月 7 日にカルディオバージョンを受け、翌年* 6 月 8 日に Rehab に退院した。翌年* 6 月 11 日に ER 受診、Afib 及び低血圧が悪化。翌年* 6 月 15 日に再退院。rehab では、パーキンソン病、下肢静止不能症候群、高カリウム血症、足の鱗屑状皮膚、腹部膨満、カルジオバージョンと診断された。翌年* 7 月 13 日外来となり、その後リハビリテーションに戻る。翌年* 7 月 29 日、慢性腎疾患増悪のため、M/W/F 毎に透析、カンジダ症、両肘の皮膚裂傷、両下肢の鱗屑状皮膚、両側滲出脚、起立性低血圧、動静脈瘻非自家移植片の創出、その後、翌年* 8 月 9 日、慢性腎疾患の悪化により外来でリハビリテーションに戻った。翌年* 9 月 1 日、移植片の除去、左上肢動静脈グラフトへの感染、外来患者は退院しリハビリテーションに戻った。リハビリテーションにおいて嚥下困難、両側乳房下の発疹、左前腕の皮膚裂傷、リハビリ時の左手首の皮膚裂傷を発現した。7 月 14 日から 27 日までの間に、急性低酸素性呼吸不全、心不全を発現した。8 月 18 日に IP に戻らないことを確認した。6 月 1 日から 8 月 18 日の間は IP を使用していなかった。その来院時に高血糖、GERD の悪化、誤嚥性肺炎を発現し、翌年* 9 月 30 日に ICU に搬送された。低酸素性高炭酸ガス血症性呼吸不全、急性慢性閉塞性肺疾患増悪、代謝性脳症を伴うせん妄、白血球増加症二次性ステロイド。翌年* 10 月 11 日にホスピスへ退院。A-Fib を伴う RVR、呼吸困難、末期腎疾患、E.F.15%、非虚血性心筋症、閉塞性睡眠時無呼吸、慢性閉塞性肺疾患、多嚢胞性腎疾患。末期肺疾患の進行、指チアノーゼ、失禁、錯乱、食欲減退、激越、末期情動不安、コミュニケーション低下、脱力感に注目。患者は、ホスピスで 翌年* 10 月 [redacted] 日に死亡した。翌年* 10 月 21 日に証明書が発行され、死因は死亡証明書に記載されていない。
翌々年* 9 月に試験終了時の盲検解除を行った。

治験依頼者の見解：
治験担当医による因果関係の評価に同意する。敗血症性ショック、心原性ショック、高カリウム血症、急性腎不全とともに、FF/UMEC/VI の投与 202 日後に心房細動が悪化したため、これらの事象は FF/UMEC/VI と関連があるとは考えにくい。エコーは 15%の駆出率と心拡

大を示した。本患者には、肥満、閉塞性睡眠時無呼吸、心筋症、収縮期心不全の病歴があった。

治験実施計画書番号：116855
治験実施施設番号：[redacted]
被験者番号：[redacted]
無作為化番号：[redacted]
安全性データベース管理番号：[redacted]
投与群：Fluticasone / Umeclidinium / Vilanterol
重篤な有害事象：呼吸不全、肺炎、敗血症性ショック、呼吸窮迫

経過：
被験者は7[redacted]歳女性。盲検化試験（試験名：慢性閉塞性肺疾患患者を対象として、ドライパウダー吸入器を用いて毎朝1回投与するFF/UMEC/VIの固定用量3剤配合剤とFF/VI及びUMEC/VIの固定用量2剤配合剤との有効性、安全性及び忍容性を比較する、第III相、52週、無作為化、二重盲検、3群並行群間試験）に登録。

慢性閉塞性肺疾患に対し、治験薬（吸入剤）1吸入を1日1回、[redacted]年10月21日から翌年*9月[redacted]日まで投与した。

被験者の既往歴には経皮内視鏡的胃瘻造設術があった。合併症には、誤嚥、低血圧、経腸栄養のためのチューブ留置があった。併用薬は、乳酸桿菌、乳酸桿菌（Floranex）、ジゴキシン、ドロネダロン（Multaq）、栄養補助食品（Twocal Hn）、塩酸ミドドリン（Proamatine）であった。

翌年*9月2日に、治験薬の初回投与から317日後に、重度（グレード3）の低酸素性呼吸不全を発現した。重篤性分類規準は、「死に至るもの」及びGSK判断の「医学的に重要な状態」。追加事象は、重度（グレード3）の市中肺炎（翌年* 9月2日発現、重篤性分類規準：「死に至るもの」及びGSK判断の「医学的に重要な状態」）、重度（グレード3）の敗血症性ショック（翌年*9月2日発現、重篤性分類規準：「死に至るもの」及びGSK判断の「医学的に重要な状態」）及び重度（グレード3）の呼吸窮迫（翌年*9月2日発現、重篤性分類規準：「死に至るもの」及びGSK判断の「医学的に重要な状態」）、。患者は、モルヒネ、ミカファンギン（ミカミン）、アルブミン正常ヒト血清（ヒトアルブミン）、バンコマイシン、セフトリアキソンナトリウム（ロセフィン）、インスリンアスパルト（ノボログ）、塩化カルシウム、フェニレフリン塩酸塩（ネオシネフリン）、重炭酸ナトリウム、イプラトロピウム臭化物、サルブタモール硫酸塩（デュオネブ）、フェンタニル、バソプレシン（ピトレシン）、メチルプレドニゾロンコハク酸ナトリウム（ソルメドロール）、グルコース（デキストロニダゾール）、メトキサパロキサミドナトリウム（ノキサミド）、ノルネフリド（アゾリド）、アゾリド（アゾリド）、アメリネフリド（アムクロリド）、アメリ

*新薬承認情報提供時に置き換え

ネキサム（アムクロル）で治療された。治験薬を 翌年* 9 月 [redacted] 日に中止した。低酸素性呼吸不全の転帰は 翌年* 9 月 [redacted] 日に死亡した。追加事象の転帰は、市中肺炎（翌年* 9 月 [redacted] 日に死亡）、敗血症性ショック（翌年* 9 月 [redacted] 日に死亡）、呼吸窮迫（翌年* 9 月 [redacted] 日に死亡）であった。患者は 翌年*9 月 [redacted] 日に死亡した。報告された死因は、呼吸窮迫、低酸素性呼吸不全、市中肺炎、敗血症性ショックであった。剖検は行われなかった。

治験担当医は、低酸素性呼吸不全、市中肺炎、敗血症性ショック、呼吸窮迫について、治験薬との因果関係を「合理的な可能性なし」と判断。

関連する検査結果：
心電図異常。洞性頻拍>99。心室性期外収縮、V 波の w/短い R-R 間隔。前壁梗塞、40mS を超える陳旧性 Q 異常 STT、V2-V5。ST 低下はおそらく心拍数に関連する。ST が-0.10mV 未満で、極度の頻拍。QT 間隔延長 QTc が 500mS を超える。

診断検査結果（特に明記のない限り、正常値は未記載）：
翌年* 9 月 2 日の酸素飽和度は 89.3%（正常低値：95.00、正常高値：100.00）、PCO2 は 50.2mmHg（正常低値：35.00、正常高値：45.00）、PO2 は 61.0mmHg（正常低値：80.00、正常高値：100.00）、プロトロンビン時間は 15.2 秒（正常低値：11.70、正常高値：14.60）、白血球数は 2.3×10 3/mcL（正常値：高値：3.80、正常値：10.60）であった。

翌年* 10 月 5 日、翌々年* 2 月 3 日に死亡 EOSI によって受領した追加情報：
被験者は 翌年* 9 月 [redacted] 日に死亡した。死亡証明書に記載された直接の死因は、市中肺炎、急性呼吸不全、喉頭癌であった。直接の原因となった病態は中等度の蛋白質カロリー栄養不良であった。死因は不明であった。剖検は行わなかった。死亡が目撃された。死亡に先立つ徴候及び症状は悪化し続け、挿管して人工呼吸器を装着した。その後、人工呼吸器を外すこととした。蘇生は試みられなかった。患者は蘇生処置（DNR）指示を受けなかった。[redacted]病院/[redacted]病院で死亡した。被験者は末期状態又は前末期状態ではなかった。死亡は突然ではなかった。被験者には、潜在的な死因を示す新たな臨床徴候又は症状が認められた。被験者の症状は、機械的人工換気で挿管された鎮静剤であった。この死亡は心臓血管手術又は処置に起因するものではなかった。死亡の原因は、心臓血管以外の手術又は処置によるものではなかった。主な死因は市中肺炎の敗血症であった。結果は他の非心血管系診断のエビデンスを示した。病歴による死亡のリスクはなかった。死亡に寄与した可能性のある死亡前 4 週間以内に、新たな投薬又は長期投薬の用量の変更はなかった。

翌々年* 2 月 09 日、翌々年* 2 月 21 日に肺炎 EOSI によって追加情報を入手：。
肺炎の症状は、喀痰膿の増加、呼吸困難の悪化であった。咳嗽レベルは通常であった。胸部聴診では、断続性ラ音/ラ音及び/又は気管支又は気管支肺胞呼吸音の証拠が示された。体温は 38.9C であった。呼吸数は 47 呼吸/分であった。心拍数は 155 拍/分であった。血圧 113/82mmHg。胸水はなかった。低酸素血症あり。事象発現時には白血球数が高値であった。

*新薬承認情報提供時に置き換え

BUN は 19mg/dl（7mmol/L）以下であった。被験者が混乱したというエビデンスがあった。
肺炎が発現した時点で、被験者は医療現場（入院）であった。培養/スワブを採取した。細
菌培養のためのサンプル源は血液であった。肺炎培養から Streptococcus pneumonia、
Klebsiella pneumonia、Pseudomonas aeruginosa を同定した。

治験担当医から報告されたその他の情報：
この朝、被験者の同室者から連絡を受け、翌年* 9 月 [redacted] 日日曜日に彼女が死亡したこと伝
えられた。

患者は 投与開始の7年前*に喉頭新生物の病歴があり、投与開始の5年前*に誤嚥に続発して PEGチューブを留置された。患者は、機能不全に続発して PEG チューブを交換した 同年* 10 月まで良好であった。以来順調に推移した。

同室者は、被験者は体調が良く、金曜日の午前 6 時に摂食していたと報告している。
翌年* 9 月 02 日. 嘔吐し、午後 3 時頃に再度食事を与え、嘔吐した。

同室者及び被験者の娘は 翌年* 9 月 2 日の午後に帰宅し、彼女が「呼吸窮迫」であると見
出した。911 が呼ばれ、被験者は ICU（挿管）に入院した。その時彼女は「危篤ではあるが
安定している」状態であった。彼女は土曜日を通して低血圧エピソードを経験し続けた。

日曜日、家族は、患者の希望が DNR であることを確認した。
家族が来院し、その後抜管し、翌年* 9 月 [redacted] 日に死亡した。

PI はコンタクトレポートをレビューし、SA は IP とは無関係であると評価した。
病院の記録を入手する必要があるが、この時点で PI は重篤な有害事象は誤嚥と関連してい
ると評価している。

家族は、死亡診断書やその他必要な情報を提供してくれます。
それらは、試験に関係する日誌及び IP/備品を脱落させることによって来る。

治験依頼者の見解：
治験担当医による因果関係の評価に同意する。市中肺炎後の致死的な低酸素性呼吸不全は、
治験薬投与開始から 276 日後に生じ、患者は末期症状であったため、おそらく経皮的内視鏡
下胃瘻造設後の蛋白カロリー栄養不良、その結果として喉頭癌によるものと思われ、
FF/UMEC/VI に起因するとは考えにくい。

治験実施計画書番号：116855
治験実施施設番号：[redacted]
被験者番号：[redacted]

*新薬承認情報提供時に置き換え

無作為化番号：[redacted]
安全性データベース管理番号：[redacted]
投与群：Fluticasone / Vilanterol
重篤な有害事象：うっ血性心筋症

経過：
被験者は 5[redacted] 歳女性。盲検化試験（試験名：慢性閉塞性肺疾患患者を対象として、ドライパウダー吸入器を用いて毎朝 1 回投与する FF/UMEC/VI の固定用量 3 剤配合剤と FF/VI 及び UMEC/VI の固定用量 2 剤配合剤との有効性、安全性及び忍容性を比較する、第 III 相、52 週、無作為化、二重盲検、3 群並行群間試験）に登録。

慢性閉塞性肺疾患に対し、治験薬（吸入剤）1 吸入を 1 日 1 回、[redacted] 年 7 月 15 日から 翌年*2 月 [redacted] 日まで投与した。

翌年* 2 月 [redacted] 日、治験薬の初回投与から [redacted] 日後、及び治験薬の直近投与後に、対象は適用できない拡張型心筋症を発現した。重篤性分類規準は、「死に至るもの」及び GSK 判断の「医学的に重要な状態」。治験薬は、翌年* 2 月 [redacted] 日に中止された。拡張型心筋症の転帰は 翌年*2 月 [redacted] 日に死亡した。翌年* 2 月 [redacted] 日に死亡した。報告された死因は拡張型心筋症であった。剖検を行った。

治験担当医は、拡張型心筋症について、治験薬との因果関係を「合理的な可能性なし」と判断。

関連する検査結果：
情報不明。死亡診断書を入手し、確定診断は拡張型心筋症。

翌年* 3 月 24 日、翌年* 4 月 6 日及び 翌年* 5 月 9 日に死亡 EOSI によって受領した追加情報：
被験者は 翌年* 2 月 [redacted] 日に死亡した。死亡証明書に記載された直接の死因は、翌年* 5 月 4 日の施設で受領した死亡証明書であった。死因は自然死であり、拡張型心筋症である。直接の原因となった病態は拡張型心筋症であった。死因は拡張型心筋症であった。剖検を行った。死亡は目撃されなかった。被験者は最後に 翌年* 2 月 02 日で生存していることが判明した。蘇生は試みられなかった。蘇生処置（DNR）指示がなかった。死亡は Retreat センター内/施設で発生した。被験者は末期状態又は前末期状態ではなかった。死亡は突然であり、睡眠中に発生した。被験者には、死因の可能性を示唆する新たな臨床徴候又は症状が認められなかった。この死亡は心臓血管手術又は処置に起因するものではなかった。死亡の原因は、心臓血管以外の手術又は処置によるものではなかった。主な死因は拡張型心筋症の他の心血管診断であった。結果は他の非心血管系診断の証拠を示した。病歴による死亡のリスクはなかった。死亡に寄与した可能性のある死亡前 4 週間以内に、新たな投薬又は長期投薬の用量の変更はなかった。

*新薬承認情報提供時に置き換え

翌年* 5 月 9 日に心筋梗塞／不安定狭心症 CV EOSI によって受領した追加情報：
時間又は発現時の症状の持続時間は 0 時間/0 分であった。狭心症の症状は以下のとおりである。重度又は加速性狭心症の新規発現内科的又は外科的処置後には発現しなかった。救急室/胸痛センターに来院しなかった。事象発現時には、抗狭心症、抗血栓薬、抗不整脈薬又は他の関連薬剤を投与していなかった。症状は心筋梗塞と一致していた。心電図（ECG）は実施しなかった。比較のための心電図の既往はなかった。画像検査が実施されなかった。
冠動脈造影は行わなかった。血管形成術は行わなかった。冠動脈バイパス移植は行わなかった。治験担当医から報告されたその他の情報：

治験依頼者の見解：
治験担当医による因果関係の評価に同意する。致死的な拡張型心筋症は、慢性閉塞性肺疾患の病歴のある患者において治験薬投与開始から [redacted] 日後に発現したため、FF/VI に起因するとは考えにくい。

治験実施計画書番号：116855
治験実施施設番号：[redacted]
被験者番号：[redacted]
無作為化番号：[redacted]
安全性データベース管理番号：[redacted]
投与群：Fluticasone / Vilanterol
重篤な有害事象：出血性ショック

経過：
被験者は 6[redacted] 歳女性。盲検化試験（試験名：慢性閉塞性肺疾患患者を対象として、ドライパウダー吸入器を用いて毎朝 1 回投与する FF/UMEC/VI の固定用量 3 剤配合剤と FF/VI 及び UMEC/VI の固定用量 2 剤配合剤との有効性、安全性及び忍容性を比較する、第 III 相、52 週、無作為化、二重盲検、3 群並行群間試験）に登録。

慢性閉塞性肺疾患に対し、治験薬（吸入剤）1 吸入を 1 日 1 回、[redacted] 年 7 月 6 日から 翌年* 6 月 [redacted] 日まで投与した。

既往歴として胃食道逆流症があった。

翌年* 6 月 22 日に、治験薬の初回投与から 351 日後に、重度（グレード 3）の出血性ショックを発現した。重篤性分類規準は、「死に至るもの」及び GSK 判断の「医学的に重要な状態」。患者は、ヒドロコルチゾンコハク酸エステル（ヒドロコルチゾンコハク酸エステル）、メトロニダゾール（フラジール）、レベチラセタム（Keppra）、バソプレシン、ピペラシリン、タゾバクタム（Zosyn）、バンコマイシン及びプロトニクス（Protonix）で治療さ

れた。治験薬は、翌年* 6 月 [redacted] 日に中止された。出血性ショックの転帰は 翌年* 6 月 [redacted] 日に死亡した。翌年* 6 月 [redacted] 日に死亡した。報告された死因は出血性ショック及び出血性ショックであった。剖検は行われなかった。

治験担当医は、出血性ショックについて、治験薬との因果関係を「合理的な可能性なし」と判断。

関連する検査結果：
翌年* 6 月 23 日 胆嚢超音波検査、胸部腹部及び骨盤部 CT

翌年* 6 月 30 日にクエリーに対する回答として受領した追加情報：
消化管出血の原因は不明であった。剖検未実施。

治験担当医から報告されたその他の情報：
黒色便を伴って ED に来院し、消化管出血が出血性ショックに陥ったことが判明した。
家族は最終的に抜管することにした。死亡診断書なし。
翌年* 9 月に試験終了時の盲検解除を行った。

治験依頼者の見解：
治験担当医による因果関係の評価に同意する。治験薬投与開始から 351 日後に致死的な出血性ショックが発現したことから、FF/VI と関連があるとは考えにくい。関連する治療歴として胃食道逆流症あり。出血の原因は示されなかった。

治験実施計画書番号：116855
治験実施施設番号：[redacted]
被験者番号：[redacted]
無作為化番号：[redacted]
安全性データベース管理番号：[redacted]
投与群：Fluticasone / Vilanterol
重篤な有害事象：うっ血性心不全

経過：
被験者は 6[redacted] 歳男性。盲検化試験（試験名：慢性閉塞性肺疾患患者を対象として、ドライパウダー吸入器を用いて毎朝 1 回投与する FF/UMEC/VI の固定用量 3 剤配合剤と FF/VI 及び UMEC/VI の固定用量 2 剤配合剤との有効性、安全性及び忍容性を比較する、第 III 相、52 週、無作為化、二重盲検、3 群並行群間試験）に登録。

[redacted] 年 4 月 11 日から慢性閉塞性肺疾患に対し、治験薬（吸入剤）1 吸入（1 回）を 1 日 1 回投与した。

*新薬承認情報提供時に置き換え

合併症は慢性閉塞性肺疾患。
併用薬は、グルコース、塩化カリウム、塩化ナトリウム、乳酸ナトリウム（Soldem 3a）及び酸素があった。

同年* 4 月 18 日に、治験薬の初回投与の 7 日後に、被験者は中等度（グレード 2）のうっ血性心不全を発現した。重篤性分類規準は、「治療のための入院又は入院期間の延長が必要であるもの」及び GSK 判断の「医学的に重要な状態」。被験者はアゾセミド（Diart）、カルペリチド（ハンプ注射）及びフロセミド（ラシックス）で治療された。治験薬の投与は変更なく継続。うっ血性心不全の転帰は 同年* 11 月 21 日に回復した。

治験担当医は、うっ血性心不全が治験薬との因果関係を「合理的な可能性あり」と判断。

関連する検査結果：
同年* 4 月 20 日 胸部 X 線：心拡大、同年* 4 月 20 日 UCG：運動低下、同年* 4 月 20 日 NTproBNP：3671 pg/mL（NV：125pg/mL 未満）、同年* 11 月 4 日 NTproBNP：312 pg/mL（NV：125pg/mL 未満）

診断検査結果（特に明記のない限り、正常値は未記載）：
同年* 4 月 20 日に、N 末端プロホルモンの脳性ナトリウム利尿ペプチドの結果は 3671pg/mL（正常高値：125）であった。同年* 11 月 4 日に、N 末端プロホルモンの脳性ナトリウム利尿ペプチドの結果は 312 pg/mL（正常高値：125）であった。

追加情報：
同年* 4 月 28 日に受領した質問に対する回答によれば、治験担当医は、IP における β 拮抗薬として IP に関連する事象が「うっ血性心不全に不整脈を引き起こす」可能性があると考える理由を提供した。

SERM Safety Physician からの追加情報（同年* 5 月 1 日）：私の見解では治験薬との因果関係を示唆する他のエビデンスはなかった。
患者は、胸部 X 線で心拡大、USG での運動低下、及びスクリーニング ECG での異常所見（この患者のスクリーニング ECG の ERT 報告を下回る心室性期外収縮、ST 部分の低下、左室肥大）があった。したがって、上記の所見をすべて考慮すると、試験登録前に、患者が何らかの形で基礎心疾患を有していた可能性は極めて高い。

同年* 4 月 24 日にうっ血性心不全 EOSI によって受領した追加情報：
心不全の既往はなかった。心不全のため、予定外の医療機関への来院は行われなかった。心不全は予定外の救急治療室への来院には至らなかった。心不全のため予定外の入院となった。機能状態は NYHA クラス II であった。心不全の徴候 2+を超える下肢浮腫、頸静脈怒張、体重増加、肝頸静脈逆流。心不全の症状は以下のとおりである：疲労の増強/運動耐容能の悪

化。心エコー図を 同年* 4 月 20 日に実施した。駆出率は 53%であった。拡張機能のエビデンスはなかった。有意な弁膜症が認められる右心カテーテル検査は実施しなかった。同年* 4 月 20 日に胸部 X 線撮影を実施した。肺水腫のエビデンスはなかった。胸水が認められる心拡大のエビデンスはなかった。

治験依頼者の見解：
FF/VI との因果関係を示す論拠が不十分である。FF/VI 投与開始後 7 日目に発現し、塩化カリウムも内服していた。

治験実施計画書番号：116855
治験実施施設番号：[redacted]
被験者番号：[redacted]
無作為化番号：[redacted]
安全性データベース管理番号：[redacted]
投与群：Fluticasone / Umeclidinium / Vilanterol
重篤な有害事象：肺炎

経過：
被験者は 8[redacted] 歳男性。盲検化試験（試験名：慢性閉塞性肺疾患患者を対象として、ドライパウダー吸入器を用いて毎朝 1 回投与する FF/UMEC/VI の固定用量 3 剤配合剤と FF/VI 及び UMEC/VI の固定用量 2 剤配合剤との有効性、安全性及び忍容性を比較する、第 III 相、52 週、無作為化、二重盲検、3 群並行群間試験）に登録。

[redacted] 年 5 月 12 日から慢性閉塞性肺疾患に対し、治験薬（吸入剤）1 吸入を 1 日 1 回投与した。

併用薬は、セフトリアキソンナトリウム、塩化カルシウム、グルコース、塩化カリウム、酢酸ナトリウム、塩化ナトリウム（ソリューゲン G 注射液）、カルボシステイン（ムコダイン）であった。

同年* 7 月 23 日に、治験薬の初回投与から 72 日後に、重度（グレード 3）の肺炎を発現した。重篤性分類規準は、「治療のための入院又は入院期間の延長が必要であるもの」及び GSK 判断の「医学的に重要な状態」。カルボシステイン、アジスロマイシン（ジスロマック錠）及びピペラシリンナトリウム、タゾバクタムナトリウム（ゾシン）で処置した。治験薬の投与は変更なく継続。肺炎の転帰は 同年* 8 月 6 日に回復した。

治験担当医は、肺炎について、治験薬との因果関係を「合理的な可能性あり」と判断。

関連する検査結果：

胸部 X 線（同年* 7 月 25 日）：両肺の一部では、放射線透過性の低下がみられる。胸部 X 線（同年* 7 月 27 日）：改善傾向。造影 CT（同年* 7 月 30 日）：左下葉結節は収縮傾向であり、肺炎の初発を示唆する所見である。気管支鏡（同年* 8 月 4 日）：左 B6 から生検材料 3 個、左 B9 から生検材料 3 個を採取する。いずれも腫瘍はなかった。

診断検査結果（特に明記のない限り、正常値は未記載）：
同年* 7 月 23 日の C 反応性蛋白測定値は 3.92mg/dL（正常低値：0.00、正常高値：0.3）、白血球数測定値は 6600/uL（正常低値：3900、正常高値：9800）であった。同年* 7 月 25 日、C 反応性蛋白は 7.40mg/dL（正常低値：0.00、正常高値：0.3）、白血球数は 8500/uL（正常低値：3900、正常高値：9800）であった。同年* 7 月 27 日、C 反応性蛋白は 10.20mg/dL（正常低値：0.00、正常高値：0.3）、白血球数は 6300/uL（正常低値：3900、正常高値：9800）であった。同年* 7 月 30 日、C 反応性蛋白は 3.74mg/dL（正常低値：0.00、正常高値：0.3）、白血球数は 4400/uL（正常低値：3900、正常高値：9800）であった。
同年* 8 月 3 日、C 反応性蛋白は 0.85mg/dL（正常低値：0.00、正常高値：0.3）、白血球数は 3500/uL（正常低値：3900、正常高値：9800）であった。

同年* 7 月 29 日に肺炎 EOSI によって追加情報を入手：
肺炎の症状は、咳嗽レベルの上昇、呼吸困難の悪化などであった。喀痰膿は増加しなかった。胸部聴診では、断続性ラ音/ラ音及び/又は気管支又は気管支肺胞呼吸音の証拠が示された。体温は 38.8C であった。心拍数は 96 拍/分であった。血圧 149/67mmHg。胸水はなかった。低酸素血症あり。事象発現時の WBC 数は正常であった。BUN は 19mg/dl（7mmol/L）以下であった。被験者が混乱したというエビデンスはなかった。肺炎が発現した時、被験者は医療現場（入院）にはいなかった。培養・スワブは採取しなかった。

治験担当医から報告されたその他の情報：
患者は 同年* 7 月 23 日に発熱のため医師を受診した。レントゲンにより肺炎ではなく、気管支炎と診断した。発熱と呼吸苦のため、同年* 7 月 25 日に救急車に搬送された。X 線で肺炎と診断され、同年* 7 月 25 日に入院した。PI は 同年* 7 月 23 日に肺炎が始まったと判断し、炎症は 同年* 7 月 30 日に改善した。肺癌の可能性があるため、同年* 7 月 30 日に造影 CT、同年* 8 月 4 日に気管支鏡を施行。

治験依頼者の見解：
治験担当医による因果関係の評価に同意する。ICS は肺炎のリスクを増加させる可能性があり、FF/UMEC/VI の中核安全性情報（CSI）によると肺炎は予測可能である。本症例では FF/UMEC/VI との因果関係を除外する情報が不十分である。

治験実施計画書番号：116855
治験実施施設番号：[redacted]
被験者番号：[redacted]

*新薬承認情報提供時に置き換え

無作為化番号：[redacted]
安全性データベース管理番号：[redacted]
投与群：Fluticasone / Vilanterol、サルタノール
重篤な有害事象：心室細動

経過：
被験者は 6[redacted] 歳男性。盲検化試験（試験名：慢性閉塞性肺疾患患者を対象として、ドライパウダー吸入器を用いて毎朝 1 回投与する FF/UMEC/VI の固定用量 3 剤配合剤と FF/VI 及び UMEC/VI の固定用量 2 剤配合剤との有効性、安全性及び忍容性を比較する、第 III 相、52 週、無作為化、二重盲検、3 群並行群間試験）に登録。

慢性閉塞性肺疾患に対し、治験薬（吸入剤）1 吸入を 1 日 1 回、[redacted] 年 4 月 25 日から 同年*12 月 31 日まで投与した。

併用被疑薬は硫酸サルブタモール（Saltanol）（慢性閉塞性肺疾患に対して使用）であった。

既往歴として低カリウム血症及び低カリウム血症があった。併用薬は、ミダゾラム（ミダゾラム注射液）、フェニレフリン塩酸塩（ネオシナシンコーワ）、リドカイン塩酸塩（アネトカインジェリー2%）、ヘパリンナトリウム（ヘパリン Na ロック）、オメプラゾール（オメプラール注射液）、アンピシリンナトリウム+スルバクタムナトリウム（スルバシリン）、ブプレノルフィン塩酸塩（レペタン注射液）、ピペラシリン+タゾバクタム（ゾシン）であった。

同年* 12 月 31 日に、治験薬の初回投与から 250 日後、直近投与から 1 日以内で、重度（グレード 3）の心室細動を発現した。重篤性分類規準は、「治療のための入院又は入院期間の延長が必要であるもの」及び GSK 判断の「医学的に重要な状態」。患者は、アセチルサリチル酸（バイアスピリン）、クロピドグレル硫酸塩（プラビックス）、重炭酸ナトリウム（メイロン注射液）、マグネシウム（マグネソール）、ノルエピネフリン酒石酸塩（ノルアドレナリン Stt）、アミオダロン塩酸塩（アンカロン）、フロセミド（フロセミド注射液）、スピロノラクトン（スピロノラクトン錠）、ビソプロロールフマレート（ビソプロロールフマレート錠）及びアミオダロン塩酸塩で治療された。治験薬を 同年* 12 月 31 日に中止した（Dechallenge は陽性）。心室細動の転帰は 翌年* 2 月 3 日に回復した。

治験担当医は、心室細動について、治験薬との因果関係を「合理的な可能性あり」と判断。心室細動の他の原因として考えられるものは、併用薬であった。

関連する検査結果：
翌年* 2 月 01 日 17:09 心電図

診断検査結果（特に明記のない限り、正常値は未記載）：

*新薬承認情報提供時に置き換え

同年* 8 月 18 日、血中カリウム値は 3.5mmol/L（正常低値：3.5、正常高値：5.3）であった。同年* 11 月 10 日、血中カリウム値は 3.7mmol/L（正常低値：3.5、正常高値：5.3）であった。同年* 12 月 31 日に、血中カリウム測定値は 2.2mmol/L（正常低値：3.6、正常高値：4.9）であった。翌年* 2 月 5 日、血中カリウム値は 4.9mmol/L（正常低値：3.5、正常高値：5.3）であった。

SAE eCRF 以外からの追加情報を入手：
この被験者は、本治験の開始後に、以前は非重篤 AE として低カリウム血症を経験しており、最近息切れを感じたときに、しばしば Sultanol（硫酸サルブタモール）を使用した。これらの観点から、治験担当医は、心室細動の事象が治験薬又は Sultanol（硫酸サルブタモール）によるものである可能性は合理的であると判断した。

翌年* 2 月 9 日に不整脈 EOSI によって受領した追加情報：
心停止。同年* 12 月 31 日に心電図（ECG）を実施した。リズムストリップから、以下のことが明らかになった。心室細動が持続した。治療法は投薬、除細動、除細動器/ペースメーカー挿入。

治験担当医から報告されたその他の情報：
患者は 同年* 12 月 31 日から入院し、そのことは 翌年* 1 月 3 日に家族から確認された。

治験依頼者の見解：
FF/VI との因果関係を示す証拠は不十分であると考える。患者はサルタノールも服用しており、低カリウム血症の既往があった。

治験実施計画書番号：116855
治験実施施設番号：[redacted]
被験者番号：[redacted]
無作為化番号：[redacted]
安全性データベース管理番号：[redacted]
投与群：Fluticasone / Umeclidinium / Vilanterol
重篤な有害事象：急性呼吸不全、慢性閉塞性肺疾患、敗血症、ブドウ球菌性肺炎、急性腎障害

経過：
被験者は 5[redacted] 歳男性。盲検化試験（試験名：慢性閉塞性肺疾患患者を対象として、ドライパウダー吸入器を用いて毎朝 1 回投与する FF/UMEC/VI の固定用量 3 剤配合剤と FF/VI 及び UMEC/VI の固定用量 2 剤配合剤との有効性、安全性及び忍容性を比較する、第 III 相、52 週、無作為化、二重盲検、3 群並行群間試験）に登録。
[redacted]/04/07-同年*/05/19

*新薬承認情報提供時に置き換え

慢性閉塞性肺疾患に対し、治験薬（吸入剤）1 吸入 1 日 1 回の投与を実施。

現病は、慢性閉塞性肺疾患（慢性閉塞性肺疾患）及びタバコ乱用。

同年*/05/15
治験薬の初回投与から 38 日後、重度のブドウ球菌性肺炎（グレード 3）が発現。重篤性分類基準は、「死に至るもの」「治療のための入院又は入院期間の延長が必要であるもの」及び GSK 判断の「医学的に重要な状態」。追加事象は、中等度の慢性閉塞性気道疾患増悪（グレード 2）（重篤性分類基準：「治療のための入院又は入院期間の延長が必要であるもの」）。

同年*/05/19
治験薬の投与は中止（デチャレンジ陰性）。

同年*/05/21
追加事象は重度の急性呼吸不全（グレード 3）（重篤性分類基準：「死に至るもの」、「治療のための入院又は入院期間の延長が必要であるもの」及び GSK 判断の「医学的に重要な状態」）、重度の敗血症（グレード 3）（重篤性分類基準：「死に至るもの」、「治療のための入院又は入院期間の延長が必要であるもの」及び GSK 判断の「医学的に重要な状態」）、及び重度の急性腎不全（グレード 3）（重篤性分類基準：「死に至るもの」、「治療のための入院又は入院期間の延長が必要であるもの」及び GSK 判断の「医学的に重要な状態」）。
Phenylephrine、norepinephrine、methylprednisolone、vancomycin、piperacillin、tazobactam（Zosyn）、cefazolin 及び azithromycin にて治療。

同年*/05/[redacted]
ブドウ球菌性肺炎の転帰は死亡。追加事象の転帰は、慢性閉塞性気道疾患増悪（後遺症を残して回復）、急性呼吸不全（死亡）、敗血症（死亡）及び急性腎不全（死亡）。同日死亡。報告された死因は、ブドウ球菌性肺炎、慢性閉塞性気道疾患増悪及び急性腎不全。剖検の実施はなし。

関連する検査：
胸部 X 線（CXR）にて右側胸水を所見。
同年*/05/21
気胸なし
同年*/05/[redacted]
CXR にて左下葉の持続性の気腔疾患及び右肺の気腔疾患の増大を所見。
右胸膜の空気像の大きさに変化なし。

診断検査結果（特に明記のない限り、正常値は未記載）：

*新薬承認情報提供時に置き換え

前年*/05/20
血中重炭酸塩：16.6 mmol/L（正常値下限：22.00、正常値上限：29.00）
血中クレアチニン：1.96 mg/dL（正常値下限：0.80、正常値上限：1.40）
血中クレアチニン：2.52 mg/dL（正常値下限：0.80、正常値上限：1.40）
血液 pH：7.42（単位不明）（正常値下限：7.35、正常値上限：7.45）
血中尿素：26 mg/dL（正常値下限：5.00、正常値上限：20.00）
血中尿素：40 mg/dL（正常値下限：5.00、正常値上限：20.00）
体温：37.00（正常値下限：36.50、正常値上限：37.20）
酸素飽和度：94 %（正常値下限：95.00、正常値上限：98.00）
炭酸ガス分圧：26 mmHg（正常値下限：35.00、正常値上限：45.00）
酸素分圧（PO2）：68 mmHg（正常値下限：80.00、正常値上限：110.00）
白血球数：22.40（正常値下限：3.60、正常値上限：10.60）
同年*/05/21
血中重炭酸塩：17 mmol/L（正常値下限：22.00、正常値上限：29.00）
血液 pH：7.08（単位不明）（正常値下限：7.35、正常値上限：7.45）
血液 pH：7.10（単位不明）（正常値下限：7.35、正常値上限：7.45）
酸素飽和度：88%（正常値下限：95.00、正常値上限：98.00）
炭酸ガス分圧：56 mmHg（正常値下限：35.00、正常値上限：45.00）
PO2：77 mmHg（正常値下限：80.00、正常値上限：110.00）
白血球数：10.10（正常値下限：3.60、正常値上限：10.60）
同年*/05/22
血中重炭酸塩：22.6 mmol/L（正常値下限：22.00、正常値上限：29.00）
血中クレアチニン：3.09 mg/dL（正常値下限：0.80、正常値上限：1.40）
血中クレアチニン：3.93 mg/dL（正常値下限：0.80、正常値上限：1.40）
血中尿素：43 mg/dL（正常値下限：5.00、正常値上限：20.00）
血中尿素：49 mg/dL（正常値下限：5.00、正常値上限：20.00）
C‐反応性蛋白：39.5 mg/dL
酸素飽和度：56 %（正常値下限：95.00、正常値上限：98.00）
炭酸ガス分圧：88 mmHg（正常値下限：35.00、正常値上限：45.00）
PO2：45 mmHg（正常値下限：80.00、正常値上限：110.00）
血小板数：116（正常値下限：150、正常値上限：450）
白血球数：13.90（正常値下限：3.60、正常値上限：10.60）
体液 pH：7.02（単位不明）（正常値下限：7.35、正常値上限：7.45）
同年*/05/23
血中重炭酸塩：24 mmol/L（正常値下限：22.00、正常値上限：29.00）
酸素飽和度：68%（正常値下限：95.00、正常値上限：98.00）
炭酸ガス分圧：46 mmHg（正常値下限：35.00、正常値上限：45.00）
PO2：39 mmHg（正常値下限：80.00、正常値上限：110.00）
血小板数：50（正常値下限：150.00、正常値上限：450.00）

*新薬承認情報提供時に置き換え

白血球数：24.5（正常値下限：3.60、正常値上限：10.60）
白血球数：24.50（正常値下限：3.60、正常値上限：10.60）
体液 pH：7.32（単位不明）（正常値下限：7.35、正常値上限：7.45）
同年*/05/24
血中重炭酸塩：26 mmol/L（正常値下限：22.00、正常値上限：29.00）
酸素飽和度：86%（正常値下限：95.00、正常値上限：98.00）
同年*/05/24
PCO2：106 mmHg（正常値下限：35.00、正常値上限：45.00）
PO2：76 mmHg（正常値下限：80.00、正常値上限：110.00）
血小板数：21（正常値下限：150.00、正常値上限：450.00）
白血球数：39.80（正常値下限：3.60、正常値上限：10.60）
体液 pH：7.00（単位不明）（正常値下限：7.35、正常値上限：7.45）

同年*/05/23 及び 同年*/06/01 付追加情報：
肺炎に関する注目すべき心疾患事象（CV EOSI）フォームより入手した情報：
肺炎の症状は、咳嗽増悪、膿性痰増加、呼吸困難増悪。胸部の聴診にて断続性ラ音/ラ音及び/又は気管支又は気管支肺胞呼吸音を聴取せず。体温：37.6℃。呼吸数：32 回/分。心拍数：106 回/分。血圧：114/67 mmHg。胸水なし。低酸素症なし。事象発現時、白血球数（WBC）高値。尿素窒素（BUN）は 19 mmol/L 超（7 mmol/L）。
錯乱の徴候なし。肺炎発現時、医療機関に滞在中（入院中）ではなかった。培養/スワブ検査を実施。細菌培養の検体は血液。肺炎培養より（未記載）を同定。細菌培養の検体は呼吸器分泌物。肺炎培養より（未記載）を同定。

同年*/06/07 付追加情報：
死亡に関する特定有害事象報告書より入手した情報：
同年*/05/[redacted]
被験者が死亡。死亡診断書に記載されている死亡の直接原因は急性呼吸不全。直接原因を引き起こした疾患は肺炎及び腎不全。原死因はブドウ球菌。剖検は施行されず。目撃者のいる死亡。死亡に先立つ徴候や症状は心電図平坦、換気中の自発呼吸停止、脈拍停止、血圧測定不能。蘇生の試みはなし。被験者は蘇生措置拒否（DNR）を指示せず。病院にて死亡。末期状態もしくは末期前状態ではなかった。突然死ではなかった。死亡の可能性のある原因を示唆する新たな臨床徴候や症状はなかった。心血管系の手術や処置による死亡ではなかった。心血管系以外の手術や処置による死亡でもなかった。死亡の主な原因は、心血管系以外の他の診断（ブドウ球菌性肺炎）。二次的な死亡原因はなし。臨床歴から死亡の危険性はなし。死亡の一因となり得る、死亡前 4 週間以内の新たな薬剤の投与もしくは長期投与薬の投与量の変更はなし。

治験担当医から報告されたその他の情報：
同年*/03/20（金）

*新薬承認情報提供時に置き換え

郡の病院を受診し、同日夜、当院へ転院。右上葉肺炎との診断。Azithromycin 及び Rocephin IVSS を投与。
同年*/05/19
患者は救急治療室（ED）を受診。同年*/05/15 の月曜日から疲労感を生じていた。右上葉肺炎、急性腎障害及び慢性閉塞性肺疾患増悪を認めた。
同年*/05/20
04：00 頃、挿管。
同年*/05/21
増悪が続き、午前の早い時間に選択的挿管。また、Vancomycin 及び Zosyn 開始。培養結果は、黄色ブドウ球菌陽性の喀痰培養を伴う市中肺炎（Community-Acquired Pneumonia）であった。菌が MRSA 又は MSSA の結果を待っている。酸素飽和度が 100%から低下し続け、呼気終末陽圧（positive end expiratory pressure）は 10 であった。2 相性換気に耐えられず、右肺に胸腔チューブを昨夜設置した。
同年*/05/22
WBC 数増加に対応してステロイド剤を中止。
同年*/05/[redacted]
心電図が平坦になり、12：43 死亡。本日腹臥位で二相性換気に戻されていた。
慢性閉塞性肺疾患増悪ではなくブドウ球菌性肺炎の患者に Azithromycin を投与。剖検の実施はなし。
患者の最終受診日は 同年*/05/06。患者の死亡時、当該看護師が居合わせた。関係者は患者状態の確認のため毎日来院していた。当該看護師は配偶者と会話をしたと思われる。患者は、急性腎障害（AKI）、重度の敗血症及び急性呼吸不全を寄与因子として、ブドウ球菌性肺炎で死亡した。

治験依頼者の見解：
治験担当医による因果関係の評価に同意する。肺炎は FF/UMEC/VI に関して報告されている既知のリスクであり、治験薬投与開始から 38 日後に発現した。
さらに、慢性閉塞性肺疾患増悪、致死的な急性呼吸不全、ブドウ球菌性肺炎による敗血症及び急性腎不全の事象が治験薬に起因するとは考えにくい。

治験実施計画書番号：116855
治験実施施設番号：[redacted]
被験者番号：[redacted]
無作為化番号：[redacted]
安全性データベース管理番号：[redacted]
投与群：Fluticasone / Vilanterol
重篤な有害事象：細菌性肺炎

経過：

*新薬承認情報提供時に置き換え

被験者は7[redacted]歳男性。盲検化試験（試験名：慢性閉塞性肺疾患患者を対象として、ドライパウダー吸入器を用いて毎朝1回投与するFF/UMEC/VIの固定用量3剤配合剤とFF/VI及びUMEC/VIの固定用量2剤配合剤との有効性、安全性及び忍容性を比較する、第III相、52週、無作為化、二重盲検、3群並行群間試験）に登録。

患者は慢性閉塞性肺疾患に対して、[redacted]年9月16日から治験薬（吸入剤）1吸入を1日1回受けた。

既往歴には陳旧性肺結核があった。併用薬には、アスコルビン酸（アスコルビン酸注射液）、シアノコバラミン、塩酸ピリドキシン、リン酸チアミンジスルフィド（静脈内注射用ビタミン）及びグルコース、塩化カリウム、塩化ナトリウム、乳酸ナトリウム（ソルデム3a）があった。

翌年*1月24日、治験薬の初回投与から130日後に、重度（グレード3）の細菌性肺炎を発現した。重篤性分類規準は、「治療のための入院又は入院期間の延長が必要であるもの」及びGSK判断の「医学的に重要な状態」。酸素、シプロフロキサシン、ミカファンギンナトリウム（ファンガード）、メロペネム、アンピシリンナトリウム+スルバクタムナトリウム（スルバシリン）、パラセタモール（コカルル）、塩化ナトリウム（生理食塩液）、セフトリアキソンナトリウムで点滴治療を行った。治験薬の投与は変更なく継続。細菌性肺炎の転帰は翌年* 2月24日に回復した。

治験担当医は、細菌性肺炎について、治験薬との因果関係を「合理的な可能性あり」と判断。

関連する検査結果：
上葉及び下葉のMiuti-segmentalの肺浸潤。CTでも上述のようにfin dirgaを認めた。

診断検査結果（特に明記のない限り、正常値は未記載）：
翌年*1月27日のC反応性蛋白検査値は23.65mg/dL（正常低値：0.00、正常高値：0.30）、白血球数検査値は10800未知（正常低値：4000.00、正常高値：8700.00）であった。

翌年*1月28日、翌年* 2月16日及び翌年* 6月15日に肺炎EOSIによって追加情報を入手：
肺炎の症状は、咳嗽レベルの増加、喀痰膿性の増加、呼吸困難の悪化などであった。胸部聴診では、断続性ラ音/ラ音及び/又は気管支又は気管支肺胞呼吸音の証拠は示されなかった。温度は37.6Cであった。心拍数は110拍/分であった。血圧162/98mmHg。胸水はなかった。低酸素血症あり。事象発現時には白血球数が高値であった。BUNは19mg/dl（7mmol/L）以下であった。被験者が混乱したというエビデンスはなかった。肺炎が発現した時、被験者は医療現場（入院）にはいなかった。培養/スワブを採取した。細菌培養のためのサンプル源は血液であった。肺炎培養から増殖は認められなかった。

*新薬承認情報提供時に置き換え

治験担当医から報告されたその他の情報：
発熱を伴う全身倦怠感が 翌年* 1 月 24 日より発現し、同日労作時呼吸困難が出現した。患者は 翌年* 1 月 27 日に来院し、セフトリアキソン投与開始したが有効であった。細菌性肺炎に使われたスルバシリン、シプロフロキサシンはいずれも発熱が続いたが、その後も発熱が続いた。その後、抗真菌抗生物質（Fungard）を追加した。Ciproflixacin は 翌年* 2 月 7 日から中止。Meropenem は 翌年* 2 月 1 日からから開始し、翌年* 2 月 14 日まで継続した。肺症状は消失し、X 線所見は改善した。翌年* 2 月 17 日に患者は退院した。治験薬にコルチコステロイドが含まれていれば、肺炎を誘発する。肺炎（細菌性）の臨床症状と徴候は 翌年* 2 月 24 日に消失した。

治験依頼者の見解：
治験担当医による因果関係の評価に同意する。ICS は肺炎のリスクを増加させる可能性があり、FF/VI の中核安全性情報（CSI）によると肺炎は予測可能である。本症例では肺炎と FF/VI との因果関係を除外する情報が不十分である。

治験実施計画書番号：116855
治験実施施設番号：[redacted]
被験者番号：[redacted]
無作為化番号：[redacted]
安全性データベース管理番号：[redacted]
投与群：Fluticasone / Vilanterol
重篤な有害事象：脳幹卒中

経過：
被験者は 5[redacted] 歳男性。盲検化試験（試験名：慢性閉塞性肺疾患患者を対象として、ドライパウダー吸入器を用いて毎朝 1 回投与する FF/UMEC/VI の固定用量 3 剤配合剤と FF/VI 及び UMEC/VI の固定用量 2 剤配合剤との有効性、安全性及び忍容性を比較する、第 III 相、52 週、無作為化、二重盲検、3 群並行群間試験）に登録。

慢性閉塞性肺疾患に対し、治験薬（吸入剤）1 吸入を 1 日 1 回、[redacted] 年 11 月 11 日から 翌年* 4 月 12 日まで投与した。

併用薬にはオンダンセトロン（ゾフラン）があった。

翌年* 4 月 12 日、治験薬の初回投与から 153 日後に、重度（グレード 3）の脳幹脳卒中を発現した。重篤性分類規準は、「死に至るもの」及び GSK 判断の「医学的に重要な状態」。患者は、セフトリアキソンナトリウム（ロセフィン）、ミダゾラム（Versed）、スキサメトニウム（スクシニルコリン）、イプラトロピウム+サルブタモール（アルブテロール - イプラトロピウム）、グルコン酸カルシウム、グルコース+水（水中デキストロース 50%）、パ

ントプラゾール、ピペラシリン+タゾバクタム（ピペラシリン - タゾバクタム）、重炭酸ナトリウム、塩化ナトリウム、バンコマイシン、プロポフォール（ジプリバン）、酸素、パラセタモール（チレノール）、ノルビン酸塩（レギュラート）、生理食塩水+塩化ナトリウム（塩化ナトリウム）+フルノストロセート（%）で治療された。治験薬は、翌年* 4 月 12 日に中止された。脳幹脳卒中の転帰は 翌年* 4 月 [redacted] 日に死亡した。患者は 翌年* 4 月 [redacted] 日に死亡した。報告された死因は脳幹脳卒中及び脳卒中であった。剖検は行われなかった。

治験担当医は、脳幹脳卒中について、治験薬との因果関係を「合理的な可能性なし」と判断。

関連する検査結果：
胸部 X 線×2、血液培養×2、ET placed in ER、非造影の脳/頭部 CT、NG チューブ留置、心臓モニタリング、Pulse Ox

診断検査結果（特に明記のない限り、正常値は未記載）：
翌年* 4 月 12 日、血中アルブミン値は 3.1g / dL（正常低：3.4、正常高：5）、血液カルシウム値は 7.1mg / dL（正常値：8.8、正常値高値：10.5）、血液クレアチニン値は 4.3 （正常低：3.6、正常高：5.2）、血液尿素結果は 47mg / dL（正常低：5、正常低：0.7、正常高：1.5）、血液カリウム結果は 5.9mmol / 高値：20）、平均細胞容積結果は 97.8fL（正常低：81、正常高：97）、タンパク質合計結果は 6.3g / dL（正常低：6.4、正常高：8.2）であり、白血球数の結果は 17.62 未知（通常低：3.4、正常高：9.2）。

翌年* 4 月 25 日、翌年* 6 月 28 日及び 翌年* 6 月 29 日に死亡 EOSI によって受領した追加情報：
翌年* 4 月 [redacted] 日に死亡した。死亡証明書に記載された直接の死因は脳幹脳卒中症候群であった。直接の原因となった病態は不明であった。死因は不明であった。剖検は行わなかった。死亡が目撃された。死亡に先立つ徴候及び症状が入院した。蘇生は試みられなかった。患者は蘇生処置（DNR）指示を受けなかった。院内死亡。被験者は末期状態又は末期前状態ではなかった。死亡は突然ではなかった。被験者には、死因の可能性を示唆する新たな臨床徴候又は症状が認められなかった。この死亡は心臓血管手術又は処置に起因するものではなかった。死亡の原因は、心臓血管以外の手術又は処置によるものではなかった。死亡の主因は脳卒中であった。結果は他の心臓診断、他の非心血管診断のエビデンスを示した。病歴による死亡のリスクはなかった。

治験依頼者の見解：
治験担当医による因果関係の評価に同意する。治験薬投与開始から 153 日後に発現したため、致死的な脳幹脳卒中が FF/VI に起因するとは考えにくい。関連する治療歴なし。

治験実施計画書番号：116855
治験実施施設番号：[redacted]

*新薬承認情報提供時に置き換え

被験者番号：[redacted]
無作為化番号：[redacted]
安全性データベース管理番号：[redacted]
投与群：Umeclidinium / Vilanterol
重篤な有害事象：心肺停止

経過：
被験者は 5[redacted] 歳男性。盲検化試験（試験名：慢性閉塞性肺疾患患者を対象として、ドライパウダー吸入器を用いて毎朝 1 回投与する FF/UMEC/VI の固定用量 3 剤配合剤と FF/VI 及び UMEC/VI の固定用量 2 剤配合剤との有効性、安全性及び忍容性を比較する、第 III 相、52 週、無作為化、二重盲検、3 群並行群間試験）に登録。

慢性閉塞性肺疾患に対し、治験薬（吸入剤）1 吸入を 1 日 1 回、[redacted] 年 7 月 22 日から 翌年* 1 月 8 日まで投与した。

合併症は慢性閉塞性肺疾患。

翌年* 1 月 [redacted] 日に、治験薬の初回投与から [redacted] 日後、直近投与から [redacted] 日後に、重度（グレード 3）の心肺停止を発現した。重篤性分類規準は、「死に至るもの」及び GSK 判断の「医学的に重要な状態」。治験薬は、翌年* 1 月 8 日に中止された。心肺停止の転帰は 翌年* 1 月 [redacted] 日に死亡した。患者は 翌年* 1 月 [redacted] 日に死亡した。報告された死因は心肺停止と慢性閉塞性肺疾患であった。剖検は行われなかった。

治験担当医は、心肺停止について、治験薬との因果関係を「合理的な可能性なし」と判断。

関連する検査結果：
更なる検査は行わず、EMS は在宅患者の在宅死亡、剖検は行わなかった。

治験担当医から報告されたその他の情報：
本日の患者の兄の報告では、翌年* 1 月 8 日に呼吸困難が出現したが来院しなかった。夕方に 911 を要請したが、患者は回復しなかった。PI は治験薬とは無関係だが、治験対象の疾患に関連していると感じる。この時点で他の情報はない。死亡証明書を求めた。待機中の死亡証明書は今週入手予定。兄によれば死亡日は 翌年* 1 月 [redacted] 日とする。死亡証明書によれば、心肺停止、胸痛、息切れ、慢性閉塞性肺疾患。自宅で死亡した患者に対して矯正治療 EMS はなかった。胸痛及び息切れは、心肺停止前に経験した症状であり、重篤な有害事象（CV 関連ではなく、慢性閉塞性肺疾患関連）として追加する必要はないと考えている。最終来院は、week16 の 翌年* 11 月 14 日で、最終電話連絡は 翌年* 12 月 28 日であった。

翌年* 1 月 28 日及び 翌年* 3 月 4 日に死亡 EOSI によって受領した追加情報：

*新薬承認情報提供時に置き換え

被験者は 翌年* 1 月 [redacted] 日に死亡した。死亡診断書に記載された直接の死因は心肺停止であった。直接の原因となった病態は胸痛、息切れ、慢性閉塞性肺疾患であった。死亡の根底にある原因は慢性閉塞性肺疾患であった。剖検は行わなかった。死亡が目撃された。死亡に先立つ兆候と症状は、患者の母親が呼吸困難を感じ、呼吸 EMS を捕らえられない状態を呼んだ。蘇生を試みた。死亡は自宅で発生した。被験者は末期状態又は前末期状態ではなかった。死亡は突然ではなかった。被験者には、死因の可能性を示唆する新たな臨床徴候又は症状が認められなかった。この死亡は心臓血管手術又は処置に起因するものではなかった。死亡の原因は、心臓血管以外の手術又は処置によるものではなかった。死亡の主因は心肺停止の他の心血管系診断であった。二次的な死因はなかった。病歴による死亡のリスクはなかった。死亡に寄与した可能性のある死亡前 4 週間以内に、新たな投薬又は長期投薬の用量の変更はなかった。
翌々年* 9 月に試験終了時の盲検解除を行った。

治験依頼者の見解：
治験担当医による因果関係の評価に同意する。治験薬投与から [redacted] 日後、直近の投与から [redacted] 日後に慢性閉塞性肺疾患の進行による致死的な心肺停止が発現したため、UMEC/VI に起因するとは考えにくい。

治験実施計画書番号：116855
治験実施施設番号：[redacted]
被験者番号：[redacted]
無作為化番号：[redacted]
安全性データベース管理番号：[redacted]
投与群：Umeclidinium / Vilanterol
重篤な有害事象：肺炎、慢性閉塞性肺疾患

経過：
被験者は 6[redacted] 歳男性。盲検化（試験名：慢性閉塞性肺疾患患者を対象として、ドライパウダー吸入器を用いて毎朝 1 回投与する FF/UMEC/VI の固定用量 3 剤配合剤と FF/VI 及び UMEC/VI の固定用量 2 剤配合剤との有効性、安全性及び忍容性を比較する、第 III 相、52 週、無作為化、二重盲検、3 群並行群間試験）に登録。

[redacted]/08/20
慢性閉塞性肺疾患（慢性閉塞性肺疾患）に対し治験薬 1 吸入 1 日 1 回を投与。

既往歴：慢性胃炎。
現病：慢性閉塞性肺疾患。
併用薬：bacillus subtilis、lactobacillus acidophilus、streptococcus faecalis（Compound Eosinophil-Lactobacillus Tablets）及び mosapride citrate（Mosapride Citrate Tablets）。

*新薬承認情報提供時に置き換え

同年*/11/06
治験薬の初回投与から 78 日後、重度の肺炎が発現。重篤性分類規準は、「治療のための入院又は入院期間の延長が必要であるもの」及び GSK 判断の「医学的に重要な状態」。追加事象は、重度の慢性閉塞性気道疾患増悪（同年*/11/06 発現、重篤性分類規準：「治療のための入院又は入院期間の延長が必要であるもの」。
fluticasone propionate、salmeterol xinafoate（Seretide）、salbutamol（Ventolin）、methylprednisolone sodium succinate（Solu-Medrol）、pantoprazole sodium（Pantoprazole Sodium For Injection）、mezlocillin sodium、sulbactam sodium（Mezlocillin Sodium And Sulbactam Sodium For Injection）、levofloxacin、sodium chloride（Levofloxacin And Sodium Chloride Injection）、bromhexine hydrochloride、glucose（Bromhexine Hydrochloride And Glucose Injection）及び doxofylline にて治療。
治験薬の投与は変更なく継続。

同年*/11/23
肺炎から回復。追加事象の転帰は慢性閉塞性気道疾患増悪（同年*/11/23、回復）。

関連する検査結果：
入院初日に理学的検査を実施；
体温（T）：36.5℃
心拍数（P）：92 回/分
血圧（BP）：126/73 mmHg
関連する補助的検査を実施；
コルチゾール値（08：00 時点）：0.76 ug/dL

翌年*/09/06 付追加情報：
肺炎に関する EOSI（様式）を介して追加情報を入手：
肺炎の症状は、咳嗽の程度増強、濃性痰増加、呼吸困難増悪。胸部聴診にて断続性ラ音/ラ音及び/又は気管支又は気管支肺胞呼吸音を聴取。体温：36.5℃。呼吸数：23 回/分。心拍数：92 回/分。血圧：126/73 mmHg。胸水なし。低酸素血症なし。事象発現時の白血球（WBC）数検査の実施なし。血中尿素窒素（BUN）：19mg/dl（7mmol/L）以下。被験者が錯乱したとの証拠はなし。肺炎発現時、被験者は医療施設に滞在中（入院患者）であった。培養/スワブの実施はなし。
追加の治療は Asmenton。

治験担当医から報告されたその他の情報：
投与開始の15年前* 頃（月日不明）
慢性胃炎と診断され、一年後に回復。
同年*/07/29
被験者は同意説明文書（ICF）に署名。

*新薬承認情報提供時に置き換え

同年*/08/20
CTT116855 試験に無作為化された。
同日 10：31 に治験薬（IP）を吸入開始。
「20 年にわたって認められていたが、5 日間で増悪した反復性咳嗽、喀痰及び喘鳴」のため、入院。診断：気管支喘息及び急性感染：気管支拡張症及び感染、肺炎、慢性閉塞性肺疾患（慢性閉塞性肺疾患）、慢性胃炎。入院期間中、関連する治療を実施。
同年*/11/10
コンピュータ断層撮影（CT）を実施したところ、慢性気管支炎、両肺気腫、両肺の多発性小結節、両肺下部（under the double lung）に気管支拡張症及び下肺野感染を認めた。
同年*/11/23
退院。しかし、治験担当医は、殆どの症状の原因が慢性閉塞性肺疾患であると考え、その後、翌年*/10/13 に改めて重篤有害事象（SAE）報告を行った。
退院後、被験者は回復。
被験者は病院に医療費を支払う必要があるが、病院記録では診断は「気管支喘息及び急性感染：気管支拡張症及び感染」となっている。慢性閉塞性肺疾患自体が急性であった可能性があったことから、治験担当医は慢性閉塞性肺疾患急性増悪（AE 慢性閉塞性肺疾患）と IP は関連なしと判断したが、肺炎については IP に関連があると判断。

治験依頼者の見解：
治験担当医は、肺炎は治験薬との因果関係ありと判断した。患者は ICS 入りの吸入器を使用しておらず、慢性閉塞性肺疾患を有する患者は既に肺炎のリスクが高い。本症例の UMEC/VI との因果関係を説明するための情報が不十分である。慢性閉塞性肺疾患は対象疾患/集団において一般的であるため、治験薬と関連があるとは考えにくいという治験担当医の意見に同意する。

治験実施計画書番号：116855
治験実施施設番号：[redacted]
被験者番号：[redacted]
無作為化番号：[redacted]
安全性データベース管理番号：[redacted]
投与群：Fluticasone / Vilanterol
重篤な有害事象：細菌性肺炎、慢性閉塞性肺疾患

経過：
被験者は 7[redacted] 歳男性。盲検化試験（試験名：慢性閉塞性肺疾患患者を対象として、ドライパウダー吸入器を用いて毎朝 1 回投与する FF/UMEC/VI の固定用量 3 剤配合剤と FF/VI 及び UMEC/VI の固定用量 2 剤配合剤との有効性、安全性及び忍容性を比較する、第 III 相、52 週、無作為化、二重盲検、3 群並行群間試験）に登録。

*新薬承認情報提供時に置き換え

慢性閉塞性肺疾患に対し、治験薬（吸入剤）1 吸入を 1 日 1 回、[redacted]年 12 月 8 日から 翌年* 4 月 5 日まで投与した。翌年* 4 月 22 日に 1 日 1 回 1 吸入に変更した。

合併症には、高血圧、冠動脈性心疾患及び 2 型糖尿病があった。併用薬は、ラベプラゾールナトリウム（ラベプラゾールナトリウム腸溶コーティング錠）、マクロゴール、インスリンノース（インシュリン注射液）、アスパラギン酸カリウム、アスパラギン酸マグネシウム（アスパラギン酸カリウム及びアスパラギン酸マグネシウム注射液）、一硝酸イソソルビド、炭酸カルシウム（炭酸カルシウム錠）及びランソプラゾール（ランソプラゾール注射液）であった。

翌年* 3 月 23 日に、治験薬の初回投与から 106 日後、被験者は軽度（グレード 1）の慢性閉塞性気道疾患増悪が発現した。重篤性分類規準は、「治療のための入院又は入院期間の延長が必要であるもの」。追加事象は、重度（グレード 3）の細菌性肺炎（翌年*4 月 1 日発現、重篤性分類規準：「治療のための入院又は入院期間の延長が必要であるもの」及び GSK 判断の「医学的に重要な状態」）があった。セフタジジム、ピペラシリンナトリウム、スルバクタムナトリウム（ピペラシリンナトリウム及びスルバクタムナトリウム）、モキシフロキサシン（アベロックス）、ドキソフィリン、ブデソニド（パルミコートレスプル）、臭化イプラトロピウム（アトロベント）、硫酸テルブタリン（ブリカニル）、及びメチルプレドニゾロンコハク酸ナトリウム（注射用メチルプレドニゾロンコハク酸エステルナトリウム）で治療し、治験薬を中断した（デチャレンジ陽性）。治験薬による再投与は陰性であった。慢性閉塞性気道疾患増悪の転帰は、翌年* 4 月 29 日に回復した。追加的事象の転帰は、細菌性肺炎（翌年* 4 月 22 日に回復）であった。

治験担当医は、慢性閉塞性気道疾患増悪について、治験薬との因果関係を「合理的な可能性なし」と判断。治験担当医は、細菌性肺炎について、治験薬との因果関係を「合理的な可能性あり」と判断。

関連する検査結果：
筋萎縮。
4 月 11 日に CT を行い、慢性閉塞性肺疾患合併感染の可能性が高いことを示した。何らかの薬物療法を受けた後、彼は再び 4 月 17 日に CT を行った。これにより、これまでのより良い病理学的変化が明らかになった。
4 月 5 日に実施した関連結果：体温 36.7 度、心拍 24/min、血圧 155/85mmHg、CRP 72.69mg/L、Spo2 95.5%、酸素圧 64mmHg、WBC 0.84×10^9mg/L、好中球 8.84×10^9/L

翌年* 5 月 4 日にクエリーに対する回答として受領した追加情報：
患者は 4 月 5 日に IP 吸入を中止し、入院した。退院後（4 月 22 日）、IP 吸入を再開した。CARBRIN CAPSULE による治療。

*新薬承認情報提供時に置き換え

翌年* 9 月 01 日、翌年* 10 月 13 日、翌年* 10 月 25 日に肺炎 EOSI によって追加情報を入手：
肺炎の症状は呼吸困難の悪化であった。咳嗽レベルは通常であった。喀痰膿は増加しなかった。胸部聴診では、断続性ラ音/ラ音及び/又は気管支又は気管支肺胞呼吸音の証拠が示された。体温は 36.7C であった。呼吸数は 24 呼吸/分であった。心拍数は 110 拍/分であった。血圧 155/85mmHg。左胸水あり。低酸素血症はなかった。事象発現時の WBC 数は正常であった。BUN は 19mg/dl（7mmol/L）以下であった。被験者が混乱したというエビデンスはなかった。肺炎が発現した時点で、被験者は医療現場（入院）であった。培養/スワブを採取した。細菌培養のためのサンプル源は呼吸器分泌物であった。他は肺炎培養から同定された。

治験担当医から報告されたその他の情報：
患者は 同年* 11 月 25 日にインフォームドコンセントに署名し、その後、患者を CTT116855 プロジェクトに無作為に割り付けた。患者は 同年* 12 月 8 日 9 時 54 分に治験薬を初めて吸入した。翌年* 4 月 5 日に Diary Alert の悪化が認められ、翌年* 4 月 6 日及び 4 月 6 日も継続された。このため、治験担当医はこの理由で患者を呼んだ。患者は、38.4 の体温があり、鼻水、胸苦しさ、あえぎ、心拍数 90～120 回/min の上昇を訴えた。翌年* 4 月 4 日に他院に入院し、慢性閉塞性肺疾患と診断され症状はやや改善した。治験担当医は患者に IP 投与を中断するよう指示した。患者は 翌年* 4 月 5 日～翌年* 4 月 22 日に入院。
翌年* 4 月 11 日に CT を行い、慢性閉塞性肺疾患合併感染の可能性が高いことを示した。何らかの薬物療法を受けた後、彼は再び 翌年* 4 月 17 日に CT を行った。病理学的変化は前回より良好であった。血中酸素 95%。現在、患者は自宅で回復している。治験担当医は、ICS の長期吸入による慢性閉塞性肺疾患患者は肺炎のリスクを増大させる可能性があると考えている。ICS が関わる IP のため、治験担当医はこの肺炎は IP と何か関係があると考えています。患者は 翌年* 4 月 5 日に IP の吸入を中止し、翌年* 4 月 22 日に IP の吸入を開始した。

治験依頼者の見解：
治験担当医による因果関係の評価に同意する。慢性閉塞性肺疾患の増悪は対象疾患/集団において一般的であり、FF/V と関連があるとは考えにくい。ICS は肺炎のリスクを増加させる可能性があり、本症例では治験薬との因果関係を除外する情報が不十分である。

治験実施計画書番号：116855
治験実施施設番号：[redacted]
被験者番号：[redacted]
無作為化番号：[redacted]
安全性データベース管理番号：[redacted]
投与群：Fluticasone / Umeclidinium / Vilanterol
重篤な有害事象：不安定狭心症、冠動脈疾患

*新薬承認情報提供時に置き換え

経過：
被験者は 5[redacted] 歳男性。盲検化試験（試験名：慢性閉塞性肺疾患患者を対象として、ドライパウダー吸入器を用いて毎朝 1 回投与する FF/UMEC/VI の固定用量 3 剤配合剤と FF/VI 及び UMEC/VI の固定用量 2 剤配合剤との有効性、安全性及び忍容性を比較する、第 III 相、52 週、無作為化、二重盲検、3 群並行群間試験）に登録。

患者は慢性閉塞性肺疾患に対して、[redacted] 年 12 月 17 日から 1 日 1 回、治験薬（吸入剤）1 吸入を受けた。

合併症は、高血圧、冠動脈アテローム性動脈硬化症、2　型糖尿病、白内障などであった。併用薬は、インスリンアスパルト、硫酸カルシウム+ハーブノス+イサチスチンクトリア+ポゴステモンカブリン+プルヌス・アルメニアカ+ダイオウ（Lian Hua Qing Wen Ke Li）、テルミサルタン（テルミサルタン錠）、ビソプロロールフマル酸塩（ビソプロロールフマル酸塩錠）、アカルボース及びアセチルサリチル酸（バイアスピリン）であった。

翌年* 3 月 6 日に、治験薬の初回投与から 80 日後に、重度（グレード 3）の不安定狭心症を発現した。重篤性分類規準は、「治療のための入院又は入院期間の延長が必要であるもの」及び GSK 判断の「医学的に重要な状態」。追加事象は、重度（グレード 3）の冠動脈心疾患（翌年* 3 月 6 日発現、重篤性分類規準：「治療のための入院又は入院期間の延長が必要であるもの」）。患者は、セフロキシムナトリウム、シネパジドマレイン酸塩（シネパジドマレイン酸塩注射液）、メグルミンアデノシンシクロホスフェート、レボカルニチン注射液、伝統的な漢方薬ノス（中国伝統薬））、メトホルミン（メトホルミン Sr 錠）、エノキサパリンナトリウム（エノキサパリンナトリウム注射液）、イソソルビド一硝酸塩及びロスバスタチンカルシウムで治療された。治験薬の投与は変更なく継続。不安定狭心症の転帰は 翌年* 5 月 17 日に回復・軽快した。追加事象の転帰には、冠動脈心疾患（翌年* 5 月 17 日に回復）が含まれた。

治験担当医は、不安定狭心症及び冠動脈性心疾患について、治験薬との因果関係を「合理的な可能性あり」と判断。

関連する検査結果：
冠動脈バイパス移植、心機能クラス II、高血圧クラス III、2 型糖尿病、慢性閉塞性肺疾患

追加情報
漢方薬 LIAN HUA QING WEN KE LI を併用薬として投与した。治療薬剤として YI QI FU MAI FEN ZHEN 漢方薬を投与した。

翌年* 3 月 18 日及び 翌年* 3 月 21 日に心筋梗塞／不安定狭心症 CV EOSI によって受領した追加情報：

*新薬承認情報提供時に置き換え

時間又は発現時の症状の持続時間は 0 時間/3 分であった。狭心症の症状は以下のとおりである。安静時狭心症、労作性狭心症、非定型症状。内科的又は外科的処置後に発現した事象。救急室/胸痛センターに来院しなかった。患者は 翌年* 6 月 1 日に病院に入院した。事象発現時には、抗狭心症、抗血栓薬、抗不整脈薬又は他の関連薬剤を投与していなかった。症状は心筋梗塞と一致しなかった。心電図（ECG）を 翌年* 5 月 06 日に実施した。翌年* 1 月 12 日の事象発生前の比較心電図は変化を示さなかった。画像検査は以下を含む： 翌年* 5 月 09 日の心エコー図は異常であり、虚血のエビデンスを示し、梗塞のエビデンスを示さなかった。冠動脈造影は行わなかった。血管形成術は行わなかった。冠動脈バイパス移植は行わなかった。最終診断は不安定狭心症であった。

治験依頼者の見解：
治験担当医による因果関係の評価に同意しない。冠動脈疾患、狭心症、高血圧及び糖尿病の既往を有する患者において、治験薬投与開始から 80 日後に不安定狭心症と冠動脈性心疾患が発現した。

治験実施計画書番号：116855
治験実施施設番号：[redacted]
被験者番号：[redacted]
無作為化番号：[redacted]
安全性データベース管理番号：[redacted]
投与群：Fluticasone / Vilanterol
重篤な有害事象：肺炎

経過：
被験者は 7[redacted] 歳男性。盲検化試験（試験名：慢性閉塞性肺疾患患者を対象として、ドライパウダー吸入器を用いて毎朝 1 回投与する FF/UMEC/VI の固定用量 3 剤配合剤と FF/VI 及び UMEC/VI の固定用量 2 剤配合剤との有効性、安全性及び忍容性を比較する、第 III 相、52 週、無作為化、二重盲検、3 群並行群間試験）に登録。

[redacted] 年 9 月 10 日から慢性閉塞性肺疾患に対し、治験薬 1 吸入を 1 日 1 回投与した。

合併症は慢性閉塞性肺疾患。併用薬にはカルボシステインがあった。

翌年* 3 月 14 日、治験薬の初回投与から 186 日後、重度（グレード 3）の肺炎を発現した。重篤性分類規準は、「治療のための入院又は入院期間の延長が必要であるもの」及び GSK 判断の「医学的に重要な状態」。被験者はパラセタモール（Anhiba）、メロペネム及び酸素で治療された。治験薬の投与は変更なく継続。肺炎の転帰は 翌年* 4 月 8 日に回復した。

治験担当医は、肺炎について、治験薬との因果関係を「合理的な可能性あり」と判断。

*新薬承認情報提供時に置き換え

関連する検査結果：
胸部 X 線検査：浸潤影

診断検査結果（特に明記のない限り、正常値は未記載）：
翌年* 3 月 14 日、C 反応性蛋白は 42.10mg/dL（正常高値：0.3）、白血球数は 13510/mcL（正常低値：3500、正常高値：8500）であった。翌年* 3 月 16 日の C 反応性蛋白測定値は 26.46mg/dL（正常高値：0.3）、白血球数測定値は 15440/mcL（正常低値：3500、正常高値：8500）であった。翌年* 3 月 17 日、C 反応性蛋白検査値は 20.27mg/dL（正常高値：0.3）、白血球数検査値は 14260/mcL（正常低値：3500、正常高値：8500）であった。翌年* 3 月 22 日に、C 反応性蛋白の結果は 1.94mg/dL（正常高値：0.3）、白血球数の結果は 9940/mcL（正常低値：3500、正常高値：8500）であった。翌年* 3 月 24 日、C 反応性蛋白は 0.85mg/dL（正常高値：0.3）、白血球数は 9420/mcL（正常低値：3500、正常高値：8500）であった。

翌年* 3 月 24 日及び 翌年* 4 月 8 日に肺炎 EOSI によって追加情報を入手：
肺炎の症状は、喀痰膿の増加、呼吸困難の悪化であった。咳嗽レベルは通常であった。胸部聴診では、断続性ラ音/ラ音及び/又は気管支又は気管支肺胞呼吸音の証拠が示された。温度は 37.9C であった。心拍数は 133 拍/分であった。血圧 176/103mmHg。胸水はなかった。低酸素血症あり。事象発現時には白血球数が高値であった。BUN は 19mg/dl（7mmol/L）以下であった。被験者が混乱したというエビデンスはなかった。肺炎が発現した時、被験者は医療現場（入院）にはいなかった。培養/スワブを採取した。細菌培養のためのサンプル源は呼吸器分泌物であった。肺炎培養からインフルエンザ菌を同定した。

治験担当医から報告されたその他の情報：
翌年* 3 月 11 日より発熱、呼吸苦が出現した。
翌年* 3 月 14 日にクリニックに来院し、肺炎と診断された。
肺炎のため入院（再入院）。治験薬との因果関係については、治験薬投与期間中に発現し、ステロイド吸入によりリスクが増大することから、合理的な可能性は高いと考える。治験・治験薬投与は継続していると判断した。
肺炎に対し、本剤投与、酸素吸入開始。39.1℃の体温であったのでアンヒバを投与したところ、熱が下がった。胸部 X 線と聴診器で肺炎の増悪がないことを確認した。酸素吸入を中止すると SPO2 は低下するが、自覚症状はない。

治験依頼者の見解：
治験担当医による因果関係の評価に同意する。ICS は肺炎のリスクを増加させる可能性があり、FF/VI の中核安全性情報（CSI）によると肺炎は予測可能である。本症例では肺炎と FF/VI との因果関係を除外する情報が不十分である。

*新薬承認情報提供時に置き換え

治験実施計画書番号：116855
治験実施施設番号：[redacted]
被験者番号：[redacted]
無作為化番号：[redacted]
安全性データベース管理番号：[redacted]
投与群：Fluticasone / Umeclidinium / Vilanterol
重篤な有害事象：肺炎

経過：
被験者は8[redacted]歳男性。盲検化試験（試験名：慢性閉塞性肺疾患患者を対象として、ドライパウダー吸入器を用いて毎朝1回投与するFF/UMEC/VIの固定用量3剤配合剤とFF/VI及びUMEC/VIの固定用量2剤配合剤との有効性、安全性及び忍容性を比較する、第III相、52週、無作為化、二重盲検、3群並行群間試験）に登録。

患者は慢性閉塞性肺疾患に対して、[redacted]年2月15日から治験薬（吸入剤）1吸入を1日1回受けた。

合併症は慢性閉塞性肺疾患。

同年* 12月18日、治験薬の初回投与から307日後に、被験者は軽度（グレード1）の肺炎を発現した。重篤性分類規準は、「治療のための入院又は入院期間の延長が必要であるもの」及びGSK判断の「医学的に重要な状態」。患者は、アンピシリンナトリウム+スルバクタムナトリウム（スルバシリン）、ブロムヘキシン塩酸塩、アンピシリンナトリウム+スルバクタムナトリウム（スルバシリン）、ガレノキサシンメシル酸塩（ジェニナックス錠）及び塩酸プロカテロール（メプチン吸入液）で治療された。治験薬の投与は変更なく継続。肺炎の転帰は 翌年* 1月5日に回復した。

治験担当医は、肺炎について、治験薬との因果関係を「合理的な可能性あり」と判断。

診断検査結果（特に明記のない限り、正常値は未記載）：
同年* 12月21日、C反応性蛋白は4.72mg/dL（正常高値：0.30）、ヘモグロビンは8.0g/dL（正常低値：11.50、正常高値：17.00）、白血球数は6190/mcL（正常低値：3500.00、正常高値：8500.00）であった。
同年* 12月22日に、C反応性蛋白の結果は20.56mg/dL（正常高値：0.30）、ヘモグロビンの結果は7.6未知（正常低値：11.50、正常高値：17.00）、白血球数は12220/mcL（正常低値：3500.00、正常高値：8500.00）であった。同年* 12月26日、C反応性蛋白は4.21mg/dL（正常高値：0.30）、ヘモグロビンは8.8g/dL（正常低値：11.50、正常高値：17.00）、白血球数は4530/uL（正常低値：3500.00、正常高値：8500.00）であった。翌年* 1月4日、C反応性蛋白は1.86mg/dL（正常高値：0.30）、ヘモグロビンは9.0g/dL（正常低

値：11.50、正常高値：17.00）、白血球数は 5550/mcL（正常低値：3500.00、正常高値：8500.00）であった。

翌年* 1 月 18 日、翌年* 1 月 26 日及び 翌年* 2 月 24 日に肺炎 EOSI によって追加情報を入手：
咳嗽レベルは通常であった。喀痰膿は増加しなかった。呼吸困難増悪なし。胸部聴診では、断続性ラ音/ラ音及び/又は気管支又は気管支肺胞呼吸音の証拠は示されなかった。温度は 37.8C であった。心拍数は 75 拍/分であった。血圧 87/50mmHg。右胸水あり。低酸素血症はなかった。事象発現時には白血球数が高値であった。BUN は>19mg/dl（7mmol/L）であった。被験者が混乱したというエビデンスはなかった。肺炎が発現した時、被験者は医療現場（入院）にはいなかった。培養/スワブを採取した。
細菌培養のためのサンプル源は呼吸器分泌物であった。
肺炎培養から Klebsiella pneumonia を同定した。

治験担当医から報告されたその他の情報：
同年* 12 月 18 日
被験者はめまい、鼻粘液、咳の症状を軽度の痰とともに感じた。
同年* 12 月 21 日
病院を受診し、肺炎と診断された。
胸部 X 線写真、CT 写真を撮影し、両側急性肺炎と診断した。肺炎のため病院に入院。
治験・治験薬投与は継続していると判断した。
治験薬との因果関係については、治験薬投与期間中に発現し、ステロイド吸入によりリスクが増大することから、合理的な可能性は高いと考える。

同年* 12 月 22 日
輸血を実施。副作用の症状もなく安全に終了。
同年* 12 月 21 日と同じように、静脈栄養を継続。

同年* 12 月 23 日
浮動性めまいは消失した。歩行状態も安定し。

同年* 12 月 26 日
白血球数正常。順調に回復したと判断。退院計画は 翌年* 1 月 5 日で、経過観察の予定。

同年* 12 月 27 日
肺炎は回復し退院した。
翌年* 1 月 5 日に外来診療科の計画を立ててフォローする。

治験薬との因果関係については、治験薬投与期間中に発現し、ステロイド吸入によりリスクが増大することから、合理的な可能性は高いと考える。

*新薬承認情報提供時に置き換え

翌年* 1 月 4 日
診療所を受診し、採血を実施。

翌年* 1 月 5 日
呼吸器内科受診。
採血の検査結果、X 線検査の結果から肺炎は回復と判断した。
右胸水があるが、軽症であるため問題はない。肺炎と判断した。

治験依頼者の見解：
治験担当医による因果関係の評価に同意する。ICS は肺炎のリスクを増加させる可能性があり、FF/UMEC/VI の中核安全性情報（CSI）によると肺炎は予測可能である。本症例では肺炎と FF/UMEC/VI との因果関係を除外する情報が不十分である。

治験実施計画書番号：116855
治験実施施設番号：[redacted]
被験者番号：[redacted]
無作為化番号：[redacted]
安全性データベース管理番号：[redacted]
投与群：Fluticasone / Umeclidinium / Vilanterol
重篤な有害事象：慢性閉塞性肺疾患

経過：
被験者は 5[redacted] 歳女性。盲検化試験（試験名：慢性閉塞性肺疾患患者を対象として、ドライパウダー吸入器を用いて毎朝 1 回投与する FF/UMEC/VI の固定用量 3 剤配合剤と FF/VI 及び UMEC/VI の固定用量 2 剤配合剤との有効性、安全性及び忍容性を比較する、第 III 相、52 週、無作為化、二重盲検、3 群並行群間試験）に登録。

[redacted]/08/07-同年*/08/23
慢性閉塞性肺疾患に対し、治験薬（吸入剤）1 吸入×1 回/日の投与を実施。

現病は、喘息。

同年*/08/23
治験薬の初回投与から 16 日後、重度の慢性閉塞性気道疾患増悪（グレード 3）が発現。重篤性分類基準は「治療のための入院又は入院期間の延長が必要であるもの」。
Prednisone、（Deltasone）、azithromycin（Zithromax）、salbutamol（Proventil Nebules）、ceftriaxone sodium（Rocephin）ipratropium bromide（Atrovent Nebules）、ipratropium bromide（Atrovent Nebule）、ipratropium bromide、 salbutamol sulfate（Duoneb）、levosalbutamol

*新薬承認情報提供時に置き換え

hydrochloride（Xopenex Nebules）及び methylprednisolone sodium succinate（Solu-Medrol）にて治療。
同年*/08/23
治験薬は中止（デチャレンジ陽性）。
同年*/08/30
慢性閉塞性気道疾患増悪から回復。

関連する検査結果：
入院中の胸部 X 線は正常。

下記はクエリーの回答：
施設が下記を報告：
治験実施責任医師（PI）によると、異なる薬剤使用時には症状悪化の可能性がある。

治験担当医から報告されたその他の情報：
同年*/08/23
被験者は慢性閉塞性肺疾患増悪のため集中治療室（ICU）に入室したと施設に連絡。
追加情報が入手可能となった際は提供する。
被験者は息切れ及び胸部絞扼感を訴え救急科を受診。試験薬は中止され、慢性閉塞性肺疾患の前治療薬 Advair 及び Spiriva を再開。また、抗生物質の静脈内投与及び内服、並びにステロイドにて加療。入院中、胸部 X 線は正常で白血球増加症なし。
同年*/08/30
退院。

治験担当医による因果関係の評価に同意する。慢性閉塞性肺疾患の病歴のある患者において治験薬投与開始から 16 日後に慢性閉塞性肺疾患の増悪が発現したため、慢性閉塞性肺疾患の増悪が FF/UMEC/VI に起因するとは考えにくい。

治験実施計画書番号：116855
治験実施施設番号：[redacted]
被験者番号：[redacted]
無作為化番号：[redacted]
安全性データベース管理番号：[redacted]
投与群：Fluticasone / Vilanterol
重篤な有害事象：慢性閉塞性肺疾患

経過：
被験者は 6[redacted] 歳男性。盲検化試験（試験名：慢性閉塞性肺疾患患者を対象として、ドライパウダー吸入器を用いて毎朝 1 回投与する FF/UMEC/VI の固定用量 3 剤配合剤と FF/VI 及び

UMEC/VI の固定用量 2 剤配合剤との有効性、安全性及び忍容性を比較する、第 III 相、52 週、無作為化、二重盲検、3 群並行群間試験）に登録。

患者は、慢性閉塞性肺疾患に対して、[redacted] 年 8 月 5 日から治験薬（吸入剤）1 吸入を 1 日 1 回受けた。

既往歴には、高炭酸ガス血症性呼吸不全及びパラインフルエンザウイルス感染があった。

同年* 10 月 28 日、治験薬の初回投与から 84 日後、重度（グレード 3）の慢性閉塞性気道疾患増悪を発現した。重篤性分類規準は、「治療のための入院又は入院期間の延長が必要であるもの」。酸素、モキシフロキサシン（Avelox）、プレドニゾン、メチルプレドニゾロンコハク酸エステルナトリウム（Solu-Medrol）、チオトロピウムブロミド（Spiriva）、デュオネブ、サルブタモール（Albuterol Nebules）及びイプラトロピウムブロミド（Atrovent）で治療した。治験薬を中断した（投与中止は陽性）。治験薬による再投与は陰性であった。慢性閉塞性気道疾患増悪の転帰は、同年* 11 月 15 日に回復した。

治験担当医は、慢性閉塞性気道疾患増悪について、治験薬との因果関係を「合理的な可能性あり」と判断。

関連する検査結果：
同年* 10 月 30 日 胸部 X 線 後前及び側面：重複する急性肺疾患を示唆する融合性陰影を伴わない胸部の気腫性形状。同年* 10 月 31 日 呼吸器ウイルスパネル：検体：鼻腔内 陽性パラインフルエンザ 4

診断検査結果（特に明記のない限り、正常値は未記載）：
同年* 10 月 30 日の PCO2 測定値は 78.8mmHg（正常低値：35.00、正常高値：45.00）、PO2 測定値は 94%（正常高値：100.00）、PO2 測定値は 132mmHg（正常低値：80.00、正常高値：100.00）、体液 pH 測定値は 7.272 （正常低値：7.35、正常値：7.45）であった。

翌年* 5 月 9 日にクエリーに対する回答として受領した追加情報：
PI による因果関係評価の根拠は、吸入薬を肺に使用している場合、慢性閉塞性肺疾患の増悪を来たす可能性があると考えられる。

治験担当医から報告されたその他の情報：
入院中の被験者から電話を受けた。情報が利用可能になり次第更新される。同年* 10 月 30 日、患者は湿性咳嗽の増加と息切れの 2 日間の既往歴で救急室に来院した。検査は低酸素症と高炭酸ガス呼吸困難を示した。ステロイド剤投与後、持続的ネブライザー治療及び救急外来での BiPap により軽快し、ステロイド剤、抗生物質製剤、ネブライザーの継続治療のため入院となった。呼吸器ウイルスパネルの結果はパラインフルエンザ 4 型陽性であり、抗生物質治療を中止した。被験者は改善を続け、同年* 11 月 04 日に退院した。

*新薬承認情報提供時に置き換え

治験依頼者の見解：
治験担当医による因果関係の評価に同意しない。高炭酸ガス血症性呼吸不全とパラインフルエンザウイルス感染の既往がある患者において、治験薬投与開始から 84 日後に慢性閉塞性肺疾患増悪が発現したため、FF/VI に起因するとは考えにくい。

治験実施計画書番号：116855
治験実施施設番号：[redacted]
被験者番号：[redacted]
無作為化番号：[redacted]
安全性データベース管理番号：[redacted]
投与群：Fluticasone / Vilanterol
重篤な有害事象：慢性閉塞性肺疾患

経過：
被験者は 6[redacted] 歳男性。盲検化試験（試験名：慢性閉塞性肺疾患患者を対象として、ドライパウダー吸入器を用いて毎朝 1 回投与する FF/UMEC/VI の固定用量 3 剤配合剤と FF/VI 及び UMEC/VI の固定用量 2 剤配合剤との有効性、安全性及び忍容性を比較する、第 III 相、52 週、無作為化、二重盲検、3 群並行群間試験）に登録。

患者は、慢性閉塞性肺疾患に対して、[redacted] 年 8 月 5 日から治験薬（吸入剤）1 吸入を 1 日 1 回受けた。

被験者の既往歴にはコロナウイルス感染があった。

翌年* 3 月 12 日に、治験薬の初回投与から 220 日後、及び治験薬の直近投与の 25 日後に、重度（グレード 3）の慢性閉塞性気道疾患増悪を発現した。重篤性分類規準は、「治療のための入院又は入院期間の延長が必要であるもの」。プレドニゾン、サルブタモール（アルブテロール）、臭化イプラトロピウム（アトロベント 0.02%）、ブデソニド+フマル酸ホルモテロール（シムビコート）、臭化イプラトロピウム+硫酸サルブタモール（デオネブ）、臭化チオトロピウム（スピリーバ）、デキサメタゾン（デカドロン）、メチルプレドニゾロンコハク酸ナトリウム（ソルメドロール）、アジスロマイシン（ジスロマックス）、アルホルモテロール酒石酸塩（ブロバナ）及びブデソニド（プルミコート）で治療した。
治験薬を中断した（投与中止は陽性）。治験薬による再投与は陰性であった。慢性閉塞性気道疾患増悪の転帰は、翌年* 4 月 6 日に回復した。

治験担当医は、慢性閉塞性気道疾患増悪について、治験薬との因果関係を「合理的な可能性あり」と判断。

*新薬承認情報提供時に置き換え

関連する検査結果：
翌年* 3 月 12 日 - 胸部 X 線 後前及び側面 - 急性心肺疾患の X 線像上の所見を伴わない肺気腫の変化。翌 年＊ 3 月 12 日 - 呼吸器ウイルスパネル - コロナウイルス陽性。PFT-Very 重度気流制限 ECHO-LV 駆出率=60～65%、肺高血圧なし、心嚢液貯留なし 胸部 X 線、後前及び側面- 1. 急性心肺疾患の X 線像上のエビデンスなし 2. 肺気腫

診断検査結果（特に明記のない限り、正常値は未記載）：
翌年* 3 月 12 日、PO2 は 93%（正常高値：100）であった。翌 年＊ 3 月 20 日の PO2 測定結果は 86%（正常高値：100）。

治験担当医から報告されたその他の情報：
被験者は、翌 年＊ 3 月 12 日にコロナウイルスのために入院し、翌 年＊ 3 月 16 日に退院したと述べている。診療記録を受領後、追加情報を入力する。
最新情報： 翌 年＊ 3 月 12 日、患者は息切れで救急外来を受診した。呼吸器ウイルスパネルの結果はコロナウイルス陽性であった。患者はステロイドと抗生物質で治療された。翌年＊ 3 月 16 日更新：改善を継続し、退院した。被験者は 翌 年＊ 3 月 21 日に、再入院したことを施設に通知するよう呼びかけた。被験者はコロナウイルスにより 翌年* 3 月 12 日から翌年* 3 月 16 日に入院した。翌 年＊ 3 月 20 日に呼吸困難増悪のため来院し、入院した。利用可能になった時点で追加情報を追跡する。
最新情報：衰弱と呼吸困難が持続するため再入院。翌 年＊ 3 月 16 日の退院時には元気になったが、翌 年＊ 3 月 20 日の朝、脱力感が出現し、呼吸困難が再発した。患者は救急外来に戻り、低酸素症であることが判明し、コルチコステロイド投与を受け、更なる管理のために入院した。患者は、呼吸困難の改善を報告し、翌年* 3 月 22 日に退院のために医学的に安定であると判断された。

治験依頼者の見解：
治験担当医による因果関係の評価に同意しない。慢性閉塞性肺疾患の病歴のある患者では、治験薬投与開始から 220 日後に慢性閉塞性肺疾患の増悪が発現したため、FF/VI に起因するとは考えにくい。

治験実施計画書番号：116855
治験実施施設番号：[redacted]
被験者番号：[redacted]
無作為化番号：[redacted]
安全性データベース管理番号：[redacted]
投与群：Fluticasone / Umeclidinium / Vilanterol
重篤な有害事象：慢性閉塞性肺疾患

経過：

*新薬承認情報提供時に置き換え

被験者は 7[redacted] 歳男性。盲検化試験（試験名：慢性閉塞性肺疾患患者を対象として、ドライパウダー吸入器を用いて毎朝 1 回投与する FF/UMEC/VI の固定用量 3 剤配合剤と FF/VI 及び UMEC/VI の固定用量 2 剤配合剤との有効性、安全性及び忍容性を比較する、第 III 相、52 週、無作為化、二重盲検、3 群並行群間試験）に登録。

[redacted]/08/14
慢性閉塞性肺疾患に対し治験薬 1 吸入 1 日 1 回の投与を開始。

既往歴は、高血圧切迫症及び下肢浮腫など。併用薬は、lisinopril 及び furosemide（Lasix）。

翌年*/02/21
治験薬の初回投与から 191 日後、重度の慢性閉塞性気道疾患増悪（グレード 3）が発現。重篤性分類基準は、「治療のための入院又は入院期間の延長が必要であるもの」。
prednisone、methylprednisolone sodium succinate（Solumedrol）及び ipratropium bromide、salbutamol sulfate（Duoneb）にて治療。
治験薬は休薬（デチャレンジ陽性）。治験薬のリチャレンジは陰性。
翌年*/03/01
慢性閉塞性気道疾患増悪から回復。

関連する検査結果：
胸部コンピュータ断層撮影（CT）結果：
1.肺塞栓症（PE）なし
2.慢性閉塞性肺疾患（慢性閉塞性肺疾患）
3.右上葉に小さな結節あり
胸部 X 線検査結果：急性所見なし

診断検査結果（特に明記のない限り、正常値は未記載）：
翌年*/02/24
心拍数：30 bpm（正常値下限：60、正常値上限：120）

翌年*/05/09 付追加情報：
本症例は Inform において削除された。

治験担当医から報告されたその他の情報：
翌年*/02/24
被験者は、息切れ、喘鳴及び下肢浮腫のため、かかりつけ医（PCP）から救急科に搬送された。ステロイドの静脈内投与（経口投与に移行）及び duoneb によるネブライザー両方にて加療。
翌年*/02/27
帰宅退院。

*新薬承認情報提供時に置き換え

治験依頼者の見解：
治験担当医による因果関係の評価に同意しない。慢性閉塞性肺疾患の既往歴のある患者において治験薬投与開始から 191 日後に発現したため、慢性閉塞性肺疾患の増悪が FF/UMEC/VI に起因するとは考えにくい。既往歴には、高血圧切迫症、洞性徐脈、肺水腫、下肢浮腫及び喫煙者があった。

治験実施計画書番号：116855
治験実施施設番号：[redacted]
被験者番号：[redacted]
無作為化番号：[redacted]
安全性データベース管理番号：[redacted]
投与群：Fluticasone / Umeclidinium / Vilanterol
重篤な有害事象：慢性閉塞性肺疾患

経過：
被験者は 5[redacted] 歳女性。盲検化試験（試験名：慢性閉塞性肺疾患患者を対象として、ドライパウダー吸入器を用いて毎朝 1 回投与する FF/UMEC/VI の固定用量 3 剤配合剤と FF/VI 及び UMEC/VI の固定用量 2 剤配合剤との有効性、安全性及び忍容性を比較する、第 III 相、52 週、無作為化、二重盲検、3 群並行群間試験）に登録。

[redacted]/12/03
慢性閉塞性肺疾患に対し治験薬（吸入剤）のサイクル投与を開始。

既往歴は、肺水腫、頭痛、発熱、白血球増加症、低酸素症、慢性閉塞性肺疾患（慢性閉塞性肺疾患）増悪及び呼吸不全。
現病は、閉塞性睡眠時無呼吸症候群。被験者に関するその他の注記は、閉経後の女性。
併用薬は、ceftriaxone。

翌年*/05/16
治験薬の初回投与から 165 日後、重度の慢性閉塞性気道疾患増悪（グレード 3）が発現。重篤性分類規準は「治療のための入院又は入院期間の延長が必要であるもの」。
levofloxacin、hydrocodone + paracetamol（Hycodone/Acetaminophen）、paracetamol（Acetaminophen）、guaifenesin（Guaifenesin Syrup）、ipratropium bromide + salbutamol sulfate（Duoneb）及び prednisone にて治療。
治験薬の投与は変更なく継続。
翌年*/06/01
慢性閉塞性気道疾患増悪から回復。

*新薬承認情報提供時に置き換え

関連する検査：
翌年*/05/18
胸部 X 線にて、軽度の肺水腫を所見。適切な臨床背景において感染を排除できず。
翌年*/05/21
胸部 X 線にて慢性閉塞性肺疾患を所見。他は異常なし。
翌年*/05/18
心電図（ECG）にて、洞調律は、ST 部分又は T 波の変化なく正常であることを確認。不整脈はなし。

診断検査結果（特に明記のない限り、正常値は未記載）：
翌年*/05/18
炭酸ガス分圧（PCO2）：82%（正常値上限：100）及び白血球数：17.3 x10^3/uL（正常値下限：4.9、正常値上限：9.9）
翌年*/05/19
白血球数：14.2 x10^3/uL（正常値下限：4.9、正常値上限：9.9）

治験担当医から報告されたその他の情報：
翌年*/06/20 Visit 5
診察のため来院。慢性閉塞性肺疾患増悪のために最後に来院してから入院していたと報告。診療記録を受理後、追加情報とともに経過観察。
翌年*/05/18
呼吸困難、湿性咳嗽、胸部絞扼感及び喘鳴を訴え救急科を受診。症状の発現は 翌年*/05/16であった。入院及び高用量ステロイド投与にて治療。点滴及び経口抗生剤。かなりの喘鳴を伴う絞扼感及びひどい咳嗽が残存。
翌年*/05/21
しかしながら被験者は病院に滞在することなく退院。担当医は、あと 1 日 2 日入院するとよくなると感じていた。もし体調に何か問題が起こった場合すぐ病院に戻ることを納得させた上で被験者を自宅へ返した。被験者は経口ステロイド剤及び抗生剤を処方され、退院。治験実施責任医師（PI）によると、肺への吸入剤を使用した患者は、慢性閉塞性肺疾患増悪が発現する可能性が高いとのこと。

治験依頼者の見解：
治験担当医による因果関係の評価に同意しない。慢性閉塞性肺疾患の病歴のある患者では、治験薬投与開始から 165 日後に FF/VI が発現したため、慢性閉塞性肺疾患の増悪が FF/VI に起因するとは考えにくい。

治験実施計画書番号：116855
治験実施施設番号：[redacted]
被験者番号：[redacted]

*新薬承認情報提供時に置き換え

無作為化番号：[redacted]
安全性データベース管理番号：[redacted]
投与群：Fluticasone / Vilanterol
重篤な有害事象：慢性閉塞性肺疾患

経過：
被験者は 5[redacted] 歳女性。盲検化試験（試験名：慢性閉塞性肺疾患患者を対象として、ドライパウダー吸入器を用いて毎朝 1 回投与する FF/UMEC/VI の固定用量 3 剤配合剤と FF/VI 及び UMEC/VI の固定用量 2 剤配合剤との有効性、安全性及び忍容性を比較する、第 III 相、52 週、無作為化、二重盲検、3 群並行群間試験）に登録。

慢性閉塞性肺疾患に対し、治験薬（吸入剤）1 吸入を 1 日 1 回、[redacted] 年 6 月 23 日から 同年*6 月 25 日まで投与した。

既往歴として、慢性閉塞性気道疾患増悪及び慢性呼吸不全があった。合併症には、冠動脈疾患及び喫煙者（年間 44 箱）があった。併用薬は、クエン酸マグネシウム、フルコナゾール（ジフルカン）、肺炎球菌ワクチン（ニューモバックス 23）、エノキサパリンナトリウム（ロベノックス）、プロトニクス（プロトニックス）、パラセタモール（タイレノール）であった。

同年* 6 月 25 日に、治験薬の初回投与から 2 日後、及び治験薬の直近投与の 1 日後に、重度（グレード 3）の慢性閉塞性気道疾患増悪を発現した。重篤性分類規準は、「治療のための入院又は入院期間の延長が必要であるもの」。塩酸トラマドール（Ultram）、臭化チオトロピウム（Spiriva）、クロラセプチック（クロラセプチック）、ロビツシン（ロビツシン）、臭化イプラトロピウム+硫酸サルブタモール（デュオネブ）、ブデソニド+フマル酸ホルモテロール（シンビコート）、ブデソニド+フマル酸ホルモテロール（シムビコート）、モキシフロキサシン（アベロックス）、プレドニゾン、プレドニゾンで治療した。治験薬を 同年＊6 月 25 日に中止した（投与中止は陽性）。慢性閉塞性気道疾患増悪の転帰は、同 年＊7 月 6 日に回復した。

治験担当医は、慢性閉塞性気道疾患増悪について、治験薬との因果関係を「合理的な可能性あり」と判断。

関連する検査結果：
同年* 6 月 27 日に行われた胸部 X 線は、後前所見で左 basilar opacities を示した。

診断検査結果（特に明記のない限り、正常値は未記載）：
同年* 6 月 27 日、PO2 は 90%（正常高値：100.00）、白血球数は 12.0×10x3（正常低値：4.80、正常高値：10.80）であった。

*新薬承認情報提供時に置き換え

治験担当医から報告されたその他の情報：
被験者は施設に 同 年＊6 月 28 日に電話し、同年*6 月 27 日に慢性閉塞性肺疾患増悪、おそらく肺炎のため入院したと述べた。彼女はもはや試験継続を望まない。彼女はフォローアップの予約のために退院時に施設に連絡するよう助言された。その時点で、患者と検査オプションについて話し合う。利用可能になったら、追加情報を追加する。患者は、慢性閉塞性肺疾患増悪と肺炎の診断で、息切れと喘鳴を訴えて救急部門を受診した。入院し、吸入器治療、プレドニゾン、抗生物質の投与を開始した。症状は徐々に改善し、プレドニゾン漸減しながら退院した。同 年＊6 月 27 日に行われた胸部 X 線は、PA 所見で左 basilar opacities を示した。

治験依頼者の見解：
治験担当医による因果関係の評価に同意しない。慢性閉塞性肺疾患の病歴、慢性呼吸不全、冠動脈疾患及び喫煙者を有する患者において治験薬投与開始から 2 日後に発現したため、慢性閉塞性肺疾患の増悪が FF/VI に起因するとは考えにくい。

治験実施計画書番号：116855
治験実施施設番号：[redacted]
被験者番号：[redacted]
無作為化番号：[redacted]
安全性データベース管理番号：[redacted]
投与群：Fluticasone / Umeclidinium / Vilanterol
重篤な有害事象：片麻痺、精神状態変化、一過性脳虚血発作、無力症、脳血管障害、蛋白尿、不全片麻痺、異物誤嚥

経過：
被験者は 7[redacted] 歳女性。盲検化試験（試験名：慢性閉塞性肺疾患患者を対象として、ドライパウダー吸入器を用いて毎朝 1 回投与する FF/UMEC/VI の固定用量 3 剤配合剤と FF/VI 及び UMEC/VI の固定用量 2 剤配合剤との有効性、安全性及び忍容性を比較する、第 III 相、52 週、無作為化、二重盲検、3 群並行群間試験）に登録。

慢性閉塞性肺疾患に対し、治験薬（吸入剤）1 吸入を 1 日 1 回、[redacted] 年 7 月 22 日から 翌年＊1 月[redacted] 日まで投与した。

既往歴には、高血圧、慢性呼吸不全、慢性腎不全、慢性腎不全、心房細動、冠動脈疾患、喫煙者、2 型糖尿病、高コレステロール血症、うっ血性心不全、慢性閉塞性肺疾患、脳血管障害があった。

*新薬承認情報提供時に置き換え

翌年*1 月 20 日に、治験薬の初回投与から 182 日後、重度（グレード 3）の一過性脳虚血を発現した。重篤性分類規準は、「死に至るもの」、「治療のための入院又は入院期間の延長が必要であるもの」及び GSK 判断の「医学的に重要な状態」。追加事象は、重度（グレード 3）の全身脱力（翌年* 1 月 20 日発現、重篤性分類規準：「死に至るもの」及び「治療のための入院又は入院期間の延長が必要であるもの」）、重度（グレード 3）の脱力（右又は左側）（翌年* 1 月 25 日発現、重篤性分類規準：「死に至るもの」、「治療のための入院又は入院期間の延長が必要であるもの」及び GSK 判断の「医学的に重要な状態」）、重度（グレード 3）の精神状態の変化（翌 年＊1 月 25 日発現、重篤性分類規準：「死に至るもの」及び「治療のための入院又は入院期間の延長が必要であるもの」）、重度（グレード 3）の異物誤嚥（翌 年＊1 月 25 日発現、重篤性分類規準：「死に至るもの」、「治療のための入院又は入院期間の延長が必要であるもの」及び GSK 判断の「医学的に重要な状態」）、重度（グレード 3）の脳血管障害（翌 年＊1 月 26 日発現、重篤性分類規準：「死に至るもの」及び「治療のための入院又は入院期間の延長が必要であるもの」）、重度（グレード 3）の蛋白尿（翌年* 1 月 26 日発現、重篤性分類規準：「死に至るもの」及び「治療のための入院又は入院期間の延長が必要であるもの」）及び重度（グレード 3）の誤嚥性肺炎（翌 年＊1 月 26 日発現、重篤性分類規準：「死に至るもの」、「治療のための入院又は入院期間の延長が必要であるもの」及び GSK 判断の「医学的に重要な状態」）。被験者はアムロジピンベシル酸塩（ノルバスク）及びクリンダマイシンで治療された。治験薬は、翌年* 1 月 [redacted] 日に中止された。一過性脳虚血の転帰は 翌年* 1 月 [redacted] 日に致死的であった。追加事象の転帰は、左右の脱力（翌年* 1 月 [redacted] 日に致死）、精神状態の変化（翌 年＊1 月 [redacted] 日に致死）、全身脱力（翌 年＊1 月 [redacted] 日に致死）、脳血管障害（翌年* 1 月 [redacted] 日に致死）、蛋白尿（翌 年＊1 月 [redacted] 日に致死）、誤嚥性肺炎（翌 年＊1 月 [redacted] 日に致死）、異物誤嚥（翌年*1 月 [redacted] 日に致死）であった。患者は 翌 年＊1 月 [redacted] 日に死亡した。報告された死因は、誤嚥性肺炎、蛋白尿、脳血管障害、異物誤嚥、左右虚弱、精神状態の変化、一過性脳虚血、全身脱力及び誤嚥性肺炎であった。剖検は行われなかった。

治験担当医は、一過性脳虚血発作、全身脱力、左右の脱力、精神状態の変化、異物誤嚥、脳血管障害、蛋白尿、誤嚥性肺炎について、治験薬との因果関係を「合理的な可能性なし」と判断。

関連する検査結果：
臨床検査値 翌 年＊1 月 20 日：MCHC 32.6、RDW 17.1、BUN 38、グルコース 156、クレアチニン 1.7、アルブミン/グロブリン比 1.0、トロポニン 0.07、POC グルコース 170
翌年* 1 月 21 日：ヘモグロビン 6.7
翌年* 1 月 20 日及び 翌年* 1 月 25 日の非造影頭部 CT では脳の安定した外観を示し、何らかの急性所見は陰性であった。CVA 神経学的検査は左前部 MCA 卒中と視床卒中と最も一致し、心房細動の既往歴を考慮すると心塞栓の可能性が高い。胸部 X 線 翌 年＊1 月 20 日は右側滲出液を伴う肺血管系の軽度の隆起を示し、CXR 翌 年＊1 月 26 日は右側下葉浸潤又

は急性滲出液、おそらく滲出液又は左基底への浸潤。ECG 翌 年＊1 月 20 は正常で、ECG 翌年* 1 月 21 は洞徐脈。

翌年* 3 月 8 日に死亡 EOSI によって受領した追加情報：
患者は 翌 年＊1 月 [redacted] 日に死亡した。死亡診断書に記載された直接の死因は、現時点では死亡診断書を回収することができなかった。直接の原因となった病態は一過性の脳虚血であった。死因は不明であった。剖検は行わなかった。死亡が目撃された。死亡に先立つ徴候及び症状は家族によるものであり、患者はホスピスのケア下で自宅で意識を失った。蘇生は試みられなかった。患者は蘇生処置（DNR）指示を受けなかった。死亡は自宅で発生した。死亡は突然ではなかった。被験者には、死因の可能性を示唆する新たな臨床徴候又は症状が認められなかった。この死亡は心臓血管手術又は処置に起因するものではなかった。死亡の原因は、心臓血管以外の手術又は処置によるものではなかった。一次死因は、一過性脳虚血、精神状態の変化、右側脱力、気道への吸引、誤嚥性肺炎、CVA、蛋白尿といった心血管以外の診断であった。二次的な死因はなかった。病歴による死亡のリスクはなかった。死亡に寄与した可能性のある死亡前 4 週間以内に、新たな投薬又は長期投薬の用量の変更はなかった。

翌年* 3 月 8 日に脳血管イベント、脳卒中及び一過性脳虚血発作 EOSI によって受領した追加情報：
既往歴又は診察により、局所性又は全般的な神経障害の新規発現が明確に定義された。徴候と症状と一致する新たに定義された脳病変があった。この事象は不整脈の発現とは関連がなかった。外傷によるものではなかった。被験者は以下の症状を経験した：顔面、上肢、下肢、右側における運動及び/又は感覚の喪失、意識低下。事象発現前に神経学的検査又は既往歴に異常はなかった。翌年* 1 月 25 日に CT スキャンを実施した。その結果、出血、出血性転換、梗塞、腫瘍、動脈瘤のエビデンスは示されなかった。磁気共鳴画像法（MRI）は実施されなかった。磁気共鳴血管造影（MRA）は実施されなかった。長期後遺症が認められた。被験者は介助なしに日常生活動性作を行うことができなかった。被験者はベッドに閉じ込められた。最終診断は脳卒中で、型は不明であった。

翌年* 6 月 23 日に肺炎 EOSI によって追加情報を入手：
肺炎の症状は、咳嗽レベルの増加、喀痰膿性の増加、呼吸困難の悪化などであった。温度は 37.7C であった。呼吸数は 32 呼吸/分であった。心拍数は 112 拍/分であった。血圧 126/77mmHg。胸水はなかった。低酸素血症はなかった。事象発現時には白血球数が高値であった。BUN は>19mg/dl（7mmol/L）ではなかった。被験者が混乱したというエビデンスがあった。肺炎が発現した時、被験者は医療現場（入院）にはいなかった。X 線撮影を実施した。培養・スワブは採取しなかった。

治験担当医から報告されたその他の情報：
著明な既往歴のある患者は全身脱力を伴い ER に行った。ER に到着した時点では、顕著な筋力低下や脳卒中様症状や神経学的障害は認められなかった。複数の共存疾患、病歴、症状

のため、更なる評価のために入院すべきであると感じた。CT、胸部 X 線、心電図、超音波、臨床検査所見に急性所見は見られず、患者全体の精密検査は陰性であった。四肢の脱力は洞不全症候群の可能性と関連があると考えられた。入院中、嘔吐のエピソード後に低酸素、変調、発熱が認められ、新たに右側脱力及び誤嚥性肺炎を発現し、脳の CAT は陰性であった。この時点で、症状は左前部 MCA 脳卒中と視床脳卒中で最も一致しており、病因は A-Fib の既往歴による心塞栓症である可能性が高いと考えられた。患者は Coumadin の適応患者ではなく、金属インプラントによる MRI は行えず、CT 血管造影は死亡の原因ではなく、死亡証明書によると慢性閉塞性肺疾患であり、入院中の事象により患者は 翌年* 1 月 [redacted] 日に死亡した。

治験依頼者の見解：
治験担当医による因果関係の評価に同意する。本症例は、治験薬投与開始から 182 日後に虚血性脳卒中、精神状態の変化、誤嚥性肺炎、蛋白尿が発現したことから、FF/UMEC/VI と関連があるとは考えにくい。患者は病歴として複数の疾患（高血圧、慢性腎不全、冠動脈疾患、糖尿病、慢性心不全、慢性閉塞性肺疾患、脳卒中）を有していた。

治験実施計画書番号：116855
治験実施施設番号：[redacted]
被験者番号：[redacted]
無作為化番号：[redacted]
安全性データベース管理番号：[redacted]
投与群：Fluticasone / Umeclidinium / Vilanterol
重篤な有害事象：急性呼吸不全、慢性閉塞性肺疾患

経過：
被験者は 6[redacted] 歳女性。盲検化試験（試験名：慢性閉塞性肺疾患患者を対象として、ドライパウダー吸入器を用いて毎朝 1 回投与する FF/UMEC/VI の固定用量 3 剤配合剤と FF/VI 及び UMEC/VI の固定用量 2 剤配合剤との有効性、安全性及び忍容性を比較する、第 III 相、52 週、無作為化、二重盲検、3 群並行群間試験）に登録。

患者は、慢性閉塞性肺疾患に対して、[redacted] 年 8 月 31 日から治験薬（吸入剤）1 吸入を 1 日 1 回受けた。

合併症には、慢性閉塞性肺疾患、脂質異常症、及び末梢動脈疾患があった。

翌年* 2 月 [redacted] 日、治験薬の初回投与から [redacted] 日後、重度（グレード 3）の急性呼吸不全を発現した。重篤性分類規準は、「死に至るもの」及び GSK 判断の「医学的に重要な状態」。追加事象は、重度（グレード 3）の慢性閉塞性気道疾患増悪（翌年* 2 月 [redacted] 日発現、重篤性分類規準：「死に至るもの」）。治験薬を中止した。急性呼吸不全の転帰は致死的であっ

た。追加事象の転帰は、慢性閉塞性気道疾患増悪（致死的）であった。患者は 翌年* 2月 [redacted] 日に死亡した。報告された死因は急性呼吸不全、慢性閉塞性気道疾患増悪、タバコ乱用であった。剖検は行われなかった。

治験担当医は、急性呼吸不全及び慢性閉塞性気道疾患増悪について、治験薬との因果関係を「合理的な可能性なし」と判断。

関連する検査結果：
報告すべき適切な診断結果はない。

治験担当医から報告されたその他の情報：
翌年* 3 月 01 日において、施設は患者と連絡を取り、われわれが受けている日誌の欠落について話し合うよう試みた。患者家族の友人が電話に答え、患者死亡を伝えた。患者との最後の連絡は、LogPad 問題に関する電話での 翌年* 1 月 12 日であった。この患者の死亡に関して我々が受けた唯一の文書は、非公式の死亡証明書であった。患者は自宅に死亡したため、入手すべき病院/診療記録はなかった。記録に記載された死因は以下のとおりである。

A） 急性呼吸不全
B） 慢性閉塞性呼吸器系疾患悪化
C） 喫煙

翌年* 2 月 20 日及び 翌年* 4 月 29 日に死亡 EOSI によって受領した追加情報：
翌年* 2 月 [redacted] 日に死亡した。死亡証明書に記載された直接の死因は急性呼吸不全であった。直接の原因となった病態は慢性閉塞性肺疾患増悪であった。死亡の根底にある原因はタバコの使用であった。剖検は行わなかった。死亡は自宅で発生した。被験者には、死因の可能性を示唆する新たな臨床徴候又は症状が認められなかった。この死亡は心臓血管手術又は処置に起因するものではなかった。死亡の原因は、心臓血管以外の手術又は処置によるものではなかった。死亡の主な原因は、急性呼吸不全の他の非心血管系診断であった。結果は他の非心血管系診断のエビデンスを示した。病歴による死亡のリスクはなかった。死亡に寄与した可能性のある死亡前 4 週間以内に、新たな投薬又は長期投薬の用量の変更はなかった。

翌々年* 9 月に試験終了時の盲検解除を行った。

治験依頼者の見解：
治験担当医による因果関係の評価に同意する。慢性閉塞性肺疾患の病歴と喫煙歴を有する患者において治験薬投与開始から [redacted] 日後に発現したため、致死的な急性呼吸不全と慢性閉塞性肺疾患増悪が FF/UMEC/VI に起因するとは考えにくい。その他の病歴には、末梢動脈疾患及び脂質異常症があった。

治験実施計画書番号：116855

*新薬承認情報提供時に置き換え

治験実施施設番号：[redacted]
被験者番号：[redacted]
無作為化番号：[redacted]
安全性データベース管理番号：[redacted]
投与群：Fluticasone / Vilanterol
重篤な有害事象：慢性腎臓病、うっ血性心不全

経過：
被験者は 6[redacted] 歳男性。盲検化試験（試験名：慢性閉塞性肺疾患患者を対象として、ドライパウダー吸入器を用いて毎朝 1 回投与する FF/UMEC/VI の固定用量 3 剤配合剤と FF/VI 及び UMEC/VI の固定用量 2 剤配合剤との有効性、安全性及び忍容性を比較する、第 III 相、52 週、無作為化、二重盲検、3 群並行群間試験）に登録。

慢性閉塞性肺疾患に対し、治験薬（吸入剤）1 吸入を 1 日 1 回、[redacted] 年 1 月 19 日から 同年＊6 月 4 日まで投与した。

既往歴には、慢性疼痛、褥瘡性潰瘍、末梢血管疾患、高炭酸ガス血症及び代謝性脳症があった。合併症は、慢性閉塞性肺疾患、低血圧、頻脈、高脂血症、慢性心房細動、慢性心不全及び非虚血性心筋症であった。併用薬は硫酸モルヒネ、リバロキサバン（Xarelto）、酒石酸メトプロロール、ジゴキシンであった。

同年* 6 月 4 日、治験薬の初回投与から 137 日後、重度（グレード 3）の慢性腎不全を発現した。重篤性分類規準は、「死に至るもの」、「治療のための入院又は入院期間の延長が必要であるもの」及び GSK 判断の「医学的に重要な状態」。追加事象は、重度（グレード 3）のうっ血性心不全増悪（同 年＊6 月 4 日発現、重篤性分類規準：「死に至るもの」、「治療のための入院又は入院期間の延長が必要であるもの」及び GSK 判断の「医学的に重要な状態」）。被験者はジルチアゼム、メトプロロール（メトプロロール注射液）、ナロキソン塩酸塩（ナルカン）及び硫酸モルヒネ（モルヒネ硫酸塩注射液）で治療された。治験薬は、同年* 6 月 4 日に中止された。慢性腎不全の転帰は 同 年＊6 月 [redacted] 日に死亡した。追加事象の転帰には、うっ血性心不全増悪（同 年＊6 月 [redacted] 日に死亡）が含まれた。患者は 同年＊6 月 [redacted] 日に死亡した。報告された死因は慢性腎不全、うっ血性心不全及び慢性腎不全であった。剖検は行われなかった。

治験担当医は、慢性腎不全及びうっ血性心不全増悪について、治験薬との因果関係を「合理的な可能性なし」と判断。

関連する検査結果：
同年* 6 月 4 日：胸部 X 線は肺炎の報告はなし。EKG は心拍数 130BPM の心房細動を示し、心室応答の速い心房細動と考えられる。UA は急性異常を示さなかった。

*新薬承認情報提供時に置き換え

診断検査結果（特に明記のない限り、正常値は未記載）：
同年* 6 月 4 日の血中クレアチニン値は 1.95mg/dL（正常低値：0.70、正常高値：1.30）、PCO2 値は 87.7mmHg（正常低値：35.00、正常高値：45.00）、白血球数は 11.9K/uL（正常低値：3.80、正常高値：11.00）であった。日付不明、、血中クレアチニン値上昇。日付不明、白血球数増加。

同年* 7 月 12 日及び 同年* 7 月 18 日にうっ血性心不全 EOSI によって受領した追加情報：
被験者は心不全の既往歴があった。心不全のため、予定外の医療機関への来院は行われなかった。心不全のため、予定外の救急治療室への来院となった。心不全のため予定外の入院となった。機能状態は NYHA クラス IV であった。心不全の症状は以下のとおりである：呼吸困難、疲労の増強/運動耐容能の悪化。心エコー図は実施しなかった。右心カテーテル検査は実施しなかった。同年* 6 月 04 日に胸部 X 線撮影を実施した。肺水腫のエビデンスはなかった。胸水の証拠はなかった。心拡大のエビデンスはなかった。Multiple Gated Acquisition Scan は実施されなかった。外来、救急外来、入院中、心不全の治療に変化はなかった。慢性心不全薬の増量はなかった。
経口利尿薬の増加はなかった。新規クラスの薬剤は追加されなかった。利尿剤の静脈内投与は行わなかった。強心薬の使用はなかった。静脈内血管拡張薬の使用はなかった。機械的補助器具の使用はなかった。

同年* 7 月 12 日、同 年 * 7 月 18 日に死亡 EOSI によって受領した追加情報：
被験者は 同 年 * 6 月 [redacted] 日に死亡した。死亡証明書に記載された直接の死因はうっ血性心不全増悪であった。直接の原因となった病態はうっ血性心不全であった。死因はうっ血性心不全であった。剖検は行わなかった。死亡が目撃された。死亡に先立つ徴候及び症状は、疼痛、息切れであった。蘇生は試みられなかった。患者は蘇生処置（DNR）指示を受けなかった。院内死亡。被験者は末期状態又は末期前状態であった。死亡は突然ではなかった。被験者には、死因の可能性を示唆する新たな臨床徴候又は症状が認められなかった。この死亡は心臓血管手術又は処置に起因するものではなかった。死亡の原因は、心臓血管以外の手術又は処置によるものではなかった。主な死因は心不全であった。結果は他の非心血管系診断のエビデンスを示した。病歴による死亡のリスクがあった。死亡に寄与した可能性のある死亡前 4 週間以内に、新たな投薬又は長期投薬の用量の変更はなかった。

治験担当医から報告されたその他の情報：
同年* 4 月、患者は自宅で状態が悪いことが判明した。彼の妻は 911 を呼び、救急車で ER に搬送された。彼は低血圧、低酸素血症であり、到着時には fib を有していた。患者は ER にてナルカン、NPPV、生理食塩水、及びジルチアゼムで治療され、臨床検査及び胸部 X 線がCCU への入院前に実施された。入院中、慢性腎不全、急性心不全、RVR を伴う fib のため、患者の状態は悪化し続けた。患者は 同 年 * 6 月 06 日に緩和ケアを受け、最終的に
同年* 6 月 [redacted] 日にうっ性心不全増悪と慢性腎不全のために死亡した。正式な死亡証明書は

受領しなかったが、病院からの死亡サマリーには死亡原因としてうっ血性心不全増悪及び慢性腎不全が挙げられた。剖検は行われなかった。
翌年* 9 月に試験終了時の盲検解除を行った。

治験依頼者の見解：
治験担当医による因果関係の評価に同意する。慢性心房細動、慢性心不全、心筋症、末梢血管疾患及び代謝性脳症の既往を有する患者において、治験薬投与開始から 137 日後に発現したことから、FF/VI と関連があるとは考えにくい。

治験実施計画書番号：116855
治験実施施設番号：[redacted]
被験者番号：[redacted]
無作為化番号：[redacted]
安全性データベース管理番号：[redacted]
投与群：Fluticasone / Vilanterol
重篤な有害事象：気胸、急性呼吸不全、心房粗動

経過：
被験者は 7[redacted] 歳男性。盲検化試験（試験名：慢性閉塞性肺疾患患者を対象として、ドライパウダー吸入器を用いて毎朝 1 回投与する FF/UMEC/VI の固定用量 3 剤配合剤と FF/VI 及び UMEC/VI の固定用量 2 剤配合剤との有効性、安全性及び忍容性を比較する、第 III 相、52 週、無作為化、二重盲検、3 群並行群間試験）に登録。

慢性閉塞性肺疾患に対し、治験薬（吸入剤）1 吸入を 1 日 1 回、[redacted] 年 3 月 17 日から 翌年*1月 25 日まで投与した。

被験者の既往歴には心房細動及び慢性閉塞性肺疾患があった。併用薬は、エノキサパリンナトリウム（ロベノックス）、モルヒネ（モルヒネ注射液）、硫酸モルヒネ（ロキサノール）、塩酸ヒドロモルホン（ジラウジド）、レボサルブタモール（レボアルブテロール）、臭化イプラトロピウム、硫酸サルブタモール（デュオネブ）、サルブタモール（ネブライズドアルブテロール）であった。

翌年* 1 月 25 日に、治験薬の初回投与から 314 日後、被験者は重度の気胸を発現した。重篤性分類規準は、「治療のための入院又は入院期間の延長が必要であるもの」及び GSK 判断の「医学的に重要な状態」。追加事象は、重度（グレード 3）の慢性呼吸不全の急性増悪（翌年*1 月 28 日発現、重篤性分類規準：「死に至るもの」、「治療のための入院又は入院期間の延長が必要であるもの」及び GSK 判断の「医学的に重要な状態」）、の死亡、中等度（グレード 2）の心房粗動（翌年*1 月 28 日発現、重篤性分類規準：「治療のための入院又は入院期間の延長が必要であるもの」）、重度（グレード 3）の気胸（翌 年 * 1 月

28 日発現、重篤性分類規準：「治療のための入院又は入院期間の延長が必要であるもの」及び GSK 判断の「医学的に重要な状態」）。サルブタモール（噴霧アルブテロール）、臭化イプラトロピウム、硫酸サルブタモール（Duoneb）、プレドニゾン、酒石酸メトプロロール、タルク（Sterile Talc）、ヘパリン（ヘパリン）、アデノシン、ジルチアゼム、ジゴキシン、セフェピム及びイプラトロピウムで治療した。治験薬を 翌 年＊1 月 25 日に中止した。気胸の転帰は 翌年*1 月 27 日に回復した。追加事象の転帰は、気胸（翌年*2 月 2 日に回復）、慢性呼吸不全の急性期（翌年*2 月 [redacted] 日に死亡）、心房粗動（翌 年＊2 月 [redacted] 日に回復）であった。翌 年＊2 月 [redacted] 日に死亡した。報告された死因は慢性呼吸不全の急性であった。剖検は行われなかった。

治験担当医は、気胸、慢性呼吸不全の急性増悪及び気胸について、治験薬との因果関係を「合理的な可能性なし」と判断。治験担当医は、心房粗動について、治験薬との因果関係を「合理的な可能性あり」と判断。心房粗動の他の考えられる原因には、試験参加に関連した活動が含まれた。

関連する検査結果：
翌年*1 月 25 日（06:58AM） 胸部 X 線：Revelead Left Pneumotorax、浸潤なし
翌年*1 月 25 日（08:56AM） 胸部 X 線：胸腔チューブを留置し、左肺のほぼ全域が再膨張した。
翌年*1 月 28 日（06:13PM） 胸部 X 線：明らかな左膿胸、浸潤なし
翌年*1 月 28 日（7:45 PM） 胸部 X 線：胸郭
翌年*1 月 30 日（3:28AM） 胸部 X 線像の改善：小さな気胸
翌年*1 月 30 日（12:27PM） 胸部 X 線：新しい胸腔チューブが留置されており、気胸は認められない。
翌年*1 月 30 日（11:41PM）胸部 CT では識別不可能：小～中等度の気胸
翌年*1 月 28 日 血液培養：発育陰性、MRSA、インフルエンザ
翌年*2 月 1 日胸部 X 線：気胸なし
翌年*2 月 2 日胸部 X 線：気胸陰性

翌年*2 月 07 日に不整脈 EOSI によって受領した追加情報：
心停止は認められなかった。心拍数は 155 拍/分であった。
心電図（ECG）を 翌 年＊1 月 28 日に実施した。リズムストリップから、以下のことが明らかになった。心房粗動治療法は投薬。

翌年*2 月 10 日に死亡 EOSI によって受領した追加情報：
被験者は 翌 年＊2 月 [redacted] 日に死亡した。死亡証明書に記載された直接の死因は急性低酸素症であった。直接の原因となった病態は自然気胸であった。死亡の根底にある原因は慢性閉塞性肺疾患であった。剖検は行わなかった。死亡が目撃された。死亡に先立つ徴候及び症状は呼吸窮迫であった。蘇生は試みられなかった。患者は蘇生処置（DNR）指示を受けなかった。

*新薬承認情報提供時に置き換え

院内死亡。被験者は末期状態又は末期前状態であった。死亡は突然であり、労作中に発生した。被験者には、死因の可能性を示唆する新たな臨床徴候又は症状が認められなかった。この死亡は心臓血管手術又は処置に起因するものではなかった。死亡の原因は、心臓血管以外の手術又は処置によるものではなかった。死亡の主な原因は、慢性呼吸不全に対する急性の他の非心血管系診断であった。結果は他の非心血管系診断のエビデンスを示した。病歴による死亡のリスクがあった。死亡に寄与した可能性のある死亡前 4 週間以内に、新たな投薬又は長期投薬の用量の変更はなかった。

翌年* 2 月 21 日にクエリーに対する回答として受領した追加情報：
IP の最終投与は 翌 年＊1 月 25 日であったが、その時点で一時中止する予定であった。しかし、患者は死亡したため、SAE301、302 及び 303 中止日の時点で IP を永久的に中止した。

治験担当医から報告されたその他の情報：
メディックは患者に 翌 年＊1 月 25 日を帰宅させるよう呼びかけた。2L O2 で息切れ、O2 飽和度が 72%上昇した。ER CXR を施行し、気胸と診断し、胸腔チューブを挿入した。ロベノックス、十二指腸液及び PRN albuterol で維持し、喘鳴のため ER に 1 回プレドニゾンを投与した。翌 年＊1 月 27 日の胸腔チューブを抜去したが、問題や漏れはなく、患者は自宅に退院した。彼は自宅で息切れが急増する一日以内の、翌 年＊1 月 28 日にメディックが呼ばれた。患者は低酸素状態であったため、NIPPV、Duoneb、及びステロイド静脈内投与をER へのルートで開始した。ER にて左気胸を認め、モニターにて心房粗動を認めた。入院前に心拍数を改善したアデノシンを投与し、胸腔チューブを挿入した。噴霧アルブテロール/イプラトロピウムと定期的な A Fib 及び HTN 薬で維持した。ヘパリン、セフェピム、ジゴキシン、ジルチアゼムで治療した。テレメトリーへの転送は 翌 年＊1 月 29 日作業中であったが、顔面及び頸部の捻髪音があり、ICU に返送された。CXR を 翌年* 1 月 30 日に繰り返し、連続した小さな気胸を明らかにした。元の胸腔チューブを抜去し、新しいチューブを入れた。翌 年＊1 月 30 日に一般病棟に転院し、安定した HR が得られ、在宅メディスで療養していた。翌 年＊1 月 31 日に胸膜癒着術を行った。翌 年＊2 月 01 日に患者の HR は上昇し、ICU に戻る前にメトプロロールとジルチアゼムの静脈内投与を受けた。慢性閉塞性肺疾患増悪が続くため、翌年* 2 月 01 日にアジスロマイシンの投与を開始した。彼の状態は翌年* 2 月 04 日を改善し始めた。翌 年＊2 月 [redacted] 日では彼が否定した救命努力（DNR）について病院医療チームと話し合った。患者は自宅ホスピスへの退院に同意した。ロキサノール内服を開始し、呼吸困難が出現し始めたため ICU 外へ搬送していた。17 時 05 分に IV モルヒネが投与され、患者の呼吸仕事量は改善してから反応しなくなった。17 時 23 分に死亡が判明した。死亡記録には主な死因として急性低酸素血症が挙げられた。

治験依頼者の見解：
心房細動の病歴があるため、心房粗動について治験担当医による因果関係の評価に同意しない。

*新薬承認情報提供時に置き換え

しかしながら、気胸及び慢性呼吸不全について治験担当医による因果関係の評価に同意する。これらの事象は、患者が慢性閉塞性肺疾患の病歴を有していたため、FF/VI に起因するとは考えにくい。

治験実施計画書番号：116855
治験実施施設番号：[redacted]
被験者番号：[redacted]
無作為化番号：[redacted]
安全性データベース管理番号：[redacted]
投与群：Fluticasone / Umeclidinium / Vilanterol
重篤な有害事象：敗血症、肺炎、心房細動、慢性閉塞性肺疾患

経過：
被験者は 7[redacted] 歳女性。盲検化試験（慢性閉塞性肺疾患患者を対象として、ドライパウダー吸入器を用いて毎朝 1 回投与する FF/UMEC/VI の固定用量 3 剤配合剤と FF/VI 及び UMEC/VI の固定用量 2 剤配合剤との有効性、安全性及び忍容性を比較する、第 III 相、52 週、無作為化、二重盲検、3 群並行群間試験）に登録。

[redacted]/06/07
慢性閉塞性肺疾患（慢性閉塞性肺疾患）に対し治験薬 1 吸入 1 日 1 回を投与。

既往歴は肺炎など。合併症は慢性閉塞性肺疾患及び心房細動など。併用薬は warfarin 及び diltiazem など。

同年*/11/11
治験薬の初回投与の 157 日後、重度の肺炎（グレード 3）（重篤性分類規準：「治療のための入院又は入院期間の延長が必要であるもの」及び GSK 判断の「医学的に重要な状態」）が発現。
追加の有害事象は、同年*/11/11 に発現した重度の頻回心室応答を伴う心房細動（グレード 3）（重篤性分類規準：「治療のための入院又は入院期間の延長が必要であるもの」及び GSK 判断の「医学的に重要な状態」）、同年*/11/12 に発現した重度の敗血症（グレード 3）（重篤性分類規準：「治療のための入院又は入院期間の延長が必要であるもの」及び GSK 判断の「医学的に重要な状態」）、同年*/11/12 に増悪した重度の慢性閉塞性気道疾患（グレード3）（重篤性分類規準：「治療のための入院又は入院期間の延長が必要であるもの」など。
被験者は、ceftriaxone、albuterol-ipratropium、methylprednisolone sodium succinate（Solumedrol）、prednisone、metronidazole（Flagyl）、cefepime 及び prednisone で治療。
治験薬は変更なく継続。

*新薬承認情報提供時に置き換え

同年*/11/18 に肺炎から回復。同日、追加の有害事象である敗血症から回復。同日、頻回心室応答を伴う心房細動から回復。同日、慢性閉塞性気道疾患増悪から回復。

治験担当医は、敗血症及び慢性閉塞性気道疾患増悪について、治験薬との因果関係は「関連なし」と判断。

関連する検査：
同年*/11/11
心電図（ECG）検査で心房細動あり。
同年*/11/11
胸部 CT 血管造影で肺炎あり。
同年*/11/11
血液培養は陰性/菌生育なし。
同年*/11/14
胸部 X 線で肺炎が確認され、肺炎と診断された（特に明記しない限り、正常値は未提供）。
同年*/11/11
白血球数 22.90 K/uL（正常値下限：3.80、正常値上限：11.00）。
同年*/11/12
白血球数 21.10 K/uL（正常下限：3.80、正常上限：11.00）
同年*/11/13
白血球数 20.40 K/uL（正常下限：3.80、正常上限：11.00）。

同年*/11/16 付追加情報（肺炎の注目すべき有害事象（EOSI）フォームを介して入手）
肺炎症状は、喀痰の膿性増加、呼吸困難増悪など。咳のレベルは正常。体温は 37.2℃。呼吸数は 22 回/分。心拍数は 104 回/分。血圧は 111/ 61 mmHg。胸水なし。低酸素血症。白血球数高値。尿素窒素は 19mg / dl（7mmol / L）以下。被験者が混乱している様子なし。被験者は、肺炎が発現した時に保健医療施設にいた（入院患者）。培養/綿棒の採取が行われた。血液から細菌培養のサンプル採取が行われた。肺炎菌の増殖は確認されなかった。

同年*/12/06 付追加情報（特別目的フォームの心室性（CV）不整脈の事象より入手）
心停止は認められなかった。心拍数は 106 回/分であった。
同年*/11/11
ECG を実施。リズムストリップは、心房細動を示した。治療は薬物療法など。

治験担当医の意見：
同年*/11/11
患者は胸痛のために ER に行き、心臓病の心配のために入院した。精密検査で、RVR を伴う発作性心房細動、肺炎、肺炎による敗血症、及び慢性閉塞性肺疾患増悪を有していることが認められた。
同年*/11/15
この時点で被験者は、未だ入院中である。

*新薬承認情報提供時に置き換え

同年*/11/18
病院から退院。全ての問題（肺炎、敗血症、慢性閉塞性肺疾患悪化、RVR を伴う発作性心房細動）は、この時点で回復と判断。
同年*/11/22
被験者と話し、被験者は、ちょうど prednisone の最後の投与を終えて気分が良いと述べた。被験者は臨床試験を続ける予定であり、前述の有害事象により臨床試験を中止しなかった。治験薬は中止又は減量されなかった。病院にいる間、治験薬を直接入手し、服用した。
治験薬が重篤な有害事象（SAE）を引起した可能性として、アドレナリン作動性を増加させ、頻脈を増加させ得る長時間作用性ベータ 2 刺激薬（LABA s ）及び、上気道感染症及び肺炎の潜在的な増加リスクを含むステロイド吸入剤（ICS）に対する既知の薬物クラスの有害事象が考えられる。

治験依頼者の見解：
治験担当医による因果関係の評価に同意する。心房細動（AF）は FF/UMEC/VI に関して報告されている既知の事象であるが、患者は肺炎、肺炎による敗血症及び慢性閉塞性肺疾患増悪と共に治験薬投与開始から 157 日後に心房細動を発現した。後者の事象はいずれも、治験担当医及び治験依頼者の医学評価者によって関連なしと判断された。

治験実施計画書番号：116855
治験実施施設番号：[redacted]
被験者番号：[redacted]
無作為化番号：[redacted]
安全性データベース管理番号：[redacted]
投与群：Fluticasone / Umeclidinium / Vilanterol
重篤な有害事象：心房細動、肺炎、敗血症、急性呼吸不全

経過：
被験者は 7[redacted] 歳女性。盲検化試験（試験名：慢性閉塞性肺疾患患者を対象として、ドライパウダー吸入器を用いて毎朝 1 回投与する FF/UMEC/VI の固定用量 3 剤配合剤と FF/VI 及び UMEC/VI の固定用量 2 剤配合剤との有効性、安全性及び忍容性を比較する、第 III 相、52 週、無作為化、二重盲検、3 群並行群間試験）に登録。

[redacted]/06/07
慢性閉塞性肺疾患に対し治験薬 1 吸入 1 日 1 回の投与を開始。

既往歴は、肺炎など。合併症は、心房細動及び慢性閉塞性肺疾患（慢性閉塞性肺疾患）など。

同年*/12/15

*新薬承認情報提供時に置き換え

治験薬の初回投与から 191 日後、重度の頻回心室応答を伴う心房細動（グレード 3）が発現。重篤性分類規準は、「治療のための入院又は入院期間の延長が必要であるもの」及び GSK 判断の「医学的に重要な状態」など。追加事象は、重度の肺炎（グレード 3）（同年*/12/15 発現、重篤性分類基準：「治療のための入院又は入院期間の延長が必要であるもの」及び GSK 判断の「医学的に重要な状態」）、重度の敗血症（グレード 3）（同年*/12/15 発現、重篤性分類基準：「治療のための入院又は入院期間の延長が必要であるもの」及び GSK 判断の「医学的に重要な状態」）及び重度の慢性呼吸不全の急性増悪（グレード 3）（同年*/12/15 発現、重篤性分類基準：「治療のための入院又は入院期間の延長が必要であるもの」及び GSK 判断の「医学的に重要な状態」）など。diltiazem、prednisone、budesonide、formoterol fumarate（Symbicort）、cefepime、vancomycin、methylprednisolone 及び ipratropium bromide、salbutamol sulfate（Duoneb）にて治療。治験薬は休薬（デチャレンジ陽性）。治験薬のリチャレンジは陰性。
同年*/12/31
頻回心室応答を伴う心房細動から回復。追加事象の転帰は、敗血症（同年*/12/22、回復）、肺炎（同年*/12/31、回復）及び慢性呼吸不全の急性増悪（同年*/12/31、回復）など。

治験担当医は、敗血症及び慢性呼吸不全の急性増悪について、治験薬との因果関係を「否定できる」と判断。

関連する検査：
同年*/12/15
胸部 X 線にて肺炎を確認。
同年*/12/16
メチシリン耐性黄色ブドウ球菌（MRSA）培養陽性。

診断検査結果（特に明記のない限り、正常値は未記載）：
同年*/12/15
白血球数：16.0 K/uL（正常値下限：3.80、正常値上限：11.00）
同年*/12/16
白血球数：20.50 K/uL（正常値下限：3.80、正常値上限：11.00）
同年*/12/17
白血球数：20.00 K/uL（正常値下限：3.80、正常値上限：11.00）

同年*/12/20 付追加情報：
肺炎に関する特定有害事象報告書より入手した情報：
肺炎の症状は咳嗽増悪、膿性痰増加、呼吸困難増悪など。胸部の聴診にて断続性ラ音/ラ音及び/又は気管支又は気管支肺胞呼吸音を聴取。体温：37.7℃。呼吸数：22 回/分。心拍数：133 回/分。血圧：132/58 mmHg。胸水なし。低酸素血症あり。事象発現時、白血球数（WBC）高値。尿素窒素（BUN）は 19 mmol/L 以下（7 mmol/L）。錯乱の徴候なし。培養/

スワブ検査を実施。細菌培養の検体は血液から採取。肺炎培養から増殖は認められず。細菌培養の検体は呼吸器分泌物。肺炎培養より同定。

同年*/12/19
報告者が次回の予約のリマインドのため連絡をしたところ、若い男性が電話に応答し、患者は入院中であると告げた。患者は 3 日間の咳と息切れ悪化のため、同年*/12/15 に緊急治療室を受診。患者は慢性閉塞性肺疾患増悪、肺炎、肺炎による敗血症及び慢性呼吸不全の急性増悪と診断された。患者は入院時、すでに悪化しており、症状は 翌年*/11/27 の事象発現時より継続していると判断された。入院期間中、患者は腎血管抵抗（RVR）を伴う心房細動及び高血糖（高血糖は重篤な事象とは判断されず、有害事象とは別事象として記載）に対し治療された。治験薬による重篤有害事象（SAE）の考えられる原因は、上気道感染及び肺炎におけるリスク増加の可能性を含む、既知の薬剤クラス共通のステロイド吸入剤（ICS）に対する有害事象、アドレナリン性緊張の増加及び頻脈増加、心房細動などの不整脈の危険因子となり得る長時間作用性ベータ 2 刺激薬（LABAs）など。

治験依頼者の見解：
治験担当医による因果関係の評価に同意する。心房細動（AF）は FF/UMEC/VI に関して報告されている既知の事象であるが、患者は肺炎、肺炎による敗血症及び慢性閉塞性肺疾患増悪と共に治験薬投与開始から 191 日後に心房細動を発現した。後者の事象はいずれも、治験担当医及び治験依頼者の医学評価者によって関連なしと判断された。

治験実施計画書番号：116855
治験実施施設番号：[redacted]
被験者番号：[redacted]
無作為化番号：[redacted]
安全性データベース管理番号：[redacted]
投与群：Fluticasone / Umeclidinium / Vilanterol
重篤な有害事象：慢性閉塞性肺疾患

経過：
被験者は 6[redacted] 歳男性。盲検化試験（試験名：慢性閉塞性肺疾患患者を対象として、ドライパウダー吸入器を用いて毎朝 1 回投与する FF/UMEC/VI の固定用量 3 剤配合剤と FF/VI 及び UMEC/VI の固定用量 2 剤配合剤との有効性、安全性及び忍容性を比較する、第 III 相、52 週、無作為化、二重盲検、3 群並行群間試験）に登録。

患者は慢性閉塞性肺疾患に対して、[redacted] 年 5 月 15 日から 1 日 1 回、治験薬（吸入剤）1 吸入を受けた。

合併症には、慢性閉塞性肺疾患及び喫煙者があった。

*新薬承認情報提供時に置き換え

同年* 11 月 2 日に、治験薬の初回投与から 171 日後に、重度（グレード 3）の慢性閉塞性気道疾患増悪を発現した。重篤性分類規準は、「治療のための入院又は入院期間の延長が必要であるもの」。プレドニゾン（アポプレドニゾン）、プロピオン酸フルチカゾン+キシナホ酸サルメテロール（Advair）及び臭化チオトロピウム（Spiriva）で被験者を治療した。治験薬を中断した（投与中止は陽性）。慢性閉塞性気道疾患増悪の転帰は、同 年＊11 月 16 日に回復した。

治験担当医は、慢性閉塞性気道疾患増悪について、治験薬との因果関係を「合理的な可能性あり」と判断。

関連する検査結果：
N/A

診断検査結果（特に明記のない限り、正常値は未記載）：
同年* 11 月 9 日の体温の結果は 37.1℃であった。同 年＊ 11 月 12 日、血中クレアチニン値 181 μ mol/L（正常低値：60、正常高値：115）、血圧測定値 131/76mmHg、血中ナトリウム値137mmol/L（正常低値：135、正常高値：146）、心拍数 88mmol/分、国際標準比 0.85 未知、酸素飽和度 91%、呼吸数 20 未知、白血球数 16×10 9 個/L（正常低値：4、正常高値：11）であった。

同年* 11 月 13 日にクエリーに対する回答として受領した追加情報：
IP は 同 年＊11 月 5 日に再開された。

治験担当医から報告されたその他の情報：
慢性閉塞性肺疾患増悪のため入院。患者は上気道疾患の 1 週間の既往歴がある。その後息切れが強く、喘鳴があった。CXR は明らかな感染の徴候を示さず、喀痰は多くない。患者は急性非化膿性慢性閉塞性肺疾患増悪の治療後に退院して 4 日後に来院した。最低限の労作で息切れが続き、喀痰を伴う咳嗽もなく、発熱や胸痛もなかった。2 回目の CXR と CT で結節性陰影を認め、生検を整えた。患者は徐々に改善している。患者は 11 月 13 日に退院した。

治験依頼者の見解：
慢性閉塞性肺疾患の増悪は対象疾患/集団において一般的であるため、本症例では慢性閉塞性肺疾患の増悪は FF/UMEC/VI と関連があるとは考えにくい。

治験実施計画書番号：116855
治験実施施設番号：[redacted]
被験者番号：[redacted]
無作為化番号：[redacted]

*新薬承認情報提供時に置き換え

安全性データベース管理番号：[redacted]
投与群：Umeclidinium / Vilanterol
重篤な有害事象：心停止

経過：
被験者は 5[redacted] 歳男性。盲検化試験（試験名：慢性閉塞性肺疾患患者を対象として、ドライパウダー吸入器を用いて毎朝 1 回投与する FF/UMEC/VI の固定用量 3 剤配合剤と FF/VI 及び UMEC/VI の固定用量 2 剤配合剤との有効性、安全性及び忍容性を比較する、第 III 相、52 週、無作為化、二重盲検、3 群並行群間試験）に登録。

慢性閉塞性肺疾患に対し、治験薬（吸入剤）1 吸入を 1 日 1 回、[redacted] 年 6 月 30 日から 同年*6月 30 日まで投与した。

被験者の既往歴は元喫煙者であった。

翌年* 2 月 [redacted] 日、治験薬の初回投与から [redacted] 日後、直近投与から [redacted] 日後に、重度（グレード 3）の心停止を発現した。重篤性分類規準は、「死に至るもの」及び GSK 判断の「医学的に重要な状態」。心停止の転帰は 翌年* 2 月 [redacted] 日に死亡した。翌年* 2 月 [redacted] 日に死亡した。報告された死因は心停止であった。剖検は行われなかった。

治験担当医は、心停止について、治験薬との因果関係を「合理的な可能性なし」と判断。

翌年* 2 月 22 日、翌 年 * 3 月 20 日に死亡 EOSI によって受領した追加情報：
被験者は 翌 年 * 2 月 [redacted] 日に死亡した。死亡証明書に記載された直接の死因は慢性閉塞性気道疾患であった。直接の原因となった病態は慢性閉塞性肺疾患であった。死因は喫煙であった。剖検は行わなかった。死亡は目撃されなかった。被験者は最後に 翌年* 2 月 [redacted] 日に生存していることが判明した。蘇生は試みられなかった。蘇生処置（DNR）指示がなかった。死亡は自宅で発生した。被験者は末期状態又は前末期状態ではなかった。死亡は突然であり、睡眠中に発生した。被験者には、死因の可能性を示唆する新たな臨床徴候又は症状が認められなかった。この死亡は心臓血管手術又は処置に起因するものではなかった。死亡の原因は、非心血管手術又は手技によるものではなかった。主要な死因は、心臓突然死の他の心血管系診断-原因不明であった。二次的な死因はなかった。病歴による死亡のリスクはなかった。
死亡に寄与した可能性のある死亡前 4 週間以内に、新たな投薬又は長期投薬の用量の変更はなかった。

治験担当医から報告されたその他の情報：
剖検が実施されなかったため、被験者の正確な死因は不明のままである。被験者は死亡に至った突然の心臓発作を起こした可能性が高い。当該事象中は何の治療も施されず、その後、自宅で死亡した被験者が発見された。直接の死因は喫煙による慢性閉塞性気道疾患と記録された。

*新薬承認情報提供時に置き換え

翌年* 9 月に試験終了時の盲検解除を行った。

治験依頼者の見解：
治験担当医による因果関係の評価に同意する。試験薬投与開始から [redacted] 日後に慢性閉塞性肺疾患の進行を発現したため、致死的な心停止と UMEC/VI と関連があるとは考えにくい。

治験実施計画書番号：116855
治験実施施設番号：[redacted]
被験者番号：[redacted]
無作為化番号：[redacted]
安全性データベース管理番号：[redacted]
投与群：Fluticasone / Umeclidinium / Vilanterol
重篤な有害事象：死亡

経過：
被験者は 5[redacted] 歳男性。盲検化試験（試験名：慢性閉塞性肺疾患患者を対象として、ドライパウダー吸入器を用いて毎朝 1 回投与する FF/UMEC/VI の固定用量 3 剤配合剤と FF/VI 及び UMEC/VI の固定用量 2 剤配合剤との有効性、安全性及び忍容性を比較する、第 III 相、52 週、無作為化、二重盲検、3 群並行群間試験）に登録。

慢性閉塞性肺疾患に対し、治験薬（吸入剤）1 吸入を 1 日 1 回、[redacted] 年 7 月 7 日から 同年*12月 12 日まで投与した。

合併症は慢性閉塞性肺疾患。

翌年* 4 月 [redacted] 日に、治験薬の初回投与から [redacted] 日後、直近投与から [redacted] 日後に、被験者は死亡原因不明の重度（グレード 3）を発現した。重篤性分類規準は、「死に至るもの」及び GSK 判断の「医学的に重要な状態」。死因不明の転帰は 翌 年 * 4 月 [redacted] 日に死亡した。患者は 翌年*4 月 [redacted] 日に死亡した。報告された死因は死亡であった。剖検は行われなかった。

治験担当医は、死亡について、治験薬との因果関係を「合理的な可能性なし」と判断。

治験担当医から報告されたその他の情報：
被験者の姉は、翌 年 * 4 月 4 日に治験コーディネーターへ電話し、翌 年 * 4 月 [redacted] 日 21:30 頃に被験者が死亡したことを試験チームに通知した。

翌年* 3 月 21 日（対応する重篤な有害事象を参照）に退院後まもなく、末期慢性閉塞性肺疾患のため、被験者をホスピスに入れた。ホスピスケアへの入院の正確な日付は不明であるが、医療記録は患者が 翌年* 3 月 28 日の時点でホスピスにいることを示している。その後、

翌年*4月[redacted]日に死亡した。彼のホスピスケアの詳細に関する記録は研究チームには入手できない。しかしながら、そのようなケアの性質のために、被験者は、おそらく、標準的な緩和ケアを超えた追加の検査、手技又は治療を受けなかった。剖検は行われなかった。被験者と試験チームとの直接連絡の最終日は、オフIP追跡調査による来院で翌年*3月 24日であった。
正確な死因が不明であるため、死亡診断書を入手できない。
翌年*9月に試験終了時の盲検解除を行った。

治験依頼者の見解：
治験担当医による因果関係の評価に同意する。死亡の転帰は、治験薬投与開始から[redacted]日後及び直近の投与から[redacted]日後に発現しており、FF/UMEC/VIと関連すると判断することはできない。

治験実施計画書番号：116855
治験実施施設番号：[redacted]
被験者番号：[redacted]
無作為化番号：[redacted]
安全性データベース管理番号：[redacted]
投与群：Fluticasone / Vilanterol
重篤な有害事象：胃腸の炎症

経過：
被験者は5[redacted]歳男性。盲検化試験（試験名：慢性閉塞性肺疾患患者を対象として、ドライパウダー吸入器を用いて毎朝1回投与するFF/UMEC/VIの固定用量3剤配合剤とFF/VI及びUMEC/VIの固定用量2剤配合剤との有効性、安全性及び忍容性を比較する、第III相、52週、無作為化、二重盲検、3群並行群間試験）に登録。

患者は、慢性閉塞性肺疾患に対して、[redacted]年9月21日から治験薬（吸入剤）1吸入を1日1回受けた。

合併症には悪液質があった。
併用薬は栄養補助食品（Fresubin）を含んでいた。

翌年*3月19日に、治験薬の初回投与から180日後に、被験者は非感染性の中等度（グレード2）の胃腸炎を発現した。重篤性分類規準は、「治療のための入院又は入院期間の延長が必要であるもの」。被験者をジメチオン、活性化（Sab Simplex）及びパントプラゾール（Pantozol）で治療した。治験薬の投与は変更なく継続。非感染性胃腸炎の転帰は翌年*3月23日に回復した。

*新薬承認情報提供時に置き換え

治験担当医は、非感染性胃腸炎について、治験薬との因果関係を「合理的な可能性あり」と判断。非感染性胃腸炎の他の考えられる原因は、試験参加に関連した活動であった。

関連する検査結果：
X 線腹部：腹腔内遊離ガス、中毒性巨大結腸、イレウスのエビデンスはない。

翌年* 4 月 28 日にクエリーに対する回答として受領した追加情報：
因果関係評価の根拠
治験薬を服用してから下痢が増加した。

治験担当医から報告されたその他の情報：
翌年* 3 月 23 日に退院。全身状態は良好で、検査パラメータも安定しており、経過は良好であった。X 線腹部：異常なし。便検体：異常なし

治験依頼者の見解：
非感染性胃腸炎は FF/VI と関連があるとは考えにくい。患者は既に悪液質の病歴があり、栄養補給剤を服用していた。治験担当医は、治験薬を服用してから下痢が増加していたが、治験薬投与開始から 180 日後の非感染性胃腸炎の発現は、FF/VI と関連があるとは考えにくいと述べた。

治験実施計画書番号：116855
治験実施施設番号：[redacted]
被験者番号：[redacted]
無作為化番号：[redacted]
安全性データベース管理番号：[redacted]
投与群：Fluticasone / Vilanterol
重篤な有害事象：慢性閉塞性肺疾患

経過：
被験者は 4[redacted] 歳男性。盲検化試験（試験名：慢性閉塞性肺疾患患者を対象として、ドライパウダー吸入器を用いて毎朝 1 回投与する FF/UMEC/VI の固定用量 3 剤配合剤と FF/VI 及び UMEC/VI の固定用量 2 剤配合剤との有効性、安全性及び忍容性を比較する、第 III 相、52 週、無作為化、二重盲検、3 群並行群間試験）に登録。

慢性閉塞性肺疾患に対し、治験薬（吸入剤）1 吸入を 1 日 1 回、[redacted] 年 5 月 13 日から 同年*12 月 20 日まで投与した。

*新薬承認情報提供時に置き換え

同年* 12 月 20 日に、治験薬の初回投与から 221 日後、重度（グレード 3）の慢性閉塞性肺疾患を発現した。重篤性分類規準は、「臨床的に重要/介入を要する」。治験薬は、同年* 12 月 20 日に中止された（投与中止は陰性）。慢性閉塞性肺疾患の転帰は未回復。

治験担当医は、慢性閉塞性肺疾患について、治験薬との因果関係を「合理的な可能性あり」と判断。

関連する検査結果：
肺動脈拡張
CT にて重度の両側性水疱性肺気腫と拡張した肺動脈の所見を認めた。息切れ悪化の徴候及び症状を呈する。家庭医への受診と専門医への紹介。翌 年＊5 月 27 日の心電図検査は正常であった。翌 年＊5 月 27 日の超音波検査は正常であった。スパイロ FEV1=0.56%
FEC 2.02 43%、比率 28%。

治験担当医から報告されたその他の情報：
重大な医学的事象により恒久的な休職に至った。IMP を中止した。最終投与は 同 年＊12 月 20 日。あまりにも具合の悪い状態でチェックしてもらいたくない。日誌に記入されていない。
PI は、時間的及び他の疑わしい薬剤がないため、治験薬投与との関係の可能性があると考えている。翌 年＊3 月 7 日のフォローアップの電話では、重篤な有害事象は依然として継続中である。患者は、CT の実施を待っている専門医を受診している。
PI は 翌 年＊5 月 22 日に被験者に問い合わせた。被験者は、重篤な有害事象「肺の死亡」が継続中であり、重篤な有害事象のために服用した薬剤はなしと報告した。
患者は肺移植を待っている。
患者報告情報：
被験者は不良で、専門医に紹介された GP を受診した。上述の診断がなされ、肺移植評価+能動的呼吸リハビリテーションを勧めると決定された。FEV1=0.56%、FEC 2.02 43%、比率 28%。
それ以上の調査結果は得られていない。

翌年* 7 月 4 日 被験者へ連絡したが、応答なし。
翌年* 7 月 11 日 追加の情報がまだ入手していない。
翌年* 7 月 11 日 再度、GP にコールバックするよう要請した。
翌年*7 月 12 日 GP がコールバック。患者は肺移植リストにある。更なる情報は入手できなかった。

治験依頼者の見解：
慢性閉塞性肺疾患増悪が FF/VI と関連があるとは考えにくい。慢性閉塞性肺疾患の増悪は、対象疾患/集団において一般的/予測される。

*新薬承認情報提供時に置き換え

表CTT116855-1 すべての有害事象および治験薬と因果関係がある有害事象

	Adverse Events			Drug-related Adverse Events		
System Organ Class Preferred Term	FF/UMEC/VI 100/62.5/25 (N=4151)	FF/VI 100/25 (N=4134)	UMEC/VI 62.5/25 (N=2070)	FF/UMEC/VI 100/62.5/25 (N=4151)	FF/VI 100/25 (N=4134)	UMEC/VI 62.5/25 (N=2070)
有害事象発現例数 ANY EVENT	2897 (70%)	2800 (68%)	1429 (69%)	478 (12%)	492 (12%)	214 (10%)
感染症および寄生虫症 Infections and infestations	1804 (43%)	1690 (41%)	784 (38%)	223 (5%)	228 (6%)	76 (4%)
ウイルス性上気道感染 Viral upper respiratory tract infection	521 (13%)	479 (12%)	223 (11%)	16 (<1%)	8 (<1%)	4 (<1%)
上気道感染 Upper respiratory tract infection	299 (7%)	283 (7%)	117 (6%)	8 (<1%)	16 (<1%)	6 (<1%)
肺炎 Pneumonia	298 (7%)	264 (6%)	93 (4%)	44 (1%)	35 (<1%)	14 (<1%)
気管支炎 Bronchitis	152 (4%)	130 (3%)	73 (4%)	3 (<1%)	7 (<1%)	2 (<1%)
口腔カンジダ症 Oral candidiasis	161 (4%)	146 (4%)	41 (2%)	100 (2%)	96 (2%)	27 (1%)
インフルエンザ Influenza	117 (3%)	102 (2%)	50 (2%)	1 (<1%)	2 (<1%)	2 (<1%)
副鼻腔炎 Sinusitis	104 (3%)	98 (2%)	45 (2%)	6 (<1%)	6 (<1%)	3 (<1%)
尿路感染 Urinary tract infection	92 (2%)	86 (2%)	35 (2%)	3 (<1%)	1 (<1%)	0
咽頭炎 Pharyngitis	82 (2%)	81 (2%)	48 (2%)	4 (<1%)	5 (<1%)	4 (<1%)

Source: CTT116855 CSR Table 3.008, Tabla 3.010
MedDRA Version 20.0/J Version 20.0
Population: Intent-to-treat
ctt116855_table_ae.sas 1.832.319.420

表CTT116855-1 すべての有害事象および治験薬と因果関係がある有害事象

	Adverse Events			Drug-related Adverse Events		
System Organ Class Preferred Term	FF/UMEC/VI 100/62.5/25 (N=4151)	FF/VI 100/25 (N=4134)	UMEC/VI 62.5/25 (N=2070)	FF/UMEC/VI 100/62.5/25 (N=4151)	FF/VI 100/25 (N=4134)	UMEC/VI 62.5/25 (N=2070)
鼻炎 Rhinitis	89 (2%)	69 (2%)	33 (2%)	5 (<1%)	7 (<1%)	0
胃腸炎 Gastroenteritis	32 (<1%)	30 (<1%)	28 (1%)	0	0	1 (<1%)
帯状疱疹 Herpes zoster	30 (<1%)	35 (<1%)	17 (<1%)	0	1 (<1%)	1 (<1%)
急性副鼻腔炎 Acute sinusitis	33 (<1%)	29 (<1%)	14 (<1%)	1 (<1%)	2 (<1%)	0
下気道感染 Lower respiratory tract infection	29 (<1%)	23 (<1%)	17 (<1%)	1 (<1%)	2 (<1%)	1 (<1%)
カンジダ感染 Candida infection	28 (<1%)	32 (<1%)	8 (<1%)	12 (<1%)	20 (<1%)	4 (<1%)
ウイルス性気道感染 Respiratory tract infection viral	17 (<1%)	28 (<1%)	14 (<1%)	0	2 (<1%)	0
蜂巣炎 Cellulitis	25 (<1%)	19 (<1%)	14 (<1%)	0	1 (<1%)	0
気道感染 Respiratory tract infection	18 (<1%)	26 (<1%)	11 (<1%)	0	2 (<1%)	0
結膜炎 Conjunctivitis	20 (<1%)	20 (<1%)	14 (<1%)	1 (<1%)	0	0
膀胱炎 Cystitis	16 (<1%)	25 (<1%)	8 (<1%)	3 (<1%)	0	0

Source: CTT116855 CSR Table 3.008, Tabla 3.010
MedDRA Version 20.0/J Version 20.0
Population: Intent-to-treat
ctt116855_table_ae.sas 1.832.319.420

表CTT116855-1 すべての有害事象および治験薬と因果関係がある有害事象

	Adverse Events			Drug-related Adverse Events		
System Organ Class Preferred Term	FF/UMEC/VI 100/62.5/25 (N=4151)	FF/VI 100/25 (N=4134)	UMEC/VI 62.5/25 (N=2070)	FF/UMEC/VI 100/62.5/25 (N=4151)	FF/VI 100/25 (N=4134)	UMEC/VI 62.5/25 (N=2070)
鼻咽頭炎 Nasopharyngitis	19 (<1%)	19 (<1%)	6 (<1%)	0	1 (<1%)	1 (<1%)
喉頭炎 Laryngitis	13 (<1%)	18 (<1%)	10 (<1%)	1 (<1%)	2 (<1%)	1 (<1%)
耳感染 Ear infection	22 (<1%)	11 (<1%)	5 (<1%)	2 (<1%)	0	0
感染による慢性閉塞性気道疾患の増悪 Infective exacerbation of chronic obstructive airways disease	8 (<1%)	19 (<1%)	7 (<1%)	0	1 (<1%)	0
憩室炎 Diverticulitis	18 (<1%)	12 (<1%)	3 (<1%)	1 (<1%)	0	0
ウイルス感染 Viral infection	12 (<1%)	17 (<1%)	4 (<1%)	0	0	0
ウイルス性胃腸炎 Gastroenteritis viral	15 (<1%)	10 (<1%)	7 (<1%)	0	0	0
中咽頭カンジダ症 Oropharyngeal candidiasis	12 (<1%)	17 (<1%)	2 (<1%)	7 (<1%)	12 (<1%)	1 (<1%)
歯膿瘍 Tooth abscess	10 (<1%)	13 (<1%)	5 (<1%)	0	0	0
敗血症 Sepsis	12 (<1%)	9 (<1%)	6 (<1%)	0	1 (<1%)	0
扁桃炎 Tonsillitis	10 (<1%)	15 (<1%)	2 (<1%)	0	0	0

Source: CTT116855 CSR Table 3.008, Tabla 3.010
MedDRA Version 20.0/J Version 20.0
Population: Intent-to-treat
ctt116855_table_ae.sas 1.832.319.420

表CTT116855-1 すべての有害事象および治験薬と因果関係がある有害事象

	Adverse Events			Drug-related Adverse Events		
System Organ Class Preferred Term	FF/UMEC/VI 100/62.5/25 (N=4151)	FF/VI 100/25 (N=4134)	UMEC/VI 62.5/25 (N=2070)	FF/UMEC/VI 100/62.5/25 (N=4151)	FF/VI 100/25 (N=4134)	UMEC/VI 62.5/25 (N=2070)
歯感染 Tooth infection	9 (<1%)	10 (<1%)	6 (<1%)	0	1 (<1%)	0
気管炎 Tracheitis	5 (<1%)	17 (<1%)	2 (<1%)	0	0	0
丹毒 Erysipelas	12 (<1%)	5 (<1%)	5 (<1%)	0	0	0
歯肉炎 Gingivitis	10 (<1%)	7 (<1%)	5 (<1%)	2 (<1%)	1 (<1%)	0
限局性感染 Localised infection	7 (<1%)	7 (<1%)	6 (<1%)	0	0	0
中耳炎 Otitis media	10 (<1%)	5 (<1%)	4 (<1%)	0	2 (<1%)	0
皮膚真菌感染 Fungal skin infection	5 (<1%)	8 (<1%)	4 (<1%)	0	0	1 (<1%)
眼感染 Eye infection	6 (<1%)	7 (<1%)	3 (<1%)	0	0	0
口腔真菌感染 Oral fungal infection	8 (<1%)	6 (<1%)	2 (<1%)	5 (<1%)	3 (<1%)	1 (<1%)
外耳炎 Otitis externa	8 (<1%)	6 (<1%)	2 (<1%)	0	0	0
皮膚感染 Skin infection	8 (<1%)	5 (<1%)	3 (<1%)	0	0	0

Source: CTT116855 CSR Table 3.008, Tabla 3.010
MedDRA Version 20.0/J Version 20.0
Population: Intent-to-treat
ctt116855_table_ae.sas 1.832.319.420

表CTT116855-1 すべての有害事象および治験薬と因果関係がある有害事象

	Adverse Events			Drug-related Adverse Events		
System Organ Class Preferred Term	FF/UMEC/VI 100/62.5/25 (N=4151)	FF/VI 100/25 (N=4134)	UMEC/VI 62.5/25 (N=2070)	FF/UMEC/VI 100/62.5/25 (N=4151)	FF/VI 100/25 (N=4134)	UMEC/VI 62.5/25 (N=2070)
口腔ヘルペス Oral herpes	4 (<1%)	8 (<1%)	3 (<1%)	0	1 (<1%)	0
創傷感染 Wound infection	10 (<1%)	2 (<1%)	2 (<1%)	0	0	0
歯周炎 Periodontitis	7 (<1%)	4 (<1%)	2 (<1%)	0	0	0
細菌性肺炎 Pneumonia bacterial	2 (<1%)	11 (<1%)	0	1 (<1%)	3 (<1%)	0
外陰腟真菌感染 Vulvovaginal mycotic infection	5 (<1%)	7 (<1%)	1 (<1%)	0	2 (<1%)	0
細菌性気管支炎 Bronchitis bacterial	4 (<1%)	7 (<1%)	1 (<1%)	0	0	0
毛包炎 Folliculitis	6 (<1%)	5 (<1%)	1 (<1%)	0	0	0
皮下組織膿瘍 Subcutaneous abscess	4 (<1%)	6 (<1%)	1 (<1%)	0	1 (<1%)	1 (<1%)
外陰部腟カンジダ症 Vulvovaginal candidiasis	6 (<1%)	3 (<1%)	2 (<1%)	0	1 (<1%)	0
せつ Furuncle	1 (<1%)	5 (<1%)	4 (<1%)	0	0	0
肺感染 Lung infection	2 (<1%)	7 (<1%)	1 (<1%)	0	0	0

Source: CTT116855 CSR Table 3.008, Tabla 3.010
MedDRA Version 20.0/J Version 20.0
Population: Intent-to-treat
ctt116855_table_ae.sas 1.832.319.420

表CTT116855-1 すべての有害事象および治験薬と因果関係がある有害事象

	Adverse Events			Drug-related Adverse Events		
System Organ Class Preferred Term	FF/UMEC/VI 100/62.5/25 (N=4151)	FF/VI 100/25 (N=4134)	UMEC/VI 62.5/25 (N=2070)	FF/UMEC/VI 100/62.5/25 (N=4151)	FF/VI 100/25 (N=4134)	UMEC/VI 62.5/25 (N=2070)
歯髄炎 Pulpitis dental	5 (<1%)	2 (<1%)	3 (<1%)	1 (<1%)	0	0
感染 Infection	5 (<1%)	3 (<1%)	1 (<1%)	0	0	0
肺結核 Pulmonary tuberculosis	3 (<1%)	5 (<1%)	1 (<1%)	0	0	0
敗血症性ショック Septic shock	4 (<1%)	2 (<1%)	3 (<1%)	0	0	0
足部白癬 Tinea pedis	4 (<1%)	3 (<1%)	2 (<1%)	0	0	0
ヘモフィルス感染 Haemophilus infection	5 (<1%)	2 (<1%)	1 (<1%)	0	0	0
ヘリコバクター感染 Helicobacter infection	5 (<1%)	3 (<1%)	0	0	0	0
単純ヘルペス Herpes simplex	6 (<1%)	1 (<1%)	1 (<1%)	0	0	0
爪真菌症 Onychomycosis	5 (<1%)	1 (<1%)	2 (<1%)	0	0	0
気管気管支炎 Tracheobronchitis	4 (<1%)	1 (<1%)	3 (<1%)	0	0	0
ライノウイルス感染 Rhinovirus infection	4 (<1%)	3 (<1%)	0	0	0	0

Source: CTT116855 CSR Table 3.008, Tabla 3.010
MedDRA Version 20.0/J Version 20.0
Population: Intent-to-treat
ctt116855_table_ae.sas 1.832.319.420

表CTT116855-1 すべての有害事象および治験薬と因果関係がある有害事象

	Adverse Events			Drug-related Adverse Events		
System Organ Class Preferred Term	FF/UMEC/VI 100/62.5/25 (N=4151)	FF/VI 100/25 (N=4134)	UMEC/VI 62.5/25 (N=2070)	FF/UMEC/VI 100/62.5/25 (N=4151)	FF/VI 100/25 (N=4134)	UMEC/VI 62.5/25 (N=2070)
ウイルス性咽頭炎 Viral pharyngitis	4 (<1%)	1 (<1%)	2 (<1%)	0	0	1 (<1%)
慢性副鼻腔炎 Chronic sinusitis	2 (<1%)	3 (<1%)	1 (<1%)	0	0	0
真菌感染 Fungal infection	3 (<1%)	1 (<1%)	2 (<1%)	2 (<1%)	0	1 (<1%)
食道カンジダ症 Oesophageal candidiasis	2 (<1%)	3 (<1%)	1 (<1%)	0	0	0
パラインフルエンザウイルス感染 Parainfluenzae virus infection	4 (<1%)	2 (<1%)	0	0	0	0
副鼻腔気管支炎 Sinobronchitis	1 (<1%)	3 (<1%)	2 (<1%)	0	0	0
虫垂炎 Appendicitis	3 (<1%)	1 (<1%)	1 (<1%)	0	0	0
感染性関節炎 Arthritis infective	2 (<1%)	3 (<1%)	0	0	0	0
細菌感染 Bacterial infection	2 (<1%)	1 (<1%)	2 (<1%)	0	0	0
唾液腺炎 Sialoadenitis	4 (<1%)	0	1 (<1%)	0	0	0
ブドウ球菌感染 Staphylococcal infection	1 (<1%)	1 (<1%)	3 (<1%)	0	0	1 (<1%)

Source: CTT116855 CSR Table 3.008, Tabla 3.010
MedDRA Version 20.0/J Version 20.0
Population: Intent-to-treat
ctt116855_table_ae.sas 1.832.319.420

表CTT116855-1 すべての有害事象および治験薬と因果関係がある有害事象

	Adverse Events			Drug-related Adverse Events		
System Organ Class Preferred Term	FF/UMEC/VI 100/62.5/25 (N=4151)	FF/VI 100/25 (N=4134)	UMEC/VI 62.5/25 (N=2070)	FF/UMEC/VI 100/62.5/25 (N=4151)	FF/VI 100/25 (N=4134)	UMEC/VI 62.5/25 (N=2070)
癜風 Tinea versicolour	2 (<1%)	0	3 (<1%)	0	0	0
ウイルス性鼻炎 Viral rhinitis	3 (<1%)	1 (<1%)	1 (<1%)	0	0	0
肛門膿瘍 Anal abscess	1 (<1%)	3 (<1%)	0	0	0	0
細気管支炎 Bronchiolitis	1 (<1%)	2 (<1%)	1 (<1%)	0	0	0
クロストリジウム・ディフィシレ大腸炎 Clostridium difficile colitis	2 (<1%)	1 (<1%)	1 (<1%)	0	0	0
消化管感染 Gastrointestinal infection	1 (<1%)	2 (<1%)	1 (<1%)	0	0	0
ウイルス性消化管感染 Gastrointestinal viral infection	2 (<1%)	1 (<1%)	1 (<1%)	0	0	0
ヘリコバクター性胃炎 Helicobacter gastritis	1 (<1%)	2 (<1%)	1 (<1%)	0	0	0
C型肝炎 Hepatitis C	1 (<1%)	3 (<1%)	0	0	0	0
麦粒腫 Hordeolum	0	2 (<1%)	2 (<1%)	0	0	0
感染性皮膚嚢腫 Infected dermal cyst	3 (<1%)	1 (<1%)	0	0	0	0

Source: CTT116855 CSR Table 3.008, Tabla 3.010
MedDRA Version 20.0/J Version 20.0
Population: Intent-to-treat
ctt116855_table_ae.sas 1.832.319.420

表CTT116855-1 すべての有害事象および治験薬と因果関係がある有害事象

	Adverse Events			Drug-related Adverse Events		
System Organ Class Preferred Term	FF/UMEC/VI 100/62.5/25 (N=4151)	FF/VI 100/25 (N=4134)	UMEC/VI 62.5/25 (N=2070)	FF/UMEC/VI 100/62.5/25 (N=4151)	FF/VI 100/25 (N=4134)	UMEC/VI 62.5/25 (N=2070)
爪囲炎 Paronychia	2 (<1%)	0	2 (<1%)	0	0	0
細菌性咽頭炎 Pharyngitis bacterial	2 (<1%)	2 (<1%)	0	0	0	0
咽頭扁桃炎 Pharyngotonsillitis	2 (<1%)	1 (<1%)	1 (<1%)	0	0	0
術後創感染 Postoperative wound infection	2 (<1%)	2 (<1%)	0	0	0	0
腎盂腎炎 Pyelonephritis	0	2 (<1%)	2 (<1%)	0	0	0
結核 Tuberculosis	2 (<1%)	2 (<1%)	0	0	0	0
膣感染 Vaginal infection	3 (<1%)	0	1 (<1%)	0	0	0
ウイルス性気管支炎 Bronchitis viral	0	1 (<1%)	2 (<1%)	0	0	0
よう Carbuncle	1 (<1%)	2 (<1%)	0	0	0	0
蓄膿 Empyema	2 (<1%)	0	1 (<1%)	0	0	0
サルモネラ菌性胃腸炎 Gastroenteritis salmonella	0	3 (<1%)	0	0	0	0

Source: CTT116855 CSR Table 3.008, Tabla 3.010
MedDRA Version 20.0/J Version 20.0
Population: Intent-to-treat
ctt116855_table_ae.sas 1.832.319.420

表CTT116855-1 すべての有害事象および治験薬と因果関係がある有害事象

	Adverse Events			Drug-related Adverse Events		
System Organ Class Preferred Term	FF/UMEC/VI 100/62.5/25 (N=4151)	FF/VI 100/25 (N=4134)	UMEC/VI 62.5/25 (N=2070)	FF/UMEC/VI 100/62.5/25 (N=4151)	FF/VI 100/25 (N=4134)	UMEC/VI 62.5/25 (N=2070)
感染性大腸炎 Infectious colitis	1 (<1%)	2 (<1%)	0	1 (<1%)	0	0
鼓膜炎 Myringitis	1 (<1%)	1 (<1%)	1 (<1%)	0	0	0
精巣炎 Orchitis	1 (<1%)	1 (<1%)	1 (<1%)	0	0	0
真菌性口腔咽頭炎 Oropharyngitis fungal	1 (<1%)	2 (<1%)	0	1 (<1%)	0	0
急性中耳炎 Otitis media acute	2 (<1%)	0	1 (<1%)	0	0	0
インフルエンザ性肺炎 Pneumonia influenzal	1 (<1%)	1 (<1%)	1 (<1%)	0	0	0
シュードモナス感染 Pseudomonas infection	1 (<1%)	2 (<1%)	0	0	0	0
レンサ球菌感染 Streptococcal infection	1 (<1%)	2 (<1%)	0	0	0	0
腹部膿瘍 Abdominal abscess	0	1 (<1%)	1 (<1%)	0	0	0
膿瘍 Abscess	1 (<1%)	0	1 (<1%)	1 (<1%)	0	0
四肢膿瘍 Abscess limb	0	2 (<1%)	0	0	0	0

Source: CTT116855 CSR Table 3.008, Tabla 3.010
MedDRA Version 20.0/J Version 20.0
Population: Intent-to-treat
ctt116855_table_ae.sas 1.832.319.420

表CTT116855-1 すべての有害事象および治験薬と因果関係がある有害事象

	Adverse Events			Drug-related Adverse Events		
System Organ Class Preferred Term	FF/UMEC/VI 100/62.5/25 (N=4151)	FF/VI 100/25 (N=4134)	UMEC/VI 62.5/25 (N=2070)	FF/UMEC/VI 100/62.5/25 (N=4151)	FF/VI 100/25 (N=4134)	UMEC/VI 62.5/25 (N=2070)
頚部膿瘍 Abscess neck	2 (<1%)	0	0	0	0	0
口腔膿瘍 Abscess oral	1 (<1%)	0	1 (<1%)	0	0	0
ダニ皮膚炎 Acarodermatitis	2 (<1%)	0	0	0	0	0
口角口唇炎 Angular cheilitis	1 (<1%)	0	1 (<1%)	0	0	0
細菌性関節炎 Arthritis bacterial	2 (<1%)	0	0	0	0	0
体部白癬 Body tinea	1 (<1%)	1 (<1%)	0	0	0	0
ボレリア感染 Borrelia infection	1 (<1%)	1 (<1%)	0	0	0	0
乳房膿瘍 Breast abscess	1 (<1%)	1 (<1%)	0	0	0	0
細菌性結膜炎 Conjunctivitis bacterial	0	2 (<1%)	0	0	0	0
コロナウイルス感染 Corona virus infection	1 (<1%)	1 (<1%)	0	0	0	0
医療機器関連感染 Device related infection	0	2 (<1%)	0	0	0	0

Source: CTT116855 CSR Table 3.008, Tabla 3.010
MedDRA Version 20.0/J Version 20.0
Population: Intent-to-treat
ctt116855_table_ae.sas 1.832.319.420

表CTT116855-1 すべての有害事象および治験薬と因果関係がある有害事象

	Adverse Events			Drug-related Adverse Events		
System Organ Class Preferred Term	FF/UMEC/VI 100/62.5/25 (N=4151)	FF/VI 100/25 (N=4134)	UMEC/VI 62.5/25 (N=2070)	FF/UMEC/VI 100/62.5/25 (N=4151)	FF/VI 100/25 (N=4134)	UMEC/VI 62.5/25 (N=2070)
感染性湿疹 Eczema infected	1 (<1%)	1 (<1%)	0	0	0	0
感染性腸炎 Enteritis infectious	0	2 (<1%)	0	0	0	0
真菌性食道炎 Fungal oesophagitis	1 (<1%)	1 (<1%)	0	0	0	0
壊疽 Gangrene	2 (<1%)	0	0	0	0	0
胃感染 Gastric infection	1 (<1%)	1 (<1%)	0	0	0	0
真菌性性器感染 Genital infection fungal	1 (<1%)	1 (<1%)	0	0	0	0
Ｈ１Ｎ１インフルエンザ H1N1 influenza	1 (<1%)	1 (<1%)	0	1 (<1%)	0	0
ヘルペスウイルス感染 Herpes virus infection	2 (<1%)	0	0	0	0	0
咬傷感染 Infected bite	1 (<1%)	1 (<1%)	0	0	0	0
感染性嚢腫 Infected cyst	1 (<1%)	1 (<1%)	0	0	0	0
感染性皮膚潰瘍 Infected skin ulcer	0	2 (<1%)	0	0	0	0

Source: CTT116855 CSR Table 3.008, Tabla 3.010
MedDRA Version 20.0/J Version 20.0
Population: Intent-to-treat
ctt116855_table_ae.sas 1.832.319.420

表CTT116855-1 すべての有害事象および治験薬と因果関係がある有害事象

	Adverse Events			Drug-related Adverse Events		
System Organ Class Preferred Term	FF/UMEC/VI 100/62.5/25 (N=4151)	FF/VI 100/25 (N=4134)	UMEC/VI 62.5/25 (N=2070)	FF/UMEC/VI 100/62.5/25 (N=4151)	FF/VI 100/25 (N=4134)	UMEC/VI 62.5/25 (N=2070)
感染による気管支拡張症の増悪 Infective exacerbation of bronchiectasis	1 (<1%)	1 (<1%)	0	0	0	0
腎感染 Kidney infection	0	2 (<1%)	0	0	0	0
迷路炎 Labyrinthitis	1 (<1%)	0	1 (<1%)	0	0	0
肺膿瘍 Lung abscess	1 (<1%)	0	1 (<1%)	0	0	1 (<1%)
ライム病 Lyme disease	1 (<1%)	0	1 (<1%)	0	0	0
マイコバクテリア感染 Mycobacterial infection	0	2 (<1%)	0	0	0	0
マイコプラズマ感染 Mycoplasma infection	1 (<1%)	1 (<1%)	0	0	0	0
口腔感染 Oral infection	1 (<1%)	1 (<1%)	0	0	1 (<1%)	0
耳管炎 Otosalpingitis	0	1 (<1%)	1 (<1%)	0	1 (<1%)	0
腹膜炎 Peritonitis	2 (<1%)	0	0	0	0	0
レンサ球菌性咽頭炎 Pharyngitis streptococcal	0	1 (<1%)	1 (<1%)	0	0	0

Source: CTT116855 CSR Table 3.008, Tabla 3.010
MedDRA Version 20.0/J Version 20.0
Population: Intent-to-treat
ctt116855_table_ae.sas 1.832.319.420

表CTT116855-1 すべての有害事象および治験薬と因果関係がある有害事象

	Adverse Events			Drug-related Adverse Events		
System Organ Class Preferred Term	FF/UMEC/VI 100/62.5/25 (N=4151)	FF/VI 100/25 (N=4134)	UMEC/VI 62.5/25 (N=2070)	FF/UMEC/VI 100/62.5/25 (N=4151)	FF/VI 100/25 (N=4134)	UMEC/VI 62.5/25 (N=2070)
真菌性肺炎 Pneumonia fungal	0	1 (<1%)	1 (<1%)	0	1 (<1%)	0
壊死性肺炎 Pneumonia necrotising	1 (<1%)	1 (<1%)	0	0	0	0
シュードモナス菌性肺炎 Pneumonia pseudomonal	2 (<1%)	0	0	0	0	0
ブドウ球菌性肺炎 Pneumonia staphylococcal	2 (<1%)	0	0	1 (<1%)	0	0
処置後感染 Post procedural infection	1 (<1%)	0	1 (<1%)	0	0	0
肺真菌症 Pulmonary mycosis	1 (<1%)	0	1 (<1%)	0	0	1 (<1%)
急性腎盂腎炎 Pyelonephritis acute	1 (<1%)	1 (<1%)	0	0	0	0
膿疱性皮疹 Rash pustular	0	2 (<1%)	0	0	0	0
ＲＳウイルス感染 Respiratory syncytial virus infection	2 (<1%)	0	0	0	0	0
膿性痰 Sputum purulent	1 (<1%)	0	1 (<1%)	0	0	0
重複感染 Superinfection	1 (<1%)	0	1 (<1%)	0	0	0

Source: CTT116855 CSR Table 3.008, Tabla 3.010
MedDRA Version 20.0/J Version 20.0
Population: Intent-to-treat
ctt116855_table_ae.sas 1.832.319.420

表CTT116855-1 すべての有害事象および治験薬と因果関係がある有害事象

	Adverse Events			Drug-related Adverse Events		
System Organ Class Preferred Term	FF/UMEC/VI 100/62.5/25 (N=4151)	FF/VI 100/25 (N=4134)	UMEC/VI 62.5/25 (N=2070)	FF/UMEC/VI 100/62.5/25 (N=4151)	FF/VI 100/25 (N=4134)	UMEC/VI 62.5/25 (N=2070)
白癬感染 Tinea infection	0	1 (<1%)	1 (<1%)	0	0	0
細菌性扁桃炎 Tonsillitis bacterial	1 (<1%)	1 (<1%)	0	0	0	0
腹部感染 Abdominal infection	0	0	1 (<1%)	0	0	0
腹壁膿瘍 Abdominal wall abscess	0	1 (<1%)	0	0	0	0
唾液腺膿瘍 Abscess of salivary gland	1 (<1%)	0	0	0	0	0
アデノウイルス結膜炎 Adenoviral conjunctivitis	0	0	1 (<1%)	0	0	0
虫垂膿瘍 Appendiceal abscess	0	1 (<1%)	0	0	0	0
穿孔性虫垂炎 Appendicitis perforated	1 (<1%)	0	0	0	0	0
節足動物寄生 Arthropod infestation	0	1 (<1%)	0	0	0	0
アスペルギルス感染 Aspergillus infection	0	1 (<1%)	0	0	0	0
非定型マイコバクテリア感染 Atypical mycobacterial infection	1 (<1%)	0	0	0	0	0

Source: CTT116855 CSR Table 3.008, Tabla 3.010
MedDRA Version 20.0/J Version 20.0
Population: Intent-to-treat
ctt116855_table_ae.sas 1.832.319.420

表CTT116855-1 すべての有害事象および治験薬と因果関係がある有害事象

	Adverse Events			Drug-related Adverse Events		
System Organ Class Preferred Term	FF/UMEC/VI 100/62.5/25 (N=4151)	FF/VI 100/25 (N=4134)	UMEC/VI 62.5/25 (N=2070)	FF/UMEC/VI 100/62.5/25 (N=4151)	FF/VI 100/25 (N=4134)	UMEC/VI 62.5/25 (N=2070)
細菌性疾患キャリアー Bacterial disease carrier	0	1 (<1%)	0	0	0	0
細菌性敗血症 Bacterial sepsis	1 (<1%)	0	0	0	0	0
細菌性膣症 Bacterial vaginosis	0	1 (<1%)	0	0	0	0
カンピロバクター感染 Campylobacter infection	0	1 (<1%)	0	0	0	0
ブドウ球菌性蜂巣炎 Cellulitis staphylococcal	0	0	1 (<1%)	0	0	0
チクングニヤウイルス感染 Chikungunya virus infection	0	1 (<1%)	0	0	0	0
クラミジア感染 Chlamydial infection	1 (<1%)	0	0	0	0	0
感染性胆嚢炎 Cholecystitis infective	0	1 (<1%)	0	0	0	0
クロストリジウム感染 Clostridial infection	1 (<1%)	0	0	0	0	0
クロストリジウム・ディフィシレ感染 Clostridium difficile infection	0	0	1 (<1%)	0	0	0
結腸膿瘍 Colonic abscess	1 (<1%)	0	0	0	0	0

Source: CTT116855 CSR Table 3.008, Tabla 3.010
MedDRA Version 20.0/J Version 20.0
Population: Intent-to-treat
ctt116855_table_ae.sas 1.832.319.420

表CTT116855-1 すべての有害事象および治験薬と因果関係がある有害事象

	Adverse Events			Drug-related Adverse Events		
System Organ Class Preferred Term	FF/UMEC/VI 100/62.5/25 (N=4151)	FF/VI 100/25 (N=4134)	UMEC/VI 62.5/25 (N=2070)	FF/UMEC/VI 100/62.5/25 (N=4151)	FF/VI 100/25 (N=4134)	UMEC/VI 62.5/25 (N=2070)
爪の皮膚糸状菌症 Dermatophytosis of nail	0	0	1 (<1%)	0	0	0
感染性下痢 Diarrhoea infectious	0	1 (<1%)	0	0	0	0
出血性腸憩室炎 Diverticulitis intestinal haemorrhagic	1 (<1%)	0	0	0	0	0
細菌性心内膜炎 Endocarditis bacterial	1 (<1%)	0	0	0	0	0
蟯虫症 Enterobiasis	1 (<1%)	0	0	0	0	0
感染性小腸結腸炎 Enterocolitis infectious	1 (<1%)	0	0	0	0	0
ウイルス性腸炎 Enterocolitis viral	1 (<1%)	0	0	0	0	0
精巣上体炎 Epididymitis	0	0	1 (<1%)	0	0	0
大腸菌感染 Escherichia infection	0	0	1 (<1%)	0	0	1 (<1%)
大腸菌性尿路感染 Escherichia urinary tract infection	0	1 (<1%)	0	0	0	0
外耳蜂巣炎 External ear cellulitis	1 (<1%)	0	0	0	0	0

Source: CTT116855 CSR Table 3.008, Tabla 3.010
MedDRA Version 20.0/J Version 20.0
Population: Intent-to-treat
ctt116855_table_ae.sas 1.832.319.420

表CTT116855-1 すべての有害事象および治験薬と因果関係がある有害事象

	Adverse Events			Drug-related Adverse Events		
System Organ Class Preferred Term	FF/UMEC/VI 100/62.5/25 (N=4151)	FF/VI 100/25 (N=4134)	UMEC/VI 62.5/25 (N=2070)	FF/UMEC/VI 100/62.5/25 (N=4151)	FF/VI 100/25 (N=4134)	UMEC/VI 62.5/25 (N=2070)
熱性感染症 Febrile infection	0	1 (<1%)	0	0	0	0
真菌性膀胱炎 Fungal cystitis	1 (<1%)	0	0	0	0	0
真菌性咽頭炎 Fungal pharyngitis	1 (<1%)	0	0	0	0	0
性器カンジダ症 Genital candidiasis	1 (<1%)	0	0	0	0	0
陰部単純ヘルペス Genital herpes simplex	1 (<1%)	0	0	0	0	0
陰部帯状疱疹 Genital herpes zoster	1 (<1%)	0	0	0	0	0
ジアルジア症 Giardiasis	0	1 (<1%)	0	0	0	0
鼠径部膿瘍 Groin abscess	0	0	1 (<1%)	0	0	0
ヘルペス性皮膚炎 Herpes dermatitis	1 (<1%)	0	0	0	0	0
膿痂疹 Impetigo	1 (<1%)	0	0	0	0	0
切開部位感染 Incision site infection	0	1 (<1%)	0	0	0	0

Source: CTT116855 CSR Table 3.008, Tabla 3.010
MedDRA Version 20.0/J Version 20.0
Population: Intent-to-treat
ctt116855_table_ae.sas 1.832.319.420

表CTT116855-1 すべての有害事象および治験薬と因果関係がある有害事象

	Adverse Events			Drug-related Adverse Events		
System Organ Class Preferred Term	FF/UMEC/VI 100/62.5/25 (N=4151)	FF/VI 100/25 (N=4134)	UMEC/VI 62.5/25 (N=2070)	FF/UMEC/VI 100/62.5/25 (N=4151)	FF/VI 100/25 (N=4134)	UMEC/VI 62.5/25 (N=2070)
感染性静脈瘤 Infected varicose vein	0	0	1 (<1%)	0	0	0
寄生虫感染 Infection parasitic	1 (<1%)	0	0	0	0	0
伝染病病原体キャリアー Infectious disease carrier	1 (<1%)	0	0	0	0	0
感染性胸水 Infectious pleural effusion	1 (<1%)	0	0	0	0	0
ウイルス性喉頭炎 Laryngitis viral	0	1 (<1%)	0	0	0	0
シラミ寄生 Lice infestation	1 (<1%)	0	0	0	0	0
肝膿瘍 Liver abscess	0	1 (<1%)	0	0	0	0
ウイルス性髄膜炎 Meningitis viral	0	0	1 (<1%)	0	0	0
ムンプス Mumps	1 (<1%)	0	0	0	0	0
マイコバクテリウム・アビウムコンプレックス感染 Mycobacterium avium complex infection	0	1 (<1%)	0	0	1 (<1%)	0
脊髄炎 Myelitis	0	0	1 (<1%)	0	0	0

Source: CTT116855 CSR Table 3.008, Tabla 3.010
MedDRA Version 20.0/J Version 20.0
Population: Intent-to-treat
ctt116855_table_ae.sas 1.832.319.420

表CTT116855-1 すべての有害事象および治験薬と因果関係がある有害事象

	Adverse Events			Drug-related Adverse Events		
System Organ Class Preferred Term	FF/UMEC/VI 100/62.5/25 (N=4151)	FF/VI 100/25 (N=4134)	UMEC/VI 62.5/25 (N=2070)	FF/UMEC/VI 100/62.5/25 (N=4151)	FF/VI 100/25 (N=4134)	UMEC/VI 62.5/25 (N=2070)
爪床感染 Nail bed infection	1 (<1%)	0	0	0	0	0
爪感染 Nail infection	0	0	1 (<1%)	0	0	0
院内感染 Nosocomial infection	0	1 (<1%)	0	0	0	0
眼部単純ヘルペス Ophthalmic herpes simplex	0	0	1 (<1%)	0	0	0
眼帯状疱疹 Ophthalmic herpes zoster	0	1 (<1%)	0	0	0	0
骨髄炎 Osteomyelitis	0	0	1 (<1%)	0	0	0
急性骨髄炎 Osteomyelitis acute	1 (<1%)	0	0	0	0	0
真菌性外耳炎 Otitis externa fungal	1 (<1%)	0	0	0	0	0
慢性中耳炎 Otitis media chronic	1 (<1%)	0	0	0	0	0
ウイルス性中耳炎 Otitis media viral	1 (<1%)	0	0	0	0	0
耳下腺炎 Parotitis	0	1 (<1%)	0	0	0	0

Source: CTT116855 CSR Table 3.008, Tabla 3.010
MedDRA Version 20.0/J Version 20.0
Population: Intent-to-treat
ctt116855_table_ae.sas 1.832.319.420

表CTT116855-1 すべての有害事象および治験薬と因果関係がある有害事象

	Adverse Events			Drug-related Adverse Events		
System Organ Class Preferred Term	FF/UMEC/VI 100/62.5/25 (N=4151)	FF/VI 100/25 (N=4134)	UMEC/VI 62.5/25 (N=2070)	FF/UMEC/VI 100/62.5/25 (N=4151)	FF/VI 100/25 (N=4134)	UMEC/VI 62.5/25 (N=2070)
直腸周囲膿瘍 Perirectal abscess	0	0	1 (<1%)	0	0	0
百日咳 Pertussis	0	0	1 (<1%)	0	0	0
毛巣嚢胞 Pilonidal cyst	0	1 (<1%)	0	0	0	0
肺炎球菌性敗血症 Pneumococcal sepsis	0	1 (<1%)	0	0	0	0
ヘモフィルス性肺炎 Pneumonia haemophilus	0	1 (<1%)	0	0	0	0
クレブシエラ菌性肺炎 Pneumonia klebsiella	1 (<1%)	0	0	0	0	0
肺炎球菌性肺炎 Pneumonia pneumococcal	0	1 (<1%)	0	0	0	0
術後膿瘍 Postoperative abscess	0	1 (<1%)	0	0	0	0
呼吸器モニリア症 Respiratory moniliasis	0	1 (<1%)	0	0	0	0
細菌性気道感染 Respiratory tract infection bacterial	1 (<1%)	0	0	0	0	0
鼻喉頭炎 Rhinolaryngitis	0	0	1 (<1%)	0	0	0

Source: CTT116855 CSR Table 3.008, Tabla 3.010
MedDRA Version 20.0/J Version 20.0
Population: Intent-to-treat
ctt116855_table_ae.sas 1.832.319.420

表CTT116855-1 すべての有害事象および治験薬と因果関係がある有害事象

	Adverse Events			Drug-related Adverse Events		
System Organ Class Preferred Term	FF/UMEC/VI 100/62.5/25 (N=4151)	FF/VI 100/25 (N=4134)	UMEC/VI 62.5/25 (N=2070)	FF/UMEC/VI 100/62.5/25 (N=4151)	FF/VI 100/25 (N=4134)	UMEC/VI 62.5/25 (N=2070)
鼻気管炎 Rhinotracheitis	0	0	1 (<1%)	0	0	0
ロッキー山紅斑熱 Rocky mountain spotted fever	0	1 (<1%)	0	0	0	0
敗血症症候群 Sepsis syndrome	1 (<1%)	0	0	0	0	0
皮膚細菌感染 Skin bacterial infection	0	0	1 (<1%)	0	0	0
皮膚カンジダ Skin candida	0	1 (<1%)	0	0	0	0
軟部組織感染 Soft tissue infection	0	1 (<1%)	0	0	0	0
ステノトロフォモナス感染 Stenotrophomonas infection	1 (<1%)	0	0	0	0	0
レンサ球菌性敗血症 Streptococcal sepsis	1 (<1%)	0	0	0	0	0
亜急性心内膜炎 Subacute endocarditis	0	0	1 (<1%)	0	0	0
横隔膜下膿瘍 Subdiaphragmatic abscess	0	1 (<1%)	0	0	0	0
精巣膿瘍 Testicular abscess	0	1 (<1%)	0	0	0	0

Source: CTT116855 CSR Table 3.008, Tabla 3.010
MedDRA Version 20.0/J Version 20.0
Population: Intent-to-treat
ctt116855_table_ae.sas 1.832.319.420

表CTT116855-1 すべての有害事象および治験薬と因果関係がある有害事象

	Adverse Events			Drug-related Adverse Events		
System Organ Class Preferred Term	FF/UMEC/VI 100/62.5/25 (N=4151)	FF/VI 100/25 (N=4134)	UMEC/VI 62.5/25 (N=2070)	FF/UMEC/VI 100/62.5/25 (N=4151)	FF/VI 100/25 (N=4134)	UMEC/VI 62.5/25 (N=2070)
股部白癬 Tinea cruris	0	1 (<1%)	0	0	0	0
トリコモナス症 Trichomoniasis	0	1 (<1%)	0	0	0	0
尿道炎 Urethritis	0	0	1 (<1%)	0	0	0
細菌性尿路感染 Urinary tract infection bacterial	0	1 (<1%)	0	0	0	0
腸球菌性尿路感染 Urinary tract infection enterococcal	0	1 (<1%)	0	0	1 (<1%)	0
シュードモナス性尿路感染 Urinary tract infection pseudomonal	0	1 (<1%)	0	0	0	0
尿路性敗血症 Urosepsis	1 (<1%)	0	0	0	0	0
水痘 Varicella	1 (<1%)	0	0	0	0	0
前庭神経炎 Vestibular neuronitis	1 (<1%)	0	0	0	0	0
ウイルス性下痢 Viral diarrhoea	0	1 (<1%)	0	0	0	0
ウイルス性発疹 Viral rash	0	1 (<1%)	0	0	0	0

Source: CTT116855 CSR Table 3.008, Tabla 3.010
MedDRA Version 20.0/J Version 20.0
Population: Intent-to-treat
ctt116855_table_ae.sas 1.832.319.420

表CTT116855-1 すべての有害事象および治験薬と因果関係がある有害事象

	Adverse Events			Drug-related Adverse Events		
System Organ Class Preferred Term	FF/UMEC/VI 100/62.5/25 (N=4151)	FF/VI 100/25 (N=4134)	UMEC/VI 62.5/25 (N=2070)	FF/UMEC/VI 100/62.5/25 (N=4151)	FF/VI 100/25 (N=4134)	UMEC/VI 62.5/25 (N=2070)
ウイルス性副鼻腔炎 Viral sinusitis	1 (<1%)	0	0	0	0	0
ウイルス性扁桃炎 Viral tonsillitis	1 (<1%)	0	0	0	0	0
外陰部膿瘍 Vulval abscess	1 (<1%)	0	0	0	0	0
女性外陰部蜂巣炎 Vulval cellulitis	0	1 (<1%)	0	0	0	0
ジカウイルス感染 Zika virus infection	1 (<1%)	0	0	0	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害 Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	976 (24%)	981 (24%)	526 (25%)	105 (3%)	120 (3%)	57 (3%)
慢性閉塞性肺疾患 Chronic obstructive pulmonary disease	455 (11%)	472 (11%)	279 (13%)	20 (<1%)	30 (<1%)	15 (<1%)
咳嗽 Cough	145 (3%)	117 (3%)	58 (3%)	16 (<1%)	7 (<1%)	12 (<1%)
呼吸困難 Dyspnoea	82 (2%)	95 (2%)	52 (3%)	9 (<1%)	26 (<1%)	9 (<1%)
口腔咽頭痛 Oropharyngeal pain	99 (2%)	71 (2%)	39 (2%)	8 (<1%)	15 (<1%)	5 (<1%)
アレルギー性鼻炎 Rhinitis allergic	35 (<1%)	49 (1%)	23 (1%)	0	1 (<1%)	2 (<1%)

Source: CTT116855 CSR Table 3.008, Tabla 3.010
MedDRA Version 20.0/J Version 20.0
Population: Intent-to-treat
ctt116855_table_ae.sas 1.832.319.420

表CTT116855-1 すべての有害事象および治験薬と因果関係がある有害事象

	Adverse Events			Drug-related Adverse Events		
System Organ Class Preferred Term	FF/UMEC/VI 100/62.5/25 (N=4151)	FF/VI 100/25 (N=4134)	UMEC/VI 62.5/25 (N=2070)	FF/UMEC/VI 100/62.5/25 (N=4151)	FF/VI 100/25 (N=4134)	UMEC/VI 62.5/25 (N=2070)
鼻漏 Rhinorrhoea	32 (<1%)	46 (1%)	19 (<1%)	4 (<1%)	10 (<1%)	3 (<1%)
発声障害 Dysphonia	40 (<1%)	30 (<1%)	14 (<1%)	26 (<1%)	15 (<1%)	8 (<1%)
急性呼吸不全 Acute respiratory failure	30 (<1%)	20 (<1%)	16 (<1%)	2 (<1%)	1 (<1%)	0
鼻閉 Nasal congestion	21 (<1%)	32 (<1%)	9 (<1%)	1 (<1%)	4 (<1%)	0
呼吸不全 Respiratory failure	25 (<1%)	23 (<1%)	7 (<1%)	1 (<1%)	3 (<1%)	0
喀血 Haemoptysis	18 (<1%)	25 (<1%)	9 (<1%)	0	1 (<1%)	0
鼻出血 Epistaxis	19 (<1%)	16 (<1%)	7 (<1%)	0	1 (<1%)	0
肺腫瘤 Pulmonary mass	20 (<1%)	15 (<1%)	7 (<1%)	1 (<1%)	2 (<1%)	0
湿性咳嗽 Productive cough	20 (<1%)	16 (<1%)	4 (<1%)	0	1 (<1%)	1 (<1%)
喀痰増加 Sputum increased	16 (<1%)	17 (<1%)	4 (<1%)	1 (<1%)	2 (<1%)	0
喘鳴 Wheezing	6 (<1%)	18 (<1%)	5 (<1%)	3 (<1%)	4 (<1%)	1 (<1%)

Source: CTT116855 CSR Table 3.008, Tabla 3.010
MedDRA Version 20.0/J Version 20.0
Population: Intent-to-treat
ctt116855_table_ae.sas 1.832.319.420

表CTT116855-1 すべての有害事象および治験薬と因果関係がある有害事象

	Adverse Events			Drug-related Adverse Events		
System Organ Class Preferred Term	FF/UMEC/VI 100/62.5/25 (N=4151)	FF/VI 100/25 (N=4134)	UMEC/VI 62.5/25 (N=2070)	FF/UMEC/VI 100/62.5/25 (N=4151)	FF/VI 100/25 (N=4134)	UMEC/VI 62.5/25 (N=2070)
副鼻腔うっ血 Sinus congestion	13 (<1%)	9 (<1%)	6 (<1%)	0	0	1 (<1%)
咽喉刺激感 Throat irritation	13 (<1%)	7 (<1%)	7 (<1%)	6 (<1%)	5 (<1%)	1 (<1%)
気胸 Pneumothorax	10 (<1%)	12 (<1%)	3 (<1%)	1 (<1%)	0	0
肺塞栓症 Pulmonary embolism	7 (<1%)	8 (<1%)	6 (<1%)	0	0	1 (<1%)
肺高血圧症 Pulmonary hypertension	12 (<1%)	5 (<1%)	4 (<1%)	1 (<1%)	0	1 (<1%)
上気道咳症候群 Upper-airway cough syndrome	9 (<1%)	10 (<1%)	2 (<1%)	0	1 (<1%)	0
低酸素症 Hypoxia	8 (<1%)	7 (<1%)	3 (<1%)	0	0	0
呼吸障害 Respiratory disorder	5 (<1%)	7 (<1%)	4 (<1%)	0	1 (<1%)	0
睡眠時無呼吸症候群 Sleep apnoea syndrome	5 (<1%)	5 (<1%)	5 (<1%)	0	0	0
胸膜炎 Pleurisy	7 (<1%)	2 (<1%)	5 (<1%)	1 (<1%)	0	1 (<1%)
労作性呼吸困難 Dyspnoea exertional	6 (<1%)	5 (<1%)	2 (<1%)	1 (<1%)	1 (<1%)	0

Source: CTT116855 CSR Table 3.008, Tabla 3.010
MedDRA Version 20.0/J Version 20.0
Population: Intent-to-treat
ctt116855_table_ae.sas 1.832.319.420

表CTT116855-1 すべての有害事象および治験薬と因果関係がある有害事象

	Adverse Events			Drug-related Adverse Events		
System Organ Class Preferred Term	FF/UMEC/VI 100/62.5/25 (N=4151)	FF/VI 100/25 (N=4134)	UMEC/VI 62.5/25 (N=2070)	FF/UMEC/VI 100/62.5/25 (N=4151)	FF/VI 100/25 (N=4134)	UMEC/VI 62.5/25 (N=2070)
下気道うっ血 Lower respiratory tract congestion	6 (<1%)	5 (<1%)	1 (<1%)	1 (<1%)	0	0
気管支痙攣 Bronchospasm	3 (<1%)	5 (<1%)	3 (<1%)	2 (<1%)	0	1 (<1%)
上気道の炎症 Upper respiratory tract inflammation	5 (<1%)	3 (<1%)	3 (<1%)	0	0	0
胸膜痛 Pleuritic pain	5 (<1%)	3 (<1%)	2 (<1%)	0	1 (<1%)	0
自然気胸 Pneumothorax spontaneous	5 (<1%)	5 (<1%)	0	0	1 (<1%)	0
カタル Catarrh	4 (<1%)	4 (<1%)	1 (<1%)	0	0	0
気管支分泌増加 Increased bronchial secretion	7 (<1%)	2 (<1%)	0	0	1 (<1%)	0
肺うっ血 Pulmonary congestion	3 (<1%)	3 (<1%)	3 (<1%)	0	0	0
変色痰 Sputum discoloured	6 (<1%)	1 (<1%)	2 (<1%)	0	0	0
胸水 Pleural effusion	4 (<1%)	3 (<1%)	1 (<1%)	0	0	0
呼吸性アシドーシス Respiratory acidosis	3 (<1%)	3 (<1%)	2 (<1%)	0	0	0

Source: CTT116855 CSR Table 3.008, Tabla 3.010
MedDRA Version 20.0/J Version 20.0
Population: Intent-to-treat
ctt116855_table_ae.sas 1.832.319.420

表CTT116855-1 すべての有害事象および治験薬と因果関係がある有害事象

	Adverse Events			Drug-related Adverse Events		
System Organ Class Preferred Term	FF/UMEC/VI 100/62.5/25 (N=4151)	FF/VI 100/25 (N=4134)	UMEC/VI 62.5/25 (N=2070)	FF/UMEC/VI 100/62.5/25 (N=4151)	FF/VI 100/25 (N=4134)	UMEC/VI 62.5/25 (N=2070)
呼吸窮迫 Respiratory distress	2 (<1%)	4 (<1%)	2 (<1%)	0	0	0
咽喉乾燥 Dry throat	3 (<1%)	2 (<1%)	2 (<1%)	2 (<1%)	2 (<1%)	0
鼻閉塞 Nasal obstruction	3 (<1%)	3 (<1%)	1 (<1%)	0	0	0
気道うっ血 Respiratory tract congestion	0	4 (<1%)	3 (<1%)	0	0	1 (<1%)
くしゃみ Sneezing	0	3 (<1%)	4 (<1%)	0	0	0
肺浸潤 Lung infiltration	3 (<1%)	2 (<1%)	1 (<1%)	0	0	0
咽頭紅斑 Pharyngeal erythema	3 (<1%)	1 (<1%)	2 (<1%)	1 (<1%)	0	0
無気肺 Atelectasis	5 (<1%)	0	0	0	0	0
気管支拡張症 Bronchiectasis	3 (<1%)	2 (<1%)	0	0	0	0
慢性呼吸不全 Chronic respiratory failure	3 (<1%)	1 (<1%)	1 (<1%)	0	0	0
高粘稠性気管支分泌物 Increased viscosity of bronchial secretion	1 (<1%)	2 (<1%)	2 (<1%)	0	1 (<1%)	0

Source: CTT116855 CSR Table 3.008, Tabla 3.010
MedDRA Version 20.0/J Version 20.0
Population: Intent-to-treat
ctt116855_table_ae.sas 1.832.319.420

表CTT116855-1 すべての有害事象および治験薬と因果関係がある有害事象

	Adverse Events			Drug-related Adverse Events		
System Organ Class Preferred Term	FF/UMEC/VI 100/62.5/25 (N=4151)	FF/VI 100/25 (N=4134)	UMEC/VI 62.5/25 (N=2070)	FF/UMEC/VI 100/62.5/25 (N=4151)	FF/VI 100/25 (N=4134)	UMEC/VI 62.5/25 (N=2070)
肺障害 Lung disorder	2 (<1%)	3 (<1%)	0	0	0	0
口腔咽頭不快感 Oropharyngeal discomfort	1 (<1%)	3 (<1%)	1 (<1%)	0	1 (<1%)	0
急性肺水腫 Acute pulmonary oedema	0	1 (<1%)	3 (<1%)	0	0	0
高炭酸ガス血症 Hypercapnia	2 (<1%)	1 (<1%)	1 (<1%)	0	0	0
鼻乾燥 Nasal dryness	2 (<1%)	1 (<1%)	1 (<1%)	0	0	0
鼻茸 Nasal polyps	1 (<1%)	2 (<1%)	1 (<1%)	0	0	0
副鼻腔分泌過多 Paranasal sinus hypersecretion	1 (<1%)	2 (<1%)	1 (<1%)	0	0	0
誤嚥性肺炎 Pneumonia aspiration	3 (<1%)	0	1 (<1%)	0	0	0
肺臓炎 Pneumonitis	4 (<1%)	0	0	0	0	0
肺水腫 Pulmonary oedema	1 (<1%)	2 (<1%)	1 (<1%)	0	0	0
アレルギー性呼吸器疾患 Allergic respiratory disease	1 (<1%)	0	2 (<1%)	0	0	0

Source: CTT116855 CSR Table 3.008, Tabla 3.010
MedDRA Version 20.0/J Version 20.0
Population: Intent-to-treat
ctt116855_table_ae.sas 1.832.319.420

表CTT116855-1 すべての有害事象および治験薬と因果関係がある有害事象

	Adverse Events			Drug-related Adverse Events		
System Organ Class Preferred Term	FF/UMEC/VI 100/62.5/25 (N=4151)	FF/VI 100/25 (N=4134)	UMEC/VI 62.5/25 (N=2070)	FF/UMEC/VI 100/62.5/25 (N=4151)	FF/VI 100/25 (N=4134)	UMEC/VI 62.5/25 (N=2070)
喘息 Asthma	2 (<1%)	0	1 (<1%)	0	0	0
喘息／慢性閉塞性肺疾患オーバーラップ症候群 Asthma-chronic obstructive pulmonary disease overlap syndrome	1 (<1%)	1 (<1%)	1 (<1%)	0	0	0
肺気腫 Emphysema	1 (<1%)	2 (<1%)	0	0	0	0
鼻潰瘍 Nasal ulcer	2 (<1%)	1 (<1%)	0	0	0	0
夜間呼吸困難 Nocturnal dyspnoea	1 (<1%)	1 (<1%)	1 (<1%)	0	0	0
器質化肺炎 Organising pneumonia	1 (<1%)	1 (<1%)	1 (<1%)	0	0	0
呼吸時疼痛 Painful respiration	1 (<1%)	2 (<1%)	0	0	0	0
副鼻腔不快感 Paranasal sinus discomfort	1 (<1%)	2 (<1%)	0	0	0	0
逆流性喉頭炎 Reflux laryngitis	2 (<1%)	0	1 (<1%)	0	0	0
呼吸器症状 Respiratory symptom	1 (<1%)	1 (<1%)	1 (<1%)	0	0	0
副鼻腔障害 Sinus disorder	1 (<1%)	2 (<1%)	0	1 (<1%)	0	0

Source: CTT116855 CSR Table 3.008, Tabla 3.010
MedDRA Version 20.0/J Version 20.0
Population: Intent-to-treat
ctt116855_table_ae.sas 1.832.319.420

表CTT116855-1 すべての有害事象および治験薬と因果関係がある有害事象

	Adverse Events			Drug-related Adverse Events		
System Organ Class Preferred Term	FF/UMEC/VI 100/62.5/25 (N=4151)	FF/VI 100/25 (N=4134)	UMEC/VI 62.5/25 (N=2070)	FF/UMEC/VI 100/62.5/25 (N=4151)	FF/VI 100/25 (N=4134)	UMEC/VI 62.5/25 (N=2070)
上気道うっ血 Upper respiratory tract congestion	1 (<1%)	2 (<1%)	0	0	0	0
アレルギー性咳嗽 Allergic cough	0	2 (<1%)	0	0	0	0
気管支反応性亢進 Bronchial hyperreactivity	0	1 (<1%)	1 (<1%)	0	0	0
気管支閉塞 Bronchial obstruction	2 (<1%)	0	0	0	0	0
慢性気管支炎 Bronchitis chronic	0	1 (<1%)	1 (<1%)	0	0	0
息詰まり Choking	0	2 (<1%)	0	0	1 (<1%)	0
上気道分泌増加 Increased upper airway secretion	0	2 (<1%)	0	0	1 (<1%)	0
鼻浮腫 Nasal oedema	1 (<1%)	1 (<1%)	0	0	0	0
鼻中隔弯曲 Nasal septum deviation	0	1 (<1%)	1 (<1%)	0	0	0
咽頭浮腫 Pharyngeal oedema	1 (<1%)	0	1 (<1%)	0	0	1 (<1%)
ピックウィック症候群 Pickwickian syndrome	1 (<1%)	1 (<1%)	0	0	0	0

Source: CTT116855 CSR Table 3.008, Tabla 3.010
MedDRA Version 20.0/J Version 20.0
Population: Intent-to-treat
ctt116855_table_ae.sas 1.832.319.420

表CTT116855-1 すべての有害事象および治験薬と因果関係がある有害事象

	Adverse Events			Drug-related Adverse Events		
System Organ Class Preferred Term	FF/UMEC/VI 100/62.5/25 (N=4151)	FF/VI 100/25 (N=4134)	UMEC/VI 62.5/25 (N=2070)	FF/UMEC/VI 100/62.5/25 (N=4151)	FF/VI 100/25 (N=4134)	UMEC/VI 62.5/25 (N=2070)
肺門腫瘤 Pulmonary hilum mass	0	2 (<1%)	0	0	0	0
肺痛 Pulmonary pain	1 (<1%)	1 (<1%)	0	0	1 (<1%)	0
呼吸停止 Respiratory arrest	1 (<1%)	0	1 (<1%)	0	0	0
痰貯留 Sputum retention	1 (<1%)	1 (<1%)	0	1 (<1%)	0	0
声帯機能障害 Vocal cord dysfunction	2 (<1%)	0	0	1 (<1%)	0	0
後天性横隔膜性内臓転位 Acquired diaphragmatic eventration	0	0	1 (<1%)	0	0	0
急性呼吸窮迫症候群 Acute respiratory distress syndrome	0	1 (<1%)	0	0	1 (<1%)	0
声帯内転筋無力 Adductor vocal cord weakness	1 (<1%)	0	0	0	0	0
アレルギー性副鼻腔炎 Allergic sinusitis	1 (<1%)	0	0	0	0	0
誤嚥 Aspiration	1 (<1%)	0	0	0	0	0
奇異性気管支痙攣 Bronchospasm paradoxical	1 (<1%)	0	0	0	0	0

Source: CTT116855 CSR Table 3.008, Tabla 3.010
MedDRA Version 20.0/J Version 20.0
Population: Intent-to-treat
ctt116855_table_ae.sas 1.832.319.420

表CTT116855-1 すべての有害事象および治験薬と因果関係がある有害事象

	Adverse Events			Drug-related Adverse Events		
System Organ Class Preferred Term	FF/UMEC/VI 100/62.5/25 (N=4151)	FF/VI 100/25 (N=4134)	UMEC/VI 62.5/25 (N=2070)	FF/UMEC/VI 100/62.5/25 (N=4151)	FF/VI 100/25 (N=4134)	UMEC/VI 62.5/25 (N=2070)
気腫合併肺線維症 Combined pulmonary fibrosis and emphysema	1 (<1%)	0	0	0	0	0
横隔膜痛 Diaphragmalgia	0	0	1 (<1%)	0	0	0
肉芽腫性肺臓炎 Granulomatous pneumonitis	0	1 (<1%)	0	0	0	0
血胸 Haemothorax	1 (<1%)	0	0	0	0	0
しゃっくり Hiccups	1 (<1%)	0	0	0	0	0
過換気 Hyperventilation	1 (<1%)	0	0	0	0	0
低換気 Hypoventilation	1 (<1%)	0	0	0	0	0
特発性肺線維症 Idiopathic pulmonary fibrosis	0	1 (<1%)	0	0	0	0
間質性肺疾患 Interstitial lung disease	0	0	1 (<1%)	0	0	0
喉頭刺激感 Larynx irritation	1 (<1%)	0	0	0	0	0
肺硬化 Lung consolidation	0	1 (<1%)	0	0	0	0

Source: CTT116855 CSR Table 3.008, Tabla 3.010
MedDRA Version 20.0/J Version 20.0
Population: Intent-to-treat
ctt116855_table_ae.sas 1.832.319.420

表CTT116855-1 すべての有害事象および治験薬と因果関係がある有害事象

	Adverse Events			Drug-related Adverse Events		
System Organ Class Preferred Term	FF/UMEC/VI 100/62.5/25 (N=4151)	FF/VI 100/25 (N=4134)	UMEC/VI 62.5/25 (N=2070)	FF/UMEC/VI 100/62.5/25 (N=4151)	FF/VI 100/25 (N=4134)	UMEC/VI 62.5/25 (N=2070)
肺嚢胞 Lung cyst	1 (<1%)	0	0	0	0	0
肺ヘルニア Lung hernia	1 (<1%)	0	0	0	0	0
肺過膨脹 Lung hyperinflation	1 (<1%)	0	0	0	0	0
鼻部不快感 Nasal discomfort	0	0	1 (<1%)	0	0	0
鼻部障害 Nasal disorder	0	1 (<1%)	0	0	0	0
鼻甲介異常 Nasal turbinate abnormality	1 (<1%)	0	0	0	0	0
鼻甲介肥大 Nasal turbinate hypertrophy	1 (<1%)	0	0	0	0	0
咽頭嚢腫 Pharyngeal cyst	1 (<1%)	0	0	0	0	0
咽頭障害 Pharyngeal disorder	0	1 (<1%)	0	0	1 (<1%)	0
咽頭出血 Pharyngeal haemorrhage	1 (<1%)	0	0	0	0	0
咽頭の炎症 Pharyngeal inflammation	0	1 (<1%)	0	0	0	0

Source: CTT116855 CSR Table 3.008, Tabla 3.010
MedDRA Version 20.0/J Version 20.0
Population: Intent-to-treat
ctt116855_table_ae.sas 1.832.319.420

表CTT116855-1 すべての有害事象および治験薬と因果関係がある有害事象

	Adverse Events			Drug-related Adverse Events		
System Organ Class Preferred Term	FF/UMEC/VI 100/62.5/25 (N=4151)	FF/VI 100/25 (N=4134)	UMEC/VI 62.5/25 (N=2070)	FF/UMEC/VI 100/62.5/25 (N=4151)	FF/VI 100/25 (N=4134)	UMEC/VI 62.5/25 (N=2070)
肺動脈性肺高血圧症 Pulmonary arterial hypertension	1 (<1%)	0	0	0	0	0
肺線維症 Pulmonary fibrosis	1 (<1%)	0	0	0	0	0
肺肉芽腫 Pulmonary granuloma	0	0	1 (<1%)	0	0	0
肺出血 Pulmonary haemorrhage	1 (<1%)	0	0	0	0	0
肺梗塞 Pulmonary infarction	0	1 (<1%)	0	0	0	0
ラ音 Rales	1 (<1%)	0	0	0	0	0
気道の炎症 Respiratory tract inflammation	0	1 (<1%)	0	0	0	0
低音性連続性ラ音 Rhonchi	1 (<1%)	0	0	0	0	0
副鼻腔痛 Sinus pain	0	0	1 (<1%)	0	0	0
頻呼吸 Tachypnoea	1 (<1%)	0	0	0	0	0
咽喉絞扼感 Throat tightness	1 (<1%)	0	0	1 (<1%)	0	0

Source: CTT116855 CSR Table 3.008, Tabla 3.010
MedDRA Version 20.0/J Version 20.0
Population: Intent-to-treat
ctt116855_table_ae.sas 1.832.319.420

表CTT116855-1 すべての有害事象および治験薬と因果関係がある有害事象

	Adverse Events			Drug-related Adverse Events		
System Organ Class Preferred Term	FF/UMEC/VI 100/62.5/25 (N=4151)	FF/VI 100/25 (N=4134)	UMEC/VI 62.5/25 (N=2070)	FF/UMEC/VI 100/62.5/25 (N=4151)	FF/VI 100/25 (N=4134)	UMEC/VI 62.5/25 (N=2070)
気管の炎症 Tracheal inflammation	0	0	1 (<1%)	0	0	1 (<1%)
血管運動性鼻炎 Vasomotor rhinitis	0	1 (<1%)	0	0	0	0
声帯の炎症 Vocal cord inflammation	0	1 (<1%)	0	0	0	0
声帯肥厚 Vocal cord thickening	0	1 (<1%)	0	0	0	0
筋骨格系および結合組織障害 Musculoskeletal and connective tissue disorders	589 (14%)	535 (13%)	262 (13%)	35 (<1%)	27 (<1%)	14 (<1%)
背部痛 Back pain	148 (4%)	140 (3%)	83 (4%)	6 (<1%)	3 (<1%)	1 (<1%)
関節痛 Arthralgia	122 (3%)	86 (2%)	46 (2%)	7 (<1%)	4 (<1%)	4 (<1%)
四肢痛 Pain in extremity	52 (1%)	53 (1%)	26 (1%)	2 (<1%)	1 (<1%)	1 (<1%)
筋骨格痛 Musculoskeletal pain	38 (<1%)	43 (1%)	13 (<1%)	0	1 (<1%)	0
変形性関節症 Osteoarthritis	49 (1%)	29 (<1%)	12 (<1%)	1 (<1%)	0	2 (<1%)
筋痙縮 Muscle spasms	35 (<1%)	40 (<1%)	13 (<1%)	12 (<1%)	10 (<1%)	3 (<1%)

Source: CTT116855 CSR Table 3.008, Tabla 3.010
MedDRA Version 20.0/J Version 20.0
Population: Intent-to-treat
ctt116855_table_ae.sas 1.832.319.420

表CTT116855-1 すべての有害事象および治験薬と因果関係がある有害事象

	Adverse Events			Drug-related Adverse Events		
System Organ Class Preferred Term	FF/UMEC/VI 100/62.5/25 (N=4151)	FF/VI 100/25 (N=4134)	UMEC/VI 62.5/25 (N=2070)	FF/UMEC/VI 100/62.5/25 (N=4151)	FF/VI 100/25 (N=4134)	UMEC/VI 62.5/25 (N=2070)
筋骨格系胸痛 Musculoskeletal chest pain	37 (<1%)	31 (<1%)	7 (<1%)	0	1 (<1%)	0
筋肉痛 Myalgia	28 (<1%)	32 (<1%)	13 (<1%)	3 (<1%)	1 (<1%)	0
頚部痛 Neck pain	20 (<1%)	25 (<1%)	14 (<1%)	1 (<1%)	0	1 (<1%)
関節炎 Arthritis	15 (<1%)	15 (<1%)	8 (<1%)	0	0	0
骨粗鬆症 Osteoporosis	16 (<1%)	12 (<1%)	4 (<1%)	0	2 (<1%)	0
滑液包炎 Bursitis	12 (<1%)	11 (<1%)	7 (<1%)	0	0	0
腱炎 Tendonitis	12 (<1%)	13 (<1%)	5 (<1%)	0	1 (<1%)	0
関節腫脹 Joint swelling	10 (<1%)	9 (<1%)	8 (<1%)	1 (<1%)	2 (<1%)	1 (<1%)
変形性脊椎症 Spinal osteoarthritis	13 (<1%)	9 (<1%)	5 (<1%)	1 (<1%)	0	1 (<1%)
椎間板突出 Intervertebral disc protrusion	11 (<1%)	6 (<1%)	6 (<1%)	0	0	0
脊椎痛 Spinal pain	5 (<1%)	8 (<1%)	4 (<1%)	0	0	0

Source: CTT116855 CSR Table 3.008, Tabla 3.010
MedDRA Version 20.0/J Version 20.0
Population: Intent-to-treat
ctt116855_table_ae.sas 1.832.319.420

表CTT116855-1 すべての有害事象および治験薬と因果関係がある有害事象

	Adverse Events			Drug-related Adverse Events		
System Organ Class Preferred Term	FF/UMEC/VI 100/62.5/25 (N=4151)	FF/VI 100/25 (N=4134)	UMEC/VI 62.5/25 (N=2070)	FF/UMEC/VI 100/62.5/25 (N=4151)	FF/VI 100/25 (N=4134)	UMEC/VI 62.5/25 (N=2070)
肋軟骨炎 Costochondritis	7 (<1%)	4 (<1%)	5 (<1%)	0	0	0
側腹部痛 Flank pain	8 (<1%)	5 (<1%)	1 (<1%)	0	0	0
肩回旋筋腱板症候群 Rotator cuff syndrome	5 (<1%)	5 (<1%)	4 (<1%)	0	0	0
足底筋膜炎 Plantar fasciitis	6 (<1%)	2 (<1%)	5 (<1%)	0	0	0
腰部脊柱管狭窄症 Lumbar spinal stenosis	6 (<1%)	3 (<1%)	1 (<1%)	0	0	0
鼠径部痛 Groin pain	3 (<1%)	5 (<1%)	1 (<1%)	0	1 (<1%)	0
関節リウマチ Rheumatoid arthritis	5 (<1%)	4 (<1%)	0	0	0	0
骨端症 Osteochondrosis	4 (<1%)	3 (<1%)	1 (<1%)	0	0	0
骨減少症 Osteopenia	3 (<1%)	4 (<1%)	1 (<1%)	0	0	0
関節周囲炎 Periarthritis	4 (<1%)	2 (<1%)	2 (<1%)	0	0	0
筋力低下 Muscular weakness	2 (<1%)	3 (<1%)	2 (<1%)	1 (<1%)	0	1 (<1%)

Source: CTT116855 CSR Table 3.008, Tabla 3.010
MedDRA Version 20.0/J Version 20.0
Population: Intent-to-treat
ctt116855_table_ae.sas 1.832.319.420

表CTT116855-1 すべての有害事象および治験薬と因果関係がある有害事象

	Adverse Events			Drug-related Adverse Events		
System Organ Class Preferred Term	FF/UMEC/VI 100/62.5/25 (N=4151)	FF/VI 100/25 (N=4134)	UMEC/VI 62.5/25 (N=2070)	FF/UMEC/VI 100/62.5/25 (N=4151)	FF/VI 100/25 (N=4134)	UMEC/VI 62.5/25 (N=2070)
筋骨格硬直 Musculoskeletal stiffness	3 (<1%)	2 (<1%)	2 (<1%)	0	0	0
脊柱管狭窄症 Spinal column stenosis	2 (<1%)	3 (<1%)	2 (<1%)	1 (<1%)	0	0
外骨腫 Exostosis	2 (<1%)	3 (<1%)	1 (<1%)	0	0	0
滑液嚢腫 Synovial cyst	3 (<1%)	3 (<1%)	0	0	0	0
腱鞘炎 Tenosynovitis	2 (<1%)	2 (<1%)	2 (<1%)	0	0	0
骨痛 Bone pain	1 (<1%)	2 (<1%)	2 (<1%)	0	1 (<1%)	0
リウマチ性多発筋痛 Polymyalgia rheumatica	1 (<1%)	3 (<1%)	1 (<1%)	0	0	0
弾発指 Trigger finger	1 (<1%)	3 (<1%)	1 (<1%)	0	0	0
線維筋痛 Fibromyalgia	2 (<1%)	1 (<1%)	1 (<1%)	0	0	0
足変形 Foot deformity	2 (<1%)	1 (<1%)	1 (<1%)	0	0	0
椎間板変性症 Intervertebral disc degeneration	2 (<1%)	2 (<1%)	0	0	1 (<1%)	0

Source: CTT116855 CSR Table 3.008, Tabla 3.010
MedDRA Version 20.0/J Version 20.0
Population: Intent-to-treat
ctt116855_table_ae.sas 1.832.319.420

表CTT116855-1 すべての有害事象および治験薬と因果関係がある有害事象

	Adverse Events			Drug-related Adverse Events		
System Organ Class Preferred Term	FF/UMEC/VI 100/62.5/25 (N=4151)	FF/VI 100/25 (N=4134)	UMEC/VI 62.5/25 (N=2070)	FF/UMEC/VI 100/62.5/25 (N=4151)	FF/VI 100/25 (N=4134)	UMEC/VI 62.5/25 (N=2070)
骨壊死 Osteonecrosis	2 (<1%)	2 (<1%)	0	0	0	0
横紋筋融解症 Rhabdomyolysis	2 (<1%)	2 (<1%)	0	0	0	0
脊椎障害 Spinal disorder	1 (<1%)	2 (<1%)	1 (<1%)	0	0	0
デュプイトラン拘縮 Dupuytren's contracture	0	3 (<1%)	0	0	0	0
痛風性関節炎 Gouty arthritis	1 (<1%)	1 (<1%)	1 (<1%)	0	0	0
椎間板障害 Intervertebral disc disorder	1 (<1%)	2 (<1%)	0	0	0	0
関節滲出液 Joint effusion	1 (<1%)	2 (<1%)	0	0	0	0
関節硬直 Joint stiffness	2 (<1%)	0	1 (<1%)	1 (<1%)	0	0
筋拘縮 Muscle contracture	3 (<1%)	0	0	0	0	0
筋緊張 Muscle tightness	2 (<1%)	1 (<1%)	0	0	0	0
骨炎 Osteitis	0	2 (<1%)	1 (<1%)	0	0	0

Source: CTT116855 CSR Table 3.008, Tabla 3.010
MedDRA Version 20.0/J Version 20.0
Population: Intent-to-treat
ctt116855_table_ae.sas 1.832.319.420

表CTT116855-1 すべての有害事象および治験薬と因果関係がある有害事象

	Adverse Events			Drug-related Adverse Events		
System Organ Class Preferred Term	FF/UMEC/VI 100/62.5/25 (N=4151)	FF/VI 100/25 (N=4134)	UMEC/VI 62.5/25 (N=2070)	FF/UMEC/VI 100/62.5/25 (N=4151)	FF/VI 100/25 (N=4134)	UMEC/VI 62.5/25 (N=2070)
脊椎関節障害 Spondyloarthropathy	2 (<1%)	1 (<1%)	0	0	0	0
脊椎すべり症 Spondylolisthesis	0	1 (<1%)	2 (<1%)	0	0	0
斜頸 Torticollis	2 (<1%)	1 (<1%)	0	0	0	0
椎間孔狭窄 Vertebral foraminal stenosis	2 (<1%)	1 (<1%)	0	0	0	0
骨折による偽関節 Fracture nonunion	1 (<1%)	1 (<1%)	0	0	0	0
四肢不快感 Limb discomfort	1 (<1%)	0	1 (<1%)	1 (<1%)	0	0
筋骨格不快感 Musculoskeletal discomfort	1 (<1%)	1 (<1%)	0	0	0	0
肋間筋肉痛 Myalgia intercostal	1 (<1%)	1 (<1%)	0	0	0	0
筋膜疼痛症候群 Myofascial pain syndrome	0	2 (<1%)	0	0	0	0
筋炎 Myositis	0	0	2 (<1%)	0	0	0
顎痛 Pain in jaw	2 (<1%)	0	0	0	0	0

Source: CTT116855 CSR Table 3.008, Tabla 3.010
MedDRA Version 20.0/J Version 20.0
Population: Intent-to-treat
ctt116855_table_ae.sas 1.832.319.420

表CTT116855-1 すべての有害事象および治験薬と因果関係がある有害事象

	Adverse Events			Drug-related Adverse Events		
System Organ Class Preferred Term	FF/UMEC/VI 100/62.5/25 (N=4151)	FF/VI 100/25 (N=4134)	UMEC/VI 62.5/25 (N=2070)	FF/UMEC/VI 100/62.5/25 (N=4151)	FF/VI 100/25 (N=4134)	UMEC/VI 62.5/25 (N=2070)
多発性関節炎 Polyarthritis	2 (<1%)	0	0	0	0	0
乾癬性関節症 Psoriatic arthropathy	1 (<1%)	0	1 (<1%)	0	0	0
リウマチ性障害 Rheumatic disorder	0	1 (<1%)	1 (<1%)	0	0	0
側弯症 Scoliosis	1 (<1%)	0	1 (<1%)	0	0	0
脊柱変形 Spinal deformity	0	0	2 (<1%)	0	0	0
脊椎炎 Spondylitis	0	1 (<1%)	1 (<1%)	0	0	0
顎関節症候群 Temporomandibular joint syndrome	2 (<1%)	0	0	0	0	0
関節障害 Arthropathy	1 (<1%)	0	0	0	0	0
腋窩腫瘤 Axillary mass	1 (<1%)	0	0	0	0	0
背部障害 Back disorder	1 (<1%)	0	0	0	0	0
骨脱灰 Bone decalcification	0	1 (<1%)	0	0	0	0

Source: CTT116855 CSR Table 3.008, Tabla 3.010
MedDRA Version 20.0/J Version 20.0
Population: Intent-to-treat
ctt116855_table_ae.sas 1.832.319.420

表CTT116855-1 すべての有害事象および治験薬と因果関係がある有害事象

	Adverse Events			Drug-related Adverse Events		
System Organ Class Preferred Term	FF/UMEC/VI 100/62.5/25 (N=4151)	FF/VI 100/25 (N=4134)	UMEC/VI 62.5/25 (N=2070)	FF/UMEC/VI 100/62.5/25 (N=4151)	FF/VI 100/25 (N=4134)	UMEC/VI 62.5/25 (N=2070)
骨梗塞 Bone infarction	1 (<1%)	0	0	0	0	0
頚部脊柱管狭窄症 Cervical spinal stenosis	1 (<1%)	0	0	0	0	0
胸壁腫瘤 Chest wall mass	0	1 (<1%)	0	0	0	0
ピロリン酸カルシウム結晶性軟骨石灰化症 Chondrocalcinosis pyrophosphate	1 (<1%)	0	0	0	0	0
軟骨疾患 Chondropathy	1 (<1%)	0	0	0	0	0
尾骨痛 Coccydynia	0	0	1 (<1%)	0	0	0
指炎 Dactylitis	0	1 (<1%)	0	0	0	0
腱付着部症 Enthesopathy	0	1 (<1%)	0	0	0	0
椎間関節症候群 Facet joint syndrome	0	1 (<1%)	0	0	0	0
大腿骨寛骨臼インピンジメント Femoroacetabular impingement	0	1 (<1%)	0	0	0	0
指変形 Finger deformity	1 (<1%)	0	0	0	0	0

Source: CTT116855 CSR Table 3.008, Tabla 3.010
MedDRA Version 20.0/J Version 20.0
Population: Intent-to-treat
ctt116855_table_ae.sas 1.832.319.420

表CTT116855-1 すべての有害事象および治験薬と因果関係がある有害事象

	Adverse Events			Drug-related Adverse Events		
System Organ Class Preferred Term	FF/UMEC/VI 100/62.5/25 (N=4151)	FF/VI 100/25 (N=4134)	UMEC/VI 62.5/25 (N=2070)	FF/UMEC/VI 100/62.5/25 (N=4151)	FF/VI 100/25 (N=4134)	UMEC/VI 62.5/25 (N=2070)
成長痛 Growing pains	1 (<1%)	0	0	0	0	0
関節可動域低下 Joint range of motion decreased	0	1 (<1%)	0	0	0	0
膝関節変形 Knee deformity	0	1 (<1%)	0	0	0	0
脊柱前弯症 Lordosis	1 (<1%)	0	0	0	0	0
筋萎縮 Muscle atrophy	0	1 (<1%)	0	0	0	0
筋肉内出血 Muscle haemorrhage	1 (<1%)	0	0	0	0	0
筋骨格障害 Musculoskeletal disorder	1 (<1%)	0	0	0	0	0
ミオパチー Myopathy	0	1 (<1%)	0	0	0	0
頚部腫瘤 Neck mass	1 (<1%)	0	0	1 (<1%)	0	0
骨関節障害 Osteoarthropathy	0	1 (<1%)	0	0	0	0
骨硬化症 Osteosclerosis	1 (<1%)	0	0	0	0	0

Source: CTT116855 CSR Table 3.008, Tabla 3.010
MedDRA Version 20.0/J Version 20.0
Population: Intent-to-treat
ctt116855_table_ae.sas 1.832.319.420

表CTT116855-1 すべての有害事象および治験薬と因果関係がある有害事象

	Adverse Events			Drug-related Adverse Events		
System Organ Class Preferred Term	FF/UMEC/VI 100/62.5/25 (N=4151)	FF/VI 100/25 (N=4134)	UMEC/VI 62.5/25 (N=2070)	FF/UMEC/VI 100/62.5/25 (N=4151)	FF/VI 100/25 (N=4134)	UMEC/VI 62.5/25 (N=2070)
たな症候群 Plica syndrome	1 (<1%)	0	0	0	0	0
多発性筋炎 Polymyositis	0	1 (<1%)	0	0	0	0
肋骨の変形 Rib deformity	1 (<1%)	0	0	0	0	0
仙腸骨炎 Sacroiliitis	1 (<1%)	0	0	0	0	0
老人性強直性脊椎骨増殖症 Senile ankylosing vertebral hyperostosis	0	0	1 (<1%)	0	0	0
老人性骨粗鬆症 Senile osteoporosis	1 (<1%)	0	0	0	0	0
軟部組織腫瘤 Soft tissue mass	0	1 (<1%)	0	0	0	0
脊椎靱帯骨化症 Spinal ligament ossification	1 (<1%)	0	0	0	0	0
滑膜炎 Synovitis	1 (<1%)	0	0	0	0	0
腱障害 Tendon disorder	0	1 (<1%)	0	0	0	0
狭窄性腱鞘炎 Tenosynovitis stenosans	1 (<1%)	0	0	0	0	0

Source: CTT116855 CSR Table 3.008, Tabla 3.010
MedDRA Version 20.0/J Version 20.0
Population: Intent-to-treat
ctt116855_table_ae.sas 1.832.319.420

表CTT116855-1 すべての有害事象および治験薬と因果関係がある有害事象

	Adverse Events			Drug-related Adverse Events		
System Organ Class Preferred Term	FF/UMEC/VI 100/62.5/25 (N=4151)	FF/VI 100/25 (N=4134)	UMEC/VI 62.5/25 (N=2070)	FF/UMEC/VI 100/62.5/25 (N=4151)	FF/VI 100/25 (N=4134)	UMEC/VI 62.5/25 (N=2070)
楔状椎 Vertebral wedging	0	0	1 (<1%)	0	0	0
胃腸障害 Gastrointestinal disorders	503 (12%)	486 (12%)	223 (11%)	48 (1%)	41 (<1%)	24 (1%)
下痢 Diarrhoea	88 (2%)	72 (2%)	46 (2%)	5 (<1%)	4 (<1%)	1 (<1%)
便秘 Constipation	65 (2%)	63 (2%)	16 (<1%)	7 (<1%)	4 (<1%)	2 (<1%)
悪心 Nausea	37 (<1%)	46 (1%)	32 (2%)	6 (<1%)	4 (<1%)	5 (<1%)
腹痛 Abdominal pain	49 (1%)	32 (<1%)	18 (<1%)	1 (<1%)	1 (<1%)	0
歯痛 Toothache	33 (<1%)	41 (<1%)	19 (<1%)	0	1 (<1%)	0
上腹部痛 Abdominal pain upper	39 (<1%)	34 (<1%)	17 (<1%)	0	1 (<1%)	0
胃食道逆流性疾患 Gastrooesophageal reflux disease	31 (<1%)	43 (1%)	8 (<1%)	0	3 (<1%)	0
嘔吐 Vomiting	37 (<1%)	18 (<1%)	10 (<1%)	0	2 (<1%)	1 (<1%)
消化不良 Dyspepsia	25 (<1%)	26 (<1%)	11 (<1%)	1 (<1%)	1 (<1%)	1 (<1%)

Source: CTT116855 CSR Table 3.008, Tabla 3.010
MedDRA Version 20.0/J Version 20.0
Population: Intent-to-treat
ctt116855_table_ae.sas 1.832.319.420

表CTT116855-1 すべての有害事象および治験薬と因果関係がある有害事象

	Adverse Events			Drug-related Adverse Events		
System Organ Class Preferred Term	FF/UMEC/VI 100/62.5/25 (N=4151)	FF/VI 100/25 (N=4134)	UMEC/VI 62.5/25 (N=2070)	FF/UMEC/VI 100/62.5/25 (N=4151)	FF/VI 100/25 (N=4134)	UMEC/VI 62.5/25 (N=2070)
胃炎 Gastritis	25 (<1%)	26 (<1%)	9 (<1%)	2 (<1%)	0	0
口内乾燥 Dry mouth	24 (<1%)	14 (<1%)	9 (<1%)	14 (<1%)	6 (<1%)	7 (<1%)
齲歯 Dental caries	10 (<1%)	7 (<1%)	6 (<1%)	0	0	0
大腸ポリープ Large intestine polyp	8 (<1%)	11 (<1%)	3 (<1%)	0	0	0
腹部膨満 Abdominal distension	11 (<1%)	7 (<1%)	3 (<1%)	1 (<1%)	1 (<1%)	0
痔核 Haemorrhoids	7 (<1%)	10 (<1%)	3 (<1%)	0	0	0
口腔内潰瘍形成 Mouth ulceration	4 (<1%)	11 (<1%)	4 (<1%)	1 (<1%)	4 (<1%)	1 (<1%)
鼠径ヘルニア Inguinal hernia	10 (<1%)	6 (<1%)	2 (<1%)	0	0	0
大腸炎 Colitis	7 (<1%)	6 (<1%)	3 (<1%)	0	0	1 (<1%)
慢性胃炎 Chronic gastritis	3 (<1%)	6 (<1%)	5 (<1%)	0	0	0
直腸出血 Rectal haemorrhage	4 (<1%)	9 (<1%)	1 (<1%)	0	1 (<1%)	0

Source: CTT116855 CSR Table 3.008, Tabla 3.010
MedDRA Version 20.0/J Version 20.0
Population: Intent-to-treat
ctt116855_table_ae.sas 1.832.319.420

表CTT116855-1 すべての有害事象および治験薬と因果関係がある有害事象

	Adverse Events			Drug-related Adverse Events		
System Organ Class Preferred Term	FF/UMEC/VI 100/62.5/25 (N=4151)	FF/VI 100/25 (N=4134)	UMEC/VI 62.5/25 (N=2070)	FF/UMEC/VI 100/62.5/25 (N=4151)	FF/VI 100/25 (N=4134)	UMEC/VI 62.5/25 (N=2070)
口内炎 Stomatitis	4 (<1%)	4 (<1%)	4 (<1%)	1 (<1%)	1 (<1%)	3 (<1%)
腹部不快感 Abdominal discomfort	4 (<1%)	3 (<1%)	3 (<1%)	0	0	1 (<1%)
嚥下障害 Dysphagia	7 (<1%)	3 (<1%)	0	2 (<1%)	0	0
裂孔ヘルニア Hiatus hernia	3 (<1%)	6 (<1%)	1 (<1%)	0	0	0
過敏性腸症候群 Irritable bowel syndrome	7 (<1%)	2 (<1%)	1 (<1%)	0	0	0
臍ヘルニア Umbilical hernia	3 (<1%)	7 (<1%)	0	0	0	0
下腹部痛 Abdominal pain lower	4 (<1%)	4 (<1%)	1 (<1%)	0	0	0
腸憩室 Diverticulum intestinal	4 (<1%)	3 (<1%)	2 (<1%)	0	0	0
鼓腸 Flatulence	2 (<1%)	6 (<1%)	1 (<1%)	0	0	0
胃腸障害 Gastrointestinal disorder	3 (<1%)	4 (<1%)	1 (<1%)	0	0	0
食道炎 Oesophagitis	3 (<1%)	3 (<1%)	2 (<1%)	0	0	0

Source: CTT116855 CSR Table 3.008, Tabla 3.010
MedDRA Version 20.0/J Version 20.0
Population: Intent-to-treat
ctt116855_table_ae.sas 1.832.319.420

表CTT116855-1 すべての有害事象および治験薬と因果関係がある有害事象

	Adverse Events			Drug-related Adverse Events		
System Organ Class Preferred Term	FF/UMEC/VI 100/62.5/25 (N=4151)	FF/VI 100/25 (N=4134)	UMEC/VI 62.5/25 (N=2070)	FF/UMEC/VI 100/62.5/25 (N=4151)	FF/VI 100/25 (N=4134)	UMEC/VI 62.5/25 (N=2070)
憩室 Diverticulum	1 (<1%)	5 (<1%)	1 (<1%)	0	0	0
食中毒 Food poisoning	4 (<1%)	3 (<1%)	0	0	0	0
びらん性胃炎 Gastritis erosive	2 (<1%)	2 (<1%)	3 (<1%)	0	0	0
胃腸出血 Gastrointestinal haemorrhage	2 (<1%)	5 (<1%)	0	0	0	0
腸閉塞 Intestinal obstruction	3 (<1%)	2 (<1%)	2 (<1%)	0	0	0
急性膵炎 Pancreatitis acute	5 (<1%)	2 (<1%)	0	1 (<1%)	0	0
アフタ性潰瘍 Aphthous ulcer	3 (<1%)	1 (<1%)	2 (<1%)	1 (<1%)	0	0
十二指腸潰瘍 Duodenal ulcer	2 (<1%)	4 (<1%)	0	0	0	0
十二指腸炎 Duodenitis	2 (<1%)	3 (<1%)	1 (<1%)	0	0	0
メレナ Melaena	3 (<1%)	1 (<1%)	2 (<1%)	0	0	0
膵炎 Pancreatitis	3 (<1%)	2 (<1%)	1 (<1%)	1 (<1%)	0	0

Source: CTT116855 CSR Table 3.008, Tabla 3.010
MedDRA Version 20.0/J Version 20.0
Population: Intent-to-treat
ctt116855_table_ae.sas 1.832.319.420

表CTT116855-1 すべての有害事象および治験薬と因果関係がある有害事象

	Adverse Events			Drug-related Adverse Events		
System Organ Class Preferred Term	FF/UMEC/VI 100/62.5/25 (N=4151)	FF/VI 100/25 (N=4134)	UMEC/VI 62.5/25 (N=2070)	FF/UMEC/VI 100/62.5/25 (N=4151)	FF/VI 100/25 (N=4134)	UMEC/VI 62.5/25 (N=2070)
上部消化管出血 Upper gastrointestinal haemorrhage	4 (<1%)	1 (<1%)	1 (<1%)	0	0	0
小腸炎 Enteritis	2 (<1%)	1 (<1%)	2 (<1%)	0	0	1 (<1%)
胃障害 Gastric disorder	3 (<1%)	2 (<1%)	0	0	0	0
胃潰瘍 Gastric ulcer	2 (<1%)	3 (<1%)	0	0	0	0
歯肉痛 Gingival pain	2 (<1%)	2 (<1%)	1 (<1%)	0	0	0
舌炎 Glossitis	3 (<1%)	2 (<1%)	0	1 (<1%)	1 (<1%)	0
血便排泄 Haematochezia	2 (<1%)	3 (<1%)	0	0	0	0
嚥下痛 Odynophagia	3 (<1%)	2 (<1%)	0	0	1 (<1%)	0
腹部ヘルニア Abdominal hernia	2 (<1%)	0	2 (<1%)	0	0	0
心窩部不快感 Epigastric discomfort	2 (<1%)	2 (<1%)	0	0	0	0
舌痛 Glossodynia	2 (<1%)	2 (<1%)	0	0	1 (<1%)	0

Source: CTT116855 CSR Table 3.008, Tabla 3.010
MedDRA Version 20.0/J Version 20.0
Population: Intent-to-treat
ctt116855_table_ae.sas 1.832.319.420

表CTT116855-1 すべての有害事象および治験薬と因果関係がある有害事象

	Adverse Events			Drug-related Adverse Events		
System Organ Class Preferred Term	FF/UMEC/VI 100/62.5/25 (N=4151)	FF/VI 100/25 (N=4134)	UMEC/VI 62.5/25 (N=2070)	FF/UMEC/VI 100/62.5/25 (N=4151)	FF/VI 100/25 (N=4134)	UMEC/VI 62.5/25 (N=2070)
イレウス Ileus	2 (<1%)	2 (<1%)	0	0	0	0
口腔障害 Oral disorder	2 (<1%)	1 (<1%)	1 (<1%)	0	1 (<1%)	1 (<1%)
口腔内痛 Oral pain	2 (<1%)	2 (<1%)	0	1 (<1%)	1 (<1%)	0
小腸閉塞 Small intestinal obstruction	2 (<1%)	2 (<1%)	0	0	0	0
腹水 Ascites	1 (<1%)	1 (<1%)	1 (<1%)	0	0	0
バレット食道 Barrett's oesophagus	2 (<1%)	1 (<1%)	0	0	0	0
口唇炎 Cheilitis	1 (<1%)	2 (<1%)	0	0	0	0
出血性胃潰瘍 Gastric ulcer haemorrhage	2 (<1%)	0	1 (<1%)	0	0	0
歯肉腫脹 Gingival swelling	2 (<1%)	1 (<1%)	0	0	0	0
口蓋潰瘍 Palatal ulcer	1 (<1%)	2 (<1%)	0	0	1 (<1%)	0
膵嚢胞 Pancreatic cyst	1 (<1%)	0	2 (<1%)	0	0	0

Source: CTT116855 CSR Table 3.008, Tabla 3.010
MedDRA Version 20.0/J Version 20.0
Population: Intent-to-treat
ctt116855_table_ae.sas 1.832.319.420

表CTT116855-1 すべての有害事象および治験薬と因果関係がある有害事象

	Adverse Events			Drug-related Adverse Events		
System Organ Class Preferred Term	FF/UMEC/VI 100/62.5/25 (N=4151)	FF/VI 100/25 (N=4134)	UMEC/VI 62.5/25 (N=2070)	FF/UMEC/VI 100/62.5/25 (N=4151)	FF/VI 100/25 (N=4134)	UMEC/VI 62.5/25 (N=2070)
歯周病 Periodontal disease	2 (<1%)	0	1 (<1%)	0	0	0
腹部腫瘤 Abdominal mass	1 (<1%)	0	1 (<1%)	0	0	0
腹部圧痛 Abdominal tenderness	0	0	2 (<1%)	0	0	0
痔瘻 Anal fistula	1 (<1%)	1 (<1%)	0	0	0	0
便習慣変化 Change of bowel habit	0	1 (<1%)	1 (<1%)	0	0	0
口腔内被膜 Coating in mouth	1 (<1%)	1 (<1%)	0	1 (<1%)	1 (<1%)	0
潰瘍性大腸炎 Colitis ulcerative	2 (<1%)	0	0	0	0	0
クローン病 Crohn's disease	1 (<1%)	1 (<1%)	0	0	0	0
十二指腸ポリープ Duodenal polyp	2 (<1%)	0	0	0	0	0
びらん性食道炎 Erosive oesophagitis	2 (<1%)	0	0	0	0	0
吐血 Haematemesis	1 (<1%)	1 (<1%)	0	0	0	0

Source: CTT116855 CSR Table 3.008, Tabla 3.010
MedDRA Version 20.0/J Version 20.0
Population: Intent-to-treat
ctt116855_table_ae.sas 1.832.319.420

表CTT116855-1 すべての有害事象および治験薬と因果関係がある有害事象

	Adverse Events			Drug-related Adverse Events		
System Organ Class Preferred Term	FF/UMEC/VI 100/62.5/25 (N=4151)	FF/VI 100/25 (N=4134)	UMEC/VI 62.5/25 (N=2070)	FF/UMEC/VI 100/62.5/25 (N=4151)	FF/VI 100/25 (N=4134)	UMEC/VI 62.5/25 (N=2070)
嵌頓鼠径ヘルニア Incarcerated inguinal hernia	0	2 (<1%)	0	0	0	0
腸管ポリープ Intestinal polyp	0	1 (<1%)	1 (<1%)	0	0	0
口唇腫脹 Lip swelling	2 (<1%)	0	0	0	0	0
下部消化管出血 Lower gastrointestinal haemorrhage	0	1 (<1%)	1 (<1%)	0	0	0
口腔嚢胞 Mouth cyst	1 (<1%)	1 (<1%)	0	0	0	0
食道アカラシア Oesophageal achalasia	1 (<1%)	1 (<1%)	0	0	0	0
食道狭窄 Oesophageal stenosis	1 (<1%)	1 (<1%)	0	1 (<1%)	0	0
口腔内不快感 Oral discomfort	2 (<1%)	0	0	1 (<1%)	0	0
慢性膵炎 Pancreatitis chronic	0	1 (<1%)	1 (<1%)	0	0	0
消化性潰瘍 Peptic ulcer	1 (<1%)	1 (<1%)	0	0	0	0
唾液腺結石 Salivary gland calculus	2 (<1%)	0	0	1 (<1%)	0	0

Source: CTT116855 CSR Table 3.008, Tabla 3.010
MedDRA Version 20.0/J Version 20.0
Population: Intent-to-treat
ctt116855_table_ae.sas 1.832.319.420

表CTT116855-1 すべての有害事象および治験薬と因果関係がある有害事象

	Adverse Events			Drug-related Adverse Events		
System Organ Class Preferred Term	FF/UMEC/VI 100/62.5/25 (N=4151)	FF/VI 100/25 (N=4134)	UMEC/VI 62.5/25 (N=2070)	FF/UMEC/VI 100/62.5/25 (N=4151)	FF/VI 100/25 (N=4134)	UMEC/VI 62.5/25 (N=2070)
舌腫脹 Swollen tongue	0	1 (<1%)	1 (<1%)	0	0	0
舌苔 Tongue coated	0	2 (<1%)	0	0	1 (<1%)	0
歯の障害 Tooth disorder	2 (<1%)	0	0	0	0	0
腹部癒着 Abdominal adhesions	0	1 (<1%)	0	0	0	0
腹部コンパートメント症候群 Abdominal compartment syndrome	0	1 (<1%)	0	0	0	0
急性腹症 Acute abdomen	1 (<1%)	0	0	0	0	0
裂肛 Anal fissure	1 (<1%)	0	0	0	0	0
肛門失禁 Anal incontinence	0	1 (<1%)	0	0	0	0
水疱性出血性口峡炎 Angina bullosa haemorrhagica	0	1 (<1%)	0	0	0	0
肛門直腸不快感 Anorectal discomfort	0	1 (<1%)	0	0	0	0
唾液欠乏 Aptyalism	0	1 (<1%)	0	0	1 (<1%)	0

Source: CTT116855 CSR Table 3.008, Tabla 3.010
MedDRA Version 20.0/J Version 20.0
Population: Intent-to-treat
ctt116855_table_ae.sas 1.832.319.420

表CTT116855-1 すべての有害事象および治験薬と因果関係がある有害事象

	Adverse Events			Drug-related Adverse Events		
System Organ Class Preferred Term	FF/UMEC/VI 100/62.5/25 (N=4151)	FF/VI 100/25 (N=4134)	UMEC/VI 62.5/25 (N=2070)	FF/UMEC/VI 100/62.5/25 (N=4151)	FF/VI 100/25 (N=4134)	UMEC/VI 62.5/25 (N=2070)
萎縮性舌炎 Atrophic glossitis	1 (<1%)	0	0	0	0	0
結腸異形成 Colon dysplasia	1 (<1%)	0	0	0	0	0
便意切迫 Defaecation urgency	0	1 (<1%)	0	0	0	0
歯嚢胞 Dental cyst	1 (<1%)	0	0	0	0	0
血性下痢 Diarrhoea haemorrhagic	0	0	1 (<1%)	0	0	0
出血性腸憩室 Diverticulum intestinal haemorrhagic	1 (<1%)	0	0	0	0	0
排便障害 Dyschezia	0	0	1 (<1%)	0	0	0
口蓋垂腫大 Enlarged uvula	0	1 (<1%)	0	0	0	0
腸炎 Enterocolitis	0	1 (<1%)	0	0	0	0
腹膜垂炎 Epiploic appendagitis	0	0	1 (<1%)	0	0	0
びらん性十二指腸炎 Erosive duodenitis	0	1 (<1%)	0	0	0	0

Source: CTT116855 CSR Table 3.008, Tabla 3.010
MedDRA Version 20.0/J Version 20.0
Population: Intent-to-treat
ctt116855_table_ae.sas 1.832.319.420

表CTT116855-1 すべての有害事象および治験薬と因果関係がある有害事象

	Adverse Events			Drug-related Adverse Events		
System Organ Class Preferred Term	FF/UMEC/VI 100/62.5/25 (N=4151)	FF/VI 100/25 (N=4134)	UMEC/VI 62.5/25 (N=2070)	FF/UMEC/VI 100/62.5/25 (N=4151)	FF/VI 100/25 (N=4134)	UMEC/VI 62.5/25 (N=2070)
糞塊 Faecaloma	0	0	1 (<1%)	0	0	0
排便回数増加 Frequent bowel movements	0	1 (<1%)	0	0	0	0
胃ポリープ Gastric polyps	1 (<1%)	0	0	0	0	0
穿孔性胃潰瘍 Gastric ulcer perforation	0	0	1 (<1%)	0	0	0
胃十二指腸炎 Gastroduodenitis	1 (<1%)	0	0	0	0	0
胃腸管血管異形成 Gastrointestinal angiodysplasia	1 (<1%)	0	0	0	0	0
胃腸の炎症 Gastrointestinal inflammation	0	1 (<1%)	0	0	1 (<1%)	0
消化管運動障害 Gastrointestinal motility disorder	0	1 (<1%)	0	0	0	0
胃腸音異常 Gastrointestinal sounds abnormal	0	1 (<1%)	0	0	0	0
歯肉出血 Gingival bleeding	0	0	1 (<1%)	0	0	0
歯肉障害 Gingival disorder	0	1 (<1%)	0	0	0	0

Source: CTT116855 CSR Table 3.008, Tabla 3.010
MedDRA Version 20.0/J Version 20.0
Population: Intent-to-treat
ctt116855_table_ae.sas 1.832.319.420

表CTT116855-1 すべての有害事象および治験薬と因果関係がある有害事象

	Adverse Events			Drug-related Adverse Events		
System Organ Class Preferred Term	FF/UMEC/VI 100/62.5/25 (N=4151)	FF/VI 100/25 (N=4134)	UMEC/VI 62.5/25 (N=2070)	FF/UMEC/VI 100/62.5/25 (N=4151)	FF/VI 100/25 (N=4134)	UMEC/VI 62.5/25 (N=2070)
歯肉肥厚 Gingival hypertrophy	0	1 (<1%)	0	0	0	0
歯肉潰瘍 Gingival ulceration	0	1 (<1%)	0	0	0	0
痔出血 Haemorrhoidal haemorrhage	0	1 (<1%)	0	0	0	0
胃酸過多 Hyperchlorhydria	0	0	1 (<1%)	0	0	0
口の感覚鈍麻 Hypoaesthesia oral	1 (<1%)	0	0	0	0	0
嵌頓臍ヘルニア Incarcerated umbilical hernia	0	0	1 (<1%)	0	0	0
腸管嚢胞 Intestinal cyst	1 (<1%)	0	0	0	0	0
腸管穿孔 Intestinal perforation	1 (<1%)	0	0	0	0	0
腸瘢痕 Intestinal scarring	0	1 (<1%)	0	0	0	0
大腸閉塞 Large intestinal obstruction	0	1 (<1%)	0	0	0	0
口腔内白斑症 Leukoplakia oral	1 (<1%)	0	0	0	0	0

Source: CTT116855 CSR Table 3.008, Tabla 3.010
MedDRA Version 20.0/J Version 20.0
Population: Intent-to-treat
ctt116855_table_ae.sas 1.832.319.420

表CTT116855-1 すべての有害事象および治験薬と因果関係がある有害事象

	Adverse Events			Drug-related Adverse Events		
System Organ Class Preferred Term	FF/UMEC/VI 100/62.5/25 (N=4151)	FF/VI 100/25 (N=4134)	UMEC/VI 62.5/25 (N=2070)	FF/UMEC/VI 100/62.5/25 (N=4151)	FF/VI 100/25 (N=4134)	UMEC/VI 62.5/25 (N=2070)
口唇乾燥 Lip dry	1 (<1%)	0	0	1 (<1%)	0	0
口唇潰瘍 Lip ulceration	0	1 (<1%)	0	0	0	0
腰ヘルニア Lumbar hernia	1 (<1%)	0	0	0	0	0
非感染性歯肉炎 Noninfective gingivitis	0	1 (<1%)	0	0	0	0
非感染性唾液腺炎 Noninfective sialoadenitis	1 (<1%)	0	0	0	0	0
食道不快感 Oesophageal discomfort	0	1 (<1%)	0	0	0	0
食道障害 Oesophageal disorder	1 (<1%)	0	0	0	0	0
食道異形成 Oesophageal dysplasia	1 (<1%)	0	0	0	0	0
食道運動低下 Oesophageal hypomotility	0	1 (<1%)	0	0	0	0
食道閉塞症 Oesophageal obstruction	1 (<1%)	0	0	0	0	0
食道ポリープ Oesophageal polyp	0	1 (<1%)	0	0	0	0

Source: CTT116855 CSR Table 3.008, Tabla 3.010
MedDRA Version 20.0/J Version 20.0
Population: Intent-to-treat
ctt116855_table_ae.sas 1.832.319.420

表CTT116855-1 すべての有害事象および治験薬と因果関係がある有害事象

	Adverse Events			Drug-related Adverse Events		
System Organ Class Preferred Term	FF/UMEC/VI 100/62.5/25 (N=4151)	FF/VI 100/25 (N=4134)	UMEC/VI 62.5/25 (N=2070)	FF/UMEC/VI 100/62.5/25 (N=4151)	FF/VI 100/25 (N=4134)	UMEC/VI 62.5/25 (N=2070)
食道潰瘍 Oesophageal ulcer	0	1 (<1%)	0	0	0	0
潰瘍性食道炎 Oesophagitis ulcerative	1 (<1%)	0	0	0	0	0
口腔挫傷 Oral contusion	1 (<1%)	0	0	0	0	0
口腔粘膜紅斑 Oral mucosal erythema	1 (<1%)	0	0	0	0	0
膵不全 Pancreatic failure	0	1 (<1%)	0	0	0	0
膵仮性嚢胞 Pancreatic pseudocyst	1 (<1%)	0	0	0	0	0
口の錯感覚 Paraesthesia oral	1 (<1%)	0	0	1 (<1%)	0	0
耳下腺腫大 Parotid gland enlargement	0	0	1 (<1%)	0	0	0
腹膜出血 Peritoneal haemorrhage	0	0	1 (<1%)	0	0	0
嚢炎 Pouchitis	1 (<1%)	0	0	0	0	0
レッチング Retching	1 (<1%)	0	0	0	0	0

Source: CTT116855 CSR Table 3.008, Tabla 3.010
MedDRA Version 20.0/J Version 20.0
Population: Intent-to-treat
ctt116855_table_ae.sas 1.832.319.420

表CTT116855-1 すべての有害事象および治験薬と因果関係がある有害事象

	Adverse Events			Drug-related Adverse Events		
System Organ Class Preferred Term	FF/UMEC/VI 100/62.5/25 (N=4151)	FF/VI 100/25 (N=4134)	UMEC/VI 62.5/25 (N=2070)	FF/UMEC/VI 100/62.5/25 (N=4151)	FF/VI 100/25 (N=4134)	UMEC/VI 62.5/25 (N=2070)
後腹膜線維症 Retroperitoneal fibrosis	0	1 (<1%)	0	0	0	0
唾液変性 Saliva altered	0	1 (<1%)	0	0	0	0
唾液腺障害 Salivary gland disorder	1 (<1%)	0	0	0	0	0
歯の知覚過敏 Sensitivity of teeth	0	1 (<1%)	0	0	0	0
地図状舌 Tongue geographic	0	1 (<1%)	0	0	0	0
舌の運動障害 Tongue movement disturbance	1 (<1%)	0	0	0	0	0
舌潰瘍 Tongue ulceration	0	0	1 (<1%)	0	0	0
変色歯 Tooth discolouration	1 (<1%)	0	0	0	0	0
神経系障害 Nervous system disorders	433 (10%)	366 (9%)	181 (9%)	34 (<1%)	31 (<1%)	22 (1%)
頭痛 Headache	233 (6%)	198 (5%)	103 (5%)	15 (<1%)	16 (<1%)	10 (<1%)
浮動性めまい Dizziness	54 (1%)	36 (<1%)	18 (<1%)	5 (<1%)	3 (<1%)	3 (<1%)

Source: CTT116855 CSR Table 3.008, Tabla 3.010
MedDRA Version 20.0/J Version 20.0
Population: Intent-to-treat
ctt116855_table_ae.sas 1.832.319.420

表CTT116855-1 すべての有害事象および治験薬と因果関係がある有害事象

	Adverse Events			Drug-related Adverse Events		
System Organ Class Preferred Term	FF/UMEC/VI 100/62.5/25 (N=4151)	FF/VI 100/25 (N=4134)	UMEC/VI 62.5/25 (N=2070)	FF/UMEC/VI 100/62.5/25 (N=4151)	FF/VI 100/25 (N=4134)	UMEC/VI 62.5/25 (N=2070)
失神 Syncope	19 (<1%)	16 (<1%)	10 (<1%)	0	0	0
坐骨神経痛 Sciatica	19 (<1%)	11 (<1%)	9 (<1%)	1 (<1%)	0	0
片頭痛 Migraine	10 (<1%)	7 (<1%)	6 (<1%)	0	2 (<1%)	0
錯感覚 Paraesthesia	12 (<1%)	7 (<1%)	3 (<1%)	1 (<1%)	0	1 (<1%)
感覚鈍麻 Hypoaesthesia	10 (<1%)	7 (<1%)	2 (<1%)	0	0	0
振戦 Tremor	8 (<1%)	4 (<1%)	6 (<1%)	6 (<1%)	2 (<1%)	4 (<1%)
脳血管発作 Cerebrovascular accident	7 (<1%)	6 (<1%)	4 (<1%)	0	1 (<1%)	0
手根管症候群 Carpal tunnel syndrome	6 (<1%)	3 (<1%)	3 (<1%)	0	0	1 (<1%)
一過性脳虚血発作 Transient ischaemic attack	9 (<1%)	2 (<1%)	1 (<1%)	0	0	0
味覚異常 Dysgeusia	3 (<1%)	5 (<1%)	3 (<1%)	3 (<1%)	3 (<1%)	2 (<1%)
末梢性ニューロパチー Neuropathy peripheral	5 (<1%)	4 (<1%)	1 (<1%)	1 (<1%)	0	0

Source: CTT116855 CSR Table 3.008, Tabla 3.010
MedDRA Version 20.0/J Version 20.0
Population: Intent-to-treat
ctt116855_table_ae.sas 1.832.319.420

表CTT116855-1 すべての有害事象および治験薬と因果関係がある有害事象

	Adverse Events			Drug-related Adverse Events		
System Organ Class Preferred Term	FF/UMEC/VI 100/62.5/25 (N=4151)	FF/VI 100/25 (N=4134)	UMEC/VI 62.5/25 (N=2070)	FF/UMEC/VI 100/62.5/25 (N=4151)	FF/VI 100/25 (N=4134)	UMEC/VI 62.5/25 (N=2070)
副鼻腔炎に伴う頭痛 Sinus headache	3 (<1%)	5 (<1%)	2 (<1%)	0	0	0
虚血性脳卒中 Ischaemic stroke	4 (<1%)	5 (<1%)	0	0	0	0
健忘 Amnesia	2 (<1%)	6 (<1%)	0	0	1 (<1%)	0
下肢静止不能症候群 Restless legs syndrome	1 (<1%)	2 (<1%)	5 (<1%)	0	0	0
傾眠 Somnolence	4 (<1%)	2 (<1%)	2 (<1%)	2 (<1%)	1 (<1%)	0
頚動脈狭窄 Carotid artery stenosis	4 (<1%)	2 (<1%)	1 (<1%)	0	0	0
頚髄神経根障害 Cervical radiculopathy	0	4 (<1%)	3 (<1%)	0	0	0
神経痛 Neuralgia	4 (<1%)	2 (<1%)	1 (<1%)	0	0	0
失神寸前の状態 Presyncope	3 (<1%)	2 (<1%)	2 (<1%)	0	0	0
平衡障害 Balance disorder	3 (<1%)	3 (<1%)	0	1 (<1%)	0	0
脳梗塞 Cerebral infarction	3 (<1%)	3 (<1%)	0	0	0	0

Source: CTT116855 CSR Table 3.008, Tabla 3.010
MedDRA Version 20.0/J Version 20.0
Population: Intent-to-treat
ctt116855_table_ae.sas 1.832.319.420

表CTT116855-1 すべての有害事象および治験薬と因果関係がある有害事象

	Adverse Events			Drug-related Adverse Events		
System Organ Class Preferred Term	FF/UMEC/VI 100/62.5/25 (N=4151)	FF/VI 100/25 (N=4134)	UMEC/VI 62.5/25 (N=2070)	FF/UMEC/VI 100/62.5/25 (N=4151)	FF/VI 100/25 (N=4134)	UMEC/VI 62.5/25 (N=2070)
失声症 Aphonia	3 (<1%)	2 (<1%)	0	1 (<1%)	2 (<1%)	0
頚腕症候群 Cervicobrachial syndrome	2 (<1%)	2 (<1%)	1 (<1%)	0	0	0
腰髄神経根障害 Lumbar radiculopathy	1 (<1%)	2 (<1%)	2 (<1%)	0	0	0
神経圧迫 Nerve compression	3 (<1%)	1 (<1%)	1 (<1%)	0	0	1 (<1%)
頚動脈硬化症 Carotid arteriosclerosis	1 (<1%)	2 (<1%)	1 (<1%)	0	0	0
睡眠の質低下 Poor quality sleep	1 (<1%)	3 (<1%)	0	0	0	0
ヘルペス後神経痛 Post herpetic neuralgia	1 (<1%)	2 (<1%)	1 (<1%)	0	0	0
痙攣発作 Seizure	1 (<1%)	2 (<1%)	1 (<1%)	0	0	0
緊張性頭痛 Tension headache	2 (<1%)	1 (<1%)	1 (<1%)	0	0	1 (<1%)
認知障害 Cognitive disorder	3 (<1%)	0	0	0	0	0
認知症 Dementia	0	2 (<1%)	1 (<1%)	0	0	0

Source: CTT116855 CSR Table 3.008, Tabla 3.010
MedDRA Version 20.0/J Version 20.0
Population: Intent-to-treat
ctt116855_table_ae.sas 1.832.319.420

表CTT116855-1 すべての有害事象および治験薬と因果関係がある有害事象

	Adverse Events			Drug-related Adverse Events		
System Organ Class Preferred Term	FF/UMEC/VI 100/62.5/25 (N=4151)	FF/VI 100/25 (N=4134)	UMEC/VI 62.5/25 (N=2070)	FF/UMEC/VI 100/62.5/25 (N=4151)	FF/VI 100/25 (N=4134)	UMEC/VI 62.5/25 (N=2070)
糖尿病性ニューロパチー Diabetic neuropathy	1 (<1%)	2 (<1%)	0	1 (<1%)	0	0
体位性めまい Dizziness postural	1 (<1%)	2 (<1%)	0	0	0	0
不全片麻痺 Hemiparesis	2 (<1%)	1 (<1%)	0	0	0	0
嗜眠 Lethargy	0	2 (<1%)	1 (<1%)	0	0	0
意識消失 Loss of consciousness	2 (<1%)	1 (<1%)	0	0	0	0
ミオクローヌス Myoclonus	0	1 (<1%)	2 (<1%)	0	0	0
多発ニューロパチー Polyneuropathy	2 (<1%)	1 (<1%)	0	0	0	0
神経根障害 Radiculopathy	2 (<1%)	0	1 (<1%)	0	0	0
無嗅覚 Anosmia	0	1 (<1%)	1 (<1%)	0	0	0
失語症 Aphasia	1 (<1%)	0	1 (<1%)	0	0	0
灼熱感 Burning sensation	0	1 (<1%)	1 (<1%)	0	0	0

Source: CTT116855 CSR Table 3.008, Tabla 3.010
MedDRA Version 20.0/J Version 20.0
Population: Intent-to-treat
ctt116855_table_ae.sas 1.832.319.420

表CTT116855-1 すべての有害事象および治験薬と因果関係がある有害事象

	Adverse Events			Drug-related Adverse Events		
System Organ Class Preferred Term	FF/UMEC/VI 100/62.5/25 (N=4151)	FF/VI 100/25 (N=4134)	UMEC/VI 62.5/25 (N=2070)	FF/UMEC/VI 100/62.5/25 (N=4151)	FF/VI 100/25 (N=4134)	UMEC/VI 62.5/25 (N=2070)
頚動脈閉塞 Carotid artery occlusion	2 (<1%)	0	0	0	0	0
脳出血 Cerebral haemorrhage	1 (<1%)	1 (<1%)	0	0	0	0
脳血管障害 Cerebrovascular disorder	2 (<1%)	0	0	0	0	0
脳血管不全 Cerebrovascular insufficiency	1 (<1%)	1 (<1%)	0	0	0	0
構語障害 Dysarthria	1 (<1%)	1 (<1%)	0	0	0	0
脳症 Encephalopathy	2 (<1%)	0	0	0	0	0
顔面麻痺 Facial paralysis	1 (<1%)	1 (<1%)	0	0	0	0
肋間神経痛 Intercostal neuralgia	2 (<1%)	0	0	0	0	0
頭蓋内動脈瘤 Intracranial aneurysm	0	1 (<1%)	1 (<1%)	0	0	0
ラクナ梗塞 Lacunar infarction	1 (<1%)	1 (<1%)	0	0	0	0
神経筋ブロック Neuromuscular blockade	0	2 (<1%)	0	0	0	0

Source: CTT116855 CSR Table 3.008, Tabla 3.010
MedDRA Version 20.0/J Version 20.0
Population: Intent-to-treat
ctt116855_table_ae.sas 1.832.319.420

表CTT116855-1 すべての有害事象および治験薬と因果関係がある有害事象

	Adverse Events			Drug-related Adverse Events		
System Organ Class Preferred Term	FF/UMEC/VI 100/62.5/25 (N=4151)	FF/VI 100/25 (N=4134)	UMEC/VI 62.5/25 (N=2070)	FF/UMEC/VI 100/62.5/25 (N=4151)	FF/VI 100/25 (N=4134)	UMEC/VI 62.5/25 (N=2070)
パーキンソン病 Parkinson's disease	1 (<1%)	0	1 (<1%)	0	0	0
末梢性感覚ニューロパチー Peripheral sensory neuropathy	1 (<1%)	0	1 (<1%)	0	0	0
味覚消失 Ageusia	0	0	1 (<1%)	0	0	0
健忘障害 Amnestic disorder	0	0	1 (<1%)	0	0	0
運動失調 Ataxia	1 (<1%)	0	0	0	0	0
前兆 Aura	1 (<1%)	0	0	0	0	0
脳幹部虚血 Brain stem ischaemia	1 (<1%)	0	0	0	0	0
脳幹卒中 Brain stem stroke	0	1 (<1%)	0	0	0	0
小脳性運動失調 Cerebellar ataxia	0	1 (<1%)	0	0	0	0
小脳梗塞 Cerebellar infarction	0	1 (<1%)	0	0	0	0
脳アミロイド血管障害 Cerebral amyloid angiopathy	0	1 (<1%)	0	0	0	0

Source: CTT116855 CSR Table 3.008, Tabla 3.010
MedDRA Version 20.0/J Version 20.0
Population: Intent-to-treat
ctt116855_table_ae.sas 1.832.319.420

表CTT116855-1 すべての有害事象および治験薬と因果関係がある有害事象

	Adverse Events			Drug-related Adverse Events		
System Organ Class Preferred Term	FF/UMEC/VI 100/62.5/25 (N=4151)	FF/VI 100/25 (N=4134)	UMEC/VI 62.5/25 (N=2070)	FF/UMEC/VI 100/62.5/25 (N=4151)	FF/VI 100/25 (N=4134)	UMEC/VI 62.5/25 (N=2070)
脳虚血 Cerebral ischaemia	0	0	1 (<1%)	0	0	0
頚原性回転性めまい Cervicogenic vertigo	1 (<1%)	0	0	0	0	0
群発頭痛 Cluster headache	0	1 (<1%)	0	0	0	0
協調運動異常 Coordination abnormal	0	1 (<1%)	0	0	0	0
肘部管症候群 Cubital tunnel syndrome	1 (<1%)	0	0	0	0	0
アルツハイマー型認知症 Dementia Alzheimer's type	0	0	1 (<1%)	0	0	0
本態性振戦 Essential tremor	0	0	1 (<1%)	0	0	0
顔面部神経痛 Facial neuralgia	1 (<1%)	0	0	0	0	0
ギラン・バレー症候群 Guillain-Barre syndrome	1 (<1%)	0	0	0	0	0
頭蓋内出血 Haemorrhage intracranial	1 (<1%)	0	0	0	0	0
頭部不快感 Head discomfort	1 (<1%)	0	0	1 (<1%)	0	0

Source: CTT116855 CSR Table 3.008, Tabla 3.010
MedDRA Version 20.0/J Version 20.0
Population: Intent-to-treat
ctt116855_table_ae.sas 1.832.319.420

表CTT116855-1 すべての有害事象および治験薬と因果関係がある有害事象

	Adverse Events			Drug-related Adverse Events		
System Organ Class Preferred Term	FF/UMEC/VI 100/62.5/25 (N=4151)	FF/VI 100/25 (N=4134)	UMEC/VI 62.5/25 (N=2070)	FF/UMEC/VI 100/62.5/25 (N=4151)	FF/VI 100/25 (N=4134)	UMEC/VI 62.5/25 (N=2070)
知覚過敏 Hyperaesthesia	0	1 (<1%)	0	0	0	0
筋緊張低下 Hypotonia	1 (<1%)	0	0	0	0	0
低酸素性虚血性脳症 Hypoxic-ischaemic encephalopathy	1 (<1%)	0	0	0	0	0
企図振戦 Intention tremor	1 (<1%)	0	0	0	0	0
腰仙部神経根障害 Lumbosacral radiculopathy	1 (<1%)	0	0	0	0	0
記憶障害 Memory impairment	0	1 (<1%)	0	0	0	0
精神的機能障害 Mental impairment	0	1 (<1%)	0	0	0	0
感覚異常性大腿神経痛 Meralgia paraesthetica	1 (<1%)	0	0	0	0	0
代謝性脳症 Metabolic encephalopathy	0	1 (<1%)	0	0	0	0
多発性硬化症 Multiple sclerosis	1 (<1%)	0	0	0	0	0
不随意性筋収縮 Muscle contractions involuntary	0	0	1 (<1%)	0	0	0

Source: CTT116855 CSR Table 3.008, Tabla 3.010
MedDRA Version 20.0/J Version 20.0
Population: Intent-to-treat
ctt116855_table_ae.sas 1.832.319.420

表CTT116855-1 すべての有害事象および治験薬と因果関係がある有害事象

	Adverse Events			Drug-related Adverse Events		
System Organ Class Preferred Term	FF/UMEC/VI 100/62.5/25 (N=4151)	FF/VI 100/25 (N=4134)	UMEC/VI 62.5/25 (N=2070)	FF/UMEC/VI 100/62.5/25 (N=4151)	FF/VI 100/25 (N=4134)	UMEC/VI 62.5/25 (N=2070)
重症筋無力症 Myasthenia gravis	0	0	1 (<1%)	0	0	0
脊髄症 Myelopathy	1 (<1%)	0	0	0	0	0
神経根圧迫 Nerve root compression	0	1 (<1%)	0	0	0	0
起立不耐性 Orthostatic intolerance	0	0	1 (<1%)	0	0	0
パーキンソニズム Parkinsonism	0	1 (<1%)	0	0	0	0
嗅覚錯誤 Parosmia	0	1 (<1%)	0	0	1 (<1%)	0
末梢神経不全麻痺 Peripheral nerve paresis	0	1 (<1%)	0	0	0	0
梨状筋症候群 Piriformis syndrome	1 (<1%)	0	0	0	0	0
外傷後頭痛 Post-traumatic headache	0	1 (<1%)	0	0	0	0
精神運動亢進 Psychomotor hyperactivity	0	1 (<1%)	0	0	1 (<1%)	0
神経根痛 Radicular pain	0	1 (<1%)	0	0	0	0

Source: CTT116855 CSR Table 3.008, Tabla 3.010
MedDRA Version 20.0/J Version 20.0
Population: Intent-to-treat
ctt116855_table_ae.sas 1.832.319.420

表CTT116855-1 すべての有害事象および治験薬と因果関係がある有害事象

	Adverse Events			Drug-related Adverse Events		
System Organ Class Preferred Term	FF/UMEC/VI 100/62.5/25 (N=4151)	FF/VI 100/25 (N=4134)	UMEC/VI 62.5/25 (N=2070)	FF/UMEC/VI 100/62.5/25 (N=4151)	FF/VI 100/25 (N=4134)	UMEC/VI 62.5/25 (N=2070)
根症候群 Radicular syndrome	1 (<1%)	0	0	0	0	0
感覚障害 Sensory disturbance	0	1 (<1%)	0	0	0	0
単純部分発作 Simple partial seizures	1 (<1%)	0	0	0	0	0
脊髄性跛行症 Spinal claudication	0	1 (<1%)	0	0	0	0
視床梗塞 Thalamic infarction	1 (<1%)	0	0	0	0	0
舌の麻痺 Tongue paralysis	1 (<1%)	0	0	0	0	0
椎骨脳底動脈不全 Vertebrobasilar insufficiency	1 (<1%)	0	0	0	0	0
視野欠損 Visual field defect	0	1 (<1%)	0	0	0	0
声帯麻痺 Vocal cord paralysis	1 (<1%)	0	0	0	0	0
ウェルニッケ脳症 Wernicke's encephalopathy	1 (<1%)	0	0	0	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態 General disorders and administration site conditions	286 (7%)	292 (7%)	138 (7%)	18 (<1%)	27 (<1%)	6 (<1%)

Source: CTT116855 CSR Table 3.008, Tabla 3.010
MedDRA Version 20.0/J Version 20.0
Population: Intent-to-treat
ctt116855_table_ae.sas 1.832.319.420

表CTT116855-1 すべての有害事象および治験薬と因果関係がある有害事象

	Adverse Events			Drug-related Adverse Events		
System Organ Class Preferred Term	FF/UMEC/VI 100/62.5/25 (N=4151)	FF/VI 100/25 (N=4134)	UMEC/VI 62.5/25 (N=2070)	FF/UMEC/VI 100/62.5/25 (N=4151)	FF/VI 100/25 (N=4134)	UMEC/VI 62.5/25 (N=2070)
末梢性浮腫 Oedema peripheral	47 (1%)	52 (1%)	31 (1%)	1 (<1%)	2 (<1%)	1 (<1%)
発熱 Pyrexia	49 (1%)	37 (<1%)	21 (1%)	2 (<1%)	1 (<1%)	0
胸痛 Chest pain	30 (<1%)	35 (<1%)	22 (1%)	4 (<1%)	2 (<1%)	1 (<1%)
疲労 Fatigue	32 (<1%)	33 (<1%)	8 (<1%)	4 (<1%)	5 (<1%)	1 (<1%)
非心臓性胸痛 Non-cardiac chest pain	23 (<1%)	26 (<1%)	10 (<1%)	0	1 (<1%)	0
疼痛 Pain	18 (<1%)	15 (<1%)	6 (<1%)	0	0	0
末梢腫脹 Peripheral swelling	17 (<1%)	10 (<1%)	6 (<1%)	0	2 (<1%)	0
胸部不快感 Chest discomfort	11 (<1%)	15 (<1%)	5 (<1%)	1 (<1%)	4 (<1%)	0
インフルエンザ様疾患 Influenza like illness	11 (<1%)	13 (<1%)	2 (<1%)	1 (<1%)	1 (<1%)	1 (<1%)
無力症 Asthenia	9 (<1%)	10 (<1%)	4 (<1%)	1 (<1%)	1 (<1%)	0
倦怠感 Malaise	7 (<1%)	7 (<1%)	3 (<1%)	0	0	0

Source: CTT116855 CSR Table 3.008, Tabla 3.010
MedDRA Version 20.0/J Version 20.0
Population: Intent-to-treat
ctt116855_table_ae.sas 1.832.319.420

表CTT116855-1 すべての有害事象および治験薬と因果関係がある有害事象

	Adverse Events			Drug-related Adverse Events		
System Organ Class Preferred Term	FF/UMEC/VI 100/62.5/25 (N=4151)	FF/VI 100/25 (N=4134)	UMEC/VI 62.5/25 (N=2070)	FF/UMEC/VI 100/62.5/25 (N=4151)	FF/VI 100/25 (N=4134)	UMEC/VI 62.5/25 (N=2070)
悪寒 Chills	6 (<1%)	4 (<1%)	5 (<1%)	0	0	1 (<1%)
浮腫 Oedema	3 (<1%)	9 (<1%)	3 (<1%)	0	0	0
死亡 Death	3 (<1%)	5 (<1%)	2 (<1%)	0	0	0
嚢胞 Cyst	3 (<1%)	3 (<1%)	3 (<1%)	0	0	0
不快感 Discomfort	3 (<1%)	3 (<1%)	2 (<1%)	0	1 (<1%)	0
局所腫脹 Local swelling	5 (<1%)	2 (<1%)	0	0	0	0
ヘルニア Hernia	2 (<1%)	3 (<1%)	1 (<1%)	0	0	0
不明確な障害 Ill-defined disorder	4 (<1%)	1 (<1%)	1 (<1%)	0	0	0
炎症 Inflammation	3 (<1%)	2 (<1%)	1 (<1%)	0	0	0
口渇 Thirst	4 (<1%)	0	2 (<1%)	3 (<1%)	0	0
突然死 Sudden death	3 (<1%)	2 (<1%)	0	1 (<1%)	0	0

Source: CTT116855 CSR Table 3.008, Tabla 3.010
MedDRA Version 20.0/J Version 20.0
Population: Intent-to-treat
ctt116855_table_ae.sas 1.832.319.420

表CTT116855-1 すべての有害事象および治験薬と因果関係がある有害事象

	Adverse Events			Drug-related Adverse Events		
System Organ Class Preferred Term	FF/UMEC/VI 100/62.5/25 (N=4151)	FF/VI 100/25 (N=4134)	UMEC/VI 62.5/25 (N=2070)	FF/UMEC/VI 100/62.5/25 (N=4151)	FF/VI 100/25 (N=4134)	UMEC/VI 62.5/25 (N=2070)
全身性炎症反応症候群 Systemic inflammatory response syndrome	2 (<1%)	1 (<1%)	2 (<1%)	0	0	0
ポリープ Polyp	0	2 (<1%)	2 (<1%)	0	1 (<1%)	0
慢性疲労症候群 Chronic fatigue syndrome	1 (<1%)	1 (<1%)	1 (<1%)	0	0	0
冷感 Feeling cold	0	2 (<1%)	1 (<1%)	0	0	0
歩行障害 Gait disturbance	0	3 (<1%)	0	0	1 (<1%)	0
腫瘤 Mass	2 (<1%)	1 (<1%)	0	0	0	0
粘膜の炎症 Mucosal inflammation	0	2 (<1%)	1 (<1%)	0	2 (<1%)	0
多臓器機能不全症候群 Multiple organ dysfunction syndrome	0	2 (<1%)	1 (<1%)	0	0	0
小結節 Nodule	1 (<1%)	2 (<1%)	0	0	0	0
心突然死 Sudden cardiac death	0	1 (<1%)	2 (<1%)	0	0	0
医薬品副作用 Adverse drug reaction	0	1 (<1%)	1 (<1%)	0	0	1 (<1%)

Source: CTT116855 CSR Table 3.008, Tabla 3.010
MedDRA Version 20.0/J Version 20.0
Population: Intent-to-treat
ctt116855_table_ae.sas 1.832.319.420

表CTT116855-1 すべての有害事象および治験薬と因果関係がある有害事象

	Adverse Events			Drug-related Adverse Events		
System Organ Class Preferred Term	FF/UMEC/VI 100/62.5/25 (N=4151)	FF/VI 100/25 (N=4134)	UMEC/VI 62.5/25 (N=2070)	FF/UMEC/VI 100/62.5/25 (N=4151)	FF/VI 100/25 (N=4134)	UMEC/VI 62.5/25 (N=2070)
薬効欠如 Drug ineffective	0	2 (<1%)	0	0	2 (<1%)	0
顔面痛 Facial pain	1 (<1%)	1 (<1%)	0	0	0	0
全身健康状態低下 General physical health deterioration	1 (<1%)	1 (<1%)	0	0	0	0
全身性浮腫 Generalised oedema	1 (<1%)	1 (<1%)	0	0	0	0
宿酔 Hangover	1 (<1%)	0	1 (<1%)	0	0	0
高熱 Hyperthermia	1 (<1%)	1 (<1%)	0	0	0	0
分泌物分泌 Secretion discharge	1 (<1%)	1 (<1%)	0	0	0	0
ステントグラフトエンドリーク Stent-graft endoleak	1 (<1%)	1 (<1%)	0	0	0	0
乾燥症 Xerosis	0	0	2 (<1%)	0	0	0
腋窩痛 Axillary pain	1 (<1%)	0	0	0	0	0
医療機器関連合併症 Complication associated with device	0	0	1 (<1%)	0	0	0

Source: CTT116855 CSR Table 3.008, Tabla 3.010
MedDRA Version 20.0/J Version 20.0
Population: Intent-to-treat
ctt116855_table_ae.sas 1.832.319.420

表CTT116855-1 すべての有害事象および治験薬と因果関係がある有害事象

	Adverse Events			Drug-related Adverse Events		
System Organ Class Preferred Term	FF/UMEC/VI 100/62.5/25 (N=4151)	FF/VI 100/25 (N=4134)	UMEC/VI 62.5/25 (N=2070)	FF/UMEC/VI 100/62.5/25 (N=4151)	FF/VI 100/25 (N=4134)	UMEC/VI 62.5/25 (N=2070)
状態悪化 Condition aggravated	1 (<1%)	0	0	0	0	0
捻髪音 Crepitations	0	1 (<1%)	0	0	0	0
泣き Crying	1 (<1%)	0	0	0	0	0
薬物不耐性 Drug intolerance	0	1 (<1%)	0	0	0	0
早期満腹 Early satiety	0	1 (<1%)	0	0	0	0
顔面浮腫 Face oedema	1 (<1%)	0	0	0	0	0
異常感 Feeling abnormal	0	1 (<1%)	0	0	1 (<1%)	0
熱感 Feeling hot	1 (<1%)	0	0	0	0	0
治癒不良 Impaired healing	0	1 (<1%)	0	0	0	0
埋込み部位線維症 Implant site fibrosis	0	1 (<1%)	0	0	0	0
嵌頓ヘルニア Incarcerated hernia	0	1 (<1%)	0	0	0	0

Source: CTT116855 CSR Table 3.008, Tabla 3.010
MedDRA Version 20.0/J Version 20.0
Population: Intent-to-treat
ctt116855_table_ae.sas 1.832.319.420

表CTT116855-1 すべての有害事象および治験薬と因果関係がある有害事象

	Adverse Events			Drug-related Adverse Events		
System Organ Class Preferred Term	FF/UMEC/VI 100/62.5/25 (N=4151)	FF/VI 100/25 (N=4134)	UMEC/VI 62.5/25 (N=2070)	FF/UMEC/VI 100/62.5/25 (N=4151)	FF/VI 100/25 (N=4134)	UMEC/VI 62.5/25 (N=2070)
注射部位そう痒感 Injection site pruritus	0	1 (<1%)	0	0	0	0
注射部位血管炎 Injection site vasculitis	0	1 (<1%)	0	0	0	0
医療機器使用部位出血 Medical device site haemorrhage	1 (<1%)	0	0	0	0	0
異物感 Sensation of foreign body	0	0	1 (<1%)	0	0	0
苦悶感 Sense of oppression	0	0	1 (<1%)	0	0	0
気象変化過敏 Sensitivity to weather change	1 (<1%)	0	0	0	0	0
外科手術不成功 Surgical failure	0	1 (<1%)	0	0	0	0
温度変化不耐症 Temperature intolerance	0	1 (<1%)	0	0	0	0
体温調節障害 Temperature regulation disorder	0	1 (<1%)	0	0	0	0
潰瘍 Ulcer	0	0	1 (<1%)	0	0	0
ワクチン接種部位硬結 Vaccination site induration	0	1 (<1%)	0	0	0	0

Source: CTT116855 CSR Table 3.008, Tabla 3.010
MedDRA Version 20.0/J Version 20.0
Population: Intent-to-treat
ctt116855_table_ae.sas 1.832.319.420

表CTT116855-1 すべての有害事象および治験薬と因果関係がある有害事象

	Adverse Events			Drug-related Adverse Events		
System Organ Class Preferred Term	FF/UMEC/VI 100/62.5/25 (N=4151)	FF/VI 100/25 (N=4134)	UMEC/VI 62.5/25 (N=2070)	FF/UMEC/VI 100/62.5/25 (N=4151)	FF/VI 100/25 (N=4134)	UMEC/VI 62.5/25 (N=2070)
血管ステント再狭窄 Vascular stent restenosis	0	0	1 (<1%)	0	0	0
血管穿刺部位内出血 Vessel puncture site bruise	1 (<1%)	0	0	0	0	0
血管穿刺部位血腫 Vessel puncture site haematoma	1 (<1%)	0	0	0	0	0
傷害、中毒および処置合併症 Injury, poisoning and procedural complications	285 (7%)	252 (6%)	109 (5%)	5 (<1%)	7 (<1%)	2 (<1%)
挫傷 Contusion	27 (<1%)	37 (<1%)	11 (<1%)	1 (<1%)	1 (<1%)	0
転倒 Fall	26 (<1%)	27 (<1%)	6 (<1%)	0	0	0
靱帯捻挫 Ligament sprain	14 (<1%)	11 (<1%)	11 (<1%)	0	0	0
裂傷 Laceration	17 (<1%)	11 (<1%)	7 (<1%)	1 (<1%)	0	1 (<1%)
肋骨骨折 Rib fracture	18 (<1%)	10 (<1%)	7 (<1%)	0	2 (<1%)	0
四肢損傷 Limb injury	17 (<1%)	10 (<1%)	7 (<1%)	0	1 (<1%)	0
肉離れ Muscle strain	9 (<1%)	15 (<1%)	5 (<1%)	0	0	0

Source: CTT116855 CSR Table 3.008, Tabla 3.010
MedDRA Version 20.0/J Version 20.0
Population: Intent-to-treat
ctt116855_table_ae.sas 1.832.319.420

表CTT116855-1 すべての有害事象および治験薬と因果関係がある有害事象

	Adverse Events			Drug-related Adverse Events		
System Organ Class Preferred Term	FF/UMEC/VI 100/62.5/25 (N=4151)	FF/VI 100/25 (N=4134)	UMEC/VI 62.5/25 (N=2070)	FF/UMEC/VI 100/62.5/25 (N=4151)	FF/VI 100/25 (N=4134)	UMEC/VI 62.5/25 (N=2070)
骨挫傷 Bone contusion	6 (<1%)	11 (<1%)	8 (<1%)	0	0	0
足骨折 Foot fracture	7 (<1%)	8 (<1%)	8 (<1%)	0	0	0
節足動物咬傷 Arthropod bite	11 (<1%)	7 (<1%)	2 (<1%)	0	0	0
動物咬傷 Animal bite	8 (<1%)	8 (<1%)	2 (<1%)	0	0	0
関節損傷 Joint injury	7 (<1%)	6 (<1%)	3 (<1%)	1 (<1%)	0	0
頭部損傷 Head injury	4 (<1%)	9 (<1%)	2 (<1%)	0	0	0
手首関節骨折 Wrist fracture	11 (<1%)	2 (<1%)	2 (<1%)	0	0	1 (<1%)
処置による疼痛 Procedural pain	3 (<1%)	8 (<1%)	3 (<1%)	0	0	0
熱傷 Thermal burn	8 (<1%)	5 (<1%)	1 (<1%)	0	0	0
手骨折 Hand fracture	3 (<1%)	7 (<1%)	2 (<1%)	0	0	0
上腕骨骨折 Humerus fracture	4 (<1%)	7 (<1%)	1 (<1%)	0	0	0

Source: CTT116855 CSR Table 3.008, Tabla 3.010
MedDRA Version 20.0/J Version 20.0
Population: Intent-to-treat
ctt116855_table_ae.sas 1.832.319.420

表CTT116855-1 すべての有害事象および治験薬と因果関係がある有害事象

	Adverse Events			Drug-related Adverse Events		
System Organ Class Preferred Term	FF/UMEC/VI 100/62.5/25 (N=4151)	FF/VI 100/25 (N=4134)	UMEC/VI 62.5/25 (N=2070)	FF/UMEC/VI 100/62.5/25 (N=4151)	FF/VI 100/25 (N=4134)	UMEC/VI 62.5/25 (N=2070)
胸部損傷 Chest injury	4 (<1%)	3 (<1%)	2 (<1%)	0	0	0
皮膚擦過傷 Skin abrasion	3 (<1%)	4 (<1%)	2 (<1%)	0	0	0
筋断裂 Muscle rupture	5 (<1%)	3 (<1%)	0	0	0	0
脊椎圧迫骨折 Spinal compression fracture	5 (<1%)	3 (<1%)	0	0	1 (<1%)	0
上顆炎 Epicondylitis	3 (<1%)	2 (<1%)	2 (<1%)	0	0	0
大腿骨骨折 Femur fracture	3 (<1%)	3 (<1%)	1 (<1%)	0	0	0
股関節部骨折 Hip fracture	4 (<1%)	1 (<1%)	2 (<1%)	0	0	0
腰椎骨折 Lumbar vertebral fracture	3 (<1%)	4 (<1%)	0	0	0	0
軟部組織損傷 Soft tissue injury	5 (<1%)	2 (<1%)	0	0	0	0
腓骨骨折 Fibula fracture	2 (<1%)	2 (<1%)	2 (<1%)	0	0	0
下肢骨折 Lower limb fracture	3 (<1%)	2 (<1%)	1 (<1%)	1 (<1%)	0	0

Source: CTT116855 CSR Table 3.008, Tabla 3.010
MedDRA Version 20.0/J Version 20.0
Population: Intent-to-treat
ctt116855_table_ae.sas 1.832.319.420

表CTT116855-1 すべての有害事象および治験薬と因果関係がある有害事象

	Adverse Events			Drug-related Adverse Events		
System Organ Class Preferred Term	FF/UMEC/VI 100/62.5/25 (N=4151)	FF/VI 100/25 (N=4134)	UMEC/VI 62.5/25 (N=2070)	FF/UMEC/VI 100/62.5/25 (N=4151)	FF/VI 100/25 (N=4134)	UMEC/VI 62.5/25 (N=2070)
半月板損傷 Meniscus injury	4 (<1%)	2 (<1%)	0	0	0	0
橈骨骨折 Radius fracture	5 (<1%)	0	1 (<1%)	0	0	0
交通事故 Road traffic accident	2 (<1%)	3 (<1%)	1 (<1%)	0	0	0
歯牙破折 Tooth fracture	4 (<1%)	0	2 (<1%)	0	0	0
足関節部骨折 Ankle fracture	3 (<1%)	2 (<1%)	0	0	0	0
過量投与 Overdose	0	4 (<1%)	1 (<1%)	0	1 (<1%)	0
骨盤骨折 Pelvic fracture	3 (<1%)	1 (<1%)	1 (<1%)	1 (<1%)	0	0
腱断裂 Tendon rupture	4 (<1%)	1 (<1%)	0	0	0	0
上肢骨折 Upper limb fracture	2 (<1%)	2 (<1%)	1 (<1%)	0	0	0
アルコール中毒 Alcohol poisoning	4 (<1%)	0	0	0	0	0
節足動物刺傷 Arthropod sting	3 (<1%)	1 (<1%)	0	0	0	0

Source: CTT116855 CSR Table 3.008, Tabla 3.010
MedDRA Version 20.0/J Version 20.0
Population: Intent-to-treat
ctt116855_table_ae.sas 1.832.319.420

表CTT116855-1 すべての有害事象および治験薬と因果関係がある有害事象

	Adverse Events			Drug-related Adverse Events		
System Organ Class Preferred Term	FF/UMEC/VI 100/62.5/25 (N=4151)	FF/VI 100/25 (N=4134)	UMEC/VI 62.5/25 (N=2070)	FF/UMEC/VI 100/62.5/25 (N=4151)	FF/VI 100/25 (N=4134)	UMEC/VI 62.5/25 (N=2070)
頭蓋脳損傷 Craniocerebral injury	1 (<1%)	3 (<1%)	0	0	0	0
擦過傷 Excoriation	2 (<1%)	2 (<1%)	0	0	0	0
大腿骨頸部骨折 Femoral neck fracture	3 (<1%)	1 (<1%)	0	0	0	0
関節脱臼 Joint dislocation	2 (<1%)	2 (<1%)	0	0	0	0
ストレス骨折 Stress fracture	2 (<1%)	2 (<1%)	0	1 (<1%)	0	0
脛骨骨折 Tibia fracture	2 (<1%)	2 (<1%)	0	0	0	0
創傷 Wound	2 (<1%)	2 (<1%)	0	0	0	0
第２度熱傷 Burns second degree	2 (<1%)	1 (<1%)	0	0	0	0
顔面骨骨折 Facial bones fracture	1 (<1%)	2 (<1%)	0	0	0	0
眼内異物 Foreign body in eye	1 (<1%)	0	2 (<1%)	0	0	0
筋損傷 Muscle injury	1 (<1%)	1 (<1%)	1 (<1%)	0	0	0

Source: CTT116855 CSR Table 3.008, Tabla 3.010
MedDRA Version 20.0/J Version 20.0
Population: Intent-to-treat
ctt116855_table_ae.sas 1.832.319.420

表CTT116855-1 すべての有害事象および治験薬と因果関係がある有害事象

	Adverse Events			Drug-related Adverse Events		
System Organ Class Preferred Term	FF/UMEC/VI 100/62.5/25 (N=4151)	FF/VI 100/25 (N=4134)	UMEC/VI 62.5/25 (N=2070)	FF/UMEC/VI 100/62.5/25 (N=4151)	FF/VI 100/25 (N=4134)	UMEC/VI 62.5/25 (N=2070)
処置後合併症 Post procedural complication	1 (<1%)	2 (<1%)	0	0	0	0
処置後血腫 Post procedural haematoma	2 (<1%)	1 (<1%)	0	0	0	0
処置後浮腫 Post procedural oedema	1 (<1%)	2 (<1%)	0	0	0	0
漿液腫 Seroma	2 (<1%)	1 (<1%)	0	0	0	0
脊椎骨折 Spinal fracture	0	2 (<1%)	1 (<1%)	0	0	0
胸椎骨折 Thoracic vertebral fracture	2 (<1%)	1 (<1%)	0	0	0	0
各種物質毒性 Toxicity to various agents	2 (<1%)	0	1 (<1%)	0	0	0
尺骨骨折 Ulna fracture	2 (<1%)	0	1 (<1%)	0	0	0
動物による引っかき傷 Animal scratch	1 (<1%)	0	1 (<1%)	0	0	0
鎖骨骨折 Clavicle fracture	1 (<1%)	1 (<1%)	0	0	0	0
圧迫骨折 Compression fracture	2 (<1%)	0	0	0	0	0

Source: CTT116855 CSR Table 3.008, Tabla 3.010
MedDRA Version 20.0/J Version 20.0
Population: Intent-to-treat
ctt116855_table_ae.sas 1.832.319.420

表CTT116855-1 すべての有害事象および治験薬と因果関係がある有害事象

	Adverse Events			Drug-related Adverse Events		
System Organ Class Preferred Term	FF/UMEC/VI 100/62.5/25 (N=4151)	FF/VI 100/25 (N=4134)	UMEC/VI 62.5/25 (N=2070)	FF/UMEC/VI 100/62.5/25 (N=4151)	FF/VI 100/25 (N=4134)	UMEC/VI 62.5/25 (N=2070)
眼挫傷 Eye contusion	0	2 (<1%)	0	0	0	0
眼外傷 Eye injury	1 (<1%)	0	1 (<1%)	0	0	0
体内異物 Foreign body	2 (<1%)	0	0	0	0	0
骨折 Fracture	1 (<1%)	0	1 (<1%)	0	0	0
銃創 Gun shot wound	0	1 (<1%)	1 (<1%)	0	0	0
熱疲労 Heat exhaustion	2 (<1%)	0	0	0	0	0
瘢痕ヘルニア Incisional hernia	1 (<1%)	1 (<1%)	0	0	0	0
損傷 Injury	1 (<1%)	1 (<1%)	0	0	1 (<1%)	0
口腔内損傷 Mouth injury	2 (<1%)	0	0	0	0	0
多発性外傷 Multiple injuries	1 (<1%)	1 (<1%)	0	0	0	0
膝蓋骨骨折 Patella fracture	0	2 (<1%)	0	0	0	0

Source: CTT116855 CSR Table 3.008, Tabla 3.010
MedDRA Version 20.0/J Version 20.0
Population: Intent-to-treat
ctt116855_table_ae.sas 1.832.319.420

表CTT116855-1 すべての有害事象および治験薬と因果関係がある有害事象

	Adverse Events			Drug-related Adverse Events		
System Organ Class Preferred Term	FF/UMEC/VI 100/62.5/25 (N=4151)	FF/VI 100/25 (N=4134)	UMEC/VI 62.5/25 (N=2070)	FF/UMEC/VI 100/62.5/25 (N=4151)	FF/VI 100/25 (N=4134)	UMEC/VI 62.5/25 (N=2070)
処置後血尿 Post procedural haematuria	1 (<1%)	0	1 (<1%)	0	0	0
処置合併症 Procedural complication	0	1 (<1%)	1 (<1%)	0	0	0
皮膚損傷 Skin injury	0	2 (<1%)	0	0	0	0
脊柱損傷 Spinal column injury	1 (<1%)	1 (<1%)	0	0	0	0
ワクチン接種合併症 Vaccination complication	0	2 (<1%)	0	0	0	0
腹部損傷 Abdominal injury	0	1 (<1%)	0	0	0	0
偶発的製品曝露 Accidental exposure to product	0	1 (<1%)	0	0	0	0
背部損傷 Back injury	1 (<1%)	0	0	0	0	0
口腔熱傷 Burn oral cavity	0	1 (<1%)	0	0	0	0
殿部損傷 Buttock injury	1 (<1%)	0	0	0	0	0
化学性腹膜炎 Chemical peritonitis	0	1 (<1%)	0	0	0	0

Source: CTT116855 CSR Table 3.008, Tabla 3.010
MedDRA Version 20.0/J Version 20.0
Population: Intent-to-treat
ctt116855_table_ae.sas 1.832.319.420

表CTT116855-1 すべての有害事象および治験薬と因果関係がある有害事象

	Adverse Events			Drug-related Adverse Events		
System Organ Class Preferred Term	FF/UMEC/VI 100/62.5/25 (N=4151)	FF/VI 100/25 (N=4134)	UMEC/VI 62.5/25 (N=2070)	FF/UMEC/VI 100/62.5/25 (N=4151)	FF/VI 100/25 (N=4134)	UMEC/VI 62.5/25 (N=2070)
凍瘡 Chillblains	0	0	1 (<1%)	0	0	0
粉砕骨折 Comminuted fracture	0	0	1 (<1%)	0	0	0
脳振盪 Concussion	0	1 (<1%)	0	0	0	0
結膜裂傷 Conjunctival laceration	0	1 (<1%)	0	0	0	0
禁忌製品使用 Contraindicated product administered	1 (<1%)	0	0	0	0	0
異物誤嚥 Foreign body aspiration	1 (<1%)	0	0	0	0	0
術後胃腸障害 Gastrointestinal disorder postoperative	1 (<1%)	0	0	0	0	0
熱中症 Heat illness	0	1 (<1%)	0	0	0	0
切開部位炎症 Incision site inflammation	0	1 (<1%)	0	0	0	0
切開部位痛 Incision site pain	0	1 (<1%)	0	0	0	0
顎の骨折 Jaw fracture	0	1 (<1%)	0	0	0	0

Source: CTT116855 CSR Table 3.008, Tabla 3.010
MedDRA Version 20.0/J Version 20.0
Population: Intent-to-treat
ctt116855_table_ae.sas 1.832.319.420

表CTT116855-1 すべての有害事象および治験薬と因果関係がある有害事象

	Adverse Events			Drug-related Adverse Events		
System Organ Class Preferred Term	FF/UMEC/VI 100/62.5/25 (N=4151)	FF/VI 100/25 (N=4134)	UMEC/VI 62.5/25 (N=2070)	FF/UMEC/VI 100/62.5/25 (N=4151)	FF/VI 100/25 (N=4134)	UMEC/VI 62.5/25 (N=2070)
喉頭損傷 Laryngeal injury	0	1 (<1%)	0	0	0	0
靱帯断裂 Ligament rupture	1 (<1%)	0	0	0	0	0
四肢圧挫損傷 Limb crushing injury	0	1 (<1%)	0	0	0	0
肝挫傷 Liver contusion	0	1 (<1%)	0	0	0	0
爪損傷 Nail injury	1 (<1%)	0	0	0	0	0
鼻部損傷 Nasal injury	1 (<1%)	0	0	0	0	0
頚部損傷 Neck injury	0	1 (<1%)	0	0	0	0
眼窩周囲血腫 Periorbital haematoma	0	0	1 (<1%)	0	0	0
椎弓切除後症候群 Post laminectomy syndrome	0	1 (<1%)	0	0	0	0
処置後出血 Post procedural haemorrhage	0	1 (<1%)	0	0	0	0
処置後脳卒中 Post procedural stroke	0	1 (<1%)	0	0	0	0

Source: CTT116855 CSR Table 3.008, Tabla 3.010
MedDRA Version 20.0/J Version 20.0
Population: Intent-to-treat
ctt116855_table_ae.sas 1.832.319.420

表CTT116855-1 すべての有害事象および治験薬と因果関係がある有害事象

	Adverse Events			Drug-related Adverse Events		
System Organ Class Preferred Term	FF/UMEC/VI 100/62.5/25 (N=4151)	FF/VI 100/25 (N=4134)	UMEC/VI 62.5/25 (N=2070)	FF/UMEC/VI 100/62.5/25 (N=4151)	FF/VI 100/25 (N=4134)	UMEC/VI 62.5/25 (N=2070)
術後呼吸不全 Postoperative respiratory failure	0	1 (<1%)	0	0	0	0
処置によるめまい Procedural dizziness	0	1 (<1%)	0	0	1 (<1%)	0
フューム吸引性呼吸障害 Respiratory fume inhalation disorder	0	0	1 (<1%)	0	0	0
肩甲骨骨折 Scapula fracture	0	1 (<1%)	0	0	0	0
瘢痕 Scar	0	0	1 (<1%)	0	0	0
脾破裂 Splenic rupture	1 (<1%)	0	0	0	0	0
刺創 Stab wound	1 (<1%)	0	0	0	0	0
胸骨骨折 Sternal fracture	0	1 (<1%)	0	0	0	0
サンバーン Sunburn	1 (<1%)	0	0	0	0	0
滑膜断裂 Synovial rupture	0	1 (<1%)	0	0	0	0
腱損傷 Tendon injury	1 (<1%)	0	0	0	0	0

Source: CTT116855 CSR Table 3.008, Tabla 3.010
MedDRA Version 20.0/J Version 20.0
Population: Intent-to-treat
ctt116855_table_ae.sas 1.832.319.420

表CTT116855-1 すべての有害事象および治験薬と因果関係がある有害事象

	Adverse Events			Drug-related Adverse Events		
System Organ Class Preferred Term	FF/UMEC/VI 100/62.5/25 (N=4151)	FF/VI 100/25 (N=4134)	UMEC/VI 62.5/25 (N=2070)	FF/UMEC/VI 100/62.5/25 (N=4151)	FF/VI 100/25 (N=4134)	UMEC/VI 62.5/25 (N=2070)
外傷性血腫 Traumatic haematoma	1 (<1%)	0	0	0	0	0
外傷性潰瘍 Traumatic ulcer	0	1 (<1%)	0	0	0	0
術後尿閉 Urinary retention postoperative	0	1 (<1%)	0	0	0	0
創離開 Wound dehiscence	0	0	1 (<1%)	0	0	0
創部内臓脱出 Wound evisceration	0	1 (<1%)	0	0	0	0
心臓障害 Cardiac disorders	236 (6%)	223 (5%)	117 (6%)	28 (<1%)	34 (<1%)	14 (<1%)
心房細動 Atrial fibrillation	36 (<1%)	34 (<1%)	17 (<1%)	5 (<1%)	10 (<1%)	2 (<1%)
うっ血性心不全 Cardiac failure congestive	29 (<1%)	20 (<1%)	11 (<1%)	0	1 (<1%)	0
頻脈 Tachycardia	18 (<1%)	18 (<1%)	5 (<1%)	4 (<1%)	4 (<1%)	0
心不全 Cardiac failure	16 (<1%)	14 (<1%)	6 (<1%)	0	0	0
動悸 Palpitations	9 (<1%)	18 (<1%)	7 (<1%)	1 (<1%)	3 (<1%)	2 (<1%)

Source: CTT116855 CSR Table 3.008, Tabla 3.010
MedDRA Version 20.0/J Version 20.0
Population: Intent-to-treat
ctt116855_table_ae.sas 1.832.319.420

表CTT116855-1 すべての有害事象および治験薬と因果関係がある有害事象

	Adverse Events			Drug-related Adverse Events		
System Organ Class Preferred Term	FF/UMEC/VI 100/62.5/25 (N=4151)	FF/VI 100/25 (N=4134)	UMEC/VI 62.5/25 (N=2070)	FF/UMEC/VI 100/62.5/25 (N=4151)	FF/VI 100/25 (N=4134)	UMEC/VI 62.5/25 (N=2070)
急性心筋梗塞 Acute myocardial infarction	13 (<1%)	8 (<1%)	7 (<1%)	1 (<1%)	1 (<1%)	0
狭心症 Angina pectoris	8 (<1%)	12 (<1%)	6 (<1%)	0	0	0
冠動脈疾患 Coronary artery disease	11 (<1%)	8 (<1%)	7 (<1%)	1 (<1%)	0	0
心筋梗塞 Myocardial infarction	11 (<1%)	6 (<1%)	7 (<1%)	0	0	0
心室性期外収縮 Ventricular extrasystoles	9 (<1%)	8 (<1%)	4 (<1%)	4 (<1%)	2 (<1%)	1 (<1%)
不整脈 Arrhythmia	6 (<1%)	9 (<1%)	5 (<1%)	0	2 (<1%)	2 (<1%)
不安定狭心症 Angina unstable	11 (<1%)	6 (<1%)	2 (<1%)	1 (<1%)	0	1 (<1%)
上室性期外収縮 Supraventricular extrasystoles	9 (<1%)	8 (<1%)	1 (<1%)	2 (<1%)	5 (<1%)	1 (<1%)
心房粗動 Atrial flutter	5 (<1%)	4 (<1%)	6 (<1%)	3 (<1%)	1 (<1%)	2 (<1%)
右脚ブロック Bundle branch block right	8 (<1%)	5 (<1%)	1 (<1%)	3 (<1%)	0	1 (<1%)
心肺停止 Cardio-respiratory arrest	4 (<1%)	4 (<1%)	5 (<1%)	0	1 (<1%)	0

Source: CTT116855 CSR Table 3.008, Tabla 3.010
MedDRA Version 20.0/J Version 20.0
Population: Intent-to-treat
ctt116855_table_ae.sas 1.832.319.420

表CTT116855-1 すべての有害事象および治験薬と因果関係がある有害事象

	Adverse Events			Drug-related Adverse Events		
System Organ Class Preferred Term	FF/UMEC/VI 100/62.5/25 (N=4151)	FF/VI 100/25 (N=4134)	UMEC/VI 62.5/25 (N=2070)	FF/UMEC/VI 100/62.5/25 (N=4151)	FF/VI 100/25 (N=4134)	UMEC/VI 62.5/25 (N=2070)
心筋虚血 Myocardial ischaemia	6 (<1%)	2 (<1%)	5 (<1%)	0	0	1 (<1%)
洞性頻脈 Sinus tachycardia	7 (<1%)	1 (<1%)	3 (<1%)	2 (<1%)	1 (<1%)	1 (<1%)
上室性頻脈 Supraventricular tachycardia	7 (<1%)	3 (<1%)	1 (<1%)	1 (<1%)	1 (<1%)	0
肺性心 Cor pulmonale	4 (<1%)	5 (<1%)	1 (<1%)	0	1 (<1%)	0
第一度房室ブロック Atrioventricular block first degree	3 (<1%)	4 (<1%)	1 (<1%)	1 (<1%)	1 (<1%)	0
心停止 Cardiac arrest	4 (<1%)	2 (<1%)	2 (<1%)	0	0	0
慢性心不全 Cardiac failure chronic	2 (<1%)	3 (<1%)	3 (<1%)	0	0	1 (<1%)
急性冠動脈症候群 Acute coronary syndrome	0	3 (<1%)	4 (<1%)	0	0	0
徐脈 Bradycardia	4 (<1%)	2 (<1%)	1 (<1%)	0	0	0
左脚ブロック Bundle branch block left	2 (<1%)	3 (<1%)	2 (<1%)	1 (<1%)	0	0
急性心不全 Cardiac failure acute	2 (<1%)	4 (<1%)	0	0	0	0

Source: CTT116855 CSR Table 3.008, Tabla 3.010
MedDRA Version 20.0/J Version 20.0
Population: Intent-to-treat
ctt116855_table_ae.sas 1.832.319.420

表CTT116855-1 すべての有害事象および治験薬と因果関係がある有害事象

	Adverse Events			Drug-related Adverse Events		
System Organ Class Preferred Term	FF/UMEC/VI 100/62.5/25 (N=4151)	FF/VI 100/25 (N=4134)	UMEC/VI 62.5/25 (N=2070)	FF/UMEC/VI 100/62.5/25 (N=4151)	FF/VI 100/25 (N=4134)	UMEC/VI 62.5/25 (N=2070)
心筋症 Cardiomyopathy	3 (<1%)	1 (<1%)	2 (<1%)	0	0	0
冠動脈狭窄 Coronary artery stenosis	1 (<1%)	3 (<1%)	2 (<1%)	0	0	0
僧帽弁閉鎖不全症 Mitral valve incompetence	4 (<1%)	2 (<1%)	0	0	0	0
心室細動 Ventricular fibrillation	2 (<1%)	2 (<1%)	1 (<1%)	0	1 (<1%)	0
心室性頻脈 Ventricular tachycardia	2 (<1%)	2 (<1%)	1 (<1%)	0	1 (<1%)	0
冠動脈硬化症 Arteriosclerosis coronary artery	0	2 (<1%)	2 (<1%)	0	0	0
うっ血性心筋症 Congestive cardiomyopathy	0	4 (<1%)	0	0	0	0
慢性肺性心 Cor pulmonale chronic	3 (<1%)	1 (<1%)	0	0	0	0
心嚢液貯留 Pericardial effusion	2 (<1%)	2 (<1%)	0	0	0	0
頻脈性不整脈 Tachyarrhythmia	2 (<1%)	1 (<1%)	1 (<1%)	0	0	0
急性左室不全 Acute left ventricular failure	2 (<1%)	1 (<1%)	0	0	0	0

Source: CTT116855 CSR Table 3.008, Tabla 3.010
MedDRA Version 20.0/J Version 20.0
Population: Intent-to-treat
ctt116855_table_ae.sas 1.832.319.420

表CTT116855-1 すべての有害事象および治験薬と因果関係がある有害事象

	Adverse Events			Drug-related Adverse Events		
System Organ Class Preferred Term	FF/UMEC/VI 100/62.5/25 (N=4151)	FF/VI 100/25 (N=4134)	UMEC/VI 62.5/25 (N=2070)	FF/UMEC/VI 100/62.5/25 (N=4151)	FF/VI 100/25 (N=4134)	UMEC/VI 62.5/25 (N=2070)
大動脈弁閉鎖不全症 Aortic valve incompetence	1 (<1%)	1 (<1%)	1 (<1%)	0	0	0
大動脈弁狭窄 Aortic valve stenosis	1 (<1%)	1 (<1%)	1 (<1%)	0	0	0
完全房室ブロック Atrioventricular block complete	1 (<1%)	0	2 (<1%)	0	0	0
心臓弁膜疾患 Cardiac valve disease	2 (<1%)	1 (<1%)	0	0	0	0
心原性ショック Cardiogenic shock	2 (<1%)	1 (<1%)	0	0	0	0
心拡大 Cardiomegaly	2 (<1%)	1 (<1%)	0	1 (<1%)	0	0
拡張機能障害 Diastolic dysfunction	1 (<1%)	2 (<1%)	0	0	0	0
期外収縮 Extrasystoles	1 (<1%)	2 (<1%)	0	0	0	0
左房拡大 Left atrial enlargement	0	3 (<1%)	0	0	0	0
左室不全 Left ventricular failure	1 (<1%)	1 (<1%)	1 (<1%)	0	0	0
上室性不整脈 Arrhythmia supraventricular	1 (<1%)	1 (<1%)	0	0	0	0

Source: CTT116855 CSR Table 3.008, Tabla 3.010
MedDRA Version 20.0/J Version 20.0
Population: Intent-to-treat
ctt116855_table_ae.sas 1.832.319.420

表CTT116855-1 すべての有害事象および治験薬と因果関係がある有害事象

	Adverse Events			Drug-related Adverse Events		
System Organ Class Preferred Term	FF/UMEC/VI 100/62.5/25 (N=4151)	FF/VI 100/25 (N=4134)	UMEC/VI 62.5/25 (N=2070)	FF/UMEC/VI 100/62.5/25 (N=4151)	FF/VI 100/25 (N=4134)	UMEC/VI 62.5/25 (N=2070)
心房頻脈 Atrial tachycardia	0	2 (<1%)	0	0	0	0
房室ブロック Atrioventricular block	1 (<1%)	1 (<1%)	0	0	0	0
心肺不全 Cardiopulmonary failure	1 (<1%)	1 (<1%)	0	0	0	0
冠動脈不全 Coronary artery insufficiency	0	1 (<1%)	1 (<1%)	0	0	0
冠動脈閉塞 Coronary artery occlusion	1 (<1%)	0	1 (<1%)	0	0	0
心室内伝導障害 Defect conduction intraventricular	0	1 (<1%)	1 (<1%)	0	0	0
虚血性心筋症 Ischaemic cardiomyopathy	2 (<1%)	0	0	0	0	0
左室肥大 Left ventricular hypertrophy	2 (<1%)	0	0	0	0	0
洞性徐脈 Sinus bradycardia	1 (<1%)	1 (<1%)	0	0	0	0
三尖弁閉鎖不全症 Tricuspid valve incompetence	1 (<1%)	1 (<1%)	0	0	0	0
心房血栓症 Atrial thrombosis	0	1 (<1%)	0	0	0	0

Source: CTT116855 CSR Table 3.008, Tabla 3.010
MedDRA Version 20.0/J Version 20.0
Population: Intent-to-treat
ctt116855_table_ae.sas 1.832.319.420

表CTT116855-1 すべての有害事象および治験薬と因果関係がある有害事象

	Adverse Events			Drug-related Adverse Events		
System Organ Class Preferred Term	FF/UMEC/VI 100/62.5/25 (N=4151)	FF/VI 100/25 (N=4134)	UMEC/VI 62.5/25 (N=2070)	FF/UMEC/VI 100/62.5/25 (N=4151)	FF/VI 100/25 (N=4134)	UMEC/VI 62.5/25 (N=2070)
房室解離 Atrioventricular dissociation	0	0	1 (<1%)	0	0	0
脚ブロック Bundle branch block	1 (<1%)	0	0	0	0	0
両側性脚ブロック Bundle branch block bilateral	1 (<1%)	0	0	0	0	0
心不快感 Cardiac discomfort	0	1 (<1%)	0	0	0	0
心障害 Cardiac disorder	0	1 (<1%)	0	0	0	0
心細動 Cardiac fibrillation	0	1 (<1%)	0	0	0	0
心中隔肥大 Cardiac septal hypertrophy	1 (<1%)	0	0	0	0	0
心血管不全 Cardiovascular insufficiency	0	1 (<1%)	0	0	0	0
ドレスラー症候群 Dressler's syndrome	0	1 (<1%)	0	0	0	0
高血圧性心疾患 Hypertensive heart disease	1 (<1%)	0	0	0	0	0
心臓内血栓 Intracardiac thrombus	0	1 (<1%)	0	0	0	0

Source: CTT116855 CSR Table 3.008, Tabla 3.010
MedDRA Version 20.0/J Version 20.0
Population: Intent-to-treat
ctt116855_table_ae.sas 1.832.319.420

表CTT116855-1 すべての有害事象および治験薬と因果関係がある有害事象

	Adverse Events			Drug-related Adverse Events		
System Organ Class Preferred Term	FF/UMEC/VI 100/62.5/25 (N=4151)	FF/VI 100/25 (N=4134)	UMEC/VI 62.5/25 (N=2070)	FF/UMEC/VI 100/62.5/25 (N=4151)	FF/VI 100/25 (N=4134)	UMEC/VI 62.5/25 (N=2070)
左房肥大 Left atrial hypertrophy	1 (<1%)	0	0	0	0	0
プリンツメタル狭心症 Prinzmetal angina	1 (<1%)	0	0	0	0	0
右房拡張 Right atrial dilatation	0	1 (<1%)	0	0	0	0
右室不全 Right ventricular failure	1 (<1%)	0	0	0	0	0
洞停止 Sinus arrest	0	1 (<1%)	0	0	0	0
洞性不整脈 Sinus arrhythmia	1 (<1%)	0	0	0	0	0
洞結節機能不全 Sinus node dysfunction	1 (<1%)	0	0	0	0	0
ストレス心筋症 Stress cardiomyopathy	1 (<1%)	0	0	0	0	0
心室性不整脈 Ventricular arrhythmia	0	0	1 (<1%)	0	0	0
皮膚および皮下組織障害 Skin and subcutaneous tissue disorders	209 (5%)	193 (5%)	109 (5%)	17 (<1%)	22 (<1%)	9 (<1%)
発疹 Rash	43 (1%)	34 (<1%)	16 (<1%)	2 (<1%)	7 (<1%)	2 (<1%)

Source: CTT116855 CSR Table 3.008, Tabla 3.010
MedDRA Version 20.0/J Version 20.0
Population: Intent-to-treat
ctt116855_table_ae.sas 1.832.319.420

表CTT116855-1 すべての有害事象および治験薬と因果関係がある有害事象

	Adverse Events			Drug-related Adverse Events		
System Organ Class Preferred Term	FF/UMEC/VI 100/62.5/25 (N=4151)	FF/VI 100/25 (N=4134)	UMEC/VI 62.5/25 (N=2070)	FF/UMEC/VI 100/62.5/25 (N=4151)	FF/VI 100/25 (N=4134)	UMEC/VI 62.5/25 (N=2070)
湿疹 Eczema	31 (<1%)	18 (<1%)	13 (<1%)	1 (<1%)	1 (<1%)	0
そう痒症 Pruritus	17 (<1%)	14 (<1%)	10 (<1%)	3 (<1%)	1 (<1%)	3 (<1%)
皮膚炎 Dermatitis	14 (<1%)	17 (<1%)	4 (<1%)	0	1 (<1%)	0
蕁麻疹 Urticaria	14 (<1%)	12 (<1%)	9 (<1%)	1 (<1%)	0	2 (<1%)
乾癬 Psoriasis	9 (<1%)	8 (<1%)	5 (<1%)	0	1 (<1%)	0
皮膚乾燥 Dry skin	6 (<1%)	4 (<1%)	8 (<1%)	1 (<1%)	0	1 (<1%)
アレルギー性皮膚炎 Dermatitis allergic	5 (<1%)	8 (<1%)	3 (<1%)	0	0	0
多汗症 Hyperhidrosis	3 (<1%)	9 (<1%)	3 (<1%)	0	0	0
皮膚病変 Skin lesion	5 (<1%)	5 (<1%)	4 (<1%)	1 (<1%)	0	0
脂漏性皮膚炎 Seborrhoeic dermatitis	2 (<1%)	8 (<1%)	3 (<1%)	0	2 (<1%)	0
接触皮膚炎 Dermatitis contact	4 (<1%)	4 (<1%)	4 (<1%)	0	0	0

Source: CTT116855 CSR Table 3.008, Tabla 3.010
MedDRA Version 20.0/J Version 20.0
Population: Intent-to-treat
ctt116855_table_ae.sas 1.832.319.420

表CTT116855-1 すべての有害事象および治験薬と因果関係がある有害事象

	Adverse Events			Drug-related Adverse Events		
System Organ Class Preferred Term	FF/UMEC/VI 100/62.5/25 (N=4151)	FF/VI 100/25 (N=4134)	UMEC/VI 62.5/25 (N=2070)	FF/UMEC/VI 100/62.5/25 (N=4151)	FF/VI 100/25 (N=4134)	UMEC/VI 62.5/25 (N=2070)
光線角化症 Actinic keratosis	5 (<1%)	3 (<1%)	1 (<1%)	0	1 (<1%)	0
紅斑 Erythema	6 (<1%)	1 (<1%)	2 (<1%)	1 (<1%)	0	0
皮膚潰瘍 Skin ulcer	4 (<1%)	3 (<1%)	2 (<1%)	0	0	0
皮膚嚢腫 Dermal cyst	1 (<1%)	5 (<1%)	2 (<1%)	0	0	0
そう痒性皮疹 Rash pruritic	4 (<1%)	2 (<1%)	2 (<1%)	0	0	0
脱毛症 Alopecia	4 (<1%)	2 (<1%)	1 (<1%)	0	1 (<1%)	0
アトピー性皮膚炎 Dermatitis atopic	4 (<1%)	3 (<1%)	0	1 (<1%)	0	0
斑状出血 Ecchymosis	3 (<1%)	2 (<1%)	2 (<1%)	1 (<1%)	0	1 (<1%)
皮脂欠乏性湿疹 Eczema asteatotic	1 (<1%)	4 (<1%)	2 (<1%)	0	0	0
うっ滞性皮膚炎 Stasis dermatitis	2 (<1%)	3 (<1%)	2 (<1%)	0	0	0
ざ瘡 Acne	2 (<1%)	2 (<1%)	1 (<1%)	0	0	0

Source: CTT116855 CSR Table 3.008, Tabla 3.010
MedDRA Version 20.0/J Version 20.0
Population: Intent-to-treat
ctt116855_table_ae.sas 1.832.319.420

表CTT116855-1 すべての有害事象および治験薬と因果関係がある有害事象

	Adverse Events			Drug-related Adverse Events		
System Organ Class Preferred Term	FF/UMEC/VI 100/62.5/25 (N=4151)	FF/VI 100/25 (N=4134)	UMEC/VI 62.5/25 (N=2070)	FF/UMEC/VI 100/62.5/25 (N=4151)	FF/VI 100/25 (N=4134)	UMEC/VI 62.5/25 (N=2070)
薬疹 Drug eruption	0	5 (<1%)	0	0	3 (<1%)	0
水疱 Blister	3 (<1%)	1 (<1%)	0	0	0	0
過角化 Hyperkeratosis	1 (<1%)	0	3 (<1%)	0	0	0
嵌入爪 Ingrowing nail	4 (<1%)	0	0	0	0	0
光線過敏性反応 Photosensitivity reaction	2 (<1%)	1 (<1%)	1 (<1%)	0	0	0
全身性そう痒症 Pruritus generalised	2 (<1%)	2 (<1%)	0	1 (<1%)	0	0
斑状皮疹 Rash macular	0	4 (<1%)	0	0	2 (<1%)	0
顔面腫脹 Swelling face	2 (<1%)	1 (<1%)	1 (<1%)	0	1 (<1%)	0
頭部粃糠疹 Dandruff	1 (<1%)	1 (<1%)	1 (<1%)	0	0	0
褥瘡性潰瘍 Decubitus ulcer	2 (<1%)	1 (<1%)	0	0	0	0
手皮膚炎 Hand dermatitis	0	1 (<1%)	2 (<1%)	0	0	0

Source: CTT116855 CSR Table 3.008, Tabla 3.010
MedDRA Version 20.0/J Version 20.0
Population: Intent-to-treat
ctt116855_table_ae.sas 1.832.319.420

表CTT116855-1 すべての有害事象および治験薬と因果関係がある有害事象

	Adverse Events			Drug-related Adverse Events		
System Organ Class Preferred Term	FF/UMEC/VI 100/62.5/25 (N=4151)	FF/VI 100/25 (N=4134)	UMEC/VI 62.5/25 (N=2070)	FF/UMEC/VI 100/62.5/25 (N=4151)	FF/VI 100/25 (N=4134)	UMEC/VI 62.5/25 (N=2070)
ポードレンジ Peau d'orange	1 (<1%)	2 (<1%)	0	0	0	0
全身性皮疹 Rash generalised	3 (<1%)	0	0	1 (<1%)	0	0
丘疹性皮疹 Rash papular	1 (<1%)	0	2 (<1%)	1 (<1%)	0	0
皮膚亀裂 Skin fissures	2 (<1%)	0	1 (<1%)	0	0	0
血管浮腫 Angioedema	1 (<1%)	1 (<1%)	0	0	0	0
糖尿病性足病変 Diabetic foot	2 (<1%)	0	0	0	0	0
ヘノッホ・シェーンライン紫斑病 Henoch-Schonlein purpura	2 (<1%)	0	0	0	0	0
扁平苔癬 Lichen planus	1 (<1%)	1 (<1%)	0	0	0	0
神経皮膚炎 Neurodermatitis	2 (<1%)	0	0	0	0	0
寝汗 Night sweats	0	2 (<1%)	0	0	0	0
紫斑 Purpura	1 (<1%)	1 (<1%)	0	1 (<1%)	0	0

Source: CTT116855 CSR Table 3.008, Tabla 3.010
MedDRA Version 20.0/J Version 20.0
Population: Intent-to-treat
ctt116855_table_ae.sas 1.832.319.420

表CTT116855-1 すべての有害事象および治験薬と因果関係がある有害事象

	Adverse Events			Drug-related Adverse Events		
System Organ Class Preferred Term	FF/UMEC/VI 100/62.5/25 (N=4151)	FF/VI 100/25 (N=4134)	UMEC/VI 62.5/25 (N=2070)	FF/UMEC/VI 100/62.5/25 (N=4151)	FF/VI 100/25 (N=4134)	UMEC/VI 62.5/25 (N=2070)
紅斑性皮疹 Rash erythematous	1 (<1%)	1 (<1%)	0	1 (<1%)	1 (<1%)	0
酒さ Rosacea	1 (<1%)	0	1 (<1%)	0	0	0
皮膚剥脱 Skin exfoliation	0	0	2 (<1%)	0	0	1 (<1%)
光線性弾性線維症 Actinic elastosis	0	1 (<1%)	0	0	0	0
急性熱性好中球性皮膚症 Acute febrile neutrophilic dermatosis	1 (<1%)	0	0	0	0	0
貨幣状湿疹 Eczema nummular	0	0	1 (<1%)	0	0	0
鞭打ち様皮膚炎 Flagellate dermatitis	0	1 (<1%)	0	0	0	0
皮下出血 Haemorrhage subcutaneous	1 (<1%)	0	0	0	0	0
汗腺炎 Hidradenitis	1 (<1%)	0	0	0	0	0
白斑症 Leukoplakia	0	0	1 (<1%)	0	0	0
斑 Macule	0	0	1 (<1%)	0	0	0

Source: CTT116855 CSR Table 3.008, Tabla 3.010
MedDRA Version 20.0/J Version 20.0
Population: Intent-to-treat
ctt116855_table_ae.sas 1.832.319.420

表CTT116855-1 すべての有害事象および治験薬と因果関係がある有害事象

	Adverse Events			Drug-related Adverse Events		
System Organ Class Preferred Term	FF/UMEC/VI 100/62.5/25 (N=4151)	FF/VI 100/25 (N=4134)	UMEC/VI 62.5/25 (N=2070)	FF/UMEC/VI 100/62.5/25 (N=4151)	FF/VI 100/25 (N=4134)	UMEC/VI 62.5/25 (N=2070)
稗粒腫 Milia	1 (<1%)	0	0	0	0	0
爪変色 Nail discolouration	1 (<1%)	0	0	0	0	0
爪の障害 Nail disorder	0	0	1 (<1%)	0	0	0
爪ジストロフィー Nail dystrophy	1 (<1%)	0	0	0	0	0
爪肥厚 Nail hypertrophy	0	1 (<1%)	0	0	0	0
糖尿病性脂肪類壊死症 Necrobiosis lipoidica diabeticorum	0	1 (<1%)	0	0	0	0
神経障害性潰瘍 Neuropathic ulcer	1 (<1%)	0	0	0	0	0
手掌紅斑 Palmar erythema	0	1 (<1%)	0	0	0	0
丘疹 Papule	1 (<1%)	0	0	0	0	0
点状出血 Petechiae	0	0	1 (<1%)	0	0	0
ばら色粃糠疹 Pityriasis rosea	0	0	1 (<1%)	0	0	0

Source: CTT116855 CSR Table 3.008, Tabla 3.010
MedDRA Version 20.0/J Version 20.0
Population: Intent-to-treat
ctt116855_table_ae.sas 1.832.319.420

表CTT116855-1 すべての有害事象および治験薬と因果関係がある有害事象

	Adverse Events			Drug-related Adverse Events		
System Organ Class Preferred Term	FF/UMEC/VI 100/62.5/25 (N=4151)	FF/VI 100/25 (N=4134)	UMEC/VI 62.5/25 (N=2070)	FF/UMEC/VI 100/62.5/25 (N=4151)	FF/VI 100/25 (N=4134)	UMEC/VI 62.5/25 (N=2070)
膿疱性乾癬 Pustular psoriasis	0	1 (<1%)	0	0	0	0
斑状丘疹状皮疹 Rash maculo-papular	0	1 (<1%)	0	0	0	0
脂腺過形成 Sebaceous hyperplasia	1 (<1%)	0	0	0	0	0
皮膚萎縮 Skin atrophy	0	1 (<1%)	0	0	0	0
皮膚びらん Skin erosion	0	0	1 (<1%)	0	0	0
皮膚局面 Skin plaque	0	1 (<1%)	0	0	0	0
皮膚反応 Skin reaction	0	1 (<1%)	0	0	0	0
皮膚のつっぱり感 Skin tightness	1 (<1%)	0	0	0	0	0
日光黒子 Solar lentigo	0	0	1 (<1%)	0	0	0
皮下気腫 Subcutaneous emphysema	1 (<1%)	0	0	0	0	0
尋常性白斑 Vitiligo	0	1 (<1%)	0	0	0	0

Source: CTT116855 CSR Table 3.008, Tabla 3.010
MedDRA Version 20.0/J Version 20.0
Population: Intent-to-treat
ctt116855_table_ae.sas 1.832.319.420

表CTT116855-1 すべての有害事象および治験薬と因果関係がある有害事象

	Adverse Events			Drug-related Adverse Events		
System Organ Class Preferred Term	FF/UMEC/VI 100/62.5/25 (N=4151)	FF/VI 100/25 (N=4134)	UMEC/VI 62.5/25 (N=2070)	FF/UMEC/VI 100/62.5/25 (N=4151)	FF/VI 100/25 (N=4134)	UMEC/VI 62.5/25 (N=2070)
乾皮症 Xeroderma	0	0	1 (<1%)	0	0	0
黄色皮膚 Yellow skin	0	0	1 (<1%)	0	0	1 (<1%)
代謝および栄養障害 Metabolism and nutrition disorders	207 (5%)	171 (4%)	107 (5%)	11 (<1%)	8 (<1%)	4 (<1%)
低カリウム血症 Hypokalaemia	31 (<1%)	22 (<1%)	8 (<1%)	2 (<1%)	3 (<1%)	1 (<1%)
高血糖 Hyperglycaemia	27 (<1%)	16 (<1%)	12 (<1%)	2 (<1%)	0	0
痛風 Gout	20 (<1%)	22 (<1%)	11 (<1%)	0	0	0
２型糖尿病 Type 2 diabetes mellitus	14 (<1%)	23 (<1%)	16 (<1%)	0	0	0
糖尿病 Diabetes mellitus	16 (<1%)	16 (<1%)	7 (<1%)	1 (<1%)	0	0
食欲減退 Decreased appetite	12 (<1%)	13 (<1%)	6 (<1%)	0	1 (<1%)	0
低ナトリウム血症 Hyponatraemia	13 (<1%)	11 (<1%)	7 (<1%)	0	1 (<1%)	0
高コレステロール血症 Hypercholesterolaemia	12 (<1%)	7 (<1%)	5 (<1%)	0	0	0

Source: CTT116855 CSR Table 3.008, Tabla 3.010
MedDRA Version 20.0/J Version 20.0
Population: Intent-to-treat
ctt116855_table_ae.sas 1.832.319.420

表CTT116855-1 すべての有害事象および治験薬と因果関係がある有害事象

	Adverse Events			Drug-related Adverse Events		
System Organ Class Preferred Term	FF/UMEC/VI 100/62.5/25 (N=4151)	FF/VI 100/25 (N=4134)	UMEC/VI 62.5/25 (N=2070)	FF/UMEC/VI 100/62.5/25 (N=4151)	FF/VI 100/25 (N=4134)	UMEC/VI 62.5/25 (N=2070)
脱水 Dehydration	10 (<1%)	7 (<1%)	5 (<1%)	0	0	0
高カリウム血症 Hyperkalaemia	8 (<1%)	11 (<1%)	3 (<1%)	0	0	0
高脂血症 Hyperlipidaemia	12 (<1%)	4 (<1%)	3 (<1%)	3 (<1%)	0	0
ビタミンD欠乏 Vitamin D deficiency	10 (<1%)	5 (<1%)	4 (<1%)	1 (<1%)	0	0
高尿酸血症 Hyperuricaemia	13 (<1%)	3 (<1%)	2 (<1%)	1 (<1%)	1 (<1%)	1 (<1%)
コントロール不良の糖尿病 Diabetes mellitus inadequate control	6 (<1%)	5 (<1%)	2 (<1%)	0	0	0
低血糖 Hypoglycaemia	7 (<1%)	4 (<1%)	1 (<1%)	0	2 (<1%)	0
体液貯留 Fluid retention	3 (<1%)	1 (<1%)	5 (<1%)	0	0	0
低マグネシウム血症 Hypomagnesaemia	3 (<1%)	4 (<1%)	2 (<1%)	0	1 (<1%)	0
脂質異常症 Dyslipidaemia	3 (<1%)	3 (<1%)	2 (<1%)	0	0	0
耐糖能障害 Glucose tolerance impaired	3 (<1%)	2 (<1%)	2 (<1%)	0	0	0

Source: CTT116855 CSR Table 3.008, Tabla 3.010
MedDRA Version 20.0/J Version 20.0
Population: Intent-to-treat
ctt116855_table_ae.sas 1.832.319.420

表CTT116855-1 すべての有害事象および治験薬と因果関係がある有害事象

	Adverse Events			Drug-related Adverse Events		
System Organ Class Preferred Term	FF/UMEC/VI 100/62.5/25 (N=4151)	FF/VI 100/25 (N=4134)	UMEC/VI 62.5/25 (N=2070)	FF/UMEC/VI 100/62.5/25 (N=4151)	FF/VI 100/25 (N=4134)	UMEC/VI 62.5/25 (N=2070)
鉄欠乏 Iron deficiency	2 (<1%)	5 (<1%)	0	0	0	0
ビタミンＢ１２欠乏 Vitamin B12 deficiency	4 (<1%)	3 (<1%)	0	0	0	0
葉酸欠乏 Folate deficiency	1 (<1%)	3 (<1%)	1 (<1%)	0	0	1 (<1%)
低カルシウム血症 Hypocalcaemia	1 (<1%)	2 (<1%)	2 (<1%)	0	0	0
水分過負荷 Fluid overload	3 (<1%)	1 (<1%)	0	0	0	0
肥満 Obesity	2 (<1%)	1 (<1%)	1 (<1%)	0	0	0
低クロール血症 Hypochloraemia	1 (<1%)	1 (<1%)	1 (<1%)	0	0	0
低蛋白血症 Hypoproteinaemia	0	1 (<1%)	2 (<1%)	0	0	0
乳酸アシドーシス Lactic acidosis	3 (<1%)	0	0	0	0	0
栄養障害 Malnutrition	2 (<1%)	1 (<1%)	0	0	0	0
代謝性アシドーシス Metabolic acidosis	1 (<1%)	1 (<1%)	1 (<1%)	0	0	0

Source: CTT116855 CSR Table 3.008, Tabla 3.010
MedDRA Version 20.0/J Version 20.0
Population: Intent-to-treat
ctt116855_table_ae.sas 1.832.319.420

表CTT116855-1 すべての有害事象および治験薬と因果関係がある有害事象

	Adverse Events			Drug-related Adverse Events		
System Organ Class Preferred Term	FF/UMEC/VI 100/62.5/25 (N=4151)	FF/VI 100/25 (N=4134)	UMEC/VI 62.5/25 (N=2070)	FF/UMEC/VI 100/62.5/25 (N=4151)	FF/VI 100/25 (N=4134)	UMEC/VI 62.5/25 (N=2070)
電解質失調 Electrolyte imbalance	1 (<1%)	0	1 (<1%)	0	0	0
成長障害 Failure to thrive	1 (<1%)	1 (<1%)	0	0	0	0
食欲亢進 Increased appetite	1 (<1%)	1 (<1%)	0	1 (<1%)	0	0
ケトーシス Ketosis	2 (<1%)	0	0	0	0	0
異常体重増加 Abnormal weight gain	0	0	1 (<1%)	0	0	1 (<1%)
アセトン血症 Acetonaemia	1 (<1%)	0	0	0	0	0
混合型酸塩基平衡障害 Acid-base balance disorder mixed	0	1 (<1%)	0	0	0	0
悪液質 Cachexia	1 (<1%)	0	0	0	0	0
糖尿病性代謝代償不全 Diabetic metabolic decompensation	0	1 (<1%)	0	0	0	0
ヘモクロマトーシス Haemochromatosis	0	1 (<1%)	0	0	0	0
高血糖性高浸透圧性非ケトン性症候群 Hyperglycaemic hyperosmolar nonketotic syndrome	0	0	1 (<1%)	0	0	0

Source: CTT116855 CSR Table 3.008, Tabla 3.010
MedDRA Version 20.0/J Version 20.0
Population: Intent-to-treat
ctt116855_table_ae.sas 1.832.319.420

表CTT116855-1 すべての有害事象および治験薬と因果関係がある有害事象

	Adverse Events			Drug-related Adverse Events		
System Organ Class Preferred Term	FF/UMEC/VI 100/62.5/25 (N=4151)	FF/VI 100/25 (N=4134)	UMEC/VI 62.5/25 (N=2070)	FF/UMEC/VI 100/62.5/25 (N=4151)	FF/VI 100/25 (N=4134)	UMEC/VI 62.5/25 (N=2070)
高ホモシステイン血症 Hyperhomocysteinaemia	1 (<1%)	0	0	0	0	0
高ナトリウム血症 Hypernatraemia	1 (<1%)	0	0	0	0	0
低アルブミン血症 Hypoalbuminaemia	1 (<1%)	0	0	0	0	0
過小食 Hypophagia	0	1 (<1%)	0	0	0	0
ビタミン欠乏症 Hypovitaminosis	1 (<1%)	0	0	0	0	0
血液量減少症 Hypovolaemia	1 (<1%)	0	0	0	0	0
空腹時血中ブドウ糖不良 Impaired fasting glucose	0	0	1 (<1%)	0	0	0
血管障害 Vascular disorders	183 (4%)	175 (4%)	90 (4%)	5 (<1%)	9 (<1%)	5 (<1%)
高血圧 Hypertension	91 (2%)	79 (2%)	41 (2%)	3 (<1%)	4 (<1%)	1 (<1%)
低血圧 Hypotension	15 (<1%)	18 (<1%)	9 (<1%)	0	0	2 (<1%)
血腫 Haematoma	3 (<1%)	10 (<1%)	6 (<1%)	0	1 (<1%)	1 (<1%)

Source: CTT116855 CSR Table 3.008, Tabla 3.010
MedDRA Version 20.0/J Version 20.0
Population: Intent-to-treat
ctt116855_table_ae.sas 1.832.319.420

表CTT116855-1 すべての有害事象および治験薬と因果関係がある有害事象

	Adverse Events			Drug-related Adverse Events		
System Organ Class Preferred Term	FF/UMEC/VI 100/62.5/25 (N=4151)	FF/VI 100/25 (N=4134)	UMEC/VI 62.5/25 (N=2070)	FF/UMEC/VI 100/62.5/25 (N=4151)	FF/VI 100/25 (N=4134)	UMEC/VI 62.5/25 (N=2070)
高血圧クリーゼ Hypertensive crisis	7 (<1%)	6 (<1%)	4 (<1%)	1 (<1%)	1 (<1%)	0
末梢静脈疾患 Peripheral venous disease	5 (<1%)	7 (<1%)	4 (<1%)	0	0	0
大動脈瘤 Aortic aneurysm	7 (<1%)	7 (<1%)	1 (<1%)	0	0	1 (<1%)
深部静脈血栓症 Deep vein thrombosis	7 (<1%)	5 (<1%)	3 (<1%)	0	0	0
末梢動脈閉塞性疾患 Peripheral arterial occlusive disease	4 (<1%)	6 (<1%)	3 (<1%)	0	0	0
静脈瘤 Varicose vein	6 (<1%)	4 (<1%)	2 (<1%)	0	1 (<1%)	0
動脈硬化症 Arteriosclerosis	4 (<1%)	3 (<1%)	2 (<1%)	0	0	0
本態性高血圧症 Essential hypertension	1 (<1%)	4 (<1%)	2 (<1%)	0	0	0
ほてり Hot flush	2 (<1%)	3 (<1%)	2 (<1%)	0	0	0
末梢血管障害 Peripheral vascular disorder	1 (<1%)	5 (<1%)	1 (<1%)	0	1 (<1%)	0
間欠性跛行 Intermittent claudication	4 (<1%)	1 (<1%)	1 (<1%)	0	0	0

Source: CTT116855 CSR Table 3.008, Tabla 3.010
MedDRA Version 20.0/J Version 20.0
Population: Intent-to-treat
ctt116855_table_ae.sas 1.832.319.420

表CTT116855-1 すべての有害事象および治験薬と因果関係がある有害事象

	Adverse Events			Drug-related Adverse Events		
System Organ Class Preferred Term	FF/UMEC/VI 100/62.5/25 (N=4151)	FF/VI 100/25 (N=4134)	UMEC/VI 62.5/25 (N=2070)	FF/UMEC/VI 100/62.5/25 (N=4151)	FF/VI 100/25 (N=4134)	UMEC/VI 62.5/25 (N=2070)
起立性低血圧 Orthostatic hypotension	1 (<1%)	4 (<1%)	1 (<1%)	0	0	0
潮紅 Flushing	1 (<1%)	3 (<1%)	1 (<1%)	0	1 (<1%)	0
血栓症 Thrombosis	2 (<1%)	2 (<1%)	1 (<1%)	0	0	0
末梢動脈閉塞 Peripheral artery occlusion	0	1 (<1%)	3 (<1%)	0	0	0
静脈炎 Phlebitis	1 (<1%)	2 (<1%)	1 (<1%)	0	0	0
血圧変動 Blood pressure fluctuation	2 (<1%)	1 (<1%)	0	0	0	0
循環虚脱 Circulatory collapse	2 (<1%)	1 (<1%)	0	0	0	0
動脈塞栓症 Embolism arterial	1 (<1%)	1 (<1%)	1 (<1%)	0	0	0
リンパ浮腫 Lymphoedema	3 (<1%)	0	0	0	0	0
表在性血栓性静脈炎 Thrombophlebitis superficial	1 (<1%)	1 (<1%)	1 (<1%)	0	0	0
進行性高血圧 Accelerated hypertension	1 (<1%)	0	1 (<1%)	1 (<1%)	0	0

Source: CTT116855 CSR Table 3.008, Tabla 3.010
MedDRA Version 20.0/J Version 20.0
Population: Intent-to-treat
ctt116855_table_ae.sas 1.832.319.420

表CTT116855-1 すべての有害事象および治験薬と因果関係がある有害事象

	Adverse Events			Drug-related Adverse Events		
System Organ Class Preferred Term	FF/UMEC/VI 100/62.5/25 (N=4151)	FF/VI 100/25 (N=4134)	UMEC/VI 62.5/25 (N=2070)	FF/UMEC/VI 100/62.5/25 (N=4151)	FF/VI 100/25 (N=4134)	UMEC/VI 62.5/25 (N=2070)
大動脈狭窄 Aortic stenosis	1 (<1%)	1 (<1%)	0	0	0	0
高血圧緊急症 Hypertensive emergency	2 (<1%)	0	0	0	0	0
虚血 Ischaemia	1 (<1%)	0	1 (<1%)	0	0	0
末梢動脈瘤 Peripheral artery aneurysm	1 (<1%)	1 (<1%)	0	0	0	0
末梢動脈狭窄 Peripheral artery stenosis	0	2 (<1%)	0	0	0	0
末梢性虚血 Peripheral ischaemia	1 (<1%)	1 (<1%)	0	0	0	0
収縮期高血圧 Systolic hypertension	1 (<1%)	0	1 (<1%)	0	0	0
急性大動脈症候群 Acute aortic syndrome	1 (<1%)	0	0	0	0	0
動脈瘤 Aneurysm	1 (<1%)	0	0	0	0	0
血管硬化 Angiosclerosis	0	1 (<1%)	0	0	0	0
大動脈瘤破裂 Aortic aneurysm rupture	1 (<1%)	0	0	0	0	0

Source: CTT116855 CSR Table 3.008, Tabla 3.010
MedDRA Version 20.0/J Version 20.0
Population: Intent-to-treat
ctt116855_table_ae.sas 1.832.319.420

表CTT116855-1 すべての有害事象および治験薬と因果関係がある有害事象

	Adverse Events			Drug-related Adverse Events		
System Organ Class Preferred Term	FF/UMEC/VI 100/62.5/25 (N=4151)	FF/VI 100/25 (N=4134)	UMEC/VI 62.5/25 (N=2070)	FF/UMEC/VI 100/62.5/25 (N=4151)	FF/VI 100/25 (N=4134)	UMEC/VI 62.5/25 (N=2070)
大動脈拡張 Aortic dilatation	0	1 (<1%)	0	0	0	0
動脈障害 Arterial disorder	1 (<1%)	0	0	0	0	0
動脈閉塞性疾患 Arterial occlusive disease	0	0	1 (<1%)	0	0	0
出血性静脈瘤 Bleeding varicose vein	1 (<1%)	0	0	0	0	0
拡張期高血圧 Diastolic hypertension	0	0	1 (<1%)	0	0	0
四肢壊死 Extremity necrosis	1 (<1%)	0	0	0	0	0
大腿動脈瘤 Femoral artery aneurysm	1 (<1%)	0	0	0	0	0
血行動態不安定 Haemodynamic instability	0	1 (<1%)	0	0	0	0
出血 Haemorrhage	1 (<1%)	0	0	0	0	0
腸骨動脈閉塞 Iliac artery occlusion	1 (<1%)	0	0	0	0	0
内出血 Internal haemorrhage	0	1 (<1%)	0	0	0	0

Source: CTT116855 CSR Table 3.008, Tabla 3.010
MedDRA Version 20.0/J Version 20.0
Population: Intent-to-treat
ctt116855_table_ae.sas 1.832.319.420

表CTT116855-1 すべての有害事象および治験薬と因果関係がある有害事象

	Adverse Events			Drug-related Adverse Events		
System Organ Class Preferred Term	FF/UMEC/VI 100/62.5/25 (N=4151)	FF/VI 100/25 (N=4134)	UMEC/VI 62.5/25 (N=2070)	FF/UMEC/VI 100/62.5/25 (N=4151)	FF/VI 100/25 (N=4134)	UMEC/VI 62.5/25 (N=2070)
頚静脈血栓症 Jugular vein thrombosis	1 (<1%)	0	0	0	0	0
不安定血圧 Labile blood pressure	0	1 (<1%)	0	0	0	0
微小血管症 Microangiopathy	0	1 (<1%)	0	0	0	0
起立性高血圧 Orthostatic hypertension	0	1 (<1%)	0	0	0	0
末梢動脈血栓症 Peripheral artery thrombosis	1 (<1%)	0	0	0	0	0
表在性静脈炎 Phlebitis superficial	1 (<1%)	0	0	0	0	0
出血性ショック Shock haemorrhagic	0	1 (<1%)	0	0	0	0
血栓性静脈炎 Thrombophlebitis	1 (<1%)	0	0	0	0	0
静脈瘤性潰瘍 Varicose ulceration	0	0	1 (<1%)	0	0	0
血行不全 Vascular insufficiency	0	1 (<1%)	0	0	0	0
四肢静脈血栓症 Venous thrombosis limb	1 (<1%)	0	0	0	0	0

Source: CTT116855 CSR Table 3.008, Tabla 3.010
MedDRA Version 20.0/J Version 20.0
Population: Intent-to-treat
ctt116855_table_ae.sas 1.832.319.420

表CTT116855-1 すべての有害事象および治験薬と因果関係がある有害事象

	Adverse Events			Drug-related Adverse Events		
System Organ Class Preferred Term	FF/UMEC/VI 100/62.5/25 (N=4151)	FF/VI 100/25 (N=4134)	UMEC/VI 62.5/25 (N=2070)	FF/UMEC/VI 100/62.5/25 (N=4151)	FF/VI 100/25 (N=4134)	UMEC/VI 62.5/25 (N=2070)
臨床検査 Investigations	167 (4%)	175 (4%)	79 (4%)	12 (<1%)	20 (<1%)	9 (<1%)
体重減少 Weight decreased	17 (<1%)	20 (<1%)	5 (<1%)	2 (<1%)	0	0
血圧上昇 Blood pressure increased	11 (<1%)	22 (<1%)	6 (<1%)	1 (<1%)	3 (<1%)	1 (<1%)
血中ブドウ糖増加 Blood glucose increased	16 (<1%)	12 (<1%)	7 (<1%)	0	1 (<1%)	0
血中クレアチンホスホキナーゼ増加 Blood creatine phosphokinase increased	9 (<1%)	6 (<1%)	4 (<1%)	1 (<1%)	0	1 (<1%)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加 Alanine aminotransferase increased	6 (<1%)	5 (<1%)	7 (<1%)	1 (<1%)	1 (<1%)	0
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加 Gamma-glutamyltransferase increased	5 (<1%)	8 (<1%)	5 (<1%)	0	1 (<1%)	2 (<1%)
好酸球数増加 Eosinophil count increased	6 (<1%)	8 (<1%)	2 (<1%)	0	1 (<1%)	0
好中球数増加 Neutrophil count increased	9 (<1%)	2 (<1%)	5 (<1%)	0	1 (<1%)	0
体重増加 Weight increased	10 (<1%)	3 (<1%)	3 (<1%)	0	0	0
白血球数増加 White blood cell count increased	7 (<1%)	7 (<1%)	2 (<1%)	0	0	0

Source: CTT116855 CSR Table 3.008, Tabla 3.010
MedDRA Version 20.0/J Version 20.0
Population: Intent-to-treat
ctt116855_table_ae.sas 1.832.319.420

表CTT116855-1 すべての有害事象および治験薬と因果関係がある有害事象

	Adverse Events			Drug-related Adverse Events		
System Organ Class Preferred Term	FF/UMEC/VI 100/62.5/25 (N=4151)	FF/VI 100/25 (N=4134)	UMEC/VI 62.5/25 (N=2070)	FF/UMEC/VI 100/62.5/25 (N=4151)	FF/VI 100/25 (N=4134)	UMEC/VI 62.5/25 (N=2070)
血中尿酸増加 Blood uric acid increased	4 (<1%)	4 (<1%)	6 (<1%)	0	1 (<1%)	0
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加 Aspartate aminotransferase increased	4 (<1%)	4 (<1%)	2 (<1%)	1 (<1%)	2 (<1%)	0
血中クレアチニン増加 Blood creatinine increased	6 (<1%)	1 (<1%)	3 (<1%)	1 (<1%)	0	0
前立腺特異性抗原増加 Prostatic specific antigen increased	4 (<1%)	4 (<1%)	2 (<1%)	0	0	1 (<1%)
肝酵素上昇 Hepatic enzyme increased	3 (<1%)	5 (<1%)	1 (<1%)	0	0	0
トロポニン増加 Troponin increased	5 (<1%)	1 (<1%)	2 (<1%)	1 (<1%)	0	0
胸部X線異常 Chest X-ray abnormal	3 (<1%)	3 (<1%)	1 (<1%)	1 (<1%)	0	0
心電図QT延長 Electrocardiogram QT prolonged	3 (<1%)	2 (<1%)	2 (<1%)	1 (<1%)	1 (<1%)	0
心雑音 Cardiac murmur	2 (<1%)	2 (<1%)	2 (<1%)	0	0	0
ヘマトクリット増加 Haematocrit increased	3 (<1%)	2 (<1%)	1 (<1%)	1 (<1%)	0	0
心拍数増加 Heart rate increased	0	5 (<1%)	1 (<1%)	0	3 (<1%)	0

Source: CTT116855 CSR Table 3.008, Tabla 3.010
MedDRA Version 20.0/J Version 20.0
Population: Intent-to-treat
ctt116855_table_ae.sas 1.832.319.420

表CTT116855-1 すべての有害事象および治験薬と因果関係がある有害事象

	Adverse Events			Drug-related Adverse Events		
System Organ Class Preferred Term	FF/UMEC/VI 100/62.5/25 (N=4151)	FF/VI 100/25 (N=4134)	UMEC/VI 62.5/25 (N=2070)	FF/UMEC/VI 100/62.5/25 (N=4151)	FF/VI 100/25 (N=4134)	UMEC/VI 62.5/25 (N=2070)
ビタミンD減少 Vitamin D decreased	4 (<1%)	2 (<1%)	0	0	0	0
血中アルカリホスファターゼ増加 Blood alkaline phosphatase increased	3 (<1%)	1 (<1%)	1 (<1%)	0	1 (<1%)	0
血中カリウム減少 Blood potassium decreased	2 (<1%)	3 (<1%)	0	0	1 (<1%)	0
血中尿素増加 Blood urea increased	2 (<1%)	1 (<1%)	2 (<1%)	1 (<1%)	0	0
好中球百分率増加 Neutrophil percentage increased	3 (<1%)	1 (<1%)	1 (<1%)	0	0	0
ビタミンＢ１２減少 Vitamin B12 decreased	3 (<1%)	2 (<1%)	0	0	0	0
血中コレステロール増加 Blood cholesterol increased	2 (<1%)	2 (<1%)	0	0	0	0
血中葉酸減少 Blood folate decreased	3 (<1%)	1 (<1%)	0	0	0	0
体温上昇 Body temperature increased	1 (<1%)	3 (<1%)	0	0	0	0
呼吸音異常 Breath sounds abnormal	1 (<1%)	1 (<1%)	2 (<1%)	0	0	0
心電図異常 Electrocardiogram abnormal	1 (<1%)	2 (<1%)	1 (<1%)	0	1 (<1%)	1 (<1%)

Source: CTT116855 CSR Table 3.008, Tabla 3.010
MedDRA Version 20.0/J Version 20.0
Population: Intent-to-treat
ctt116855_table_ae.sas 1.832.319.420

表CTT116855-1 すべての有害事象および治験薬と因果関係がある有害事象

	Adverse Events			Drug-related Adverse Events		
System Organ Class Preferred Term	FF/UMEC/VI 100/62.5/25 (N=4151)	FF/VI 100/25 (N=4134)	UMEC/VI 62.5/25 (N=2070)	FF/UMEC/VI 100/62.5/25 (N=4151)	FF/VI 100/25 (N=4134)	UMEC/VI 62.5/25 (N=2070)
好中球数減少 Neutrophil count decreased	2 (<1%)	0	2 (<1%)	0	0	1 (<1%)
血小板数減少 Platelet count decreased	3 (<1%)	1 (<1%)	0	0	0	0
尿量減少 Urine output decreased	1 (<1%)	1 (<1%)	2 (<1%)	0	0	1 (<1%)
血中ビリルビン増加 Blood bilirubin increased	2 (<1%)	0	1 (<1%)	0	0	0
血中非抱合ビリルビン増加 Blood bilirubin unconjugated increased	1 (<1%)	0	2 (<1%)	0	0	0
心電図ＳＴ部分下降 Electrocardiogram ST segment depression	2 (<1%)	0	1 (<1%)	0	0	0
心電図異常Ｔ波 Electrocardiogram T wave abnormal	0	3 (<1%)	0	0	1 (<1%)	0
心電図Ｔ波振幅減少 Electrocardiogram T wave amplitude decreased	1 (<1%)	1 (<1%)	1 (<1%)	0	0	0
心電図Ｔ波逆転 Electrocardiogram T wave inversion	3 (<1%)	0	0	0	0	0
ヘモグロビン減少 Haemoglobin decreased	1 (<1%)	1 (<1%)	1 (<1%)	0	0	0
ヘモグロビン増加 Haemoglobin increased	0	3 (<1%)	0	0	0	0

Source: CTT116855 CSR Table 3.008, Tabla 3.010
MedDRA Version 20.0/J Version 20.0
Population: Intent-to-treat
ctt116855_table_ae.sas 1.832.319.420

表CTT116855-1 すべての有害事象および治験薬と因果関係がある有害事象

	Adverse Events			Drug-related Adverse Events		
System Organ Class Preferred Term	FF/UMEC/VI 100/62.5/25 (N=4151)	FF/VI 100/25 (N=4134)	UMEC/VI 62.5/25 (N=2070)	FF/UMEC/VI 100/62.5/25 (N=4151)	FF/VI 100/25 (N=4134)	UMEC/VI 62.5/25 (N=2070)
ヘモフィルス検査陽性 Haemophilus test positive	1 (<1%)	2 (<1%)	0	0	0	0
心拍数不整 Heart rate irregular	1 (<1%)	1 (<1%)	1 (<1%)	0	0	1 (<1%)
眼圧上昇 Intraocular pressure increased	1 (<1%)	1 (<1%)	1 (<1%)	0	0	0
臨床検査異常 Laboratory test abnormal	2 (<1%)	1 (<1%)	0	0	1 (<1%)	0
肝機能検査異常 Liver function test abnormal	0	3 (<1%)	0	0	0	0
トランスアミナーゼ上昇 Transaminases increased	0	3 (<1%)	0	0	0	0
血中ブドウ糖異常 Blood glucose abnormal	1 (<1%)	1 (<1%)	0	0	0	0
血中ブドウ糖減少 Blood glucose decreased	1 (<1%)	1 (<1%)	0	0	0	0
血中鉄減少 Blood iron decreased	1 (<1%)	1 (<1%)	0	0	0	0
血中カリウム増加 Blood potassium increased	1 (<1%)	0	1 (<1%)	0	0	0
血中トリグリセリド増加 Blood triglycerides increased	2 (<1%)	0	0	0	0	0

Source: CTT116855 CSR Table 3.008, Tabla 3.010
MedDRA Version 20.0/J Version 20.0
Population: Intent-to-treat
ctt116855_table_ae.sas 1.832.319.420

表CTT116855-1 すべての有害事象および治験薬と因果関係がある有害事象

	Adverse Events			Drug-related Adverse Events		
System Organ Class Preferred Term	FF/UMEC/VI 100/62.5/25 (N=4151)	FF/VI 100/25 (N=4134)	UMEC/VI 62.5/25 (N=2070)	FF/UMEC/VI 100/62.5/25 (N=4151)	FF/VI 100/25 (N=4134)	UMEC/VI 62.5/25 (N=2070)
Ｃ－反応性蛋白増加 C-reactive protein increased	2 (<1%)	0	0	0	0	0
二酸化炭素減少 Carbon dioxide decreased	0	2 (<1%)	0	0	0	0
頚動脈雑音 Carotid bruit	0	1 (<1%)	1 (<1%)	0	0	0
フィブリンＤダイマー増加 Fibrin D dimer increased	1 (<1%)	0	1 (<1%)	0	0	0
ヘマトクリット減少 Haematocrit decreased	0	1 (<1%)	1 (<1%)	0	0	0
血液学的検査異常 Haematology test abnormal	2 (<1%)	0	0	0	0	0
ヘモグロビン異常 Haemoglobin abnormal	1 (<1%)	1 (<1%)	0	0	0	0
リンパ球数減少 Lymphocyte count decreased	1 (<1%)	0	1 (<1%)	0	0	0
リンパ球数増加 Lymphocyte count increased	2 (<1%)	0	0	0	0	0
単球数増加 Monocyte count increased	2 (<1%)	0	0	1 (<1%)	0	0
便潜血陽性 Occult blood positive	1 (<1%)	1 (<1%)	0	0	0	0

Source: CTT116855 CSR Table 3.008, Tabla 3.010
MedDRA Version 20.0/J Version 20.0
Population: Intent-to-treat
ctt116855_table_ae.sas 1.832.319.420

表CTT116855-1 すべての有害事象および治験薬と因果関係がある有害事象

	Adverse Events			Drug-related Adverse Events		
System Organ Class Preferred Term	FF/UMEC/VI 100/62.5/25 (N=4151)	FF/VI 100/25 (N=4134)	UMEC/VI 62.5/25 (N=2070)	FF/UMEC/VI 100/62.5/25 (N=4151)	FF/VI 100/25 (N=4134)	UMEC/VI 62.5/25 (N=2070)
血小板数増加 Platelet count increased	0	1 (<1%)	1 (<1%)	0	0	0
肺機能検査値低下 Pulmonary function test decreased	0	2 (<1%)	0	0	1 (<1%)	0
バーセル陽性 Red blood cell burr cells present	0	1 (<1%)	1 (<1%)	0	0	0
レンサ球菌検査陽性 Streptococcus test positive	1 (<1%)	1 (<1%)	0	0	0	0
抱合ビリルビン増加 Bilirubin conjugated increased	1 (<1%)	0	0	0	0	0
前立腺生検 Biopsy prostate	1 (<1%)	0	0	0	0	0
血中ビリルビン異常 Blood bilirubin abnormal	1 (<1%)	0	0	1 (<1%)	0	0
血中カルシウム増加 Blood calcium increased	0	1 (<1%)	0	0	0	0
血中乳酸脱水素酵素増加 Blood lactate dehydrogenase increased	0	0	1 (<1%)	0	0	0
血中乳酸増加 Blood lactic acid increased	0	1 (<1%)	0	0	0	0
血中カリウム異常 Blood potassium abnormal	1 (<1%)	0	0	0	0	0

Source: CTT116855 CSR Table 3.008, Tabla 3.010
MedDRA Version 20.0/J Version 20.0
Population: Intent-to-treat
ctt116855_table_ae.sas 1.832.319.420

表CTT116855-1 すべての有害事象および治験薬と因果関係がある有害事象

	Adverse Events			Drug-related Adverse Events		
System Organ Class Preferred Term	FF/UMEC/VI 100/62.5/25 (N=4151)	FF/VI 100/25 (N=4134)	UMEC/VI 62.5/25 (N=2070)	FF/UMEC/VI 100/62.5/25 (N=4151)	FF/VI 100/25 (N=4134)	UMEC/VI 62.5/25 (N=2070)
血圧低下 Blood pressure decreased	0	0	1 (<1%)	0	0	0
拡張期血圧上昇 Blood pressure diastolic increased	0	1 (<1%)	0	0	0	0
血中ナトリウム減少 Blood sodium decreased	0	1 (<1%)	0	0	0	0
血中ナトリウム増加 Blood sodium increased	1 (<1%)	0	0	0	0	0
血中テストステロン減少 Blood testosterone decreased	1 (<1%)	0	0	0	0	0
血中甲状腺刺激ホルモン減少 Blood thyroid stimulating hormone decreased	0	0	1 (<1%)	0	0	0
血中甲状腺刺激ホルモン増加 Blood thyroid stimulating hormone increased	1 (<1%)	0	0	0	0	0
血中尿素減少 Blood urea decreased	1 (<1%)	0	0	0	0	0
骨密度減少 Bone density decreased	1 (<1%)	0	0	0	0	0
脳性ナトリウム利尿ペプチド増加 Brain natriuretic peptide increased	1 (<1%)	0	0	0	0	0
癌胎児性抗原増加 Carcinoembryonic antigen increased	1 (<1%)	0	0	0	0	0

Source: CTT116855 CSR Table 3.008, Tabla 3.010
MedDRA Version 20.0/J Version 20.0
Population: Intent-to-treat
ctt116855_table_ae.sas 1.832.319.420

表CTT116855-1 すべての有害事象および治験薬と因果関係がある有害事象

	Adverse Events			Drug-related Adverse Events		
System Organ Class Preferred Term	FF/UMEC/VI 100/62.5/25 (N=4151)	FF/VI 100/25 (N=4134)	UMEC/VI 62.5/25 (N=2070)	FF/UMEC/VI 100/62.5/25 (N=4151)	FF/VI 100/25 (N=4134)	UMEC/VI 62.5/25 (N=2070)
頚動脈内膜中膜肥厚度増加 Carotid intima-media thickness increased	0	1 (<1%)	0	0	0	0
結腸内視鏡検査 Colonoscopy	0	1 (<1%)	0	0	0	0
コンピュータ断層撮影異常 Computerised tomogram abnormal	0	1 (<1%)	0	0	0	0
胸部コンピュータ断層撮影 Computerised tomogram thorax	1 (<1%)	0	0	0	0	0
白血球百分率数異常 Differential white blood cell count abnormal	0	1 (<1%)	0	0	0	0
心電図異常ＱＲＳ群 Electrocardiogram QRS complex abnormal	0	1 (<1%)	0	0	0	0
心電図ＱＴ短縮 Electrocardiogram QT shortened	0	1 (<1%)	0	0	0	0
心電図ＳＴ部分上昇 Electrocardiogram ST segment elevation	1 (<1%)	0	0	0	0	0
心電図ＳＴ－Ｔ変化 Electrocardiogram ST-T change	0	1 (<1%)	0	0	0	0
心電図変化 Electrocardiogram change	0	1 (<1%)	0	0	0	0
心電図再分極異常 Electrocardiogram repolarisation abnormality	1 (<1%)	0	0	0	0	0

Source: CTT116855 CSR Table 3.008, Tabla 3.010
MedDRA Version 20.0/J Version 20.0
Population: Intent-to-treat
ctt116855_table_ae.sas 1.832.319.420

表CTT116855-1 すべての有害事象および治験薬と因果関係がある有害事象

	Adverse Events			Drug-related Adverse Events		
System Organ Class Preferred Term	FF/UMEC/VI 100/62.5/25 (N=4151)	FF/VI 100/25 (N=4134)	UMEC/VI 62.5/25 (N=2070)	FF/UMEC/VI 100/62.5/25 (N=4151)	FF/VI 100/25 (N=4134)	UMEC/VI 62.5/25 (N=2070)
内視鏡検査 Endoscopy	0	1 (<1%)	0	0	0	0
好酸球数減少 Eosinophil count decreased	0	0	1 (<1%)	0	0	0
好酸球百分率増加 Eosinophil percentage increased	0	0	1 (<1%)	0	0	0
胃内ｐＨ低下 Gastric pH decreased	0	1 (<1%)	0	0	0	0
糸球体濾過率減少 Glomerular filtration rate decreased	0	1 (<1%)	0	0	0	0
心拍数減少 Heart rate decreased	0	1 (<1%)	0	0	0	0
心音異常 Heart sounds abnormal	1 (<1%)	0	0	0	0	0
肝酵素異常 Hepatic enzyme abnormal	0	0	1 (<1%)	0	0	0
国際標準比増加 International normalised ratio increased	1 (<1%)	0	0	0	0	0
クレブシエラ検査陽性 Klebsiella test positive	1 (<1%)	0	0	0	0	0
脂質増加 Lipids increased	0	1 (<1%)	0	0	0	0

Source: CTT116855 CSR Table 3.008, Tabla 3.010
MedDRA Version 20.0/J Version 20.0
Population: Intent-to-treat
ctt116855_table_ae.sas 1.832.319.420

表CTT116855-1 すべての有害事象および治験薬と因果関係がある有害事象

	Adverse Events			Drug-related Adverse Events		
System Organ Class Preferred Term	FF/UMEC/VI 100/62.5/25 (N=4151)	FF/VI 100/25 (N=4134)	UMEC/VI 62.5/25 (N=2070)	FF/UMEC/VI 100/62.5/25 (N=4151)	FF/VI 100/25 (N=4134)	UMEC/VI 62.5/25 (N=2070)
肝機能検査値上昇 Liver function test increased	1 (<1%)	0	0	0	0	0
後骨髄球数増加 Metamyelocyte count increased	1 (<1%)	0	0	1 (<1%)	0	0
単球数減少 Monocyte count decreased	0	0	1 (<1%)	0	0	1 (<1%)
モラクセラ検査陽性 Moraxella test positive	0	1 (<1%)	0	0	0	0
酸素消費量増加 Oxygen consumption increased	0	1 (<1%)	0	0	0	0
酸素飽和度低下 Oxygen saturation decreased	1 (<1%)	0	0	0	0	0
血小板数異常 Platelet count abnormal	1 (<1%)	0	0	0	0	0
プロトロンビン時間異常 Prothrombin time abnormal	0	1 (<1%)	0	0	0	0
ＱＲＳ軸異常 QRS axis abnormal	1 (<1%)	0	0	0	0	0
赤血球数減少 Red blood cell count decreased	0	0	1 (<1%)	0	0	0
赤血球数増加 Red blood cell count increased	1 (<1%)	0	0	1 (<1%)	0	0

Source: CTT116855 CSR Table 3.008, Tabla 3.010
MedDRA Version 20.0/J Version 20.0
Population: Intent-to-treat
ctt116855_table_ae.sas 1.832.319.420

表CTT116855-1 すべての有害事象および治験薬と因果関係がある有害事象

	Adverse Events			Drug-related Adverse Events		
System Organ Class Preferred Term	FF/UMEC/VI 100/62.5/25 (N=4151)	FF/VI 100/25 (N=4134)	UMEC/VI 62.5/25 (N=2070)	FF/UMEC/VI 100/62.5/25 (N=4151)	FF/VI 100/25 (N=4134)	UMEC/VI 62.5/25 (N=2070)
血清フェリチン減少 Serum ferritin decreased	1 (<1%)	0	0	0	0	0
総肺気量減少 Total lung capacity decreased	0	1 (<1%)	0	0	0	0
腹部超音波検査異常 Ultrasound abdomen abnormal	0	1 (<1%)	0	0	0	0
白血球数減少 White blood cell count decreased	0	0	1 (<1%)	0	0	1 (<1%)
尿中白血球陽性 White blood cells urine positive	0	1 (<1%)	0	0	0	0
精神障害 Psychiatric disorders	146 (4%)	127 (3%)	72 (3%)	9 (<1%)	4 (<1%)	3 (<1%)
不安 Anxiety	46 (1%)	28 (<1%)	18 (<1%)	3 (<1%)	0	1 (<1%)
不眠症 Insomnia	33 (<1%)	34 (<1%)	23 (1%)	1 (<1%)	1 (<1%)	1 (<1%)
うつ病 Depression	37 (<1%)	26 (<1%)	15 (<1%)	4 (<1%)	0	1 (<1%)
睡眠障害 Sleep disorder	6 (<1%)	9 (<1%)	3 (<1%)	0	0	0
パニック発作 Panic attack	4 (<1%)	3 (<1%)	1 (<1%)	0	2 (<1%)	0

Source: CTT116855 CSR Table 3.008, Tabla 3.010
MedDRA Version 20.0/J Version 20.0
Population: Intent-to-treat
ctt116855_table_ae.sas 1.832.319.420

表CTT116855-1 すべての有害事象および治験薬と因果関係がある有害事象

	Adverse Events			Drug-related Adverse Events		
System Organ Class Preferred Term	FF/UMEC/VI 100/62.5/25 (N=4151)	FF/VI 100/25 (N=4134)	UMEC/VI 62.5/25 (N=2070)	FF/UMEC/VI 100/62.5/25 (N=4151)	FF/VI 100/25 (N=4134)	UMEC/VI 62.5/25 (N=2070)
錯乱状態 Confusional state	3 (<1%)	3 (<1%)	1 (<1%)	0	0	0
譫妄 Delirium	3 (<1%)	3 (<1%)	1 (<1%)	0	0	0
ストレス Stress	1 (<1%)	3 (<1%)	2 (<1%)	0	0	0
抑うつ気分 Depressed mood	3 (<1%)	1 (<1%)	1 (<1%)	0	0	0
大うつ病 Major depression	3 (<1%)	1 (<1%)	1 (<1%)	0	0	0
抑うつ気分を伴う適応障害 Adjustment disorder with depressed mood	0	2 (<1%)	2 (<1%)	0	0	0
精神状態変化 Mental status changes	3 (<1%)	1 (<1%)	0	0	0	0
神経過敏 Nervousness	0	3 (<1%)	1 (<1%)	0	2 (<1%)	0
激越 Agitation	2 (<1%)	0	1 (<1%)	1 (<1%)	0	0
不安障害 Anxiety disorder	0	3 (<1%)	0	0	0	0
失見当識 Disorientation	0	2 (<1%)	1 (<1%)	0	0	0

Source: CTT116855 CSR Table 3.008, Tabla 3.010
MedDRA Version 20.0/J Version 20.0
Population: Intent-to-treat
ctt116855_table_ae.sas 1.832.319.420

表CTT116855-1 すべての有害事象および治験薬と因果関係がある有害事象

	Adverse Events			Drug-related Adverse Events		
System Organ Class Preferred Term	FF/UMEC/VI 100/62.5/25 (N=4151)	FF/VI 100/25 (N=4134)	UMEC/VI 62.5/25 (N=2070)	FF/UMEC/VI 100/62.5/25 (N=4151)	FF/VI 100/25 (N=4134)	UMEC/VI 62.5/25 (N=2070)
薬物使用障害 Drug use disorder	2 (<1%)	1 (<1%)	0	0	0	0
幻覚 Hallucination	1 (<1%)	1 (<1%)	1 (<1%)	0	0	0
アルコール乱用 Alcohol abuse	1 (<1%)	1 (<1%)	0	0	0	0
転換性障害 Conversion disorder	1 (<1%)	1 (<1%)	0	0	0	0
抑うつ症状 Depressive symptom	0	2 (<1%)	0	0	0	0
感情的苦悩 Emotional distress	0	0	2 (<1%)	0	0	0
神経症 Neurosis	0	2 (<1%)	0	0	0	0
悪夢 Nightmare	2 (<1%)	0	0	0	0	0
パニック障害 Panic disorder	0	1 (<1%)	1 (<1%)	0	0	0
パニック反応 Panic reaction	1 (<1%)	1 (<1%)	0	0	0	0
物質誘発性精神病性障害 Substance-induced psychotic disorder	0	1 (<1%)	1 (<1%)	0	0	0

Source: CTT116855 CSR Table 3.008, Tabla 3.010
MedDRA Version 20.0/J Version 20.0
Population: Intent-to-treat
ctt116855_table_ae.sas 1.832.319.420

表CTT116855-1 すべての有害事象および治験薬と因果関係がある有害事象

	Adverse Events			Drug-related Adverse Events		
System Organ Class Preferred Term	FF/UMEC/VI 100/62.5/25 (N=4151)	FF/VI 100/25 (N=4134)	UMEC/VI 62.5/25 (N=2070)	FF/UMEC/VI 100/62.5/25 (N=4151)	FF/VI 100/25 (N=4134)	UMEC/VI 62.5/25 (N=2070)
自殺念慮 Suicidal ideation	1 (<1%)	1 (<1%)	0	0	0	0
異常な夢 Abnormal dreams	1 (<1%)	0	0	0	0	0
感情障害 Affective disorder	0	0	1 (<1%)	0	0	0
アルコール症 Alcoholism	1 (<1%)	0	0	0	0	0
歯ぎしり Bruxism	1 (<1%)	0	0	0	0	0
心血管身体症状症 Cardiovascular somatic symptom disorder	0	1 (<1%)	0	0	0	0
自殺既遂 Completed suicide	1 (<1%)	0	0	0	0	0
希死念慮を有するうつ病 Depression suicidal	0	1 (<1%)	0	0	0	0
遺尿 Enuresis	0	1 (<1%)	0	0	0	0
幻視 Hallucination, visual	0	0	1 (<1%)	0	0	0
リビドー減退 Libido decreased	1 (<1%)	0	0	0	0	0

Source: CTT116855 CSR Table 3.008, Tabla 3.010
MedDRA Version 20.0/J Version 20.0
Population: Intent-to-treat
ctt116855_table_ae.sas 1.832.319.420

表CTT116855-1 すべての有害事象および治験薬と因果関係がある有害事象

	Adverse Events			Drug-related Adverse Events		
System Organ Class Preferred Term	FF/UMEC/VI 100/62.5/25 (N=4151)	FF/VI 100/25 (N=4134)	UMEC/VI 62.5/25 (N=2070)	FF/UMEC/VI 100/62.5/25 (N=4151)	FF/VI 100/25 (N=4134)	UMEC/VI 62.5/25 (N=2070)
精神疲労 Mental fatigue	1 (<1%)	0	0	0	0	0
気分変化 Mood altered	0	1 (<1%)	0	0	0	0
気分動揺 Mood swings	0	1 (<1%)	0	0	0	0
強迫性障害 Obsessive-compulsive disorder	0	1 (<1%)	0	0	0	0
身体疾患による精神病性障害 Psychotic disorder due to a general medical condition	0	0	1 (<1%)	0	0	0
レム睡眠行動障害 Rapid eye movement sleep behaviour disorder	1 (<1%)	0	0	0	0	0
落ち着きのなさ Restlessness	1 (<1%)	0	0	0	0	0
身体症状症 Somatic symptom disorder	1 (<1%)	0	0	0	0	0
自殺企図 Suicide attempt	0	1 (<1%)	0	0	0	0
緊張 Tension	0	1 (<1%)	0	0	0	0
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む） Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	114 (3%)	90 (2%)	54 (3%)	2 (<1%)	0	1 (<1%)

Source: CTT116855 CSR Table 3.008, Tabla 3.010
MedDRA Version 20.0/J Version 20.0
Population: Intent-to-treat
ctt116855_table_ae.sas 1.832.319.420

表CTT116855-1 すべての有害事象および治験薬と因果関係がある有害事象

	Adverse Events			Drug-related Adverse Events		
System Organ Class Preferred Term	FF/UMEC/VI 100/62.5/25 (N=4151)	FF/VI 100/25 (N=4134)	UMEC/VI 62.5/25 (N=2070)	FF/UMEC/VI 100/62.5/25 (N=4151)	FF/VI 100/25 (N=4134)	UMEC/VI 62.5/25 (N=2070)
肺の悪性新生物 Lung neoplasm malignant	7 (<1%)	10 (<1%)	3 (<1%)	0	0	0
基底細胞癌 Basal cell carcinoma	8 (<1%)	7 (<1%)	3 (<1%)	1 (<1%)	0	1 (<1%)
前立腺癌 Prostate cancer	5 (<1%)	5 (<1%)	1 (<1%)	0	0	0
乳癌 Breast cancer	2 (<1%)	4 (<1%)	2 (<1%)	0	0	0
脂漏性角化症 Seborrhoeic keratosis	4 (<1%)	1 (<1%)	3 (<1%)	0	0	0
皮膚乳頭腫 Skin papilloma	2 (<1%)	2 (<1%)	4 (<1%)	0	0	1 (<1%)
脂肪腫 Lipoma	4 (<1%)	2 (<1%)	1 (<1%)	0	0	0
皮膚有棘細胞癌 Squamous cell carcinoma of skin	4 (<1%)	3 (<1%)	0	1 (<1%)	0	0
非小細胞肺癌 Non-small cell lung cancer	2 (<1%)	3 (<1%)	1 (<1%)	0	0	0
肺扁平上皮癌 Squamous cell carcinoma of lung	3 (<1%)	3 (<1%)	0	0	0	0
結腸癌 Colon cancer	1 (<1%)	3 (<1%)	1 (<1%)	0	0	0

Source: CTT116855 CSR Table 3.008, Tabla 3.010
MedDRA Version 20.0/J Version 20.0
Population: Intent-to-treat
ctt116855_table_ae.sas 1.832.319.420

表CTT116855-1 すべての有害事象および治験薬と因果関係がある有害事象

	Adverse Events			Drug-related Adverse Events		
System Organ Class Preferred Term	FF/UMEC/VI 100/62.5/25 (N=4151)	FF/VI 100/25 (N=4134)	UMEC/VI 62.5/25 (N=2070)	FF/UMEC/VI 100/62.5/25 (N=4151)	FF/VI 100/25 (N=4134)	UMEC/VI 62.5/25 (N=2070)
喉頭扁平上皮癌 Laryngeal squamous cell carcinoma	2 (<1%)	1 (<1%)	2 (<1%)	0	0	0
肺腺癌 Lung adenocarcinoma	4 (<1%)	1 (<1%)	0	0	0	0
肺新生物 Lung neoplasm	1 (<1%)	4 (<1%)	0	0	0	0
メラノサイト性母斑 Melanocytic naevus	2 (<1%)	2 (<1%)	1 (<1%)	0	0	0
扁平上皮癌 Squamous cell carcinoma	2 (<1%)	1 (<1%)	2 (<1%)	0	0	0
膀胱癌 Bladder cancer	0	4 (<1%)	0	0	0	0
脳新生物 Brain neoplasm	2 (<1%)	2 (<1%)	0	0	0	0
気管支癌 Bronchial carcinoma	1 (<1%)	2 (<1%)	1 (<1%)	0	0	0
大腸腺腫 Colon adenoma	3 (<1%)	1 (<1%)	0	0	0	0
皮膚癌 Skin cancer	0	0	4 (<1%)	0	0	0
移行上皮癌 Transitional cell carcinoma	1 (<1%)	2 (<1%)	1 (<1%)	0	0	0

Source: CTT116855 CSR Table 3.008, Tabla 3.010
MedDRA Version 20.0/J Version 20.0
Population: Intent-to-treat
ctt116855_table_ae.sas 1.832.319.420

表CTT116855-1 すべての有害事象および治験薬と因果関係がある有害事象

	Adverse Events			Drug-related Adverse Events		
System Organ Class Preferred Term	FF/UMEC/VI 100/62.5/25 (N=4151)	FF/VI 100/25 (N=4134)	UMEC/VI 62.5/25 (N=2070)	FF/UMEC/VI 100/62.5/25 (N=4151)	FF/VI 100/25 (N=4134)	UMEC/VI 62.5/25 (N=2070)
腺癌 Adenocarcinoma	1 (<1%)	0	2 (<1%)	0	0	0
膀胱移行上皮癌 Bladder transitional cell carcinoma	1 (<1%)	2 (<1%)	0	0	0	0
線維腫 Fibroma	1 (<1%)	1 (<1%)	1 (<1%)	0	0	0
胃癌 Gastric cancer	0	2 (<1%)	1 (<1%)	0	0	0
喉頭癌 Laryngeal cancer	2 (<1%)	1 (<1%)	0	0	0	0
遠隔転移を伴う肺癌 Lung cancer metastatic	1 (<1%)	2 (<1%)	0	0	0	0
リンパ腫 Lymphoma	1 (<1%)	2 (<1%)	0	0	0	0
膵癌 Pancreatic carcinoma	3 (<1%)	0	0	0	0	0
形質細胞性骨髄腫 Plasma cell myeloma	1 (<1%)	1 (<1%)	1 (<1%)	0	0	0
直腸腺癌 Rectal adenocarcinoma	0	1 (<1%)	2 (<1%)	0	0	0
アクロコルドン Acrochordon	0	1 (<1%)	1 (<1%)	0	0	0

Source: CTT116855 CSR Table 3.008, Tabla 3.010
MedDRA Version 20.0/J Version 20.0
Population: Intent-to-treat
ctt116855_table_ae.sas 1.832.319.420

表CTT116855-1 すべての有害事象および治験薬と因果関係がある有害事象

	Adverse Events			Drug-related Adverse Events		
System Organ Class Preferred Term	FF/UMEC/VI 100/62.5/25 (N=4151)	FF/VI 100/25 (N=4134)	UMEC/VI 62.5/25 (N=2070)	FF/UMEC/VI 100/62.5/25 (N=4151)	FF/VI 100/25 (N=4134)	UMEC/VI 62.5/25 (N=2070)
良性腺腫 Adenoma benign	2 (<1%)	0	0	0	0	0
乳房の良性新生物 Benign breast neoplasm	2 (<1%)	0	0	0	0	0
膀胱新生物 Bladder neoplasm	1 (<1%)	0	1 (<1%)	0	0	0
消化器新生物 Gastrointestinal neoplasm	1 (<1%)	1 (<1%)	0	0	0	0
肝新生物 Hepatic neoplasm	0	2 (<1%)	0	0	0	0
悪性黒色腫 Malignant melanoma	0	1 (<1%)	1 (<1%)	0	0	0
肝転移 Metastases to liver	1 (<1%)	0	1 (<1%)	0	0	0
リンパ節転移 Metastases to lymph nodes	1 (<1%)	0	1 (<1%)	0	0	0
単クローン性免疫グロブリン血症 Monoclonal gammopathy	1 (<1%)	1 (<1%)	0	0	0	0
新生物 Neoplasm	2 (<1%)	0	0	0	0	0
食道癌 Oesophageal carcinoma	1 (<1%)	0	1 (<1%)	0	0	0

Source: CTT116855 CSR Table 3.008, Tabla 3.010
MedDRA Version 20.0/J Version 20.0
Population: Intent-to-treat
ctt116855_table_ae.sas 1.832.319.420

表CTT116855-1 すべての有害事象および治験薬と因果関係がある有害事象

	Adverse Events			Drug-related Adverse Events		
System Organ Class Preferred Term	FF/UMEC/VI 100/62.5/25 (N=4151)	FF/VI 100/25 (N=4134)	UMEC/VI 62.5/25 (N=2070)	FF/UMEC/VI 100/62.5/25 (N=4151)	FF/VI 100/25 (N=4134)	UMEC/VI 62.5/25 (N=2070)
口腔線維腫 Oral fibroma	1 (<1%)	1 (<1%)	0	0	0	0
前立腺腺腫 Prostatic adenoma	0	2 (<1%)	0	0	0	0
小細胞肺癌 Small cell lung cancer	2 (<1%)	0	0	0	0	0
口腔内扁平上皮癌 Squamous cell carcinoma of the oral cavity	1 (<1%)	0	1 (<1%)	0	0	0
腹壁新生物 Abdominal wall neoplasm	0	0	1 (<1%)	0	0	0
胃腺癌 Adenocarcinoma gastric	1 (<1%)	0	0	0	0	0
結腸腺癌 Adenocarcinoma of colon	1 (<1%)	0	0	0	0	0
Ｂ細胞性リンパ腫 B-cell lymphoma	0	1 (<1%)	0	0	0	0
卵管の良性新生物 Benign fallopian tube neoplasm	1 (<1%)	0	0	0	0	0
良性新生物 Benign neoplasm	1 (<1%)	0	0	0	0	0
皮膚良性新生物 Benign neoplasm of skin	0	1 (<1%)	0	0	0	0

Source: CTT116855 CSR Table 3.008, Tabla 3.010
MedDRA Version 20.0/J Version 20.0
Population: Intent-to-treat
ctt116855_table_ae.sas 1.832.319.420

表CTT116855-1 すべての有害事象および治験薬と因果関係がある有害事象

	Adverse Events			Drug-related Adverse Events		
System Organ Class Preferred Term	FF/UMEC/VI 100/62.5/25 (N=4151)	FF/VI 100/25 (N=4134)	UMEC/VI 62.5/25 (N=2070)	FF/UMEC/VI 100/62.5/25 (N=4151)	FF/VI 100/25 (N=4134)	UMEC/VI 62.5/25 (N=2070)
唾液腺の良性新生物 Benign salivary gland neoplasm	0	0	1 (<1%)	0	0	0
膀胱癌第 0 期、上皮内癌を伴う Bladder cancer stage 0, with cancer in situ	0	1 (<1%)	0	0	0	0
膀胱移行上皮癌第 1 期 Bladder transitional cell carcinoma stage I	1 (<1%)	0	0	0	0	0
骨新生物 Bone neoplasm	1 (<1%)	0	0	0	0	0
ボーエン病 Bowen's disease	1 (<1%)	0	0	0	0	0
子宮頚部癌 Cervix carcinoma	1 (<1%)	0	0	0	0	0
結腸癌第 1 期 Colon cancer stage I	1 (<1%)	0	0	0	0	0
結腸直腸癌 Colorectal cancer	1 (<1%)	0	0	0	0	0
異形成母斑 Dysplastic naevus	1 (<1%)	0	0	0	0	0
喉頭蓋癌 Epiglottic carcinoma	1 (<1%)	0	0	0	0	0
腱鞘の巨細胞腫瘍 Giant cell tumour of tendon sheath	1 (<1%)	0	0	0	0	0

Source: CTT116855 CSR Table 3.008, Tabla 3.010
MedDRA Version 20.0/J Version 20.0
Population: Intent-to-treat
ctt116855_table_ae.sas 1.832.319.420

表CTT116855-1 すべての有害事象および治験薬と因果関係がある有害事象

	Adverse Events			Drug-related Adverse Events		
System Organ Class Preferred Term	FF/UMEC/VI 100/62.5/25 (N=4151)	FF/VI 100/25 (N=4134)	UMEC/VI 62.5/25 (N=2070)	FF/UMEC/VI 100/62.5/25 (N=4151)	FF/VI 100/25 (N=4134)	UMEC/VI 62.5/25 (N=2070)
声門癌 Glottis carcinoma	0	1 (<1%)	0	0	0	0
骨血管腫 Haemangioma of bone	0	1 (<1%)	0	0	0	0
肝臓血管腫 Haemangioma of liver	0	1 (<1%)	0	0	0	0
脾血管腫 Haemangioma of spleen	0	0	1 (<1%)	0	0	0
肝血管肉腫 Hepatic angiosarcoma	1 (<1%)	0	0	0	0	0
遠隔転移を伴う肝癌 Hepatic cancer metastatic	1 (<1%)	0	0	0	0	0
肝細胞癌 Hepatocellular carcinoma	0	0	1 (<1%)	0	0	0
良性単クローン性高γグロブリン血症 Hypergammaglobulinaemia benign monoclonal	0	0	1 (<1%)	0	0	0
感染性新生物 Infected neoplasm	1 (<1%)	0	0	0	0	0
浸潤性乳管癌 Invasive ductal breast carcinoma	1 (<1%)	0	0	0	0	0
ケラトアカントーマ Keratoacanthoma	1 (<1%)	0	0	0	0	0

Source: CTT116855 CSR Table 3.008, Tabla 3.010
MedDRA Version 20.0/J Version 20.0
Population: Intent-to-treat
ctt116855_table_ae.sas 1.832.319.420

表CTT116855-1 すべての有害事象および治験薬と因果関係がある有害事象

	Adverse Events			Drug-related Adverse Events		
System Organ Class Preferred Term	FF/UMEC/VI 100/62.5/25 (N=4151)	FF/VI 100/25 (N=4134)	UMEC/VI 62.5/25 (N=2070)	FF/UMEC/VI 100/62.5/25 (N=4151)	FF/VI 100/25 (N=4134)	UMEC/VI 62.5/25 (N=2070)
腎血管筋脂肪腫 Kidney angiomyolipoma	0	0	1 (<1%)	0	0	0
口唇の悪性新生物、病期不明 Lip neoplasm malignant stage unspecified	0	0	1 (<1%)	0	0	0
肺腺癌第３期 Lung adenocarcinoma stage III	1 (<1%)	0	0	0	0	0
肺癌第１期、細胞タイプ不明 Lung carcinoma cell type unspecified stage I	0	1 (<1%)	0	0	0	0
肺癌第４期、細胞タイプ不明 Lung carcinoma cell type unspecified stage IV	0	1 (<1%)	0	0	0	0
肺扁平上皮癌第２期 Lung squamous cell carcinoma stage II	1 (<1%)	0	0	0	0	0
ファーター膨大部の悪性新生物 Malignant neoplasm of ampulla of Vater	1 (<1%)	0	0	0	0	0
原発巣不明の悪性新生物 Malignant neoplasm of unknown primary site	1 (<1%)	0	0	0	0	0
悪性胸水 Malignant pleural effusion	1 (<1%)	0	0	0	0	0
髄膜腫 Meningioma	1 (<1%)	0	0	0	0	0
骨転移 Metastases to bone	1 (<1%)	0	0	0	0	0

Source: CTT116855 CSR Table 3.008, Tabla 3.010
MedDRA Version 20.0/J Version 20.0
Population: Intent-to-treat
ctt116855_table_ae.sas 1.832.319.420

表CTT116855-1 すべての有害事象および治験薬と因果関係がある有害事象

	Adverse Events			Drug-related Adverse Events		
System Organ Class Preferred Term	FF/UMEC/VI 100/62.5/25 (N=4151)	FF/VI 100/25 (N=4134)	UMEC/VI 62.5/25 (N=2070)	FF/UMEC/VI 100/62.5/25 (N=4151)	FF/VI 100/25 (N=4134)	UMEC/VI 62.5/25 (N=2070)
中枢神経系転移 Metastases to central nervous system	0	0	1 (<1%)	0	0	0
肺転移 Metastases to lung	1 (<1%)	0	0	0	0	0
骨髄異形成症候群 Myelodysplastic syndrome	1 (<1%)	0	0	0	0	0
鼻新生物 Nasal neoplasm	1 (<1%)	0	0	0	0	0
悪性新生物 Neoplasm malignant	1 (<1%)	0	0	0	0	0
神経内分泌癌 Neuroendocrine carcinoma	1 (<1%)	0	0	0	0	0
肺神経内分泌腫瘍 Neuroendocrine tumour of the lung	0	0	1 (<1%)	0	0	0
口腔新生物 Oral neoplasm	1 (<1%)	0	0	0	0	0
卵巣新生物 Ovarian neoplasm	0	1 (<1%)	0	0	0	0
膵新生物 Pancreatic neoplasm	0	0	1 (<1%)	0	0	0
乳頭腫 Papilloma	1 (<1%)	0	0	0	0	0

Source: CTT116855 CSR Table 3.008, Tabla 3.010
MedDRA Version 20.0/J Version 20.0
Population: Intent-to-treat
ctt116855_table_ae.sas 1.832.319.420

表CTT116855-1 すべての有害事象および治験薬と因果関係がある有害事象

	Adverse Events			Drug-related Adverse Events		
System Organ Class Preferred Term	FF/UMEC/VI 100/62.5/25 (N=4151)	FF/VI 100/25 (N=4134)	UMEC/VI 62.5/25 (N=2070)	FF/UMEC/VI 100/62.5/25 (N=4151)	FF/VI 100/25 (N=4134)	UMEC/VI 62.5/25 (N=2070)
結膜乳頭腫 Papilloma conjunctival	1 (<1%)	0	0	0	0	0
真性多血症 Polycythaemia vera	0	0	1 (<1%)	0	0	0
化膿性肉芽腫 Pyogenic granuloma	1 (<1%)	0	0	0	0	0
直腸腺腫 Rectal adenoma	1 (<1%)	0	0	0	0	0
腎新生物 Renal neoplasm	0	1 (<1%)	0	0	0	0
唾液腺新生物 Salivary gland neoplasm	0	0	1 (<1%)	0	0	0
肉腫 Sarcoma	0	1 (<1%)	0	0	0	0
遠隔転移を伴う小細胞肺癌 Small cell lung cancer metastatic	1 (<1%)	0	0	0	0	0
小腸癌 Small intestine carcinoma	0	0	1 (<1%)	0	0	0
軟部組織新生物 Soft tissue neoplasm	0	0	1 (<1%)	0	0	0
軟部組織肉腫 Soft tissue sarcoma	0	0	1 (<1%)	0	0	0

Source: CTT116855 CSR Table 3.008, Tabla 3.010
MedDRA Version 20.0/J Version 20.0
Population: Intent-to-treat
ctt116855_table_ae.sas 1.832.319.420

表CTT116855-1 すべての有害事象および治験薬と因果関係がある有害事象

	Adverse Events			Drug-related Adverse Events		
System Organ Class Preferred Term	FF/UMEC/VI 100/62.5/25 (N=4151)	FF/VI 100/25 (N=4134)	UMEC/VI 62.5/25 (N=2070)	FF/UMEC/VI 100/62.5/25 (N=4151)	FF/VI 100/25 (N=4134)	UMEC/VI 62.5/25 (N=2070)
子宮頚部扁平上皮癌 Squamous cell carcinoma of the cervix	1 (<1%)	0	0	0	0	0
咽喉癌 Throat cancer	1 (<1%)	0	0	0	0	0
舌の良性新生物 Tongue neoplasm benign	0	1 (<1%)	0	0	0	0
扁桃癌 Tonsil cancer	1 (<1%)	0	0	0	0	0
尿道癌 Urethral cancer	0	1 (<1%)	0	0	0	0
外陰部癌 Vulval cancer	0	1 (<1%)	0	0	0	0
腎および尿路障害 Renal and urinary disorders	81 (2%)	102 (2%)	47 (2%)	4 (<1%)	4 (<1%)	6 (<1%)
急性腎障害 Acute kidney injury	12 (<1%)	19 (<1%)	8 (<1%)	0	0	0
腎結石症 Nephrolithiasis	10 (<1%)	11 (<1%)	5 (<1%)	0	0	1 (<1%)
尿閉 Urinary retention	8 (<1%)	10 (<1%)	6 (<1%)	2 (<1%)	1 (<1%)	1 (<1%)
排尿困難 Dysuria	6 (<1%)	11 (<1%)	4 (<1%)	1 (<1%)	0	1 (<1%)

Source: CTT116855 CSR Table 3.008, Tabla 3.010
MedDRA Version 20.0/J Version 20.0
Population: Intent-to-treat
ctt116855_table_ae.sas 1.832.319.420

表CTT116855-1 すべての有害事象および治験薬と因果関係がある有害事象

	Adverse Events			Drug-related Adverse Events		
System Organ Class Preferred Term	FF/UMEC/VI 100/62.5/25 (N=4151)	FF/VI 100/25 (N=4134)	UMEC/VI 62.5/25 (N=2070)	FF/UMEC/VI 100/62.5/25 (N=4151)	FF/VI 100/25 (N=4134)	UMEC/VI 62.5/25 (N=2070)
腎嚢胞 Renal cyst	10 (<1%)	8 (<1%)	3 (<1%)	0	0	0
血尿 Haematuria	5 (<1%)	8 (<1%)	7 (<1%)	0	0	0
腎不全 Renal failure	6 (<1%)	5 (<1%)	4 (<1%)	0	0	0
尿管結石症 Ureterolithiasis	6 (<1%)	1 (<1%)	2 (<1%)	0	0	0
慢性腎臓病 Chronic kidney disease	3 (<1%)	3 (<1%)	1 (<1%)	0	0	0
夜間頻尿 Nocturia	3 (<1%)	2 (<1%)	2 (<1%)	1 (<1%)	0	0
頻尿 Pollakiuria	1 (<1%)	4 (<1%)	2 (<1%)	0	1 (<1%)	1 (<1%)
緊張性膀胱 Hypertonic bladder	1 (<1%)	2 (<1%)	3 (<1%)	0	0	1 (<1%)
尿失禁 Urinary incontinence	1 (<1%)	3 (<1%)	1 (<1%)	0	1 (<1%)	0
水腎症 Hydronephrosis	0	4 (<1%)	0	0	0	0
腎仙痛 Renal colic	1 (<1%)	2 (<1%)	1 (<1%)	0	0	0

Source: CTT116855 CSR Table 3.008, Tabla 3.010
MedDRA Version 20.0/J Version 20.0
Population: Intent-to-treat
ctt116855_table_ae.sas 1.832.319.420

表CTT116855-1 すべての有害事象および治験薬と因果関係がある有害事象

	Adverse Events			Drug-related Adverse Events		
System Organ Class Preferred Term	FF/UMEC/VI 100/62.5/25 (N=4151)	FF/VI 100/25 (N=4134)	UMEC/VI 62.5/25 (N=2070)	FF/UMEC/VI 100/62.5/25 (N=4151)	FF/VI 100/25 (N=4134)	UMEC/VI 62.5/25 (N=2070)
尿意切迫 Micturition urgency	1 (<1%)	2 (<1%)	0	0	0	0
蛋白尿 Proteinuria	1 (<1%)	1 (<1%)	1 (<1%)	0	0	0
尿流量減少 Urine flow decreased	0	2 (<1%)	1 (<1%)	0	1 (<1%)	0
膀胱痙縮 Bladder spasm	1 (<1%)	1 (<1%)	0	0	1 (<1%)	0
末期腎疾患 End stage renal disease	1 (<1%)	1 (<1%)	0	0	0	0
腎症 Nephropathy	0	2 (<1%)	0	0	0	0
腎萎縮 Renal atrophy	0	1 (<1%)	1 (<1%)	0	0	0
腎嚢胞出血 Renal cyst haemorrhage	1 (<1%)	1 (<1%)	0	0	0	0
腎機能障害 Renal impairment	2 (<1%)	0	0	0	0	0
腎臓痛 Renal pain	1 (<1%)	1 (<1%)	0	0	0	0
切迫性尿失禁 Urge incontinence	0	2 (<1%)	0	0	0	0

Source: CTT116855 CSR Table 3.008, Tabla 3.010
MedDRA Version 20.0/J Version 20.0
Population: Intent-to-treat
ctt116855_table_ae.sas 1.832.319.420

表CTT116855-1 すべての有害事象および治験薬と因果関係がある有害事象

	Adverse Events			Drug-related Adverse Events		
System Organ Class Preferred Term	FF/UMEC/VI 100/62.5/25 (N=4151)	FF/VI 100/25 (N=4134)	UMEC/VI 62.5/25 (N=2070)	FF/UMEC/VI 100/62.5/25 (N=4151)	FF/VI 100/25 (N=4134)	UMEC/VI 62.5/25 (N=2070)
膀胱拡大 Bladder dilatation	0	1 (<1%)	0	0	0	0
膀胱障害 Bladder disorder	0	1 (<1%)	0	0	0	0
膀胱閉塞 Bladder obstruction	0	0	1 (<1%)	0	0	0
膀胱狭窄 Bladder stenosis	0	1 (<1%)	0	0	0	0
膀胱結石 Calculus bladder	0	1 (<1%)	0	0	0	0
非感染性膀胱炎 Cystitis noninfective	0	1 (<1%)	0	0	0	0
ミクロアルブミン尿 Microalbuminuria	1 (<1%)	0	0	0	0	0
腎炎 Nephritis	1 (<1%)	0	0	0	0	0
中毒性ネフロパシー Nephropathy toxic	1 (<1%)	0	0	0	0	0
腎硬化症 Nephrosclerosis	0	1 (<1%)	0	0	0	0
閉塞性腎症 Obstructive nephropathy	1 (<1%)	0	0	0	0	0

Source: CTT116855 CSR Table 3.008, Tabla 3.010
MedDRA Version 20.0/J Version 20.0
Population: Intent-to-treat
ctt116855_table_ae.sas 1.832.319.420

表CTT116855-1 すべての有害事象および治験薬と因果関係がある有害事象

	Adverse Events			Drug-related Adverse Events		
System Organ Class Preferred Term	FF/UMEC/VI 100/62.5/25 (N=4151)	FF/VI 100/25 (N=4134)	UMEC/VI 62.5/25 (N=2070)	FF/UMEC/VI 100/62.5/25 (N=4151)	FF/VI 100/25 (N=4134)	UMEC/VI 62.5/25 (N=2070)
閉塞性尿路疾患 Obstructive uropathy	1 (<1%)	0	0	0	0	0
骨盤部尿管閉塞 Pelvi-ureteric obstruction	1 (<1%)	0	0	0	0	0
多尿 Polyuria	1 (<1%)	0	0	0	0	0
腎前性腎不全 Prerenal failure	0	1 (<1%)	0	0	0	0
腎動脈瘤 Renal aneurysm	0	1 (<1%)	0	0	0	0
腎障害 Renal disorder	0	1 (<1%)	0	0	0	0
尿道ポリープ Urethral polyp	1 (<1%)	0	0	0	0	0
尿道狭窄 Urethral stenosis	1 (<1%)	0	0	0	0	0
膀胱出血 Urinary bladder haemorrhage	0	1 (<1%)	0	0	0	0
膀胱ポリープ Urinary bladder polyp	0	0	1 (<1%)	0	0	0
排尿躊躇 Urinary hesitation	0	0	1 (<1%)	0	0	1 (<1%)

Source: CTT116855 CSR Table 3.008, Tabla 3.010
MedDRA Version 20.0/J Version 20.0
Population: Intent-to-treat
ctt116855_table_ae.sas 1.832.319.420

表CTT116855-1 すべての有害事象および治験薬と因果関係がある有害事象

	Adverse Events			Drug-related Adverse Events		
System Organ Class Preferred Term	FF/UMEC/VI 100/62.5/25 (N=4151)	FF/VI 100/25 (N=4134)	UMEC/VI 62.5/25 (N=2070)	FF/UMEC/VI 100/62.5/25 (N=4151)	FF/VI 100/25 (N=4134)	UMEC/VI 62.5/25 (N=2070)
膀胱皮膚瘻 Vesicocutaneous fistula	0	1 (<1%)	0	0	0	0
眼障害 Eye disorders	86 (2%)	84 (2%)	48 (2%)	6 (<1%)	6 (<1%)	5 (<1%)
白内障 Cataract	19 (<1%)	25 (<1%)	13 (<1%)	1 (<1%)	1 (<1%)	0
眼乾燥 Dry eye	5 (<1%)	7 (<1%)	3 (<1%)	0	1 (<1%)	0
緑内障 Glaucoma	8 (<1%)	3 (<1%)	2 (<1%)	1 (<1%)	0	1 (<1%)
霧視 Vision blurred	6 (<1%)	4 (<1%)	1 (<1%)	2 (<1%)	1 (<1%)	0
視力障害 Visual impairment	3 (<1%)	4 (<1%)	3 (<1%)	0	0	1 (<1%)
アレルギー性結膜炎 Conjunctivitis allergic	1 (<1%)	5 (<1%)	2 (<1%)	0	0	0
流涙増加 Lacrimation increased	3 (<1%)	4 (<1%)	1 (<1%)	0	1 (<1%)	0
結膜出血 Conjunctival haemorrhage	2 (<1%)	2 (<1%)	3 (<1%)	0	0	0
眼そう痒症 Eye pruritus	5 (<1%)	2 (<1%)	0	0	1 (<1%)	0

Source: CTT116855 CSR Table 3.008, Tabla 3.010
MedDRA Version 20.0/J Version 20.0
Population: Intent-to-treat
ctt116855_table_ae.sas 1.832.319.420

表CTT116855-1 すべての有害事象および治験薬と因果関係がある有害事象

	Adverse Events			Drug-related Adverse Events		
System Organ Class Preferred Term	FF/UMEC/VI 100/62.5/25 (N=4151)	FF/VI 100/25 (N=4134)	UMEC/VI 62.5/25 (N=2070)	FF/UMEC/VI 100/62.5/25 (N=4151)	FF/VI 100/25 (N=4134)	UMEC/VI 62.5/25 (N=2070)
眼痛 Eye pain	4 (<1%)	0	2 (<1%)	1 (<1%)	0	1 (<1%)
眼瞼炎 Blepharitis	1 (<1%)	2 (<1%)	2 (<1%)	0	0	0
核性白内障 Cataract nuclear	3 (<1%)	1 (<1%)	1 (<1%)	0	0	0
眼瞼浮腫 Eyelid oedema	4 (<1%)	1 (<1%)	0	1 (<1%)	0	0
角膜炎 Keratitis	0	3 (<1%)	2 (<1%)	0	0	0
眼刺激 Eye irritation	1 (<1%)	2 (<1%)	1 (<1%)	0	0	1 (<1%)
眼部腫脹 Eye swelling	2 (<1%)	2 (<1%)	0	0	0	0
黄斑変性 Macular degeneration	2 (<1%)	2 (<1%)	0	0	0	0
硝子体浮遊物 Vitreous floaters	2 (<1%)	1 (<1%)	1 (<1%)	0	0	0
複視 Diplopia	0	2 (<1%)	1 (<1%)	0	0	0
眼出血 Eye haemorrhage	1 (<1%)	2 (<1%)	0	0	0	0

Source: CTT116855 CSR Table 3.008, Tabla 3.010
MedDRA Version 20.0/J Version 20.0
Population: Intent-to-treat
ctt116855_table_ae.sas 1.832.319.420

表CTT116855-1 すべての有害事象および治験薬と因果関係がある有害事象

	Adverse Events			Drug-related Adverse Events		
System Organ Class Preferred Term	FF/UMEC/VI 100/62.5/25 (N=4151)	FF/VI 100/25 (N=4134)	UMEC/VI 62.5/25 (N=2070)	FF/UMEC/VI 100/62.5/25 (N=4151)	FF/VI 100/25 (N=4134)	UMEC/VI 62.5/25 (N=2070)
網膜剥離 Retinal detachment	0	3 (<1%)	0	0	0	0
動脈硬化性網膜症 Arteriosclerotic retinopathy	0	2 (<1%)	0	0	0	0
後天性涙道狭窄 Dacryostenosis acquired	0	1 (<1%)	1 (<1%)	0	0	0
眼瞼外反 Ectropion	0	1 (<1%)	1 (<1%)	0	0	0
眼の炎症 Eye inflammation	0	1 (<1%)	1 (<1%)	0	0	0
黄斑円孔 Macular hole	2 (<1%)	0	0	0	0	0
新生血管加齢黄斑変性 Neovascular age-related macular degeneration	2 (<1%)	0	0	0	0	0
眼充血 Ocular hyperaemia	1 (<1%)	1 (<1%)	0	0	0	0
全眼球炎 Panophthalmitis	1 (<1%)	1 (<1%)	0	0	0	0
網膜裂孔 Retinal tear	0	0	2 (<1%)	0	0	0
斜視 Strabismus	1 (<1%)	0	1 (<1%)	0	0	0

Source: CTT116855 CSR Table 3.008, Tabla 3.010
MedDRA Version 20.0/J Version 20.0
Population: Intent-to-treat
ctt116855_table_ae.sas 1.832.319.420

表CTT116855-1 すべての有害事象および治験薬と因果関係がある有害事象

	Adverse Events			Drug-related Adverse Events		
System Organ Class Preferred Term	FF/UMEC/VI 100/62.5/25 (N=4151)	FF/VI 100/25 (N=4134)	UMEC/VI 62.5/25 (N=2070)	FF/UMEC/VI 100/62.5/25 (N=4151)	FF/VI 100/25 (N=4134)	UMEC/VI 62.5/25 (N=2070)
加齢黄斑変性 Age-related macular degeneration	1 (<1%)	0	0	0	0	0
黒内障 Amaurosis	0	1 (<1%)	0	0	0	0
一過性黒内障 Amaurosis fugax	1 (<1%)	0	0	0	0	0
弱視 Amblyopia	1 (<1%)	0	0	0	0	0
角膜リポイド環 Arcus lipoides	0	1 (<1%)	0	0	0	0
眼精疲労 Asthenopia	0	1 (<1%)	0	0	0	0
乱視 Astigmatism	0	1 (<1%)	0	0	0	0
眼瞼皮膚弛緩症 Blepharochalasis	0	0	1 (<1%)	0	0	0
片側失明 Blindness unilateral	1 (<1%)	0	0	0	0	0
霰粒腫 Chalazion	0	1 (<1%)	0	0	0	0
網脈絡膜萎縮 Chorioretinal atrophy	0	0	1 (<1%)	0	0	0

Source: CTT116855 CSR Table 3.008, Tabla 3.010
MedDRA Version 20.0/J Version 20.0
Population: Intent-to-treat
ctt116855_table_ae.sas 1.832.319.420

表CTT116855-1 すべての有害事象および治験薬と因果関係がある有害事象

	Adverse Events			Drug-related Adverse Events		
System Organ Class Preferred Term	FF/UMEC/VI 100/62.5/25 (N=4151)	FF/VI 100/25 (N=4134)	UMEC/VI 62.5/25 (N=2070)	FF/UMEC/VI 100/62.5/25 (N=4151)	FF/VI 100/25 (N=4134)	UMEC/VI 62.5/25 (N=2070)
結膜充血 Conjunctival hyperaemia	1 (<1%)	0	0	0	0	0
結膜浮腫 Conjunctival oedema	0	1 (<1%)	0	0	0	0
糖尿病網膜症 Diabetic retinopathy	1 (<1%)	0	0	0	0	0
乾性加齢黄斑変性 Dry age-related macular degeneration	1 (<1%)	0	0	0	0	0
眼瞼内反 Entropion	0	0	1 (<1%)	0	0	0
上強膜炎 Episcleritis	0	0	1 (<1%)	0	0	0
眼のアレルギー Eye allergy	0	0	1 (<1%)	0	0	0
眼脂 Eye discharge	1 (<1%)	0	0	0	0	0
眼瞼嚢胞 Eyelid cyst	0	1 (<1%)	0	0	0	0
眼瞼障害 Eyelid disorder	1 (<1%)	0	0	0	0	0
眼瞼刺激 Eyelid irritation	0	1 (<1%)	0	0	0	0

Source: CTT116855 CSR Table 3.008, Tabla 3.010
MedDRA Version 20.0/J Version 20.0
Population: Intent-to-treat
ctt116855_table_ae.sas 1.832.319.420

表CTT116855-1 すべての有害事象および治験薬と因果関係がある有害事象

	Adverse Events			Drug-related Adverse Events		
System Organ Class Preferred Term	FF/UMEC/VI 100/62.5/25 (N=4151)	FF/VI 100/25 (N=4134)	UMEC/VI 62.5/25 (N=2070)	FF/UMEC/VI 100/62.5/25 (N=4151)	FF/VI 100/25 (N=4134)	UMEC/VI 62.5/25 (N=2070)
眼瞼痛 Eyelid pain	0	0	1 (<1%)	0	0	1 (<1%)
眼瞼下垂 Eyelid ptosis	0	1 (<1%)	0	0	0	0
虹彩出血 Iris haemorrhage	0	1 (<1%)	0	0	0	0
虹彩炎 Iritis	0	0	1 (<1%)	0	0	0
黄斑色素沈着 Macular pigmentation	0	1 (<1%)	0	0	1 (<1%)	0
近視 Myopia	1 (<1%)	0	0	0	0	0
高眼圧症 Ocular hypertension	0	0	1 (<1%)	0	0	0
眼酒さ Ocular rosacea	0	0	1 (<1%)	0	0	0
光視症 Photopsia	1 (<1%)	0	0	0	0	0
老視 Presbyopia	0	1 (<1%)	0	0	0	0
網膜静脈血栓症 Retinal vein thrombosis	0	1 (<1%)	0	0	0	0

Source: CTT116855 CSR Table 3.008, Tabla 3.010
MedDRA Version 20.0/J Version 20.0
Population: Intent-to-treat
ctt116855_table_ae.sas 1.832.319.420

表CTT116855-1 すべての有害事象および治験薬と因果関係がある有害事象

	Adverse Events			Drug-related Adverse Events		
System Organ Class Preferred Term	FF/UMEC/VI 100/62.5/25 (N=4151)	FF/VI 100/25 (N=4134)	UMEC/VI 62.5/25 (N=2070)	FF/UMEC/VI 100/62.5/25 (N=4151)	FF/VI 100/25 (N=4134)	UMEC/VI 62.5/25 (N=2070)
ぶどう膜炎 Uveitis	1 (<1%)	0	0	0	0	0
視力低下 Visual acuity reduced	0	1 (<1%)	0	0	0	0
硝子体剥離 Vitreous detachment	1 (<1%)	0	0	0	0	0
硝子体出血 Vitreous haemorrhage	1 (<1%)	0	0	0	0	0
血液およびリンパ系障害 Blood and lymphatic system disorders	61 (1%)	62 (1%)	31 (1%)	1 (<1%)	5 (<1%)	1 (<1%)
貧血 Anaemia	24 (<1%)	21 (<1%)	8 (<1%)	1 (<1%)	0	0
白血球増加症 Leukocytosis	8 (<1%)	9 (<1%)	4 (<1%)	0	2 (<1%)	0
血小板減少症 Thrombocytopenia	8 (<1%)	7 (<1%)	2 (<1%)	0	2 (<1%)	0
好酸球増加症 Eosinophilia	6 (<1%)	3 (<1%)	5 (<1%)	0	1 (<1%)	1 (<1%)
鉄欠乏性貧血 Iron deficiency anaemia	3 (<1%)	4 (<1%)	2 (<1%)	0	0	0
リンパ節症 Lymphadenopathy	3 (<1%)	4 (<1%)	2 (<1%)	0	0	0

Source: CTT116855 CSR Table 3.008, Tabla 3.010
MedDRA Version 20.0/J Version 20.0
Population: Intent-to-treat
ctt116855_table_ae.sas 1.832.319.420

表CTT116855-1 すべての有害事象および治験薬と因果関係がある有害事象

	Adverse Events			Drug-related Adverse Events		
System Organ Class Preferred Term	FF/UMEC/VI 100/62.5/25 (N=4151)	FF/VI 100/25 (N=4134)	UMEC/VI 62.5/25 (N=2070)	FF/UMEC/VI 100/62.5/25 (N=4151)	FF/VI 100/25 (N=4134)	UMEC/VI 62.5/25 (N=2070)
赤血球増加症 Polycythaemia	3 (<1%)	3 (<1%)	2 (<1%)	0	0	0
赤血球大小不同症 Anisocytosis	1 (<1%)	2 (<1%)	1 (<1%)	0	0	0
内出血発生の増加傾向 Increased tendency to bruise	1 (<1%)	2 (<1%)	0	0	0	0
小球性貧血 Microcytic anaemia	2 (<1%)	0	1 (<1%)	0	0	0
多染性 Polychromasia	1 (<1%)	2 (<1%)	0	0	0	0
白血球減少症 Leukopenia	2 (<1%)	0	0	0	0	0
リンパ節炎 Lymphadenitis	0	1 (<1%)	1 (<1%)	0	1 (<1%)	0
血小板増加症 Thrombocytosis	1 (<1%)	1 (<1%)	0	0	0	0
葉酸欠乏性貧血 Anaemia folate deficiency	1 (<1%)	0	0	0	0	0
自己免疫性溶血性貧血 Autoimmune haemolytic anaemia	1 (<1%)	0	0	0	0	0
凝血異常 Coagulopathy	0	1 (<1%)	0	0	0	0

Source: CTT116855 CSR Table 3.008, Tabla 3.010
MedDRA Version 20.0/J Version 20.0
Population: Intent-to-treat
ctt116855_table_ae.sas 1.832.319.420

表CTT116855-1 すべての有害事象および治験薬と因果関係がある有害事象

	Adverse Events			Drug-related Adverse Events		
System Organ Class Preferred Term	FF/UMEC/VI 100/62.5/25 (N=4151)	FF/VI 100/25 (N=4134)	UMEC/VI 62.5/25 (N=2070)	FF/UMEC/VI 100/62.5/25 (N=4151)	FF/VI 100/25 (N=4134)	UMEC/VI 62.5/25 (N=2070)
出血性障害 Haemorrhagic disorder	0	0	1 (<1%)	0	0	0
過粘稠度症候群 Hyperviscosity syndrome	0	0	1 (<1%)	0	0	0
低色素血 Hypochromasia	0	0	1 (<1%)	0	0	0
低プロトロンビン血症 Hypoprothrombinaemia	0	1 (<1%)	0	0	0	0
リンパ節痛 Lymph node pain	0	1 (<1%)	0	0	0	0
リンパ球増加症 Lymphocytosis	0	1 (<1%)	0	0	0	0
リンパ球減少症 Lymphopenia	0	1 (<1%)	0	0	0	0
大赤血球症 Macrocytosis	0	1 (<1%)	0	0	0	0
好中球減少症 Neutropenia	0	0	1 (<1%)	0	0	0
悪性貧血 Pernicious anaemia	0	0	1 (<1%)	0	0	0
血小板障害 Platelet disorder	0	1 (<1%)	0	0	0	0

Source: CTT116855 CSR Table 3.008, Tabla 3.010
MedDRA Version 20.0/J Version 20.0
Population: Intent-to-treat
ctt116855_table_ae.sas 1.832.319.420

表CTT116855-1 すべての有害事象および治験薬と因果関係がある有害事象

	Adverse Events			Drug-related Adverse Events		
System Organ Class Preferred Term	FF/UMEC/VI 100/62.5/25 (N=4151)	FF/VI 100/25 (N=4134)	UMEC/VI 62.5/25 (N=2070)	FF/UMEC/VI 100/62.5/25 (N=4151)	FF/VI 100/25 (N=4134)	UMEC/VI 62.5/25 (N=2070)
変形赤血球症 Poikilocytosis	0	1 (<1%)	0	0	0	0
脾臓障害 Spleen disorder	0	0	1 (<1%)	0	0	0
脾腫 Splenomegaly	0	1 (<1%)	0	0	0	0
耳および迷路障害 Ear and labyrinth disorders	71 (2%)	49 (1%)	20 (<1%)	5 (<1%)	2 (<1%)	0
回転性めまい Vertigo	21 (<1%)	15 (<1%)	6 (<1%)	3 (<1%)	0	0
耳痛 Ear pain	13 (<1%)	14 (<1%)	5 (<1%)	0	1 (<1%)	0
耳鳴 Tinnitus	9 (<1%)	6 (<1%)	1 (<1%)	1 (<1%)	0	0
耳垢栓塞 Cerumen impaction	9 (<1%)	3 (<1%)	1 (<1%)	0	1 (<1%)	0
頭位性回転性めまい Vertigo positional	2 (<1%)	2 (<1%)	3 (<1%)	0	0	0
耳垢分泌過多 Excessive cerumen production	5 (<1%)	1 (<1%)	0	0	0	0
耳そう痒症 Ear pruritus	1 (<1%)	2 (<1%)	2 (<1%)	0	0	0

Source: CTT116855 CSR Table 3.008, Tabla 3.010
MedDRA Version 20.0/J Version 20.0
Population: Intent-to-treat
ctt116855_table_ae.sas 1.832.319.420

表CTT116855-1 すべての有害事象および治験薬と因果関係がある有害事象

	Adverse Events			Drug-related Adverse Events		
System Organ Class Preferred Term	FF/UMEC/VI 100/62.5/25 (N=4151)	FF/VI 100/25 (N=4134)	UMEC/VI 62.5/25 (N=2070)	FF/UMEC/VI 100/62.5/25 (N=4151)	FF/VI 100/25 (N=4134)	UMEC/VI 62.5/25 (N=2070)
聴力低下 Hypoacusis	3 (<1%)	0	1 (<1%)	0	0	0
難聴 Deafness	2 (<1%)	1 (<1%)	0	0	0	0
鼓膜穿孔 Tympanic membrane perforation	2 (<1%)	0	1 (<1%)	0	0	0
感音性難聴 Deafness neurosensory	1 (<1%)	0	1 (<1%)	0	0	0
片耳難聴 Deafness unilateral	1 (<1%)	1 (<1%)	0	1 (<1%)	0	0
メニエール病 Meniere's disease	2 (<1%)	0	0	0	0	0
老人性難聴 Presbyacusis	0	2 (<1%)	0	0	0	0
耳の障害 Ear disorder	0	1 (<1%)	0	0	0	0
耳管機能障害 Eustachian tube dysfunction	1 (<1%)	0	0	0	0	0
内耳障害 Inner ear disorder	0	1 (<1%)	0	0	0	0
中耳障害 Middle ear disorder	1 (<1%)	0	0	0	0	0

Source: CTT116855 CSR Table 3.008, Tabla 3.010
MedDRA Version 20.0/J Version 20.0
Population: Intent-to-treat
ctt116855_table_ae.sas 1.832.319.420

表CTT116855-1 すべての有害事象および治験薬と因果関係がある有害事象

	Adverse Events			Drug-related Adverse Events		
System Organ Class Preferred Term	FF/UMEC/VI 100/62.5/25 (N=4151)	FF/VI 100/25 (N=4134)	UMEC/VI 62.5/25 (N=2070)	FF/UMEC/VI 100/62.5/25 (N=4151)	FF/VI 100/25 (N=4134)	UMEC/VI 62.5/25 (N=2070)
中耳滲出液 Middle ear effusion	0	1 (<1%)	0	0	0	0
中耳の炎症 Middle ear inflammation	1 (<1%)	0	0	0	0	0
突発性難聴 Sudden hearing loss	1 (<1%)	0	0	0	0	0
前庭障害 Vestibular disorder	0	1 (<1%)	0	0	0	0
生殖系および乳房障害 Reproductive system and breast disorders	52 (1%)	43 (1%)	22 (1%)	2 (<1%)	3 (<1%)	2 (<1%)
良性前立腺肥大症 Benign prostatic hyperplasia	16 (<1%)	19 (<1%)	9 (<1%)	1 (<1%)	1 (<1%)	1 (<1%)
前立腺炎 Prostatitis	8 (<1%)	7 (<1%)	3 (<1%)	0	1 (<1%)	1 (<1%)
乳房痛 Breast pain	3 (<1%)	1 (<1%)	1 (<1%)	0	0	0
亀頭包皮炎 Balanoposthitis	3 (<1%)	1 (<1%)	0	0	0	0
勃起不全 Erectile dysfunction	2 (<1%)	1 (<1%)	1 (<1%)	0	0	0
前立腺腫大 Prostatomegaly	1 (<1%)	2 (<1%)	1 (<1%)	0	0	0

Source: CTT116855 CSR Table 3.008, Tabla 3.010
MedDRA Version 20.0/J Version 20.0
Population: Intent-to-treat
ctt116855_table_ae.sas 1.832.319.420

表CTT116855-1 すべての有害事象および治験薬と因果関係がある有害事象

	Adverse Events			Drug-related Adverse Events		
System Organ Class Preferred Term	FF/UMEC/VI 100/62.5/25 (N=4151)	FF/VI 100/25 (N=4134)	UMEC/VI 62.5/25 (N=2070)	FF/UMEC/VI 100/62.5/25 (N=4151)	FF/VI 100/25 (N=4134)	UMEC/VI 62.5/25 (N=2070)
乳房腫瘤 Breast mass	2 (<1%)	1 (<1%)	0	0	0	0
月経困難症 Dysmenorrhoea	0	1 (<1%)	2 (<1%)	0	0	0
骨盤痛 Pelvic pain	2 (<1%)	0	1 (<1%)	0	0	0
腟出血 Vaginal haemorrhage	2 (<1%)	1 (<1%)	0	0	1 (<1%)	0
乳房石灰化 Breast calcifications	2 (<1%)	0	0	0	0	0
膀胱瘤 Cystocele	2 (<1%)	0	0	1 (<1%)	0	0
女性化乳房 Gynaecomastia	1 (<1%)	0	1 (<1%)	0	0	0
卵巣嚢胞 Ovarian cyst	1 (<1%)	0	1 (<1%)	0	0	0
精巣痛 Testicular pain	1 (<1%)	1 (<1%)	0	0	0	0
外陰嚢胞 Vulva cyst	0	2 (<1%)	0	0	0	0
後天性包茎 Acquired phimosis	1 (<1%)	0	0	0	0	0

Source: CTT116855 CSR Table 3.008, Tabla 3.010
MedDRA Version 20.0/J Version 20.0
Population: Intent-to-treat
ctt116855_table_ae.sas 1.832.319.420

表CTT116855-1 すべての有害事象および治験薬と因果関係がある有害事象

	Adverse Events			Drug-related Adverse Events		
System Organ Class Preferred Term	FF/UMEC/VI 100/62.5/25 (N=4151)	FF/VI 100/25 (N=4134)	UMEC/VI 62.5/25 (N=2070)	FF/UMEC/VI 100/62.5/25 (N=4151)	FF/VI 100/25 (N=4134)	UMEC/VI 62.5/25 (N=2070)
乳房嚢胞 Breast cyst	1 (<1%)	0	0	0	0	0
乳房炎症 Breast inflammation	1 (<1%)	0	0	0	0	0
性器不快感 Genital discomfort	0	1 (<1%)	0	0	0	0
性器発疹 Genital rash	1 (<1%)	0	0	0	0	0
出血性卵巣嚢胞 Haemorrhagic ovarian cyst	0	1 (<1%)	0	0	0	0
閉経期症状 Menopausal symptoms	1 (<1%)	0	0	0	0	0
非感染性精巣炎 Orchitis noninfective	1 (<1%)	0	0	0	0	0
骨盤不快感 Pelvic discomfort	0	0	1 (<1%)	0	0	0
骨盤液貯留 Pelvic fluid collection	0	1 (<1%)	0	0	0	0
閉経後出血 Postmenopausal haemorrhage	0	0	1 (<1%)	0	0	0
前立腺症 Prostatism	1 (<1%)	0	0	0	0	0

Source: CTT116855 CSR Table 3.008, Tabla 3.010
MedDRA Version 20.0/J Version 20.0
Population: Intent-to-treat
ctt116855_table_ae.sas 1.832.319.420

表CTT116855-1 すべての有害事象および治験薬と因果関係がある有害事象

	Adverse Events			Drug-related Adverse Events		
System Organ Class Preferred Term	FF/UMEC/VI 100/62.5/25 (N=4151)	FF/VI 100/25 (N=4134)	UMEC/VI 62.5/25 (N=2070)	FF/UMEC/VI 100/62.5/25 (N=4151)	FF/VI 100/25 (N=4134)	UMEC/VI 62.5/25 (N=2070)
陰部そう痒症 Pruritus genital	0	1 (<1%)	0	0	0	0
腟びらん Vaginal erosion	0	1 (<1%)	0	0	0	0
精索静脈瘤 Varicocele	1 (<1%)	0	0	0	0	0
外陰腟不快感 Vulvovaginal discomfort	0	1 (<1%)	0	0	0	0
外陰腟痛 Vulvovaginal pain	1 (<1%)	0	0	0	0	0
外陰腟そう痒症 Vulvovaginal pruritus	1 (<1%)	0	0	0	0	0
免疫系障害 Immune system disorders	41 (<1%)	44 (1%)	20 (<1%)	0	1 (<1%)	0
季節性アレルギー Seasonal allergy	15 (<1%)	20 (<1%)	5 (<1%)	0	0	0
過敏症 Hypersensitivity	12 (<1%)	10 (<1%)	5 (<1%)	0	1 (<1%)	0
薬物過敏症 Drug hypersensitivity	4 (<1%)	7 (<1%)	0	0	0	0
複合アレルギー Multiple allergies	5 (<1%)	3 (<1%)	2 (<1%)	0	0	0

Source: CTT116855 CSR Table 3.008, Tabla 3.010
MedDRA Version 20.0/J Version 20.0
Population: Intent-to-treat
ctt116855_table_ae.sas 1.832.319.420

表CTT116855-1 すべての有害事象および治験薬と因果関係がある有害事象

	Adverse Events			Drug-related Adverse Events		
System Organ Class Preferred Term	FF/UMEC/VI 100/62.5/25 (N=4151)	FF/VI 100/25 (N=4134)	UMEC/VI 62.5/25 (N=2070)	FF/UMEC/VI 100/62.5/25 (N=4151)	FF/VI 100/25 (N=4134)	UMEC/VI 62.5/25 (N=2070)
アナフィラキシー反応 Anaphylactic reaction	2 (<1%)	0	2 (<1%)	0	0	0
アナフィラキシーショック Anaphylactic shock	2 (<1%)	0	1 (<1%)	0	0	0
節足動物刺傷アレルギー Allergy to arthropod sting	0	1 (<1%)	1 (<1%)	0	0	0
植物アレルギー Allergy to plants	1 (<1%)	0	1 (<1%)	0	0	0
食物アレルギー Food allergy	1 (<1%)	1 (<1%)	0	0	0	0
免疫不全症 Immunodeficiency	1 (<1%)	1 (<1%)	0	0	0	0
アレルギー性浮腫 Allergic oedema	0	1 (<1%)	0	0	1 (<1%)	0
節足動物咬傷アレルギー Allergy to arthropod bite	0	0	1 (<1%)	0	0	0
ゴキブリアレルギー Cockroach allergy	0	1 (<1%)	0	0	0	0
粉塵アレルギー Dust allergy	0	1 (<1%)	0	0	0	0
免疫系障害 Immune system disorder	0	0	1 (<1%)	0	0	0

Source: CTT116855 CSR Table 3.008, Tabla 3.010
MedDRA Version 20.0/J Version 20.0
Population: Intent-to-treat
ctt116855_table_ae.sas 1.832.319.420

表CTT116855-1 すべての有害事象および治験薬と因果関係がある有害事象

	Adverse Events			Drug-related Adverse Events		
System Organ Class Preferred Term	FF/UMEC/VI 100/62.5/25 (N=4151)	FF/VI 100/25 (N=4134)	UMEC/VI 62.5/25 (N=2070)	FF/UMEC/VI 100/62.5/25 (N=4151)	FF/VI 100/25 (N=4134)	UMEC/VI 62.5/25 (N=2070)
ＩｇＡ欠損性免疫不全症 Selective IgA immunodeficiency	0	0	1 (<1%)	0	0	0
肝胆道系障害 Hepatobiliary disorders	44 (1%)	35 (<1%)	18 (<1%)	0	0	0
胆石症 Cholelithiasis	7 (<1%)	10 (<1%)	7 (<1%)	0	0	0
胆嚢炎 Cholecystitis	7 (<1%)	6 (<1%)	1 (<1%)	0	0	0
脂肪肝 Hepatic steatosis	4 (<1%)	7 (<1%)	3 (<1%)	0	0	0
肝嚢胞 Hepatic cyst	4 (<1%)	5 (<1%)	1 (<1%)	0	0	0
肝機能異常 Hepatic function abnormal	6 (<1%)	2 (<1%)	1 (<1%)	0	0	0
胆道仙痛 Biliary colic	4 (<1%)	2 (<1%)	1 (<1%)	0	0	0
急性胆嚢炎 Cholecystitis acute	3 (<1%)	1 (<1%)	2 (<1%)	0	0	0
慢性胆嚢炎 Cholecystitis chronic	1 (<1%)	1 (<1%)	1 (<1%)	0	0	0
肝病変 Hepatic lesion	2 (<1%)	1 (<1%)	0	0	0	0

Source: CTT116855 CSR Table 3.008, Tabla 3.010
MedDRA Version 20.0/J Version 20.0
Population: Intent-to-treat
ctt116855_table_ae.sas 1.832.319.420

表CTT116855-1 すべての有害事象および治験薬と因果関係がある有害事象

	Adverse Events			Drug-related Adverse Events		
System Organ Class Preferred Term	FF/UMEC/VI 100/62.5/25 (N=4151)	FF/VI 100/25 (N=4134)	UMEC/VI 62.5/25 (N=2070)	FF/UMEC/VI 100/62.5/25 (N=4151)	FF/VI 100/25 (N=4134)	UMEC/VI 62.5/25 (N=2070)
肝腫大 Hepatomegaly	2 (<1%)	0	1 (<1%)	0	0	0
胆嚢ポリープ Gallbladder polyp	1 (<1%)	0	1 (<1%)	0	0	0
肝障害 Liver disorder	2 (<1%)	0	0	0	0	0
胆管拡張 Biliary dilatation	0	1 (<1%)	0	0	0	0
胆道障害 Biliary tract disorder	1 (<1%)	0	0	0	0	0
薬物性肝障害 Drug-induced liver injury	0	1 (<1%)	0	0	0	0
胆嚢コレステリン沈着症 Gallbladder cholesterolosis	0	1 (<1%)	0	0	0	0
胆嚢痛 Gallbladder pain	0	1 (<1%)	0	0	0	0
胆嚢穿孔 Gallbladder perforation	0	1 (<1%)	0	0	0	0
肝硬変 Hepatic cirrhosis	1 (<1%)	0	0	0	0	0
肝腫瘤 Hepatic mass	0	0	1 (<1%)	0	0	0

Source: CTT116855 CSR Table 3.008, Tabla 3.010
MedDRA Version 20.0/J Version 20.0
Population: Intent-to-treat
ctt116855_table_ae.sas 1.832.319.420

表CTT116855-1 すべての有害事象および治験薬と因果関係がある有害事象

	Adverse Events			Drug-related Adverse Events		
System Organ Class Preferred Term	FF/UMEC/VI 100/62.5/25 (N=4151)	FF/VI 100/25 (N=4134)	UMEC/VI 62.5/25 (N=2070)	FF/UMEC/VI 100/62.5/25 (N=4151)	FF/VI 100/25 (N=4134)	UMEC/VI 62.5/25 (N=2070)
肝炎 Hepatitis	1 (<1%)	0	0	0	0	0
アルコール性肝炎 Hepatitis alcoholic	1 (<1%)	0	0	0	0	0
非アルコール性脂肪肝 Non-alcoholic fatty liver	0	0	1 (<1%)	0	0	0
脂肪性肝炎 Steatohepatitis	1 (<1%)	0	0	0	0	0
外科および内科処置 Surgical and medical procedures	26 (<1%)	16 (<1%)	14 (<1%)	1 (<1%)	1 (<1%)	0
白内障手術 Cataract operation	7 (<1%)	4 (<1%)	2 (<1%)	1 (<1%)	0	0
抜歯 Tooth extraction	5 (<1%)	3 (<1%)	2 (<1%)	0	1 (<1%)	0
歯科手術 Dental operation	1 (<1%)	1 (<1%)	0	0	0	0
感染予防 Infection prophylaxis	2 (<1%)	0	0	0	0	0
鼻ポリープ切除 Nasal polypectomy	2 (<1%)	0	0	0	0	0
腱鞘切開 Tendon sheath incision	0	1 (<1%)	1 (<1%)	0	0	0

Source: CTT116855 CSR Table 3.008, Tabla 3.010
MedDRA Version 20.0/J Version 20.0
Population: Intent-to-treat
ctt116855_table_ae.sas 1.832.319.420

表CTT116855-1 すべての有害事象および治験薬と因果関係がある有害事象

	Adverse Events			Drug-related Adverse Events		
System Organ Class Preferred Term	FF/UMEC/VI 100/62.5/25 (N=4151)	FF/VI 100/25 (N=4134)	UMEC/VI 62.5/25 (N=2070)	FF/UMEC/VI 100/62.5/25 (N=4151)	FF/VI 100/25 (N=4134)	UMEC/VI 62.5/25 (N=2070)
膀胱手術 Bladder operation	0	0	1 (<1%)	0	0	0
癌手術 Cancer surgery	0	0	1 (<1%)	0	0	0
心臓ペースメーカー置換 Cardiac pacemaker replacement	0	0	1 (<1%)	0	0	0
胆嚢切除 Cholecystectomy	0	1 (<1%)	0	0	0	0
デンタルケア Dental care	1 (<1%)	0	0	0	0	0
歯科インプラント埋込み Dental implantation	1 (<1%)	0	0	0	0	0
耳洗浄 Ear irrigation	1 (<1%)	0	0	0	0	0
眼部手術 Eye operation	1 (<1%)	0	0	0	0	0
ヘルニア修復 Hernia repair	1 (<1%)	0	0	0	0	0
股関節形成 Hip arthroplasty	0	1 (<1%)	0	0	0	0
インフルエンザ免疫 Influenza immunisation	1 (<1%)	0	0	0	0	0

Source: CTT116855 CSR Table 3.008, Tabla 3.010
MedDRA Version 20.0/J Version 20.0
Population: Intent-to-treat
ctt116855_table_ae.sas 1.832.319.420

表CTT116855-1 すべての有害事象および治験薬と因果関係がある有害事象

	Adverse Events			Drug-related Adverse Events		
System Organ Class Preferred Term	FF/UMEC/VI 100/62.5/25 (N=4151)	FF/VI 100/25 (N=4134)	UMEC/VI 62.5/25 (N=2070)	FF/UMEC/VI 100/62.5/25 (N=4151)	FF/VI 100/25 (N=4134)	UMEC/VI 62.5/25 (N=2070)
大腸ポリープ切除 Large intestinal polypectomy	0	1 (<1%)	0	0	0	0
病変部切除 Lesion excision	0	0	1 (<1%)	0	0	0
脂肪腫切除 Lipoma excision	0	0	1 (<1%)	0	0	0
乳房切除 Mastectomy	0	0	1 (<1%)	0	0	0
機械的換気 Mechanical ventilation	1 (<1%)	0	0	0	0	0
色素性母斑切除 Mole excision	0	1 (<1%)	0	0	0	0
酸素療法 Oxygen therapy	0	1 (<1%)	0	0	0	0
副鼻腔手術 Sinus operation	1 (<1%)	0	0	0	0	0
皮膚病変切除 Skin lesion excision	0	0	1 (<1%)	0	0	0
皮膚新生物切除 Skin neoplasm excision	0	0	1 (<1%)	0	0	0
血栓症予防 Thrombosis prophylaxis	0	1 (<1%)	0	0	0	0

Source: CTT116855 CSR Table 3.008, Tabla 3.010
MedDRA Version 20.0/J Version 20.0
Population: Intent-to-treat
ctt116855_table_ae.sas 1.832.319.420

表CTT116855-1 すべての有害事象および治験薬と因果関係がある有害事象

	Adverse Events			Drug-related Adverse Events		
System Organ Class Preferred Term	FF/UMEC/VI 100/62.5/25 (N=4151)	FF/VI 100/25 (N=4134)	UMEC/VI 62.5/25 (N=2070)	FF/UMEC/VI 100/62.5/25 (N=4151)	FF/VI 100/25 (N=4134)	UMEC/VI 62.5/25 (N=2070)
甲状腺摘除 Thyroidectomy	1 (<1%)	0	0	0	0	0
輸血 Transfusion	0	1 (<1%)	0	0	0	0
静脈瘤手術 Varicose vein operation	0	0	1 (<1%)	0	0	0
内分泌障害 Endocrine disorders	22 (<1%)	12 (<1%)	7 (<1%)	0	0	0
甲状腺機能低下症 Hypothyroidism	7 (<1%)	3 (<1%)	2 (<1%)	0	0	0
甲状腺機能亢進症 Hyperthyroidism	5 (<1%)	4 (<1%)	1 (<1%)	0	0	0
甲状腺腫瘤 Thyroid mass	4 (<1%)	2 (<1%)	0	0	0	0
副腎腫瘤 Adrenal mass	2 (<1%)	1 (<1%)	1 (<1%)	0	0	0
甲状腺腫 Goitre	2 (<1%)	1 (<1%)	1 (<1%)	0	0	0
抗利尿ホルモン不適合分泌 Inappropriate antidiuretic hormone secretion	1 (<1%)	1 (<1%)	0	0	0	0
アンドロゲン欠乏症 Androgen deficiency	0	0	1 (<1%)	0	0	0

Source: CTT116855 CSR Table 3.008, Tabla 3.010
MedDRA Version 20.0/J Version 20.0
Population: Intent-to-treat
ctt116855_table_ae.sas 1.832.319.420

表CTT116855-1 すべての有害事象および治験薬と因果関係がある有害事象

	Adverse Events			Drug-related Adverse Events		
System Organ Class Preferred Term	FF/UMEC/VI 100/62.5/25 (N=4151)	FF/VI 100/25 (N=4134)	UMEC/VI 62.5/25 (N=2070)	FF/UMEC/VI 100/62.5/25 (N=4151)	FF/VI 100/25 (N=4134)	UMEC/VI 62.5/25 (N=2070)
高プロラクチン血症 Hyperprolactinaemia	0	0	1 (<1%)	0	0	0
下垂体機能低下症 Hypopituitarism	1 (<1%)	0	0	0	0	0
原発性甲状腺機能亢進症 Primary hyperthyroidism	0	1 (<1%)	0	0	0	0
甲状腺嚢腫 Thyroid cyst	0	1 (<1%)	0	0	0	0
先天性、家族性および遺伝性障害 Congenital, familial and genetic disorders	8 (<1%)	5 (<1%)	4 (<1%)	0	1 (<1%)	0
陰嚢水瘤 Hydrocele	1 (<1%)	2 (<1%)	1 (<1%)	0	0	0
包茎 Phimosis	3 (<1%)	0	0	0	0	0
心筋ブリッジ Myocardial bridging	0	0	2 (<1%)	0	0	0
２ｂ型高脂血症 Type IIb hyperlipidaemia	1 (<1%)	1 (<1%)	0	0	1 (<1%)	0
大動脈二尖弁 Bicuspid aortic valve	0	0	1 (<1%)	0	0	0
先天性嚢胞性腎疾患 Congenital cystic kidney disease	1 (<1%)	0	0	0	0	0

Source: CTT116855 CSR Table 3.008, Tabla 3.010
MedDRA Version 20.0/J Version 20.0
Population: Intent-to-treat
ctt116855_table_ae.sas 1.832.319.420

表CTT116855-1 すべての有害事象および治験薬と因果関係がある有害事象

	Adverse Events			Drug-related Adverse Events		
System Organ Class Preferred Term	FF/UMEC/VI 100/62.5/25 (N=4151)	FF/VI 100/25 (N=4134)	UMEC/VI 62.5/25 (N=2070)	FF/UMEC/VI 100/62.5/25 (N=4151)	FF/VI 100/25 (N=4134)	UMEC/VI 62.5/25 (N=2070)
発育性股関節形成不全 Developmental hip dysplasia	1 (<1%)	0	0	0	0	0
表皮母斑 Epidermal naevus	0	1 (<1%)	0	0	0	0
肥大型心筋症 Hypertrophic cardiomyopathy	0	1 (<1%)	0	0	0	0
歯原性嚢胞 Odontogenic cyst	1 (<1%)	0	0	0	0	0
製品の問題 Product issues	5 (<1%)	2 (<1%)	2 (<1%)	2 (<1%)	0	1 (<1%)
製品の異味 Product taste abnormal	2 (<1%)	1 (<1%)	1 (<1%)	2 (<1%)	0	1 (<1%)
医療機器破損 Device breakage	1 (<1%)	0	1 (<1%)	0	0	0
医療機器位置異常 Device dislocation	1 (<1%)	0	0	0	0	0
医療機器不具合 Device failure	1 (<1%)	0	0	0	0	0
医療機器リーク Device leakage	0	1 (<1%)	0	0	0	0

Source: CTT116855 CSR Table 3.008, Tabla 3.010
MedDRA Version 20.0/J Version 20.0
Population: Intent-to-treat
ctt116855_table_ae.sas 1.832.319.420

表CTT116855-1 すべての有害事象および治験薬と因果関係がある有害事象

	Adverse Events			Drug-related Adverse Events		
System Organ Class Preferred Term	FF/UMEC/VI 100/62.5/25 (N=4151)	FF/VI 100/25 (N=4134)	UMEC/VI 62.5/25 (N=2070)	FF/UMEC/VI 100/62.5/25 (N=4151)	FF/VI 100/25 (N=4134)	UMEC/VI 62.5/25 (N=2070)
社会環境 Social circumstances	0	0	1 (<1%)	0	0	0
職場でのストレス Stress at work	0	0	1 (<1%)	0	0	0

Source: CTT116855 CSR Table 3.008, Tabla 3.010
MedDRA Version 20.0/J Version 20.0
Population: Intent-to-treat
ctt116855_table_ae.sas 1.832.319.420