200812試験

200812 試験

1. 治験の標題

A phase IIIB, 24-week randomised, double-blind study to compare ‘closed’ triple therapy (FF/UMEC/VI) with 'open' triple therapy (FF/VI+UMEC), in subjects with Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)

2. 報告書番号

2017N321592_00

3. 治験責任医師

多施設共同試験

4. 実施医療機関

12 ヵ国の 126 施設で被験者が無作為化され、治験薬が投与された。

日本（31 施設、以下同様）、ロシア（18）、ドイツ（16）、メキシコ（9）、オーストラリア（8）、イタリア（8）、ルーマニア（8）、アルゼンチン（6）、ポーランド（6）、スペイン（6）、フランス（5）、韓国（5）

5. 公表文献

Bremner PR, Birk R, Brealey N, et al. Single-inhaler fluticasone furoate/umeclidinium/vilanterol versus fluticasone furoate/vilanterol plus umeclidinium using two inhalers for chronic obstructive pulmonary disease: a randomized non-inferiority study. Respir Res. 2018 Jan 25;19(1): doi: 10.1186/s12931-018-0724-0

6. 治験期間

2016 年 6 月 29 日～2017 年 5 月 23 日

7. 開発のフェーズ

第 III 相

8. 目的

主要目的

- 投与 24 週目の肺機能におけるフルチカゾンフランカルボン酸エステル（FF）／ウメクリジニウム臭化物（UMEC）／ビランテロールトリフェニル酢酸塩（VI）と FF/VI+UMEC の効果を比較する。

副次目的

- 投与 24 週目の健康関連の生活の質（QOL）及び呼吸困難における FF/UMEC/VI と FF/VI+UMEC の効果を比較する。
- 24 週間の治療期間中の中等度又は重度の慢性閉塞性肺疾患（COPD）増悪の初回発現までの時間における FF/UMEC/VI と FF/VI+UMEC の効果を比較する。

薬物動態（PK）

- 被験者の部分集団における FF/UMEC/VI 又は FF/VI+UMEC 投与時の FF、UMEC 及び VI の PK を比較する。

安全性

- 24 週間の治療期間中における FF/UMEC/VI と FF/VI+UMEC の安全性プロファイルを比較する。

9. 治験方法

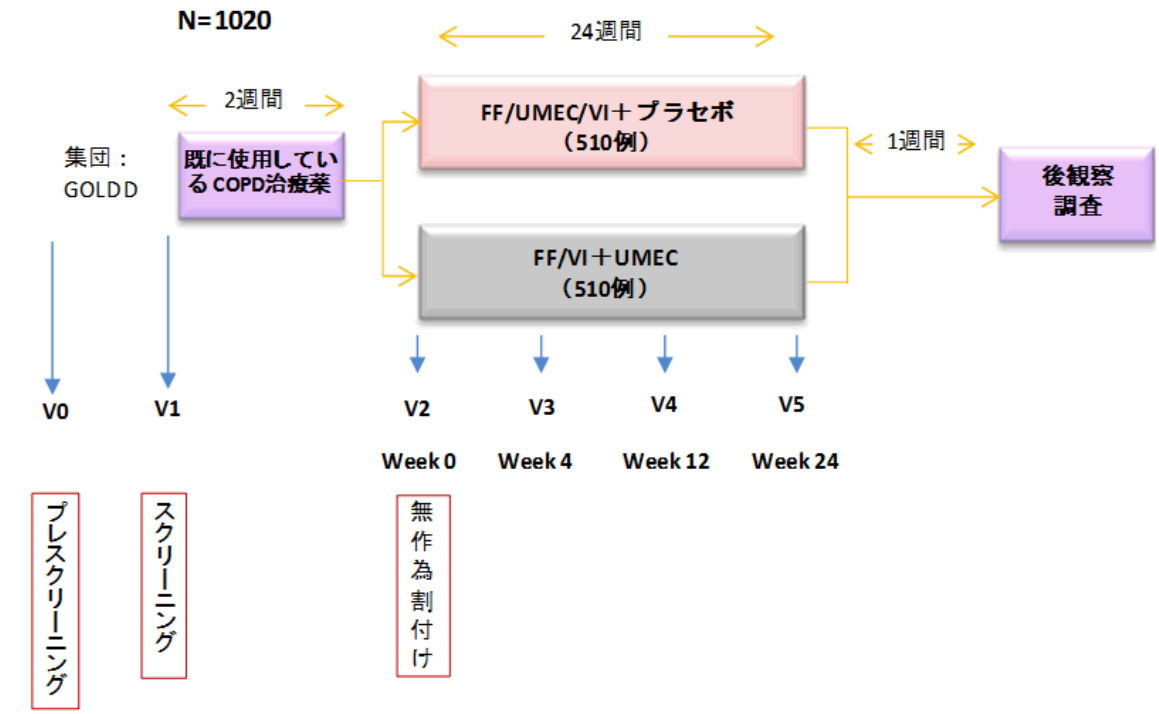
本試験のデザインを図 1 に示す。本試験は、FF/UMEC/VI（100 µg/62.5 µg/25 µg）（3 剤配合剤）及びプラセボの 1 日 1 回投与（それぞれ別のエリプタ®を用いて投与）と、FF/VI（100 µg/25 µg）及び UMEC（62.5 µg）（3 剤併用療法）1 日 1 回投与（それぞれ別のエリプタを用いて投与）との有効性、PK 及び安全性を比較する、多施設共同、第 III 相、無作為化、二重盲検、並行群間試験であった。本試験は 3 つの期で構成された：前観察期間（2 週間）、治療期間（24 週間）及び後観察期間（1 週間）。すべての被験者は、前観察期間の 2 週間にわたり既に使用している COPD 治療薬の使用を継続した。その後、適格な被験者を以下の 2 種類の治療のいずれかに無作為割付けした。

- FF/UMEC/VI 100 µg/62.5 µg/25 µg＋プラセボ（いずれも 1 日 1 回朝にエリプタを用いて投与）

  又は

- FF/VI 100 µg/25 µg＋UMEC 62.5 µg（いずれも 1 日 1 回朝にエリプタを用いて投与）

すべての被験者に治験薬を最大 24 週間投与した。来院日はプレスクリーニング（すべての被験者で必須ではなかった）、スクリーニング、無作為割付け、投与 4、12 週目及び投与 24 週目とした。試験を中止した被験者は中止日から 1 週間以内に早期中止時の来院をすることとした。最終来院（投与 24 週目又は早期中止来院時）の 1 週間後に安全性の後観察調査のための電話連絡又は来院診察を実施した。



GOLD ＝Global Initiative for Obstructive Lung Disease
注：例数は無作為割付けの目標症例数

図 1　　試験デザイン

10. 診断及び主要な組入れ基準

主な選択基準

COPD と診断された現喫煙者又は過去に喫煙歴のある（スクリーニング時の喫煙歴が 10 pack-years 以上）、米国胸部学会／欧州呼吸器学会の診断基準[Celli, 2004]に合致した COPD の罹患歴を有する、40 歳以上の男性又は女性患者を本試験に適格とした。女性患者の場合は妊娠していないこと、授乳中でないこととした。被験者はスクリーニング時に以下を満たしていることとした。

- スパイロメトリー実施前の COPD Assessment Test（CAT）スコアが 10 以上
- スクリーニング時の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、スクリーニング前 12 ヵ月以内において、中等度又は重度（入院を要する）の COPD 増悪が 1 回以上発現したことが原資料で確認できた
  又は
  スクリーニング時の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、スクリーニング前 12 ヵ月以内において中等度の COPD 増悪が 2 回以上、又は重度の COPD 増悪が 1 回以上発現したことが原資料で確認できた
- スクリーニング時の気管支拡張薬投与後の FEV_1／努力性肺活量（FVC）比が 0.70 未満

また、被験者は COPD 維持療法をスクリーニングの 3 ヵ月以上前から毎日受けていることとした。

主な除外基準

以下の被験者は不適格とした。現在、喘息と診断されている患者。COPD の原因としてα1 アンチトリプシン欠損症を有する患者。その他の重大な呼吸器疾患を有する患者（気管支拡張症、サルコイドーシス、肺線維症、肺高血圧症、間質性肺疾患等）。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）医師により判断されたその他の臨床的に重大な疾患を有する患者。また、中等度又は重度の COPD 増悪又は肺炎がスクリーニングの 14 日前までに消失していない患者、呼吸器感染症がスクリーニングの 7 日前までに消失していない患者、胸部 X 線検査で異常が認められた患者、肺炎のリスク因子増大が認められた患者、又はスクリーニング前の規定の期間内に併用禁止薬を使用した患者も不適格とした。

11. 治療及び投与

前観察期間終了時に、適格とされた被験者を 1：1 の比で以下のいずれかの二重盲検治療に無作為に割り付けた。無作為化は国ごとに行った。無作為時に、前観察期間中の長時間作用性気管支拡張薬の使用状況（使用なし、長時間作用性気管支拡張薬を 1 日 1 種類又は 2 種類使用）により層別化した。治験薬は吸入により 24 週間投与した。

- FF/UMEC/VI 100 µg/62.5 µg/25 µg＋プラセボ（いずれも 1 日 1 回朝にエリプタを用いて投与）

  又は
- FF/VI 100 µg/25 µg＋UMEC 62.5 µg（いずれも 1 日 1 回朝にエリプタを用いて投与）

各被験者にエリプタの正しい使用法を指導し、24 週間の治療期間中に毎朝各エリプタから 1 回吸入するよう指示した。

各治験薬（FF/UMEC/VI、FF/VI、UMEC 及びプラセボ）の詳細を表 1 に示す。

表 1　　治験薬の詳細

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	R762708
Placebo (to match UMEC)	Lactose	not applicable	R715717, R780908
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	R763258, R763259
UMEC	UMEC blended with lactose and magnesium stearate	62.5 µg per blister	R760232

スクリーニング時の可逆性検査のために、サルブタモール硫酸塩（以下、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。また、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。

12. 評価基準

主要有効性評価項目

本試験の主要有効性評価項目は、投与 24 週目の FEV_1 トラフ値のベースラインからの変化量であり、FF/UMEC/VI の FF/VI+UMEC に対する非劣性を評価した。非劣性マージンは 50 mL とした。すなわち、FF/UMEC/VI と FF/VI+UMEC の治療群間差の 95%信頼区間（CI）の下限が-50 mL を上回った場合に、FF/UMEC/V は FF/VI+UMEC に対して非劣性であると判断することとした。

副次有効性評価項目

- 投与 24 週目の St. George's Respiratory Questionnaire（SGRQ）総スコアに基づく奏効例の割合
- 投与 24 週目の SGRQ 総スコアのベースラインからの変化量
- 投与 24 週目の Transitional Dyspnea Index（TDI）focal score に基づく奏効例の割合
- 投与 24 週目の TDI focal score
- 中等度又は重度の COPD 増悪の初回発現までの時間

その他の有効性評価項目

- 投与 4 週目、12 週目の FEV_1 トラフ値のベースラインからの変化量
- 投与 4 週目、12 週目、24 週目の FVC トラフ値のベースラインからの変化量
- 投与 12 週目の SGRQ 総スコアに基づく奏効例の割合
- 投与 12 週目の SGRQ 総スコアのベースラインからの変化量
- 投与 12 週目の TDI focal score に基づく奏効例の割合
- 投与 12 週目の TDI focal score

SGRQ による健康関連 QOL の臨床的に意義のある改善とは、SGRQ 総スコアがベースラインから 4 点以上減少した場合とした。また、TDI による呼吸困難の臨床的に意義のある改善とは、スコアが 1 点以上の場合とした。

安全性評価項目

- 有害事象の発現割合
- 注目すべき有害事象の発現割合［肺炎（及び X 線検査）、心血管系作用（上室性不整脈及び非致死的な心筋梗塞を含む）、骨ミネラル濃度の減少及び関連した骨折］
- 心電図検査
- バイタルサイン
- 血液学的検査及び血液生化学的検査

薬物動態

- （約 180 例の被験者の部分集団を対象とした）母集団 PK（結果は別の報告書に含めた）

13. 統計手法

13.1. 症例数の設定根拠

本試験の目標被験者数は主要評価項目の評価可能例数として 816 例とした。非劣性マージンを 50 mL、真の平均治療群間差を 0 mL とした場合、投与 24 週目の FEV_1 トラフ値のベースラインからの変化量に基づく FF/VI+UMEC に対する FF/UMEC/VI の非劣性を 90%の検出力で判定することができた。有意水準を片側 2.5%、投与 24 週目の FEV_1 トラフ値のベースラインからの変化量の残差標準偏差（SD）の推定値を 220 mL とした。

無作為割付けされた被験者のうち約 20%が治験薬投与を中止する、あるいは投与 24 週目の時点で modified Per Protocol（mPP）集団から除外されると推定し、約 1020 例の被験者を無作為割付けすることとした。

13.2. 解析対象集団

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、プレスクリーニング脱落例及びスクリーニング脱落例、プレスクリーニング又はスクリーニングを受けなかったが同意の日から予定されたスクリーニング来院日までの間に重篤な有害事象が発現した被験者が含まれた。

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、誤って無作為割付けされた被験者は除外した。プレスクリーニング脱落例又はスクリーニング脱落例あるいは前観察期間脱落例と記録されたにもかかわらず無作為割付けされた被験者は、誤って無作為割付けされたとみなした。無作為割付け番号を割り当てられたその他の被験者は、すべて無作為割付けされたとみなした。

mPP 集団

ITT 集団の被験者のうち、有効性に影響を及ぼすと考えられる試験実施計画書からの完全な逸脱がみられなかったすべての被験者で構成された。中等度又は重度の COPD 増悪又は肺炎が発現した後のデータは、増悪、肺炎又はその治療のために使用した薬剤が試験の結果に影響を及ぼす可能性があることから、mPP 解析から除外した。また、有効性に影響を及ぼすと考えられる試験実施計画書からの部分的な逸脱が認められた被験者は mPP 集団に含めたが、逸脱以降のデータは解析から除外した。なお、本集団は、試験実施計画書では「Adherent 集団」と記載していた。

13.3. 有効性の解析方法

主要評価項目である投与 24 週目の FEV_1 トラフ値のベースラインからの変化量の解析は、mPP 集団を対象とし、反復測定混合モデル解析（MMRM）を用いて実施した。このモデルには、共変量としてベースラインの FEV_1、層（前観察期間中に使用した長時間作用性気管支拡張薬の数）、来院日、地域、治療群、来院日とベースラインの交互作用、来院日と治療群の交互作用を含めた。

主要評価項目については、mPP 集団を対象として FEV_1 トラフ値のベースラインからの変化量の tipping point 感度分析を実施し、データ欠測がある被験者の平均治療効果に関して異なる仮定を用いて欠測値の影響を探索した。仮定には、FF/UMEC/VI を中止した被験者の治療効果は FF/VI+UMEC を中止した被験者より低いというシナリオを含めた。解析結果を使用して非劣性の結論が有効ではなくなる条件を探索した。モデルの共変量を考慮して補完を行った。まず、単調な欠測（投与 24 週目の有効性の主要評価項目を除く）として欠測パターンを確立するため、共変量を考慮せずに MCMC ステートメントと共に PROC MI を用いてデータを補完した。次に、共変量に回帰法を適用し、正規分布を仮定して単調な欠測パターンのデータを補完した。tipping point 解析の表では 95%信頼区間の下限を表示した。補完するデータ数は 10,000 と予測されたが、モデルが収束し、推定が頑健である場合は、より少ないシミュレーションが好ましい場合もある。

副次評価項目の比較のうち、SGRQ 総スコアのベースラインからの変化量及び投与 24 週目の TDI focal score は MMRM 解析を用いて解析した。SGRQ 総スコアに基づく奏効例（ベースラインから 4 点以上減少）の割合と TDI focal score に基づく奏効例（スコアが 1 点以上）の割合は Logit link 関数を用いた一般化線形混合モデルを用いて解析した。中等度又は重度の COPD 増悪の初回発現までの時間は Cox 比例ハザードモデルを用いて解析した。

13.4. 安全性の解析方法

安全性評価項目に関しては、統計手法を用いた解析は行わなかった。ITT 集団の有害事象、注目すべき有害事象、心電図、バイタルサイン、血液学的検査及び血液生化学的検査を記述的に要約した。

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、有害事象を発現した被験者の割合を治療群別に要約した。また、有害事象（肺炎、骨折を含む）の 1000 人・年当たりの有害事象発現率を算出した（有害事象件数×1000／総曝露量）。

治験薬投与開始日から投与終了日翌日までに発現した有害事象を治療期間中の有害事象、投与終了日翌々日から試験完了日（治験薬投与を完了した被験者の安全性の後観察調査日）までに発現した有害事象を後観察期間の有害事象とした。

治験薬の各成分［吸入ステロイド薬（ICS：FF）、長時間作用性ムスカリン受容体拮抗薬（LAMA：UMEC）、長時間作用性 β_2 刺激薬（LABA：VI）］又は COPD 患者集団で関心のある領域の有害事象を本試験で注目すべき有害事象とした。

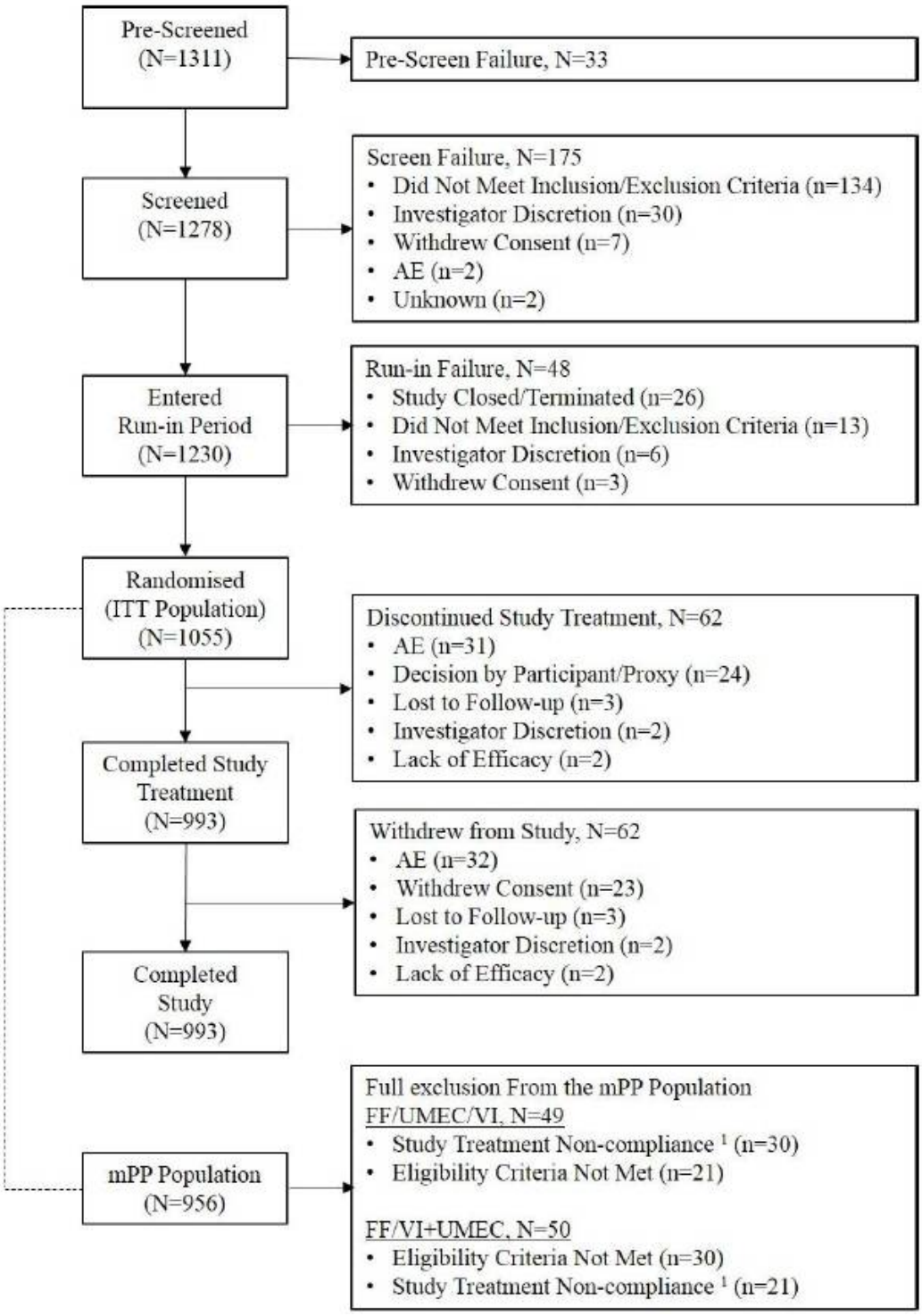
副腎抑制、抗コリン作動性症候群（SMQ）、喘息／気管支痙攣（SMQ）、心血管系作用［不整脈、心不全（SMQ）、虚血性心疾患（SMQ）、高血圧（SMQ）、中枢神経系出血および脳血管性疾患（SMQ）］、眼への作用［緑内障（SMQ）、水晶体障害（SMQ）］、骨ミネラル濃度の減少及び関連した骨折、カリウムへの作用、消化管の閉塞（SMQ）、高血糖／糖尿病の発症（SMQ）、過敏症、局所ステロイド作用、肺炎、肺炎を除く下気道感染、振戦、尿閉

臨床検査値は治療群ごと、来院時ごとに要約した。基準値外の検査値が認められた被験者数と割合、検査値がベースラインに比べて基準値外に変化した被験者数と割合を来院時ごとに要約した。バイタルサイン（収縮期血圧、拡張期血圧、脈拍数）、心電図パラメータ［QTc（F）、PR 間隔］の測定値とベースラインからの変化量を治療群ごと、来院時ごとに要約した。

14. 治験対象集団の結果

14.1. 被験者の内訳

ASE 集団の被験者の内訳を図 2 に示す。12 ヵ国で合計 1311 例の被験者がプレスクリーニングを受け、1278 例がスクリーニングを受けた。プレスクリーニング脱落例は 33 例、スクリーニング脱落例は 175 例、前観察期間脱落例は 48 例であった。合計 1055 例が無作為割付けされ、治験薬の投与を受けた。被験者の 94%が試験を完了した。



Source: 200812 CSR Table 1.1, Table 1.3, Table 1.4, Table 1.12
AE = adverse event.
Note: Subjects could have had more than one reason for exclusion from the mPP Population.
1. Treatment compliance was calculated based on active treatment over entire treatment period.

図 2　被験者の内訳（ASE）

合計 1055 例の被験者が無作為割付けされ、ITT 集団に含まれた。国ごとの無作為化された被験者数は 22～200 例であった。

ITT 集団の被験者の内訳を表 2 に示す。いずれの群でも被験者の 6%が試験を中止した。主な中止理由は治療期間中又は後観察期間の有害事象（FF/UMEC/VI 群 4%、FF/VI+UMEC 群 2%）と同意撤回（FF/UMEC/VI 群 1%、FF/VI+UMEC 群 3%）であった。

FF/VI+UMEC 群では、更に 1 例が治療期間中の重篤な有害事象として重度の慢性閉塞性肺疾患（医師記載用語：COPD 増悪）を発現し、治験責任（分担）医師は本被験者の試験を中止した。治験責任（分担）医師は本被験者の試験中止理由を有害事象ではなく同意撤回と記録していたが、中止に至った有害事象の集計には本被験者が含まれている。本被験者はこの重篤な有害事象のために治験薬の投与を中止し、治験責任（分担）医師は、この重篤な有害事象と治験薬との因果関係はないと判定した。

表 2　被験者の内訳（ITT）

	Number of subjects, n (%)		
	FF/UMEC/VI (N=527)	FF/VI+UMEC (N=528)	Total (N=1055)
Study Completion Status			
Completed Study [1]	497 (94)	496 (94)	993 (94)
Prematurely Withdrew from Study	30 (6)	32 (6)	62 (6)
Primary Reason [2] for Withdrawal from Study			
Adverse Event	21 (4)	11 (2)	32 (3)
Withdrew Consent	6 (1)	17 (3) [3]	23 (2)
Lost to Follow-up	1 (<1)	2 (<1)	3 (<1)
Investigator Discretion	1 (<1)	1 (<1)	2 (<1)
Lack of Efficacy	1 (<1)	1 (<1)	2 (<1)

Source: 200812 CSR Table 1.4
SAE = serious adverse event.
1. A subject completing all periods of the study (Screening, Run-in, treatment, and Follow up) was considered to have completed the study.
2. Only one primary reason for study withdrawal was recorded for each subject.
3. There was one subject (Subject [redacted]) who experienced an SAE which lead to study withdrawal, although is not included in this table as withdrawing due to an AE. This subject was indicated as withdrawing from the study for the primary reason of 'withdrew consent'.

14.2. 解析対象集団

解析対象集団を表 3 に示す。合計 1055 例の被験者が無作為割付けされ、盲検下で治験薬の投与を受けた。

表 3　解析対象集団（ASE）

Population	Number of subjects, n (%) [1]		
	FF/UMEC/VI	FF/VI+UMEC	Total
ASE Population, N			1311
Randomized, N	527	528	1055
ITT Population	527(100)	528 (100)	1055 (100)
mPP Population	478 (91)	478 (91)	956 (91)

Source: 200812 CSR Table 1.1
1. Percentages calculated using the number of subjects in the ITT Population as the denominator.

試験実施計画書からの逸脱により mPP 集団から完全に除外された被験者の割合は、FF/UMEC/VI 群、FF/VI+UMEC 群のいずれにおいても 9%であった。mPP 集団から部分的に除外された被験者の割合は両群で同様（FF/UMEC/VI 群 27%、FF/VI+UMEC 群 30%）であった。よくみられた試験実施計画書からの逸脱は治験薬の服薬不遵守（FF/UMEC/VI 群 6%、FF/VI+UMEC 群 4%）、適格基準に不適合（FF/UMEC/VI 群 4%、FF/VI+UMEC 群 6%）であった。

本試験で使用した臨床検査施設のうち 1 施設で処理された検体において血清クレアチニン増加が多発し、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。GlaxoSmithKline（GSK）が調査を実施し、この過誤が被験者の安全性又は本試験のデータの完全性に重大な影響を与えないことが結論付けられた。この過誤の根本原因として、分光光度計用キュベットの洗浄が不十分であったため、血清クレアチニンの測定値が不正確に高くなったと特定された。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。本試験の血清クレアチニンの結果において、この臨床検査施設での設備の過誤の影響は最小限であることが確認された。

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 集団の人口統計学的特性を表 4 に示す。被験者集団は主に白人（全体の 79%）であり、大半が男性（74%）であった。平均年齢は 66.3 歳、ボディマス指数（BMI）の平均値は 26.50 kg/m^2 であった。mPP 集団の人口統計学的特性は ITT 集団と一貫していた。

表 4　人口統計学的特性（ITT）

	FF/UMEC/VI (N=527)	FF/VI+UMEC (N=528)	Total (N=1055)
Gender, n (%)			
n	527	528	1055
Male	391 (74)	394 (75)	785 (74)
Female	136 (26)	134 (25)	270 (26)
Age [1], years			
n	527	528	1055
Mean	66.7	65.9	66.3
(SD)	(8.46)	(8.77)	(8.62)
Median	67.0	67.0	67.0
Min, Max	4[redacted], 8[redacted]	4[redacted], 8[redacted]	4[redacted], 8[redacted]
Age Group, n (%)			
18-64 years [2]	206 (39)	216 (41)	422 (40)
≥65-74 years	219 (42)	222 (42)	441 (42)
≥75-84 years	97 (18)	88 (17)	185 (18)
≥85 years	5 (<1)	2 (<1)	7 (<1)
Race, n (%)			
White	417 (79)	420 (80)	837 (79)
White - White/Caucasian/European Heritage	416 (79)	416 (79)	832 (79)
White - Arabic/North African Heritage	1 (<1)	4 (<1)	5 (<1)
Asian	72 (14)	68 (13)	140 (13)
Asian - Japanese Heritage	41 (8)	38 (7)	79 (7)
Asian - East Asian Heritage	29 (6)	30 (6)	59 (6)
Asian - South East Asian Heritage	2 (<1)	0	2 (<1)
Multiple	20 (4)	26 (5)	46 (4)
American Indian or Alaskan Native	18 (3)	14 (3)	32 (3)
Ethnicity, n (%)			
n	527	528	1055
Hispanic/Latino	71 (13)	77 (15)	148 (14)
Not Hispanic/Latino	456 (87)	451 (85)	907 (86)
BMI, kg/m^2			
n	527	528	1055
Mean	26.23	26.76	26.50
(SD)	(5.076)	(5.631)	(5.365)
Median	25.85	25.99	25.92
Min, Max	16.1, 45.5	15.8, 46.5	15.8, 46.5

Source: 200812 CSR Table 1.13, Table 1.16

1. Age was derived at the date of Pre-Screening where only year of birth was collected. Day and month of birth were imputed as 30 June for all subjects.

2. Subjects had to be over 40 years of age to participate in this study.

14.3.2. ベースラインの疾患特性

14.3.2.1. COPD の病歴及び増悪歴

スクリーニング時の COPD 重症度

ITT 集団におけるスクリーニング時の COPD の重症度を表 5 に示す。スクリーニング時の COPD の重症度は両群で同様であった。全被験者の 49%が GOLD グレード 3（重度）であり、被験者の大半（67%）で過去 12 ヵ月以内に 2 回以上の中等度又は 1 回以上の重度の増悪が発現していた。CAT スコアの平均値は 19.9 であった。過去 12 ヵ月以内に GOLD グレード 1 又は 2 に該当する 2 回以上の中等度又は 1 回以上の重度の増悪を発現した被験者の割合は 35%、GOLD グレード 3 又は 4 に該当する 1 回の中等度の増悪を発現したが重度の増悪を発現しなかった被験者の割合は 33%、GOLD グレード 3 又は 4 に該当する 2 回以上の中等度及び 1 回以上の重度の増悪を発現した被験者の割合は 32%と等しかった。被験者の大多数（86%）で不可逆性気道閉塞が認められた。mPP 集団における COPD の重症度は ITT 集団と一貫していた。

表 5 スクリーニング時の COPD 重症度（ITT）

	FF/UMEC/VI (N=527)	FF/VI+UMEC (N=528)	Total (N=1055)
GOLD Grade, n (%)			
n	515	512	1027
Grade 1 (mild): FEV_1 ≥80%	0	1 (<1)	1 (<1)
Grade 2 (moderate): 50%≤ FEV_1 <80%	174 (34)	189 (37)	363 (35)
Grade 3 (severe): 30%≤ FEV_1 <50%	251 (49)	253 (49)	504 (49)
Grade 4 (very severe): FEV_1 <30%	90 (17)	69 (13)	159 (15)
COPD Exacerbation History [1], n (%)			
n	527	528	1055
1 Moderate and No Severe	175 (33)	168 (32)	343 (33)
≥2 Moderate or ≥1 Severe	352 (67)	360 (68)	712 (67)
GOLD Grade/Exacerbation History [1], n (%)			
n	514	512	1026
Grade 1 or 2 with ≥2 Moderate or ≥1 Severe	173 (34)	190 (37)	363 (35)
Grade 3 or 4 with 1 Moderate and No Severe	171 (33)	164 (32)	335 (33)
Grade 3 or 4 with ≥2 Moderate or ≥1 Severe	170 (33)	158 (31)	328 (32)
Reversible [2], n (%)			
n	515	511	1026
Reversible	73 (14)	74 (14)	147 (14)
Not Reversible	442 (86)	437 (86)	879 (86)
CAT Score			
n	527	528	1055
Mean	19.6	20.1	19.9
(SD)	(5.84)	(6.06)	(5.95)
Median	19.0	20.0	19.0
Min, Max	9, 37	10, 39	9, 39

Source: 200812 CSR Table 1.28, Table 1.30

Notes:

Moderate exacerbation: required treatment with oral/systemic corticosteroids and/or antibiotics (no hospitalization).

Severe exacerbation: required in patient hospitalization.

1. Exacerbations in the past 12 months.

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

スクリーニング時の COPD 増悪歴

ITT 集団におけるスクリーニング前 12 ヵ月以内の COPD 増悪歴を表 6 に示す。スクリーニング時の COPD 増悪歴は両群で同様であった。すべての被験者は、スクリーニング前 12 ヵ月以内に 1 回以上の中等度又は重度の増悪を発現した。

表 6　スクリーニング前 12 ヵ月以内の COPD 増悪歴（ITT）

	Number of subjects, n (%)		
	FF/UMEC/VI (N=527)	FF/VI+UMEC (N=528)	Total (N=1055)
Moderate COPD Exacerbations			
n	527	528	1055
0	71 (13)	67 (13)	138 (13)
1	207 (39)	198 (38)	405 (38)
≥2	249 (47)	263 (50)	512 (49)
Severe COPD Exacerbations			
n	527	528	1055
0	409 (78)	411 (78)	820 (78)
1	99 (19)	99 (19)	198 (19)
≥2	19 (4)	18 (3)	37 (4)
Total Moderate or Severe COPD Exacerbations			
n	527	528	1055
1	236 (45)	227 (43)	463 (44)
≥2	291 (55)	301 (57)	592 (56)

Source: 200812 CSR Table 1.24
Notes:
Moderate exacerbation: Required treatment with oral/systemic corticosteroids and/or antibiotics (no hospitalization).
Severe exacerbation: Required in-patient hospitalization.

14.3.2.2.　喫煙状況及び喫煙歴

ITT 集団におけるスクリーニング時の喫煙状況を表 7 に示す。スクリーニング時の喫煙歴は両群で同様であった。被験者の大半（全体の 62%）が元喫煙者であり、喫煙歴の平均値は 43.8 pack-years であった。

表 7　スクリーニング時の喫煙状況（ITT）

	FF/UMEC/VI (N=527)	FF/VI+UMEC (N=528)	Total (N=1055)
Smoking Status, n (%)			
n	527	528	1055
Former Smoker [1]	318 (60)	336 (64)	654 (62)
Current Smoker	209 (40)	192 (36)	401 (38)
Years Smoked			
n	527	528	1055
Mean	38.7	38.7	38.7
(SD)	(11.27)	(11.32)	(11.29)
Median	40.0	40.0	40.0
Min, Max	10, 74	10, 67	10, 74
Average Cigarettes Smoked/Day			
n	527	528	1055
Mean	22.6	22.7	22.7
(SD)	(11.37)	(11.02)	(11.19)
Median	20.0	20.0	20.0
Min, Max	4, 100	4, 100	4, 100
Number of Pack-Years [2]			
n	527	528	1055
Mean	43.4	44.2	43.8
(SD)	(23.94)	(25.15)	(24.55)
Median	40.0	40.0	40.0
Min, Max	10, 180	10, 184	10, 184

Source: 200812 CSR Table 1.22, Table 1.23
1. Former smoker defined as: subjects who had ceased smoking at least six months prior to Screening.
2. Pack years calculated as: (Number of cigarettes smoked per day/20) x number of years smoked.

14.3.2.3. スクリーニング時の肺機能検査

ITT 集団におけるスクリーニング時の肺機能検査を表 8 に示す。スクリーニング時の肺機能は両群で同様であった。ITT 集団における気管支拡張薬投与後の FEV_1 平均値は 1.272 L（予測値の 45.0%）、FVC 平均値は 2.887 L、FEV_1/FVC 比の平均値は 0.447 であった。サルブタモールによる可逆性の平均値は 8.95%であった。mPP 集団におけるスクリーニング時の肺機能は ITT 集団と一貫していた。

表 8　スクリーニング時の肺機能検査（ITT）

		FF/UMEC/VI (N=527)	FF/VI+UMEC (N=528)	Total (N=1055)
Pre-Bronchodilator, n		493	490	983
FEV_1, L	Mean	1.157	1.191	1.174
	(SD)	(0.4431)	(0.4529)	(0.4481)
	Median	1.070	1.140	1.100
	Min, Max	0.37, 2.98	0.33, 2.93	0.33, 2.98
FVC, L	Mean	2.690	2.707	2.699
	(SD)	(0.8415)	(0.7932)	(0.8174)
	Median	2.690	2.685	2.690
	Min, Max	1.00, 5.94	0.94, 5.34	0.94, 5.94
FEV_1/FVC Ratio	Mean	0.438	0.445	0.441
	(SD)	(0.1179)	(0.1174)	(0.1176)
	Median	0.420	0.440	0.430
	Min, Max	0.19, 0.74	0.19, 0.72	0.19, 0.74
Percentage Predicted Normal FEV_1, %				
	Mean	41.4	41.8	41.6
	(SD)	(13.78)	(13.63)	(13.70)
	Median	40.0	40.6	40.4
	Min, Max	15, 79	12, 87	12, 87
Post-Bronchodilator, n		515	512	1027
FEV_1, L	Mean	1.247	1.297	1.272
	(SD)	(0.4654)	(0.4714)	(0.4689)
	Median	1.160	1.235	1.190
	Min, Max	0.45, 2.83	0.36, 2.91	0.36, 2.91
FVC, L	Mean	2.879	2.896	2.887
	(SD)	(0.8851)	(0.8488)	(0.8668)
	Median	2.830	2.850	2.840
	Min, Max	1.08, 6.54	0.75, 6.14	0.75, 6.54
FEV_1/FVC Ratio	Mean	0.440	0.455	0.447
	(SD)	(0.1162)	(0.1194)	(0.1180)
	Median	0.430	0.450	0.440
	Min, Max	0.20, 0.75	0.18, 0.72	0.18, 0.75
Percentage Predicted Normal FEV_1, %	Mean	44.5	45.5	45.0
	(SD)	(14.50)	(14.09)	(14.30)
	Median	43.1	44.4	43.9
	Min, Max	16, 80	13, 89	13, 89
Reversibility to Salbutamol, n		515	511	1026
Reversibility, mL	Mean	94.3	97.0	95.6
	(SD)	(125.72)	(114.90)	(120.40)
	Median	77.0	85.0	81.5
	Min, Max	-418, 953	-594, 705	-594, 953
Reversibility, %	Mean	9.02	8.87	8.95
	(SD)	(11.219)	(10.147)	(10.694)
	Median	7.20	7.70	7.60
	Min, Max	-27.9, 64.6	-26.9, 64.5	-27.9, 64.6

Source: 200812 CSR Table 1.25

14.3.2.4. 前観察期間における長時間作用性気管支拡張薬の使用状況

ITT 集団における前観察期間の長時間作用性気管支拡張薬の使用数を表 9 に示す。本試験では、前観察期間に使用した長時間作用性気管支拡張薬の数により層別して無作為割付けを行った。無作為化時に、治験責任（分担）医師／治験スタッフが前観察期間に使用した長時間作用性気管支拡張薬の数を治験薬割付けシステムに記録することとしていたが、140 例（13%）が誤って記録されていた。一部の被験者が誤った層に割り当てられたが、いずれの層でも各群の被験者数は同様であった。

前観察期間に全被験者の 43%が 0 又は 1 種類、57%が 2 種類の長時間作用性気管支拡張薬を使用していた。mPP 集団における前観察期間中の長時間作用性気管支拡張薬の使用状況は ITT 集団と一貫していた。

表 9 前観察期間の長時間作用性気管支拡張薬の使用数（ITT）

	Number of subjects, n (%)		
Long-acting bronchodilators per day	FF/UMEC/VI (N=527)	FF/VI+UMEC (N=528)	Total (N=1055)
n	527	528	1055
0/1	225 (43)	226 (43)	451 (43)
2	302 (57)	302 (57)	604 (57)

Source: 200812 CSR Table 1.31
eCRF = electronic case report form.
Note: Derived stratum presented (number of long acting bronchodilators used at Screening based on COPD medications collected from eCRF).

14.3.2.5. 合併症及び既往歴、並びに心血管系疾患のリスク因子

スクリーニング時において、ITT 集団の被験者の大半（70%）で合併症が認められた。よくみられた合併症は高血圧（56%）、高コレステロール血症（24%）、糖尿病（15%）及び冠動脈疾患（15%）であった。各合併症を有する被験者の割合は両群で同様であった。また、被験者の 35%で既往歴が認められた。両群ともに、最もよくみられた既往歴は肺炎であり、FF/UMEC/VI 群で 16%、FF/VI+UMEC 群で 19%の被験者で認められた。

スクリーニング時において、ITT 集団の被験者の大半（71%）で心血管系のリスク因子が報告され、被験者の 41%では心血管系のリスク因子が 2 つ以上報告された。よくみられた心血管系のリスク因子は高血圧（57%）、高コレステロール血症（26%）、冠動脈疾患（18%）及び糖尿病（16%）であった。これらの心血管系のリスク因子が報告された被験者の割合は FF/UMEC/VI 群と FF/VI+UMEC 群で同様であった。心血管系のリスク因子の家族歴を有する被験者の割合は両群で同様であり、心筋梗塞が 9%、脳卒中が 7%、早発性冠動脈疾患が 6%であった。

14.4. 前治療及び併用療法

14.4.1. スクリーニング時に使用していたCOPD治療薬

ITT集団において、スクリーニング時によく使用していたCOPD治療薬はICS＋LABA＋LAMA（37%）、ICS＋LABA（27%）、LABA＋LAMA（13%）であった。COPD治療薬の使用状況はFF/UMEC/VI群とFF/VI+UMEC群で同様であった。その他のCOPD治療薬を使用した被験者は7%未満であった。mPP集団におけるスクリーニング時に使用していたCOPD治療薬はITT集団と一貫していた。

14.4.2. COPD増悪の治療以外の目的で使用したCOPD治療薬

COPD増悪の治療以外を目的としたCOPD治療薬の使用とは、すなわちCOPD維持療法を指す。前観察期間中にほとんどの被験者（FF/UMEC/VI群96%、FF/VI+UMEC群95%）がCOPD維持療法を受けた。このうち、大半の被験者がLABA（両群ともに86%）、ICS（FF/UMEC/VI群73%、FF/VI+UMEC群71%）、長時間作用性抗コリン薬（FF/UMEC/VI群65%、FF/VI+UMEC群66%）を使用した。

ITT集団において、治療期間中にCOPD維持療法を受けた被験者の割合は両群で同様であった（FF/UMEC/VI群15%、FF/VI+UMEC群16%）。よく使用されたCOPD治療薬は粘液溶解薬（FF/UMEC/VI群6%、FF/VI+UMEC群5%）とLABA（FF/UMEC/VI群3%、FF/VI+UMEC群4%）であった。

治療期間後に両群の57%の被験者がCOPD維持療法を受けた。治療期間後によく使用されたCOPD治療薬はLABA（両群ともに52%）、長時間作用性抗コリン薬（FF/UMEC/VI群40%、FF/VI+UMEC群42%）、ICS（両群ともに41%）であった。

14.4.3. COPD増悪のために使用したCOPD治療薬

治療期間中に、FF/UMEC/VI群の24%、FF/VI+UMEC群の26%がCOPD増悪のためにCOPD治療薬を使用した。よく使用されたCOPD治療薬は抗感染薬（FF/UMEC/VI群19%、FF/VI+UMEC群21%）、全身、経口、非経口及び関節内ステロイド薬（両群ともに19%）であった。

治療期間後にCOPD増悪のためにCOPD治療薬を使用した被験者は少なかった（両群ともに5%）。よく使用されたCOPD治療薬は全身、経口、非経口及び関節内ステロイド薬（FF/UMEC/VI群3%、FF/VI+UMEC群4%）、抗感染薬（両群ともに3%）であった。

14.5. 治療の遵守状況

ITT 集団における服薬遵守状況を表 10 に示す。服薬遵守率の平均値は全体で 98.5%であった。服薬遵守率は被験者の大半（87%）で「95%以上、105%以下」であった。服薬遵守率の平均値は両群で同様であった。

FF/UMEC/VI 群の被験者は FF/UMEC/VI のエリプタ（エリプタ A）とプラセボのエリプタ（エリプタ B）を使用した。服薬遵守率は被験者の大半（両エリプタともに 88%）で「95%以上、105%以下」であった。FF/VI+UMEC 群の被験者は FF/VI のエリプタ（エリプタ A）と UMEC のエリプタ（エリプタ B）を使用した。服薬遵守率は被験者の大半（両エリプタともに 85%）で「95%以上、105%以下」であった。いずれの群でも、いずれかのエリプタの服薬遵守率が「80%未満」又は「120%超」の被験者は非常に少なかった（1%以下）。

表 10　　服薬遵守状況（ITT）

	FF/UMEC/VI (N=527)	FF/VI+UMEC (N=528)	Total (N=1055)
Overall Treatment Compliance (%)			
n	504	511	1015
Mean	98.8	98.3	98.5
(SD)	(4.55)	(4.78)	(4.67)
Median	99.4	99.4	99.4
Min, Max	60, 124	65, 149	60, 149
Category, n (%)			
<80%	5 (<1)	4 (<1)	9 (<1)
≥80% to <95%	46 (9)	59 (12)	105 (10)
≥95% to ≤105%	442 (88)	441 (86)	883 (87)
>105% to ≤120%	9 (2)	6 (1)	15 (1)
>120%	2 (<1)	1 (<1)	3 (<1)
ELLIPTA A [1] Compliance (%)			
n	504	513	1017
Mean	98.8	98.3	98.5
(SD)	(4.55)	(5.05)	(4.81)
Median	99.4	99.4	99.4
Min, Max	60, 124	65, 149	60, 149
Category, n (%)			
<80%	5 (<1)	4 (<1)	9 (<1)
≥80% to <95%	46 (9)	65 (13)	111 (11)
≥95% to ≤105%	442 (88)	435 (85)	877 (86)
>105% to ≤120%	9 (2)	8 (2)	17 (2)
>120%	2 (<1)	1 (<1)	3 (<1)
ELLIPTA B [2] Compliance (%)			
n	505	512	1017
Mean	98.5	98.3	98.4
(SD)	(4.57)	(4.94)	(4.76)
Median	99.4	99.4	99.4
Min, Max	60, 124	65, 149	60, 149
Category, n (%)			
<80%	6 (1)	4 (<1)	10 (<1)
≥80% to <95%	47 (9)	61 (12)	108 (11)
≥95% to ≤105%	444 (88)	437 (85)	881 (87)
>105% to ≤120%	6 (1)	9 (2)	15 (1)
>120%	2 (<1)	1 (<1)	3 (<1)

Source: 200812 CSR Table 1.42
1. ELLIPTA A:　FF/UMEC/VI in the FF/UMEC/VI treatment group and FF/VI in the FF/VI+UMEC treatment group.
2. ELLIPTA B:　Placebo in the FF/UMEC/VI treatment group and UMEC in the FF/VI+UMEC treatment group.

15. 有効性の結果

主要評価項目である投与 24 週目の FEV_1 トラフ値のベースラインからの変化量の解析は mPP 集団を対象とした。副次評価項目の解析はすべて ITT 集団を対象とした。

15.1. 肺機能検査

15.1.1. 主要有効性評価項目：投与 24 週目の FEV_1 トラフ値のベースラインからの変化量

主要有効性評価項目である投与 24 週目の FEV_1 トラフ値のベースラインからの変化量を表 11 に示す。ベースラインの FEV_1 平均値及び投与 24 週目における FEV_1 トラフ値の最小二乗平均値は両群で同様であった。投与 24 週目の FEV_1 トラフ値のベースラインからの改善は FF/VI+UMEC に対する FF/UMEC/VI の非劣性の基準を満たしており、治療群間差は 18 mL（95%CI：-13～50）であった。信頼区間の下限は事前に規定した非劣性マージンである -50 mL を上回っていた。

いずれの群においても、投与 24 週目の FEV_1 トラフ値はベースラインから改善した［ベースラインからの変化量の最小二乗平均値：FF/UMEC/VI 群 113 mL（95%CI：91～135）、FF/VI+UMEC 群 95 mL（95%CI：72～117）］。

表 11　主要有効性評価項目：投与 24 週目の FEV_1 トラフ値のベースラインからの変化量（mPP）

	FF/UMEC/VI (N=478)	FF/VI+UMEC (N=478)
Baseline FEV_1 at Week 0, L		
n	448	434
Mean	1.152	1.193
(SD)	(0.4480)	(0.4476)
Median	1.080	1.120
Min, Max	0.37, 3.13	0.38, 2.78
Change from Baseline in Trough FEV_1 at Week 24, L		
n (Analyzable Data at Week 24)	307	287
LS Mean Change (SE)	0.113 (0.0112)	0.095 (0.0116)
95% CI	(0.091, 0.135)	(0.072, 0.117)
FF/UMEC/VI vs FF/VI+UMEC		
Difference (SE)	0.018 (0.0161)	-
95% CI	(-0.013, 0.050)	-

Source: 200812 CSR Table 2.2, Table 2.8
LS = least squares, SE = standard error.
Note: Analysis performed using a repeated measures model with covariates of baseline FEV_1, stratum (number of long-acting bronchodilators used during the Run-in period: 0/1 or 2), visit number, geographical region, treatment, visit by baseline interaction, and visit by treatment interaction.

欠測値に対する主要解析の tipping point

主要評価項目の tipping point 感度分析（投与 24 週目の FEV_1 トラフ値のベースラインからの変化量の 95%信頼区間下限）を表 12 に示す。FF/VI+UMEC との比較において、FF/UMEC/VI の FEV_1 トラフ値のベースラインからの変化量に 150 mL 以上の悪化が認められた場合（たとえば、FF/UMEC/VI において 150 mL の低下が認められたが FF/VI+UMEC では変化が認められなかった場合、FF/UMEC/VI において 100 mL の低下が認められたが FF/VI+UMEC では 50 mL の増加が認められた場合、FF/UMEC/VI において 50 mL の低下が認められたが FF/VI+UMEC では 100 mL の増加が認められた場合、FF/UMEC/VI では変化が認められなかったが FF/VI+UMEC で 150 mL の増加が認められた場合）にのみ、非劣性の結論が保持されないことが示された。FF/VI+UMEC 群の中止例と比べ、FF/UMEC/VI 群の中止例で変化量（最小二乗平均）が 150 mL 以上悪化した可能性を支持する根拠はない。投与 24 週目における FEV_1 トラフ値のベースラインからの変化量に関する tipping point 感度分析の結果、中止例の転帰に関する妥当な仮定に対して、本試験で得られた主要な結論の頑健性が実証された。

表 12　Tipping point 感度分析：投与 24 週目の FEV_1 トラフ値のベースラインからの変化量の 95%信頼区間下限（mPP）

FF/VI+UMEC Post-Missing Step Change in Change from Baseline in Trough FEV_1 (L)	FF/UMEC/VI Post-Missing Step Change in Change from Baseline in Trough FEV_1 (L)						
	-0.15	-0.10	-0.05	0.00	0.05	0.10	0.15
-0.15	-0.008	0.008	0.024	0.040	0.056	0.072	0.087
-0.10	-0.025	-0.009	0.007	0.023	0.039	0.054	0.070
-0.05	-0.043	-0.026	-0.010	0.006	0.021	0.037	0.053
0.00	-0.060	-0.044	-0.028	-0.012	0.004	0.020	0.035
0.05	-0.078	-0.062	-0.046	-0.030	-0.014	0.002	0.017
0.10	-0.096	-0.080	-0.063	-0.047	-0.032	-0.016	-0.000
0.15	-0.114	-0.098	-0.081	-0.065	-0.050	-0.034	-0.018

Source: 200812 CSR Table 2.11

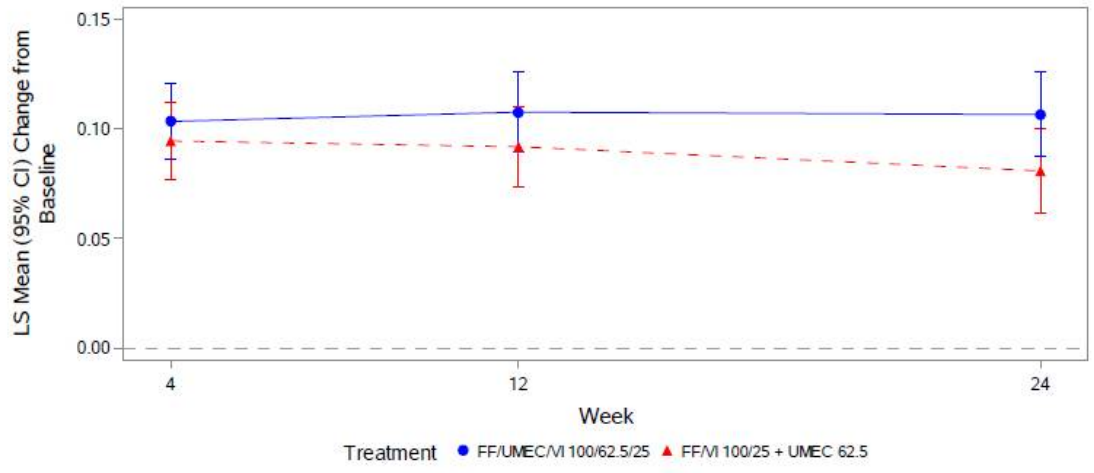
15.1.2.　FEV_1 トラフ値のベースラインからの変化量

ITT 集団における FEV_1 トラフ値のベースラインからの変化量を表 13 及び図 3 に示す。ベースラインの FEV_1 平均値、投与 4 週目及び投与 12 週目における FEV_1 トラフ値の最小二乗平均値は両群で同様であった。投与 4 週目及び投与 12 週目のいずれにおいても、FF/UMEC/VI 群の FEV_1 トラフ値のベースラインからの改善は、同時点での FF/VI+UMEC 群と同程度であった［治療群間差の最小二乗平均値：投与 4 週目 9 mL（95%CI：-16～33）、投与 12 週目 16 mL（95%CI：-10～42）］。同様に、ITT 集団では投与 24 週目に両群で FEV_1 トラフ値のベースラインからの同程度の改善が認められ、これは mPP 集団で認められたものと同様であった。mPP 集団におけるベースラインの FEV_1 値は ITT 集団と同様であった（表 11）。

表 13　　FEV_1 トラフ値のベースラインからの変化量（ITT）

	FF/UMEC/VI (N=527)	FF/VI+UMEC (N=528)
Baseline FEV_1 at Week 0, L		
n	493	477
Mean	1.159	1.206
(SD)	(0.4596)	(0.4583)
Median	1.080	1.130
Min, Max	0.37, 3.13	0.37, 2.78
Change from Baseline in Trough FEV_1 at Week 4, L		
n (Analyzable Data at Week 4)	488	474
LS Mean Change (SE)	0.104 (0.0088)	0.095 (0.0089)
95% CI	(0.086, 0.121)	(0.077, 0.112)
FF/UMEC/VI vs FF/VI+UMEC		
Difference (SE)	0.009 (0.0125)	-
95% CI	(-0.016, 0.033)	-
Change from Baseline in Trough FEV_1 at Week 12, L		
n (Analyzable Data at Week 12)	471	467
LS Mean Change (SE)	0.108 (0.0094)	0.092 (0.0095)
95% CI	(0.089, 0.126)	(0.073, 0.111)
FF/UMEC/VI vs FF/VI+UMEC		
Difference (SE)	0.016 (0.0133)	-
95% CI	(-0.010, 0.042)	-
Change from Baseline in Trough FEV_1 at Week 24, L		
n (Analyzable Data at Week 24)	436	434
LS Mean Change (SE)	0.107 (0.0099)	0.081 (0.0100)
95% CI	(0.087, 0.126)	(0.061, 0.100)
FF/UMEC/VI vs FF/VI+UMEC		
Difference (SE)	0.026 (0.0140)	-
95% CI	(-0.002, 0.053)	-

Source: 200812 CSR Table 2.1, Table 2.7
Note:　Analysis performed using a repeated measures model with covariates of baseline FEV_1, stratum (number of long-acting bronchodilators used during the Run-in period: 0/1 or 2), visit number, geographical region, treatment, visit by baseline interaction, and visit by treatment interaction.



Source: 200812 CSR Figure 2.5
Note:　Analysis performed using a repeated measures model with covariates of baseline FEV_1, stratum (number of long acting bronchodilators used during the Run-in period: 0/1 or 2), visit number, geographical region, treatment, visit by baseline interaction, and visit by treatment interaction.

図 3　　FEV_1 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（ITT）

15.1.3. FVC トラフ値

FVC トラフ値のベースラインからの変化量を表 14 に示す。ベースラインの FVC 平均値は両群で同様であり、投与 4、12 週目及び投与 24 週目の FVC 平均値も同様であった。FF/UMEC/VI 群、FF/VI+UMEC 群のいずれの被験者においても、投与 4、12 週目及び投与 24 週目に FVC トラフ値のベースラインからの改善が認められた。

表 14　FVC トラフ値のベースラインからの変化量（ITT）

	FF/UMEC/VI (N=527)	FF/VI+UMEC (N=528)
Baseline FVC at Week 0, L		
N	498	490
Mean	2.713	2.731
(SD)	(0.8579)	(0.8245)
Median	2.720	2.715
Min, Max	0.88, 5.88	0.82, 5.46
Change from Baseline in Trough FVC at Week 4, L		
n	488	474
Mean	0.138	0.117
(SD)	(0.3854)	(0.3158)
Median	0.110	0.080
Min, Max	-2.14, 1.61	-1.15, 1.46
Change from Baseline in Trough FVC at Week 12, L		
n	471	467
Mean	0.126	0.086
(SD)	(0.3861)	(0.3297)
Median	0.100	0.070
Min, Max	-1.60, 1.60	-1.12, 1.23
Change from Baseline in Trough FVC at Week 24, L		
n	436	434
Mean	0.090	0.056
(SD)	(0.3710)	(0.3477)
Median	0.050	0.040
Min, Max	-1.58, 1.45	-1.27, 1.71

Source: 200812 CSR Table 2.12, Table 2.13

15.2. SGRQ

15.2.1. SGRQ 総スコア

SGRQ 総スコアの解析を表 15 に示す。ベースラインの SGRQ 総スコアの平均値、投与 12 週目及び投与 24 週目の SGRQ 総スコアの最小二乗平均値は両群で同様であった。いずれの群でも、投与 12 週目及び投与 24 週目に SGRQ のベースラインからの変化量による健康関連 QOL の改善が認められた（投与 12 週目：FF/UMEC/VI 群-5.088 点、FF/VI+UMEC 群-4.455 点、投与 24 週目：FF/UMEC/VI 群-5.841 点、FF/VI+UMEC 群-4.935 点）。SGRQ 総スコアの減少は健康関連 QOL の改善を意味し、ベースラインからの 4 点以上の減少を臨床的に意義のある改善と定義した。FF/UMEC/VI 群では、投与 24 週目に FF/VI+UMEC 群と同程度の SGRQ による健康関連 QOL の改善が認められた［治療群間差の最小二乗平均値：-0.906 点（95%CI：-2.540～0.728）］。

表 15　SGRQ 総スコアの解析（ITT）

	FF/UMEC/VI (N=527)	FF/VI+UMEC (N=528)
Baseline SGRQ Total Score at Week 0 [1]		
n	526	520
Mean	49.0	48.5
(SD)	(15.51)	(15.94)
Median	48.1	47.5
Min, Max	10, 91	8, 93
Change from Baseline SGRQ Total Score at Week 12		
n (Analyzable Data at Week 12)	497	494
LS Mean Change (SE)	-5.088 (0.5073)	-4.455 (0.5092)
95% CI	(-6.083, -4.092)	(-5.454, -3.455)
FF/UMEC/VI vs FF/VI+UMEC		
Difference (SE)	-0.633 (0.7189)	-
95% CI	(-2.044, 0.778)	-
Change from Baseline SGRQ Total Score at Week 24		
n (Analyzable Data at Week 24)	489	483
LS Mean Change (SE)	-5.841 (0.5870)	-4.935 (0.5904)
95% CI	(-6.993, -4.689)	(-6.094, -3.777)
FF/UMEC/VI vs FF/VI+UMEC		
Difference (SE)	-0.906 (0.8327)	-
95% CI	(-2.540, 0.728)	-

Source: 200812 CSR Table 2.14, Table 2.16

Note: Analysis performed using a repeated measures model with covariates of baseline SGRQ, stratum (number of long-acting bronchodilators used during the Run-in period: 0/1 or 2), visit number, geographical region, treatment, visit by treatment, and visit by baseline interaction.

1. Baseline was defined as: the latest pre-dose measurement taken on Week 0.

15.2.2. SGRQ 総スコアに基づく奏効例の割合

SGRQ 総スコアに基づく奏効例の割合を表 16 に示す。投与 12 週目及び投与 24 週目の SGRQ 奏効例（ベースラインから総スコアが 4 点以上減少した被験者と定義）の割合は FF/UMEC/VI 群と FF/VI+UMEC 群で同様であった（投与 12 週目：それぞれ 48%及び 49%、投与 24 週目：それぞれ 50%及び 51%）。投与 24 週目の SGRQ 総スコアに基づく奏効例と非奏効例のオッズは FF/UMEC/VI 群と FF/VI+UMEC 群で同様であり［FF/UMEC/VI 群の FF/VI+UMEC 群に対するオッズ比：0.92（95%CI：0.71～1.20）］、投与 12 週目においても同様であった。

表 16　SGRQ 総スコアに基づく奏効例の割合（ITT）

	FF/UMEC/VI (N=527)	FF/VI+UMEC (N=528)
SGRQ Responders [1] at Week 12		
n	497	494
Responder, n (%)	241 (48)	241 (49)
Non-Responder, n (%)	256 (52)	253 (51)
FF/UMEC/VI vs FF/VI+UMEC		
Odds Ratio [2]	0.98	-
95% CI	(0.76, 1.28)	-
SGRQ Responders [1] at Week 24		
n	489	483
Responder, n (%)	243 (50)	247 (51)
Non-Responder, n (%)	246 (50)	236 (49)
FF/UMEC/VI vs FF/VI+UMEC		
Odds Ratio [2]	0.92	-
95% CI	(0.71, 1.20)	-

Source: 200812 CSR Table 2.17
Note: Analysis performed using a generalized linear mixed model with a logit link function, with covariates of baseline SGRQ score, treatment group, stratum (number of long-acting bronchodilators used during the Run-in period: 0/1 or 2), geographical region, visit number, visit by baseline interaction, and visit by treatment interaction.
1. Response was defined as an SGRQ total score of ≥4 units below baseline. Non-response was defined as a SGRQ total score <4 units below baseline or a missing SGRQ total score with no subsequent on treatment scores.
2. Ratio of the odds of response versus non-response.

15.3. BDI/TDI

15.3.1. BDI focal score

Baseline Dyspnoea Index（BDI）focal score を表 17 に示す。ベースラインの BDI focal score の平均値は FF/UMEC/VI 群（6.415 点）と FF/VI+UMEC 群（6.333 点）で同様であり、中等度の呼吸困難であることが示された。BDI focal score がより低い場合、呼吸困難がより重症であることを示している。

表 17　BDI focal score（ITT）

	FF/UMEC/VI (N=527)	FF/VI+UMEC (N=528)
BDI Focal Score at Week 0		
n	525	520
Mean	6.415	6.333
(SD)	(1.9969)	(1.9618)
Median	6.000	6.000
Min, Max	0, 12	0, 12

Source: 200812 CSR Table 2.21
Notes:
BDI focal score was recorded prior to dosing on Week 0.
BDI focal score ranges from 0 to 12, with lower scores indicating more impairment.

15.3.2. TDI focal score

TDI focal score の解析を表 18 に示す。いずれの群でも臨床的に意義のある TDI focal score に基づく呼吸困難の改善が認められた（投与 12 週目の最小二乗平均値：FF/UMEC/VI 群 1.937 点、FF/VI+UMEC 群 1.817 点、投与 24 週目の最小二乗平均値：FF/UMEC/VI 群 2.029 点、FF/VI+UMEC 群 1.892 点）。なお、TDI focal score が 1 点以上の場合を臨床的に意義のある改善と定義した。投与 24 週目に、FF/UMEC/VI 群では FF/VI+UMEC 群と同程度の呼吸困難の改善が認められた［治療群間差の最小二乗平均値：0.137 点（95%CI：-0.211～0.485）］。

表 18　TDI focal score の解析（ITT）

	FF/UMEC/VI (N=527)	FF/VI+UMEC (N=528)
TDI Focal Score at Week 12		
n (Analyzable Data at Week 12)	496	494
LS Mean (SE)	1.937 (0.1247)	1.817 (0.1251)
95% CI	(1.692, 2.182)	(1.571, 2.062)
FF/UMEC/VI vs FF/VI+UMEC		
Difference (SE)	0.121 (0.1767)	-
95% CI	(-0.226, 0.467)	-
TDI Focal Score at Week 24		
n (Analyzable Data at Week 24)	482	481
LS Mean (SE)	2.029 (0.1252)	1.892 (0.1254)
95% CI	(1.784, 2.275)	(1.646, 2.138)
FF/UMEC/VI vs FF/VI+UMEC		
Difference (SE)	0.137 (0.1773)	-
95% CI	(-0.211, 0.485)	-

Source: 200812 CSR Table 2.23
MCID = minimum clinically important difference.
Notes:
The MCID for TDI is a focal score of ≥1.
Analysis performed using a repeated measures model with covariates of treatment group, stratum (number of long-acting bronchodilators used during the Run-in period: 0/1 or 2), geographical region, visit number, BDI focal score, visit by BDI focal score interaction, and visit by treatment interaction.

15.3.3. TDI focal score に基づく奏効例の割合

TDI focal score に基づく奏効例の割合を表 19 に示す。投与 12 週目及び投与 24 週目の TDI 奏効例（TDI focal score が 1 点以上の被験者と定義）の割合は FF/UMEC/VI 群と FF/VI+UMEC 群で同様であった（投与 12 週目：いずれも 56%、投与 24 週目：いずれも 56%）。投与 24 週目の TDI focal score に基づく奏効例と非奏効例のオッズは FF/UMEC/VI 群と FF/VI+UMEC 群で同様であり［FF/UMEC/VI 群の FF/VI+UMEC 群に対するオッズ比：0.95（95%CI：0.72～1.25）］、投与 12 週目においても同様であった。

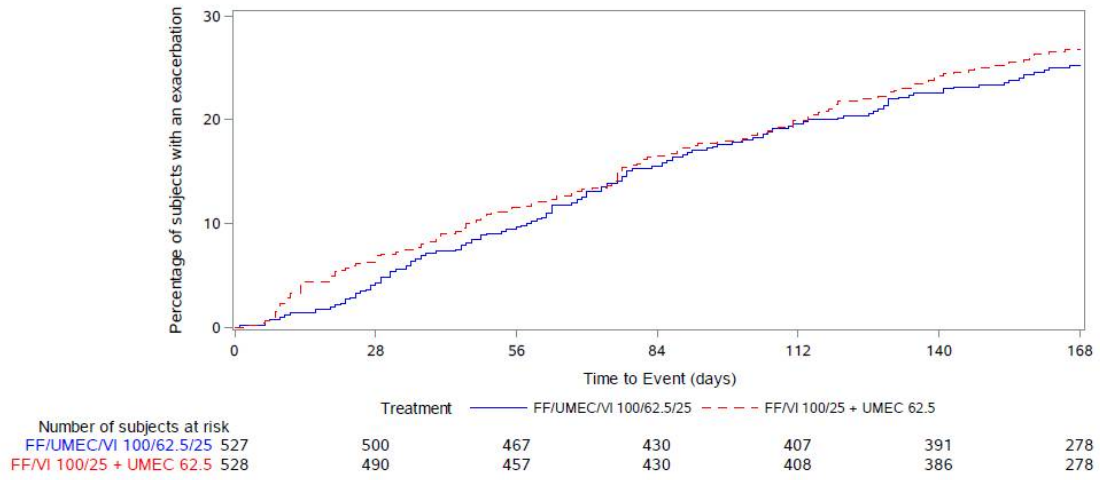
表 19　TDI focal score に基づく奏効例の割合（ITT）

	FF/UMEC/VI (N=527)	FF/VI+UMEC (N=528)
TDI Responders at Week 12		
n	496	494
Responder, n (%)	277 (56)	278 (56)
Non-Responder, n (%)	219 (44)	216 (44)
FF/UMEC/VI vs FF/VI+UMEC		
Odds Ratio [1]	0.97	-
95% CI	(0.74, 1.27)	-
TDI Responders at Week 24		
n	482	481
Responder, n (%)	268 (56)	271 (56)
Non-Responder, n (%)	214 (44)	210 (44)
FF/UMEC/VI vs FF/VI+UMEC		
Odds Ratio [1]	0.95	-
95% CI	(0.72, 1.25)	-

Source: 200812 CSR Table 2.24
Note: Analysis performed using a generalized linear mixed model with a logit link function, with covariates of treatment group, stratum (number of long-acting bronchodilators used during the Run-in period: 0/1 or 2), geographical region, visit number, BDI focal score, visit by BDI focal score interaction, and visit by treatment interaction.
1. Ratio of the odds of response versus non-response.

15.4. COPD 増悪

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の Kaplan-Meier 曲線を図 4、解析を表 20 に示す。スクリーニング時に中等度又は重度の COPD 増悪の経験があった被験者の割合は両群で同様であった。治療期間中に中等度又は重度の COPD 増悪が発現した被験者の割合は FF/UMEC/VI 群と FF/VI+UMEC 群で同様であった（それぞれ 24%及び 27%）。FF/UMEC/VI 群の FF/VI+UMEC 群に対するハザード比は 0.87（95%CI：0.68～1.12）であった。



Source: 200812 CSR Figure 2.9

図 4　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の Kaplan-Meier 曲線（ITT）

表 20　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の解析（ITT）

	FF/UMEC/VI (N=527)	FF/VI+UMEC (N=528)
Experienced a Moderate or Severe COPD Exacerbation, n (%)	129 (24)	142 (27)
Censored [1], n (%)	398 (76)	386 (73)
Probability of Experiencing a Moderate or Severe COPD Exacerbation, %	25.2	26.8
95% CI	(21.6, 29.2)	(23.2, 30.8)
First Quartile Time to Onset, days	166.0	150.0
FF/UMEC/VI vs FF/VI+UMEC		
Hazard Ratio	0.87	-
95% CI	(0.68, 1.12)	-

Source: 200812 CSR Table 2.20
Notes:
Probability of having an event, 95% CI, and first quartile time to onset were determined using a Kaplan Meier analysis.
Hazard ratio and 95% CI was calculated using a Cox proportional hazards model with covariates of treatment group, gender, exacerbation history (0, 1, or ≥2 moderate or severe exacerbations in the previous 12 months prior to Screening), smoking status, stratum (number of long-acting bronchodilators used during the Run-in period: 0/1 or 2), geographical region, percentage predicted normal FEV_1 at baseline.
1.Subjects who did not experience a moderate or severe COPD exacerbation up to their last day on study treatment were censored at the date of study treatment completion or at Day 168, whichever occurred first.

16. 安全性の結果

16.1. 治験薬の曝露

治験薬の曝露状況を表 21 に示す。治験薬の曝露期間の平均値は両群で同様であった（FF/UMEC/VI 群 162.1 日、FF/VI+UMEC 群 162.1 日）。両群ともに 90%以上の被験者が 23～25 週間治験薬を投与され、FF/UMEC/VI 群の 94%及び FF/VI+UMEC 群の 95%の被験者が 20 週間以上治験薬を投与された。試験全体を通じて、投与期間カテゴリーごとの被験者の割合は両群で同様であった。

表 21　治験薬の曝露状況（ITT）

	FF/UMEC/VI (N=527)	FF/VI+UMEC (N=528)
Total Treatment Exposure		
Subject-Years [1]	233.9	234.3
Exposure, Days		
n	527	528
Mean	162.1	162.1
(SD)	(26.49)	(27.13)
Median	169.0	169.0
Min, Max	1, 192	2, 205
Length of Exposure, n (%)		
≥1 day	527 (100)	528 (100)
≥4 weeks	521 (99)	518 (98)
≥8 weeks	513 (97)	513 (97)
≥12 weeks	505 (96)	511 (97)
≥16 weeks	501 (95)	502 (95)
≥20 weeks	496 (94)	500 (95)
≥24 weeks	339 (64)	338 (64)
23-25 weeks	481 (91)	486 (92)

Source: 200812 CSR Table 3.1
Notes:
Exposure calculated as:　time from first dose to last dose (irrespective of breaks for COPD exacerbation).
If necessary, the subject's study treatment could be temporarily discontinued whilst undergoing treatment for a COPD exacerbation).
1. Subject Years was used in the event rate calculations for safety assessments.

16.2. 有害事象

16.2.1. 有害事象の概略

治療期間中の有害事象の概略を表 22 に示す。有害事象及び重篤な有害事象の発現割合は FF/UMEC/VI 群（それぞれ 48%及び 10%）及び FF/VI+UMEC 群（それぞれ 48%及び 11%）で同様であった。治験責任（分担）医師により治験薬と因果関係があると判定された有害事象又は試験中止に至った有害事象の発現割合は FF/UMEC/VI 群（それぞれ 5%及び 3%）及び FF/VI+UMEC 群（それぞれ 4%及び 2%）で同様であった。死亡以外の重篤な有害事象の発現割合は FF/UMEC/VI 群（9%）及び FF/VI+UMEC 群（10%）で同様であった。

FF/UMEC/VI 群の被験者 1 例（1%未満）及び FF/VI+UMEC 群の被験者 2 例（1%未満）が、治験責任（分担）医師により治験薬と因果関係があると判定された重篤な有害事象を発現した。死亡に至った重篤な有害事象が治療期間中に 8 例（各群でそれぞれ 4 例）で 10 件報告され、いずれも治験責任（分担）医師により治験薬と因果関係がないと判定された。

表 22　治療期間中の有害事象の概略（ITT）

	Number of subjects, n (%)	
	FF/UMEC/VI (N=527)	FF/VI+UMEC (N=528)
Any On-Treatment AE	255 (48)	253 (48)
Drug-Related [1]	27 (5)	19 (4)
Led to Withdrawal from Study	18 (3)	11 (2)
Any On-Treatment SAE	52 (10)	57 (11)
Drug-Related [1]	1 (<1)	2 (<1)
Non-Fatal	50 (9)	54 (10)
Fatal	4 (<1)	4 (<1)

Source: 200812 CSR Table 3.2
1. Investigator's judgement of causality.

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 200812-1 に示す。

SOC 別

治療期間中によくみられた有害事象の SOC（いずれかの群で 1%超で発現）を表 23 に示す。SOC 別で治療期間中に最もよくみられた有害事象は「感染症および寄生虫症」の有害事象であり、その発現割合は FF/UMEC/VI 群（28%）と FF/VI+UMEC 群（29%）で同様であった。次に多かったのは「呼吸器、胸郭および縦隔障害」の有害事象であり、その発現割合は FF/UMEC/VI 群（11%）及び FF/VI+UMEC 群（12%）で同様であった。いずれかの群で 1%超に発現したその他の SOC でも、発現割合は両群で同様であった。

表 23　治療期間中によくみられた有害事象の SOC（いずれかの群で 1%超で発現）（ITT）

SOC	FF/UMEC/VI (N=527)		FF/VI+UMEC (N=528)	
	n (%)	Rate [1] [# Events]	n (%)	Rate [1] [# Events]
感染症および寄生虫症	149 (28)	838.1 [196]	151 (29)	909.0 [213]
呼吸器、胸郭および縦隔障害	56 (11)	329.3 [77]	64 (12)	354.2 [83]
神経系障害	46 (9)	312.2 [73]	44 (8)	298.7 [70]
胃腸障害	34 (6)	162.5 [38]	35 (7)	183.5 [43]
筋骨格系および結合組織障害	34 (6)	196.7 [46]	32 (6)	170.7 [40]
皮膚および皮下組織障害	17 (3)	72.7 [17]	15 (3)	68.3 [16]
心臓障害	13 (2)	68.4 [16]	13 (2)	68.3 [16]
一般・全身障害および投与部位の状態	13 (2)	68.4 [16]	10 (2)	42.7 [10]
傷害、中毒および処置合併症	12 (2)	51.3 [12]	15 (3)	76.8 [18]
臨床検査	12 (2)	81.2 [19]	6 (1)	29.9 [7]
血管障害	10 (2)	47.0 [11]	15 (3)	76.8 [18]
代謝および栄養障害	9 (2)	38.5 [9]	7 (1)	29.9 [7]
精神障害	8 (2)	42.8 [10]	3 (<1)	12.8 [3]

Source: 200812 CSR Table 3.3
MedDRA Ver.20.0/MedDRA J Ver.20.0
1. Event rate calculated as: (number of events x 1000)/total treatment exposure.

PT 別

治療期間中によくみられた有害事象（各群の上位 10 事象）を表 24 に示す。FF/UMEC/VI 群及び FF/VI+UMEC 群においてよくみられた有害事象はウイルス性上気道感染（それぞれ 11%及び 10%）、頭痛（両群ともに 6%）及び慢性閉塞性肺疾患（それぞれ 4%及び 6%）であった。よくみられたその他の有害事象の発現割合はいずれの群においても 5%以下であり、両群で同様であった。

表 24　治療期間中によくみられた有害事象（各群の上位 10 事象）（ITT）

PT	FF/UMEC/VI (N=527)		FF/VI+UMEC (N=528)	
	n (%)	Rate [1] [# Events]	n (%)	Rate [1] [# Events]
ウイルス性上気道感染	56 (11)	295.1 [69]	52 (10)	260.3 [61]
頭痛	32 (6)	239.5 [56]	33 (6)	230.4 [54]
慢性閉塞性肺疾患	23 (4)	119.7 [28]	31 (6)	153.6 [36]
上気道感染	18 (3)	81.2 [19]	24 (5)	123.8 [29]
インフルエンザ	17 (3)	77.0 [18]	18 (3)	76.8 [18]
肺炎	14 (3)	72.7 [17]	18 (3)	76.8 [18]
咽頭炎	12 (2)	51.3 [12]	16 (3)	76.8 [18]
背部痛	13 (2)	55.6 [13]	8 (2)	42.7 [10]
気管支炎	9 (2)	42.8 [10]	7 (1)	34.1 [8]
高血圧	8 (2)	38.5 [9]	11 (2)	55.5 [13]
咳嗽	5 (<1)	25.7 [6]	8 (2)	42.7 [10]

Source: 200812 CSR Table 3.20
MedDRA Ver.20.0/MedDRA J Ver.20.0
1. Event rate calculated as: (number of events x 1000)/total treatment exposure.

16.2.3. 治験薬と因果関係がある有害事象

治療期間中によくみられた治験薬と因果関係がある有害事象（いずれかの群で 2 例以上に発現）を表 25 に示す。治験責任（分担）医師により治験薬と因果関係があると判定された有害事象の発現割合は両群ともに低く（FF/UMEC/VI 群 5%、FF/VI+UMEC 群 4%）、個々の事象の発現割合は各群ともに 1%未満であった。

表 25 治療期間中によくみられた治験薬と因果関係がある有害事象（いずれかの群で 2 例以上に発現）（ITT）

PT	FF/UMEC/VI (N=527)		FF/VI+UMEC (N=528)	
	n (%)	Rate [1] [# Events]	n (%)	Rate [1] [# Events]
Any Drug-Related [2] AE	27 (5)	166.8 [39]	19 (4)	81.1 [19]
ウイルス性上気道感染 [3]	3 (<1)	12.8 [3]	3 (<1)	12.8 [3]
頭痛	3 (<1)	17.1 [4]	2 (<1)	8.5 [2]
発声障害	2 (<1)	8.6 [2]	1 (<1)	4.3 [1]
呼吸困難	2 (<1)	8.6 [2]	0	0
咽喉刺激感	2 (<1)	8.6 [2]	0	0
口内乾燥	2 (<1)	8.6 [2]	0	0
口腔真菌感染	1 (<1)	4.3 [1]	3 (<1)	12.8 [3]

Source: 200812 CSR Table 3.6
MedDRA Ver.20.0/MedDRA J Ver.20.0
1. Event rate calculated as: (number of events x 1000)/total treatment exposure.
2. Investigator's judgement of causality.
3. A noteworthy update in the version of MedDRA used for study 200812 (version 20.0; compared with version 19.1) is the re categorization of some Lower Level Terms (cold, cold symptoms, common cold, common cold syndrome, febrile cold, head cold, and pyrexial cold) from the preferred term of nasopharyngitis to the preferred term of viral upper respiratory tract infection.

16.2.4. 後観察期間の有害事象

後観察期間の有害事象の発現割合は FF/UMEC/VI 群（3%）及び FF/VI+UMEC 群（2%）で同様であった。よくみられた後観察期間の有害事象は慢性閉塞性肺疾患［両群ともに 4 例（1%未満）］及び肺炎［FF/UMEC/VI 群 1 例（1%未満）及び FF/VI+UMEC 群 2 例（1%未満）］であった。

治療期間終了時又は試験中止後、被験者は医師が処方した COPD の治療を再開することができた。

16.3. 死亡

死亡の要約を表 26（治療期間中）及び表 27（後観察期間）に示す。試験期間中に合計 12 例の死亡が認められ、その内訳は治療期間中が 8 例、後観察期間が 5 例であった（1 例は治療期間中、後観察期間の両方で死亡に至った重篤な有害事象が記録されていた）。前観察期間中の死亡例はなかった。治療期間中又は後観察期間に発現した死亡に至った有害事象のうち、治験責任（分担）医師により治験薬と因果関係があると判定されたものはなかった。

治療期間中に 8 例［各群 4 例（1%未満）］で 10 件の死亡に至った重篤な有害事象が報告された。FF/VI+UMEC 群の 1 例では 3 件報告された。よくみられた事象は肺炎（FF/UMEC/VI 群 1 例、FF/VI+UMEC 群 2 例）、慢性閉塞性肺疾患（各群 1 例）、急性心筋梗塞（各群 1 例）であった。

後観察期間に 5 例（FF/UMEC/VI 群 4 例及び FF/VI+UMEC 群 1 例）で 5 件の死亡に至った重篤な有害事象が報告された。FF/UMEC/VI 群の 1 例では、死亡に至った重篤な有害事象名が「死亡（医師記載用語：原因不明の死亡）」と記録された。

表 26　治療期間中の死亡の一覧（ITT）

Subject #	Age/ Gender	Fatal SAE(s) [1]	Onset [2] (study day)	Days Since Last Dose	Duration (days)	Drug Related [3] (Y/N)
FF/UMEC/VI (N=527)						
[redacted]	7[redacted]/M	慢性閉塞性肺疾患	Day 132	1	8	N
([redacted]) [4, 5]						
[redacted]	6[redacted]/F	肺炎	Day 37	2	8	N
[redacted]	6[redacted]/M	急性心筋梗塞	Day 53	1	25	N
([redacted]) [4]						
[redacted]	5[redacted]/M	心肺不全	Day 4	2	1	N
FF/VI+UMEC (N=528)						
[redacted]	7[redacted]/F	急性心筋梗塞	Day 80	1	1	N
[redacted]	5[redacted]/F	慢性閉塞性肺疾患	Day 5	1	13	N
[redacted]	6[redacted]/M	肺炎	Day 128	1	11	N
([redacted]) [4]						
[redacted]	6[redacted]/M	肺炎	Day 83	1	10	N
		心肺停止	Day 91	1	2	N
		敗血症性ショック	Day 92	2	1	N

Source: 200812 CSR Listing 14
MedDRA Ver.20.0/MedDRA J Ver.20.0
Note: Events with onset up to an including the day after last dose were considered on-treatment.
1. Preferred term.
2. Days since first dose.
3. Investigator's judgement of causality.
4. Subjects who had previously enrolled in any GSK study were listed in the SAC package under the original GSK study assigned subject number.
5. Subject [redacted] ([redacted]) had both an on treatment and post treatment fatal SAE recorded in the eCRF.

表 27　後観察期間の死亡の一覧（ITT）

Subject #	Age/ Gender	Fatal SAE(s) [1]	Onset [2] (study day)	Days Since Last Dose	Duration (days)	Drug Related [3] (Y/N)
FF/UMEC/VI (N=527)						
[redacted] ([redacted]) [4, 5, 6]	7[redacted]/M	脳血管発作	Day 137	6	3	N
[redacted] [5]	7[redacted]/F	死亡（原因不明の死亡） [7]	Day 37	6	1	N
[redacted] ([redacted]) [4]	6[redacted]/M	慢性閉塞性肺疾患（慢性閉塞性肺疾患の悪化） [7]	Day 20	4	1	N
[redacted]	7[redacted]/M	急性心筋梗塞	Day 130	8	10	N
FF/VI+UMEC (N=528)						
[redacted]	6[redacted]/M	心原性ショック	Day 39	4	1	N

Source: 200812 CSR Listing 14
MedDRA Ver.20.0/MedDRA J Ver.20.0
1. Preferred term.
2. Days since first dose.
3. Investigator's judgement of causality.
4. Subjects who had previously enrolled in any GSK study were listed in the SAC package under the original GSK study assigned subject number.
5. These subjects were not recorded as withdrawing from the study for the reason of 'AE'.
6. Subject [redacted] ([redacted]) had both an on treatment and post treatment fatal SAE recorded in the eCRF.
7. Verbatim text.

16.4. 重篤な有害事象

治療期間中の死亡以外の重篤な有害事象の発現割合は両群で同様であった。本試験では、治療期間中に死亡以外の重篤な有害事象が FF/UMEC/VI 群の 50 例（9%）に 69 件、FF/VI+UMEC 群の 54 例（10%）に 86 件報告された（表 22）。両群で最も多く報告された治療期間中の重篤な有害事象は慢性閉塞性肺疾患であった。治験責任（分担）医師により治験薬と因果関係があると判定された重篤な有害事象は 3 例であり、FF/UMEC/VI 群で重度の洞性徐脈（医師記載用語：洞性徐脈）1 例、FF/VI+UMEC 群で重度の脊椎骨折（医師記載用語：脊椎骨折）1 例及び重度の細菌性肺炎（医師記載用語：細菌性肺炎）1 例であった。

後観察期間に死亡以外の重篤な有害事象が 5 例（FF/UMEC/VI 群 2 例及び FF/VI+UMEC 群 3 例）に 12 件報告され、いずれも治験責任（分担）医師により治験薬と因果関係がないと判定された。

16.5. 治験中止又は治験薬投与中止に至った有害事象

治療期間中によくみられた試験中止に至った有害事象（いずれかの群で 2 例以上に発現）を表 28 に示す。試験中止に至った有害事象の発現割合は両群で同様であり（FF/UMEC/VI 群 3%、FF/VI+UMEC 群 2%）、最も多くみられたのは慢性閉塞性肺疾患であった。

表 28　治療期間中によくみられた試験中止に至った有害事象（いずれかの群で 2 例以上に発現）（ITT）

PT	FF/UMEC/VI (N=527)		FF/VI+UMEC (N=528)	
	n (%)	Rate [1] [# Events]	n (%)	Rate [1] [# Events]
Any AE Leading to Withdrawal from Study	18 (3)	94.1 [22]	11 (2)	64.0 [15]
慢性閉塞性肺疾患	3 (<1)	12.8 [3]	4 (<1)	17.1 [4]
急性胆嚢炎	2 (<1)	8.6 [2]	1 (<1)	4.3 [1]
頭痛	2 (<1)	8.6 [2]	1 (<1)	4.3 [1]
肺炎	1 (<1)	4.3 [1]	2 (<1)	8.5 [2]

Source: 200812 CSR Table 3.15
MedDRA Ver.20.0/MedDRA J Ver.20.0
1. Event rate calculated as: (number of events x 1000)/total treatment exposure.

FF/UMEC/VI 群では、試験中止に至った有害事象を発現した上記の 18 例の他に、有害事象のために試験を中止した被験者が 3 例あったが、治験責任（分担）医師は当該事象の転帰を試験中止と記録しなかった（肺炎及び中毒性ショック症候群 1 例、急性心筋梗塞 1 例、慢性閉塞性肺疾患 1 例）。肺炎及び中毒性ショック症候群は重篤な有害事象であり、いずれも治験責任（分担）医師により治験薬との因果関係はないと判定された。急性心筋梗塞と慢性閉塞性肺疾患はいずれも死亡に至った重篤な有害事象であった（16.3.参照）。

FF/VI+UMEC 群では、試験中止に至った有害事象を発現した上記の 11 例の他に、有害事象のために試験を中止した被験者が 1 例あったが、治験責任（分担）医師は当該事象の転帰を試験中止と記録しなかった（死亡に至った心原性ショック、16.3.参照）。

16.6. 注目すべき有害事象

治療期間中の注目すべき有害事象（いずれかの群で 1%以上に発現）を表 29 に示す。注目すべき有害事象の発現割合は両群ともに低かった。最も多く報告されたのは心血管系作用グループであった（FF/UMEC/VI 群 6%、FF/VI+UMEC 群 5%）。次に多く報告されたのは肺炎を除く下気道感染グループ（FF/UMEC/VI 群 3%、FF/VI+UMEC 群 2%）及び肺炎グループ（FF/UMEC/VI 群 3%、FF/VI+UMEC 群 4%）であった。

表 29　治療期間中の注目すべき有害事象（いずれかの群で 1%以上に発現）（ITT）

Special Interest Group Special Interest Subgroup Preferred Term	FF/UMEC/VI (N=527)		FF/VI+UMEC (N=528)	
	n (%)	Rate [1] [# Events]	n (%)	Rate [1] [# Events]
心血管系作用	30 (6)	153.9 [36]	28 (5)	145.1 [34]
高血圧（SMQ）	10 (2)	47.0 [11]	13 (2)	64.0 [15]
高血圧	8 (2)	38.5 [9]	11 (2)	55.5 [13]
心不全（SMQ）	7 (1)	34.2 [8]	7 (1)	29.9 [7]
不整脈	6 (1)	29.9 [7]	8 (2)	34.1 [8]
虚血性心疾患（SMQ）	6 (1)	29.9 [7]	3 (<1)	12.8 [3]
肺炎を除く下気道感染	16 (3)	72.7 [17]	11 (2)	51.2 [12]
気管支炎	9 (2)	42.8 [10]	7 (1)	34.1 [8]
肺炎	14 (3)	72.7 [17]	21 (4)	89.6 [21]
肺炎	14 (3)	72.7 [17]	18 (3)	76.8 [18]
局所ステロイド作用	12 (2)	64.1 [15]	14 (3)	64.0 [15]
抗コリン作動性症候群（SMQ）	12 (2)	55.6 [13]	5 (<1)	25.6 [6]
浮動性めまい	7 (1)	29.9 [7]	2 (<1)	12.8 [3]
過敏症	7 (1)	29.9 [7]	9 (2)	46.9 [11]
高血糖／糖尿病の発症（SMQ）	7 (1)	29.9 [7]	6 (1)	25.6 [6]
骨ミネラル濃度の減少及び関連した骨折	5 (<1)	21.4 [5]	6 (1)	38.4 [9]

Source: 200812 CSR Table 3.16
MedDRA Ver.20.0/MedDRA J Ver.20.0
1. Event rate calculated as: (number of events x 1000)/total treatment exposure.

肺炎

FF/UMEC/VI 群で 18 件、FF/VI+UMEC 群で 19 件の肺炎が eCRF の「肺炎」のページに記録された。肺炎（eCRF）のうち多くが入院に至り［FF/UMEC/VI 群 10 件（56%）、FF/VI+UMEC 群 13 件（68%）］、3 例が死亡に至った（FF/UMEC/VI 群 1 例、FF/VI+UMEC 群 2 例）。肺炎（eCRF）のうち、FF/UMEC/VI 群の 10 件（56%）、FF/VI+UMEC 群の 8 件（42%）が中等度又は重度の COPD 増悪の発現に関連していた。

心血管系作用

心血管系作用グループで最もよくみられたのは高血圧（SMQ）サブグループの事象であり、発現割合は両群で同様であった［FF/UMEC/VI 群 10 例（2%）、FF/VI+UMEC 群 13 例（2%）］。また、両群ともに最も多く報告された事象（基本語）は高血圧であった［FF/UMEC/VI 群 8 例（2%）、FF/VI+UMEC 群 11 例（2%）］。その他の事象（基本語）の発現割合はいずれの群でもすべて 1%未満であった。

骨ミネラル濃度の減少及び関連した骨折

治療期間中の骨ミネラル濃度の減少及び関連した骨折グループの発現割合は FF/UMEC/VI 群［5 例（1%未満）］と FF/VI+UMEC 群［6 例（1%）］で同様であった。2 例の被験者で eCRF の「骨折」のページに非外傷性骨折が記録され、いずれも FF/VI+UMEC 群の被験者であった。

16.7. 臨床検査値の評価

16.7.1. 血液学的検査

血液学的検査の平均値は、試験期間を通じてFF/UMEC/VI群とFF/VI+UMEC群で概して同程度であった。血液学的検査のベースラインからの変化量の平均値は、試験期間を通じていずれの群でも最小かつ同程度であった。

血液学的検査項目の大半で、スクリーニング時又はその後の来院時に基準値外の検査値を示した被験者が認められた。ベースライン後に基準値外の検査値を示した被験者が最も多く認められた検査項目はヘマトクリット高値であった（FF/UMEC/VI群16%、FF/VI+UMEC群19%）。次に多かったのは分葉核好中球百分率高値及び好中球百分率高値であった（いずれもFF/UMEC/VI群12%、FF/VI+UMEC群11%）。

ベースライン後の基準値外への変化

血液学的検査項目でベースライン後に基準値外（高値又は低値）への変化がみられた被験者の割合はFF/UMEC/VI群及びFF/VI+UMEC群で同程度であった。ベースライン後に基準値外に変化した被験者がよくみられた検査項目は分葉核好中球百分率増加及び好中球百分率増加であった（いずれもFF/UMEC/VI群8%、FF/VI+UMEC群9%）。

16.7.2. 血液生化学的検査

血液生化学的検査の平均値は、スクリーニング、ベースライン又はベースライン後のいずれの来院時においてもFF/UMEC/VI群とFF/VI+UMEC群で同程度であった。血液生化学的検査のベースラインからの変化量の平均値は両群で同程度であった。

血液生化学的検査項目の大半で、基準値外の検査値を示した被験者は少数であった。ベースライン後に基準値外の検査値を示した被験者がよくみられた検査項目のはグルコース高値（FF/UMEC/VI群18%、FF/VI+UMEC群19%）及びクレアチニン低値（FF/UMEC/VI群14%、FF/VI+UMEC群17%）であった。

ベースライン後の基準値外への変化

血液生化学的検査項目でベースライン後に基準値外（高値又は低値）への変化がみられた被験者の割合はFF/UMEC/VI群及びFF/VI+UMEC群間で同程度であった。ベースライン後に基準値外に変化した被験者がよくみられた検査項目はグルコース増加（FF/UMEC/VI群7%、FF/VI+UMEC群10%）、重炭酸塩減少（両群ともに6%）及びクレアチニン減少（FF/UMEC/VI群5%、FF/VI+UMEC群6%）であった。

血清クレアチニン測定値

14.2.に記載したとおり、血清クレアチニン測定に関して GCP の遵守に関する問題が認められ、本試験のクレアチニンデータに影響した可能性（不正確な高値）があった。

問題のあった期間に測定された検体の再測定はできなかった。本試験の血清クレアチニンの結果では、検査値が基準値上限を超えた被験者の割合は低く（いずれの群、いずれの来院時でも 3%以下）、治験責任（分担）医師が安全性の懸念があると判断した血清クレアチニン高値の報告はなかった。

16.8. その他の安全性評価

16.8.1. 心電図所見

ベースラインに両群の 30%の被験者に心電図の異常所見が報告された。ベースライン後のいずれかの時点の最悪の所見が異常であった被験者は FF/UMEC/VI 群で 31%、FF/VI+UMEC 群で 31%であった。

FF/UMEC/VI 群では、心電図所見がベースラインに正常でベースライン後の最悪の所見が異常であった被験者の割合が 7%、ベースラインに異常でベースライン後の最悪の所見も異常のままであった被験者の割合が 23%であった。

FF/VI+UMEC 群では、心電図所見がベースラインに正常でベースライン後の最悪の所見が異常であった被験者の割合が 6%、ベースラインに異常でベースライン後の最悪の所見も異常のままであった被験者の割合が 25%であった。

心電図異常

心電図異常が認められた被験者の割合は、ベースライン（FF/UMEC/VI 群 34%、FF/VI+UMEC 群 36%）及びベースライン後（FF/UMEC/VI 群 37%、FF/VI+UMEC 群 37%）のいずれにおいても両群で同様であった。ベースラインに報告された心電図異常としてよくみられたのは第一度房室ブロック（FF/UMEC/VI 群 7%、FF/VI+UMEC 群 8%）及び左脚前枝ブロック（両群ともに 7%）であった。ベースライン後に報告された心電図異常としてよくみられたのは異所性上室性調律（FF/UMEC/VI 群 8%、FF/VI+UMEC 群 4%）及び左脚前枝ブロック（FF/UMEC/VI 群 7%、FF/VI+UMEC 群 9%）であった。これ以外に報告された心電図異常の発現割合はいずれも低く、ベースライン後のいずれの時点においても群間に著しい差は認められなかった。

16.8.2. 心電図測定値

ベースラインの心電図測定値の平均値は、すべての項目において FF/UMEC/VI 群及び FF/VI+UMEC 群で同程度であった。心電図測定値の平均値は QTc（F）が両群ともに 412.0 msec、QTc（B）がそれぞれ 423.7 msec 及び 424.1 msec、心拍数がそれぞれ 72.0 bpm 及び 72.3 bpm、PR 間隔がそれぞれ 164.8 msec 及び 164.1 msec であった。

すべての項目において、ベースライン後の最大変化量の平均値は FF/UMEC/VI 群と FF/VI+UMEC 群で同程度であった。ベースライン後の最大変化量の変化量の平均値は QTc（F）がそれぞれ 2.6 msec 及び 1.2 msec、QTc（B）がそれぞれ 3.6 msec 及び 2.4 msec、心拍数がそれぞれ 1.0 bpm 及び 1.4 bpm、PR 間隔がそれぞれ 1.2 msec 及び 0.5 msec であった。

16.8.3. QTc（F）

QTc（F）間隔の結果は、両群で概して同様であった。被験者の大半でベースライン後の QTc（F）の最大値は 450 msec 以下であった（FF/UMEC/VI 群 93%、FF/VI+UMEC 群 96%）。ベースライン後の QTc（F）の最大変化量は被験者の多くで 0～30 msec 未満（FF/UMEC/VI 群 56%、FF/VI+UMEC 群 50%）又は-30～0 msec 未満であった（FF/UMEC/VI 群 38%、FF/VI+UMEC 群 42%）。

16.8.4. 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 群と FF/VI+UMEC 群で同程度であった（FF/UMEC/VI 群：それぞれ 130.2 mmHg、77.9 mmHg 及び 74.5 bpm、FF/VI+UMEC 群：それぞれ 129.4 mmHg、77.2 mmHg 及び 75.1 bpm）。

いずれの群でも、バイタルサインのすべての項目で、ベースライン後の最大値はベースライン値と同程度であった。バイタルサインのすべての項目で、ベースラインからの変化量の平均値は両群で同程度であった。FF/UMEC/VI 群及び FF/VI+UMEC 群で、ベースライン後の最大変化量の平均値は収縮期血圧がそれぞれ 4.4 mmHg 及び 5.0 mmHg、拡張期血圧がそれぞれ 3.3 mmHg 及び 3.3 mmHg、脈拍数がそれぞれ 5.5 bpm 及び 5.1 bpm であった。

17. 結論

本試験では、投与 24 週目の肺機能（FEV_1）の改善から FF/UMEC/VI の FF/VI+UMEC に対する非劣性が示された。本試験の有効性及び安全性所見から導かれた FF/UMEC/VI のベネフィット・リスク比は良好であり、FF/VI+UMEC と類似していた。FF/UMEC/VI は健康関連 QOL、呼吸困難、肺機能を FF/VI+UMEC と同程度に改善し、治療期間中に中等度又は重度の COPD 増悪を発現した被験者の割合は FF/UMEC/VI 群と FF/VI+UMEC 群で同様であった（それぞれ 24%及び 27%）。COPD 患者の治療における FF/UMEC/VI の安全性プロファイルは FF/VI+UMEC と同様であり、COPD の患者集団における FF/UMEC/VI で知られているものとも一貫していた。

18. 報告書の日付

[redacted]年[redacted]月

200812 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：200812
治験実施施設番号：[redacted]
被験者番号：[redacted]
無作為化番号：[redacted]
安全性データベース管理番号：[redacted]
投与群：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、プラセボ
重篤な有害事象：急性心筋梗塞

被検者は6[redacted]歳男性。盲検化試験（試験名：慢性閉塞性肺疾患（COPD）患者を対象に、「クローズド」3 剤配合剤（FF/UMEC/VI）と「オープン」3 剤併用療法（FF/VI +UMEC）と比較する、第 IIIB 相、24 週間、無作為化、二重盲検試験）に登録。

[redacted]/11/23
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（～翌年*/01/14）。

翌年*/01/14
治験薬の初回投与から 52 日後、重度（グレード 3）の急性心筋梗塞が発現。重篤性分類規準は、「死に至るもの」、「治療のための入院または入院期間の延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、amikacin（Amikacine）、prazosin（Prazosine）、metoprolol、amlodipine 及び captopril にて治療。治験薬の投与は中止。

翌年*/02/[redacted] 急性心筋梗塞の転帰は死亡。
報告された死因：急性心筋梗塞。

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。

診断検査結果（特に明記のない限り、正常値は未記載）：
翌年*/02/05
血中重炭酸塩：35.8 mmol/L（正常値下限：21.00、正常値上限：28.00）、血中カルシウム：8.3 mg/dL（正常値下限：8.50、正常値上限：10.20）、血中クロール：96 mEq/L（正常値下限：96.00、正常値上限：106.00）、血中クレアチン：0.38 mg/dL（正常値下限：0.50、正常値上限：0.90）、血中リン：2.5 mg/dL（正常値下限：2.50、正常値上限：4.50）、血中カリウム：3.4 mEq/L（正常値下限：3.50、正常値上限：5.10）、酸素飽和度：96.2%（正常値下限：94.00、正常値上限：98.00）、炭酸ガス分圧：48 mmHg（正常値下限：35.00、正常値上限：48.00）、PO2：104 mmHg（正常値下限：83.00、正常値上限：108.00）、体液 pH：7.45 U（正常値下限：7.35、正常値上限：7.45）

*新薬承認情報提供時に置き換え

CV EOSI によって 翌年*/02/27 及び 翌年*/04/20 に受領した追加情報：
発現時又は受診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、重度又は急速な進行性の狭心症の新たな発現。本事象は、医学的処置又は外科手術後に発現したものではなかった。被験者は 翌年*/01/14 に緊急治療室/胸痛センターを受診。被験者は 翌年*/01/14 に入院。本事象発現時に、被験者は、抗狭心症薬、抗血栓剤、抗不整脈薬及び他の関連する薬物は投与されていなかった。症状は心筋梗塞と一致した。翌年*/01/14 の心電図（ECG）にて非特異的なST-T 変化が認められた。比較のための以前のECG はなかった。画像検査は実施されなかった。冠動脈血管造影は実施されなかった。血管形成術は実施されなかった。冠動脈バイパス移植は実施されなかった。最終診断は心筋梗塞 - 非 ST 部分上昇であった。

翌年*/04/11 に受信したクエリ応答：
トロポニン、CK MB 等の検査は実施されなかった。
血糖107 mg/dL、アルブミン 2.11、電解質（リン酸2.5、カルシウム8.3、クロール 96、カリウム3.4）、白血球14,000、クレアチニン0.38。

死亡EOSI によって翌年*/04/22 に受領した追加情報：
被験者は翌年*/02/[redacted] に死亡した。死亡診断書に記載されていた直接の死因は心臓発作であった。直接死因を引き起こした疾患は心筋梗塞であった。原死因は、COPD、2 型糖尿病及び管理困難な高血圧であった。剖検は実施されなかった。死亡に立ち会うことはなかった。被験者の生存が判明している最後の日付は同年*/12/21であった。蘇生は試みられなかった。被験者には蘇生処置拒否（DNR）指示はなかった。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。被験者には死亡の潜在的原因を示唆する新たな臨床的徴候及び症状はなかった。死亡は心血管手術又は処置によるものではなかった。死亡は非心臓血管手術及び非心臓血管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。副次的死因はなかった。病歴により死亡するリスクはなかった。死亡前の 4 週間以内に、死因の可能性となる新たな治療及び長期的投薬の用量変更はなかった。

翌年*/05/15 に受信したクエリ応答：
患者は心筋梗塞により死亡した。肺炎により入院期間の延長を来たしておらず、そのため肺炎はSAE であると考えなかった。

治験担当医から報告されたその他の情報：
翌年*/01/14
患者は胸部圧迫とめまいのために救命救急室に運ばれ、数時間前から始まった疼痛や胸部圧迫の症状から急性心筋梗塞と診断された。患者は高血圧、2 型糖尿病を有し、captopril 50 mg/8h 毎、amlopidine 5 mg/12h 毎、metoprolol 100 mg/8h 毎、prazosin 1 mg/8h 毎の治療を受けていた。翌年*/01/14 に冠動脈治療ユニットに移され、3 型梗塞に対してステントは留置されなかった。院内肺炎も報告され、気管分泌物の培養物中に pseudomona aeruginosa が検出

されたため、amikacin 1 g 静注を 24 時間毎に、meropenem 1 g 静注を 8 時間毎に 5 日間投与した。
翌年*/02/[redacted] 4:00
患者は急性心筋梗塞により死亡した。患者との最後の連絡日は Visit 3（同年*/12/21）であり、SAE について治験実施施設が知った日は 翌年*/02/27 であった。

治験依頼者の見解：
治験責任医師による因果関係評価に同意する。急性心筋梗塞は治験薬投与開始から 52 日後に発現した。しかしながら、患者は、2 型糖尿病や複数の治療薬を投与していた管理困難の高血圧といった他の心血管リスクを有していたため、これらのリスクによりこの致死的事象が発現したと説明できる。

治験実施計画書番号：200812
治験実施施設番号：[redacted]
被験者番号：[redacted]
無作為化番号：[redacted]
安全性データベース管理番号：[redacted]
投与群：フルチカゾンフランカルボン酸エステル／ビランテロールトリフェニル酢酸塩、ウメクリジニウム臭化物
重篤な有害事象：急性心筋梗塞

被検者は 7[redacted] 歳女性。盲検化試験（試験名：慢性閉塞性肺疾患（COPD）患者を対象に、「クローズド」3 剤配合剤（FF/UMEC/VI）と「オープン」3 剤併用療法（FF/VI +UMEC）と比較する、第 IIIB 相、24 週間、無作為化、二重盲検試験）に登録。

[redacted]/09/02
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*/11/[redacted]）。

同年*/11/[redacted]
治験薬の初回投与から [redacted] 日後、重度（グレード 3）の急性心筋梗塞が発現。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」。
治験薬の投与は中止。
急性心筋梗塞の転帰は死亡。
報告された死因：急性心筋梗塞。
剖検は実施されなかった。

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。

*新薬承認情報提供時に置き換え

心筋梗塞／不安定狭心症 CV EOSI によって 同年*/11/22 に受領した追加情報：
事象は、医学的処置又は外科手術後に発現したものではなかった。被験者は緊急治療室/胸痛センターを受診しなかった。本事象発現時に、被験者は、抗狭心症薬、抗血栓剤、抗不整脈薬及び他の関連する薬物は投与されていなかった。症状は心筋梗塞と一致した。心電図（ECG）検査は実施されなかった。比較のための以前の ECG はなかった。画像検査の結果は次のとおり：同年*/02/12 の心エコーは正常であり、虚血及び梗塞の所見は認められなかった。冠動脈血管造影は実施されなかった。血管形成術は実施されなかった。冠動脈バイパス移植は実施されなかった。

死亡 EOSI によって 同年*/11/22 に受領した追加情報：
被験者は 同年*/11/[redacted] に死亡した。死亡診断書に記載されていた直接死因は急性心筋梗塞であった。直接の原因を引き起こした疾患は急性心筋梗塞であった。原死因は、肺気腫であった。剖検は実施されなかった。死亡は目撃された。死亡前に認められた徴候及び症状は皆無であった。事象は夕食時に発現した。蘇生は試みられなかった。被験者には DNR 指示はなかった。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。死亡は突然に、通常の活動中に起きた。被験者には死亡の潜在的原因を示唆する新たな臨床的徴候及び症状はなかった。死亡は心血管手術及び心血管処置によるものではなかった。死亡は非心臓血管手術及び非心臓血管手術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。非心血管系以外の他の診断所見が認められた。病歴による死亡リスクはなかった。死亡前の 4 週間以内に、死亡に起因する可能性のある新たな治療及び長期間の投薬の用量変更はなかった。

治験担当医から報告されたその他の情報：
治験担当医は患者が　同年*/11/[redacted]　に死亡したことを 同年*/11/22　に連絡を受けた。死亡診断書によると、死因は肺気腫に続発した急性心筋梗塞であった。患者は自宅にて突然かつ不意に死亡した。看護及び治療は行われず、検査も実施されなかった。

治験依頼者の見解：
治験責任医師による因果関係評価に同意する。治験薬と事象との関連性を積極的に疑う情報は得られていないため、本事象は治験薬によるものとは考え難いと考える。

治験実施計画書番号：200812
治験実施施設番号：[redacted]
被験者番号：[redacted]
無作為化番号：[redacted]
安全性データベース管理番号：[redacted]
投与群：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、プラセボ
重篤な有害事象：洞性徐脈、心房細動

*新薬承認情報提供時に置き換え

被検者は 6[redacted] 歳男性。盲検化試験（試験名：慢性閉塞性肺疾患（COPD）患者を対象に、「クローズド」3 剤配合剤（FF/UMEC/VI）と「オープン」3 剤併用療法（FF/VI +UMEC）と比較する、第 IIIB 相、24 週間、無作為化、二重盲検試験）に登録。

[redacted]/09/07
慢性閉塞性肺疾患に対し、治験薬（吸入剤）の投与を開始。

同年*/11/25
治験薬の初回投与から 79 日後、重度（グレード 3）の洞性徐脈が発現。重篤性分類規準は、「治療のための入院または入院期間の延長が必要であるもの」。追加事象は、重度（グレード 3）の心房細動（同年*/11/25 発現、重篤性分類規準：「治療のための入院または入院期間の延長が必要であるもの」及び GSK 判断の「医学的に重要な状態」。
perindopril （Prestarium）、ramipril、（Fluimucil 300/3）、metamizole sodium （Algocalmin）、spironolactone（Spironolactona）、furosemide（Furosemid）、acenocoumarol（Sintrom）、dalteparin sodium（Fragmine）及び digoxin（Digoxin Tablets）にて治療。
治験薬の投与は変更なく継続。

同年*/12/04
洞性徐脈及び心房細動の転帰は回復。

治験担当医は、洞性徐脈について、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。
洞性徐脈の他の考えられる要因は治験参加に関連する活動。

同年*/12/13 付追加情報：
注目すべき有害事象である不整脈に関する心血管（CV）事象報告書より入手した情報：
心停止なし。心拍数は 133 回/min。症状は動悸。同年*/11/25 に心電図（ECG）を実施。心電図記録にて心房細動を認めた。治療は投薬。

治験担当医から報告されたその他の情報：
同年*/11/24
動悸、胸痛及び呼吸困難が発現した。患者は 2 週間前に同様の症状を認めたが、無治療で自然回復。

同年*/11/25
心臓病棟に入院。
入院時の心電図：STT 変化を伴わない心房細動、AV 45/min を伴う洞調律へ自然変換。
心エコー：壁運動低下を伴う FE 47%。心膜に異常なし。心筋壊死酵素反応。therapeutic TP 伸長。NT pro-BNP: 2952 pg/mL

*新薬承認情報提供時に置き換え

発作性心房細動の再発、NYHA II 度の心不全を伴う洞性徐脈の疑いと考えられた。
患者は心臓病棟に 3 ヶ月入院する予定である。

治験依頼者の見解：
治験責任医師による因果関係評価に同意する。治験薬により心房細動が発現する可能性があることは知られているものの、本患者は発作性心房細動の再発、洞性徐脈の疑い及び NYHA II 度の心不全を既往歴として有していた。

治験実施計画書番号：200812
治験実施施設番号：[redacted]
被験者番号：[redacted]
無作為化番号：[redacted]
安全性データベース管理番号：[redacted]
投与群：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、プラセボ
重篤な有害事象：死亡、大腿骨頚部骨折

被検者は 7[redacted] 歳女性。盲検化試験（試験名：慢性閉塞性肺疾患（COPD）患者を対象に、「クローズド」3 剤配合剤（FF/UMEC/VI）と「オープン」3 剤併用療法（FF/VI +UMEC）と比較する、第 IIIB 相、24 週間、無作為化、二重盲検試験）に登録。

[redacted]/09/07
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*/10/08）。

既往歴は、高血圧及び慢性心不全。

同年*/10/08
治験薬の初回投与から 31 日後、重度（グレード 3）の大腿骨頚部骨折が発現。重篤性分類規準は、「治療のための入院または入院期間の延長が必要であるもの」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）の原因不明の死亡（同年*/10/[redacted]
発現、重篤性分類規準：「死に至るもの」、「治療のための入院または入院期間の延長が必要であるもの」及び GSK 判断の「医学的に重要な状態」。
pantoprazole (Pantoprazol、enoxaparin (Clexane及び diclofenac (Voltarenにて治療。
治験薬の投与は同日中止。
大腿骨頚部骨折は未回復。追加事象の転帰は、原因不明の死亡（同年*/10/[redacted]、死亡）。
報告された死因：原因不明の死亡。

*新薬承認情報提供時に置き換え

治験担当医は、大腿骨頚部骨折について、治験薬との因果関係を「合理的な可能性なし」と判断。治験担当医は、原因不明の死亡について、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：
同年*/10/08
X 線にて左大腿骨頚部内側骨折が認められた。

死亡 EOSI によって 翌年*/04/25 に受領した追加情報：
被験者は 同年*/10/[redacted] に死亡した。死亡診断書に記載されていた直接死因は心停止であった。直接の原因を引き起こした状態は慢性心不全であった。原死因は高血圧であった。剖検は実施されなかった。死亡は目撃されなかった。被験者が生存していたことが最後に判明していたのは 同年*/10/[redacted] であった。蘇生は試みられなかった。被験者には DNR指示はなかった。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。死亡は突然に、睡眠中に起きた。被験者には死亡の潜在的原因を示唆する新たな臨床的徴候又は症状はなかった。死亡は心血管手術及び心血管処置によるものではなかった。死亡は非心臓血管手術及び非心臓血管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。検査の結果、心不全以外の心臓の診断が認められた。病歴による死亡リスクはなかった。死亡前の 4 週間以内に、死亡に起因する可能性のある新たな治療及び長期間の投薬の用量変更はなかった。

治験担当医から報告されたその他の情報：
患者の Visit 4 の来院がない中、本日になって承知したことであるが、患者が 同年*/10/08 午後5:30 に台所でつまずき、同日入院した（午後 6:09 到着）と息子及び病院が報告した。
同年*/10/09 に左大腿骨頚部の手術が実施され、特に合併症はなく 1 時間以内で終えた。患者は既に動くことができ、同年*/10/[redacted] 午前 4:00 の最後の夜間見回り時には生存していたが、5:30 に原因は不明だが死亡した状態で発見された。蘇生は実施されず、剖検も実施されなかった。死亡診断書が要請されたが、ドイツの法律による正式な理由で送付されなかった。は要求されたが、ドイツの法律に従い正式な理由のために送られなかった。COPD 悪化も肺炎もなかった。最終の治験薬投与は 同年*/10/08 でその後は必要に応じてサルブタモールが投与されただけであった。

治験依頼者の見解：
治験責任医師による因果関係評価に同意する。治験薬と事象との関連性を積極的に疑う十分な情報は得られておらず、時間的な関連性はないため、本事象は治験薬によるものとは考え難いと考える。患者の病歴である慢性心不全及び高血圧が死亡の本剤以外の要因と考えられる。

治験実施計画書番号：200812
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：フルチカゾンフランカルボン酸エステル／ビランテロールトリフェニル酢酸塩、ウメクリジニウム臭化物
重篤な有害事象：肺炎

被検者は 6[redacted] 歳男性。盲検化試験（試験名：慢性閉塞性肺疾患（COPD）患者を対象に、「クローズド」3 剤配合剤（FF/UMEC/VI）と「オープン」3 剤併用療法（FF/VI +UMEC）と比較する、第 IIIB 相、24 週間、無作為化、二重盲検試験）に登録。

[redacted]/08/27
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。

翌年*/01/01
治験薬の初回投与から 127 日後、重度（グレード 3）の肺炎が発現。重篤性分類規準は、「死に至るもの」、「治療のための入院また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」。
治験薬の投与は中止（デチャレンジは陰性）。

翌年*/01/[redacted]
肺炎の転帰は死亡。
報告された死因：肺炎。

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。

死亡 EOSI によって 翌年*/04/21 に受領した追加情報：
被験者は 翌年*/01/[redacted] に死亡した。死亡診断書に記載されていた直接死因は、死亡診断書が無かったことから、不明であった。直接の原因を引き起こした状態は、死亡診断書が無かったことから、不明であった。原死因は不明であった。剖検は実施されなかった。死亡は目撃されなかった。被験者が生存していたことが最後に判明していたのは 同年*/01/[redacted] であった。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。患者の死亡は突然ではなかった。被験者には死亡の潜在的原因を示唆する新たな臨床的徴候及び臨床的症状はなかった。死亡は心血管手術及び心血管処置によるものではなかった。死亡は非心臓血管手術及び非心臓血管処置によるものではなかった。主な死因は死亡診断書が無かったことから、不明であった。非心血管系以外の他の診断所見が認められた。病歴による死亡リスクはなかった。死亡前の 4 週間以内に、死亡に起因する可能性のある新たな治療及び長期間の投薬の用量変更はなかった。

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

翌年*/01/01
患者は発熱（最高 38.0℃）を発現、喀痰を伴う咳嗽が増強し、息切れが悪化した。同日、患者は緊急入院した。肺炎の診断であった。患者は集中治療室で治療を受けた。

翌年*/01/[redacted]
患者は死亡した。医療記録はなかった。死亡診断書が存在しなかったため、正式な死因は不明であった。

治験依頼者の見解：
治験責任医師による因果関係評価に同意する。転帰死亡の肺炎は治験薬投与開始から 127 日後の入院中に発現した。本事象は COPD　を有する患者に発現しうることが知られているが、本事象が治験薬に関連していたという十分な根拠はない。

治験実施計画書番号：200812
治験実施施設番号：[redacted]
被験者番号：[redacted]
無作為化番号：[redacted]
安全性データベース管理番号：[redacted]
投与群：フルチカゾンフランカルボン酸エステル／ビランテロールトリフェニル酢酸塩、ウメクリジニウム臭化物
重篤な有害事象：慢性閉塞性肺疾患

被検者は 5[redacted] 歳女性。盲検化試験（試験名：慢性閉塞性肺疾患（COPD）患者を対象に、「クローズド」3 剤配合剤（FF/UMEC/VI）と「オープン」3 剤併用療法（FF/VI +UMEC）と比較する、第 IIIB 相、24 週間、無作為化、二重盲検試験）に登録。

[redacted]/11/03
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*/11/07）。

既往歴は、心筋梗塞。
合併症は、冠動脈疾患、狭心症及びうっ血性心不全（NYHA 心機能分類 II 度）。

同年*/11/07
治験薬の初回投与から 4 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「治療のための入院または入院期間の延長が必要であるもの」。
治験薬の投与は中止（デチャレンジは陰性）。

同年*/11/[redacted]

*新薬承認情報提供時に置き換え

慢性閉塞性気道疾患増悪の転帰は死亡。
報告された死因：慢性閉塞性気道疾患増悪。

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：COPD 増悪。

死亡 EOSI によって 同年*/12/01 に受領した追加情報：
被験者は 同年*/11/[redacted] に死亡した。死亡診断書に記載されていた直接死因は COPD であった。直接の原因を引き起こした状態は急性肺性心であった。原死因は COPD 増悪であった。 剖検は実施されなかった。死亡は目撃された。患者の娘によると、死亡前に認められた徴候及び症状は数日間の呼吸困難増悪であった。患者は救急車を要請した。患者は呼吸器科に入院した。蘇生は実施された。患者は病院の集中治療室で死亡した。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。被験者には死亡の潜在的原因を示唆する新たな臨床的徴候及び臨床的症状はなかった。死亡は心血管手術及び心血管処置によるものではなかった。死亡は非心臓血管手術及び非心臓血管処置によるものではなかった。主な死因は他の肺性心診断であった。病歴による死亡リスクを有していた。死亡前の 4 週間以内に、死亡に起因する可能性のある新たな治療及び長期間の投薬の用量変更はなかった。

追加情報：
治療薬は全身性ステロイド剤及び抗生剤。

治験担当医から報告されたその他の情報：
患者の娘が治験責任医師へ連絡し、同年*/11/[redacted] の夜に患者が死亡したと述べた。また、患者の娘は 同年*/11/07 から患者は COPD 増悪を発現したと述べた。患者は COPD 増悪のため入院した。患者には抗生剤及び全身性ステロイド剤が投与された。患者の娘は医療記録を提供しなかった（患者の娘は医療機関から医療記録を未入手）ので、治験担当医は正確な情報は知らなかった。追加情報は可及的速やかに提供される予定である。

最終の情報は患者の娘から電話にて入手したものであった。患者の娘は、彼女自身が治験実施施設へ訪問することができなかったと報告した。死亡診断書の写しは電子メールで提供され、主な死因は、a）慢性肺性心、b）COPD であった。
原資料に記載されていた治験責任医師の見解によると、有害事象と治験薬（IP）使用及び患者の試験参加との因果関係はなかった。

治験依頼者の見解：
治験責任医師による因果関係評価に同意する。転帰死亡の COPD 増悪は、非経口投与の治療が行われていたにもかかわらず、治験薬投与開始から 4 日後の入院中に発現した。病歴とし

て慢性心不全も有しており、本事象はCOPDを有する患者の基礎疾患の一環として発現したと考える。

治験実施計画書番号：200812
治験実施施設番号：[redacted]
被験者番号：[redacted]
無作為化番号：[redacted]
安全性データベース管理番号：[redacted]
投与群：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、プラセボ
重篤な有害事象：肺炎、急性心不全、心房細動、急性胆嚢炎

被検者は6[redacted]歳女性。盲検化試験（試験名：慢性閉塞性肺疾患（COPD）患者を対象に、「クローズド」3剤配合剤（FF/UMEC/VI）と「オープン」3剤併用療法（FF/VI +UMEC）と比較する、第IIIB相、24週間、無作為化、二重盲検試験）に登録。

[redacted]/09/16
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*/10/21）。

同年*/10/19
治験薬の初回投与から33日後、重度の急性胆嚢炎が発現。重篤性分類規準は、「治療のための入院または入院期間の延長が必要であるもの」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（同年*/10/22発現、重篤性分類規準：「死に至るもの」、「治療のための入院または入院期間の延長が必要であるもの」及びGSK判断の「医学的に重要な状態」）、重度（グレード3）の急性心不全（同年*/10/22発現、重篤性分類規準：「治療のための入院または入院期間の延長が必要であるもの」及びGSK判断の「医学的に重要な状態」）、重度（グレード3）の発作性心房細動（同年*/10/22発現、重篤性分類規準：「治療のための入院または入院期間の延長が必要であるもの」及びGSK判断の「医学的に重要な状態」）。
dopamine（Dopaminum）、amiodarone（Amiodaronum）、epinephrine（Adrenaline）、ciprofloxacin、metronidazole（Bacimex）、drotaverine、metoclopramide、omeprazole（Ulcozol）、sodium bicarbonate、cefbactam（nos、Cefbactam）、meropenem、linezolid（Zivox）及びomeprazoleにて治療。

同年*/10/21
治験薬の投与は中止。

同年*/10/24

*新薬承認情報提供時に置き換え

急性胆嚢炎の転帰は回復したが後遺症あり。追加事象の転帰は、発作性心房細動（同年*/10/22、回復）、肺炎（同年*/10/[redacted]、死亡）及び急性心不全（未回復）。

同年*/10/[redacted]
被験者は死亡した。
報告された死因：肺炎。

治験担当医は、急性胆嚢炎、肺炎、急性心不全及び発作性心房細動について、治験薬との因果関係を「合理的な可能性なし」と判断。

関連する検査結果：
腹部超音波検査（同年*/10/23）：急性破壊性胆嚢炎、総胆管拡張及びウィルスング管拡張。
腹部超音波検査（同年*/10/24）：急性胆嚢炎、急性膵炎疑い、右胸膜腔内液、胆管拡張、肝実質のびまん性変化を伴う肝腫大。
心電図検査（ECG(（同年*/10/22）：洞性頻脈、心室性期外収縮、心筋の前壁、側壁及び下壁の灌流減少。
ECG（同年*/10/24）：正常脈、心室異所性拍動、びまん性心筋虚血、左室心内膜下部、心臓の電気的収縮時間の増加。
心エコー検査（同年*/10/24）：静脈投与の患者、左心室肥大、左室駆出率（LVEF）60%、三尖弁逆流グレード3、右胸膜洞内に相当量の胸水貯留、肺動脈収縮期圧（PASP）69 mmHg。
X線検査（同年*/10/21）：右中葉区の胸膜腔内に遊離体液、肺循環うっ血、左心室肥大。
胸腹部CT検査（同年*/10/25）：右下葉及び右中葉区の虚脱を伴うベイサイド（bayside）胸水貯留、腹部及び後腹膜への脂肪浸潤、腹水。
気管支鏡検査（同年*/10/28）：右中葉区のびまん性ベイサイド気管支炎。

診断検査結果（特に明記のない限り、正常値は未記載）：
同年*/10/21
アラニンアミノトランスフェラーゼ：102.0（単位不明）（正常値下限：0.00、正常値上限：33.00）、アラニンアミノトランスフェラーゼ ：102.0（単位不明）（正常値下限：0.00、正常値上限：33.00）、アラニンアミノトランスフェラーゼ ：102.0（単位不明）（正常値下限：0.00、正常値上限：33.00）、アラニンアミノトランスフェラーゼ ：102.0（単位不明）（正常値下限：0.00、正常値上限：33.00）、アラニンアミノトランスフェラーゼ ：102.0（単位不明）（正常値下限：0.00、正常値上限：33.00）、アラニンアミノトランスフェラーゼ ：102.0（単位不明）（正常値下限：0.00、正常値上限：33.00）、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ：138.0（単位不明）（正常値下限：0.00、正常値上限：31.00）、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ：138.0（単位不明）（正常値下限：0.00、正常値上限：31.00）、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ：138.0（単位不明）（正常値下限：0.00、正常値上限：31.00）、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ：138.0（単位不明）（正常値下限：0.00、正常値上限：31.00）、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ：138.0（単位不明）（正常値下限：0.00、正常値上限：31.00）、アスパラギン酸アミノ

トランスフェラーゼ：138.0（単位不明）（正常値下限：0.00、正常値上限：31.00）、抱合型ビリルビン：20.1 µmol/L（正常値下限：0.00、正常値上限：5.10）、血中ビリルビン：33.8 µmol/L（正常値下限：3.00、正常値上限：19.00）、血中クロール：81.0 mmol/L（正常値下限：95.00、正常値上限：108.00）、血中カリウム：3.0 mmol/L（正常値下限：3.50、正常値上限：5.30）、C 反応性蛋白：101.2 mg/L（正常値下限：0.00、正常値上限：5.00）
同年*/10/24
アラニンアミノトランスフェラーゼ：131.0（単位不明）（正常値下限：0.00、正常値上限：33.00）、アラニンアミノトランスフェラーゼ：131.0（単位不明）（正常値下限：0.00、正常値上限：33.00）、アラニンアミノトランスフェラーゼ：131.0（単位不明）（正常値下限：0.00、正常値上限：33.00）、アラニンアミノトランスフェラーゼ：131.0（単位不明）（正常値下限：0.00、正常値上限：33.00）、アラニンアミノトランスフェラーゼ：131.0（単位不明）（正常値下限：0.00、正常値上限：33.00）、アラニンアミノトランスフェラーゼ：131.0（単位不明）（正常値下限：0.00、正常値上限：33.00）、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ：162.0（単位不明）（正常値下限：0.00、正常値上限：31.00）、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ：162.0（単位不明）（正常値下限：0.00、正常値上限：31.00）、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ：162.0（単位不明）（正常値下限：0.00、正常値上限：31.00）、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ：162.0（単位不明）（正常値下限：0.00、正常値上限：31.00）、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ：162.0（単位不明）（正常値下限：0.00、正常値上限：31.00）、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ：162.0（単位不明）（正常値下限：0.00、正常値上限：31.00）、抱合型ビリルビン：7.6 µmol/L（正常値下限：0.00、正常値上限：5.10）、血中アルブミン：24.20 g/L（正常値下限：34.00、正常値上限：48.00）、血中ビリルビン：15.6 µmol/L（正常値下限：3.00、正常値上限：19.00）、血中クロール：88.7 mmol/L（正常値下限：95.00、正常値上限：108.00）、血中クレアチンホスホキナーゼ：1241.0（正常値下限：0.00、正常値上限：167.00）、血中クレアチンホスホキナーゼ MB：19.0（正常値下限：0.00、正常値上限：24.00）、血中クレアチニン：148.0 µmol/L（正常値下限：44.00、正常値上限：80.00）、血中乳酸脱水素酵素：437.0（正常値下限：0.00、正常値上限：270.00）、血中カリウム：1.5 mmol/L（正常値下限：3.50、正常値上限：5.30）、血中ナトリウム：160.0 mmol/L（正常値下限：135.00、正常値上限：147.00）、総蛋白：49.0 g/L（正常値下限：66.00、正常値上限：87.00）
同年*/10/26
ヘマトクリット：29.50%（正常値下限：36.00、正常値上限：42.00）、ヘモグロビン：99.00 g/L（正常値下限：120.00、正常値上限：140.00）、好中球数：87.00%（正常値下限：48.00、正常値上限：78.00）、白血球数：21.20（正常値下限：4.00、正常値上限：10.40）

不整脈 EOSI によって 同年*/11/03 に受領した追加情報：
心停止は認められなかった。同年*/10/22 に ECG が実施され、心電図記録にて心房細動が認められた。次の情報が評価のために入手された：心電図検査記録紙又は入院中のテレメトリー、ホルターモニター/プリントアウト。投薬治療が実施された。

*新薬承認情報提供時に置き換え

うっ血性心不全 EOSI によって 同年*/11/07 に受領した追加情報：
被験者に心不全の既往はなかった。心不全による予定外の医療施設への受診を要しなかった。心不全による予定外の救急救命室への受診は要しなかった。心不全による計画外の病院への入院を要しなかった。同年*/10/22 に心エコー検査が実施された。拡張機能の所見は認められなかった。重大な弁膜疾患の所見は認められなかった。右心カテーテルは実施されなかった。同年*/10/22 に胸部 X 線が実施された。肺水腫の所見は認められなかった。胸水貯留の所見が認められた。心拡大の所見が認められた。マルチゲートスキャンは実施されなかった。被験者のクリニック受診又は救急救命室受診若しくは入院中に心不全に対する治療の変更があった。慢性心不全に対する薬剤の漸増があった。経口利尿剤の投与量増加があった。新種の薬剤の投与が追加された。静脈内利尿剤の使用があった。強心薬の使用があった。静脈内投与の血管拡張剤の使用があった。機械的補助装置は使用されなかった。最終診断は急性心不全であった。

治験担当医から報告されたその他の情報：
同年*/10/19
患者に右上腹部の腹痛及び発熱がみられた。
同年*/10/21
疼痛が増大し、救急車が要請された。同日、患者は入院した。
同年*/10/24
胆嚢ドレナージ
同年*/10/22
術後に患者に発作性心房細動及び急性うっ血性心不全が発現した。発作性心房細動は同日回復した。
同年*/10/[redacted]
肺炎を伴う急性心不全により患者は死亡した。患者は病院で死亡した。

治験依頼者の見解：
治験責任医師による因果関係評価に同意する。治験薬によって心房細動及び肺炎が発現する可能性があることは知られているものの、これらは急性心不全により引き起こされた可能性が、後者は心電図異常で認められた既存の虚血性心疾患によって起きたものと考えられる。加えて、急性胆嚢炎、急性膵炎疑い及び肝腫大は既存の結石症によるものと考えられる。

治験実施計画書番号：200812
治験実施施設番号：[redacted]
被験者番号：[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：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、プラセボ
重篤な有害事象：肺炎、急性心不全、心房細動

被検者は6[redacted]歳女性。盲検化試験（試験名：慢性閉塞性肺疾患（COPD）患者を対象に、「クローズド」3剤配合剤（FF/UMEC/VI）と「オープン」3剤併用療法（FF/VI +UMEC）と比較する、第IIIB相、24週間、無作為化、二重盲検試験）に登録。

[redacted]/09/16
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*/10/22
治験薬の初回投与から36日後、重度（グレード3）の肺炎が発現。重篤性分類規準は、「死に至るもの」、「治療のための入院または入院期間の延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）の急性心不全（同年*/10/22発現、重篤性分類規準：「死に至るもの」、「治療のための入院または入院期間の延長が必要であるもの」及びGSK判断の「医学的に重要な状態」）、重度（グレード3）の発作性心房細動（同年*/10/22発現、重篤性分類規準：「治療のための入院または入院期間の延長が必要であるもの」及びGSK判断の「医学的に重要な状態」）。
ciprofloxacin、cefbactam（nos、Cefbactam）、meropenem、amiodarone（Amiodaronum）、dopamine（Dopaminum）及びepinephrine（Adrenaline）にて治療。
治験薬の投与は中止（デチャレンジは陽性）。

同年*/10/[redacted]
肺炎の転帰は死亡。追加事象の転帰は、発作性心房細動（同年*/10/22、回復）及び急性心不全（同年*/10/[redacted]、死亡）。
報告された死因：急性心不全及び肺炎。

治験担当医は、肺炎、急性心不全及び発作性心房細動について、治験薬との因果関係を「合理的な可能性なし」と判断。

関連する検査結果：
心電図検査（ECG）（同年*/10/22）：洞性頻脈、心室異所性拍動、心筋灌流の前壁正面、側壁部及び、下底壁の灌流減少。
ECG（同年*/10/24）：正常脈、心室異所性拍動、びまん性心筋虚血、左心室心内膜下部、心臓の電気的収縮時間の増加、電解質不均衡。
心エコー検査（同年*/10/24）：
人工呼吸器の患者
心尖部と傍胸骨長軸の描出が劇的に妨げられている。
左心室の肥大。

*新薬承認情報提供時に置き換え

大動脈弁及び僧帽弁の狭窄及び石灰化。
全般的な左心室収縮性は保持（Simpson 法による駆出率 60%）。
壁運動低下、壁運動消失、奇異性壁運動は認められなかった。
三尖弁逆流グレード 3。
右胸膜洞内に相当量の胸水貯留。
胸膜シートの分離 9 cm。
肺動脈圧 69 mm Hg mt。
重大な肺高血圧。
胸部 X 線検査（同年*/10/21 及び 同年*/10/22）：
右胸腔、右中葉症候群、肺循環のうっ血、左心室・左心房の拡張、大動脈硬化症。
胸腹部 CT 検査（2016/10/25）：
肺塞栓症の有力な所見なし。
右下葉の虚脱を伴う側部の胸水貯留。
同年*/02/01 の負の動態を伴わない右中葉の線維脂肪性無気肺。
胆嚢の経皮的ドレナージ後の状態。
腹部及び後腹膜への脂肪浸潤、腹水。
気管支鏡検査（同年*/10/28）：1～2 度の炎症のびまん性気管支炎、中葉症候群の内視鏡画像。

診断検査結果（特に明記のない限り、正常値は未記載）：
同年*/10/26
ヘマトクリット：29.50%（正常値下限：36.00、正常値上限：42.00）、ヘモグロビン：99.00 g/L（正常値下限：120.00、正常値上限：140.00）、好中球数：87.00%（正常値下限：48.00、正常値上限：78.00）、白血球：21.20（正常値下限：4.00、正常値上限：10.40）

不整脈 EOSI によって 同年*/11/03 及び 同年*/11/15 に受領した追加情報：
心停止は認められなかった。同年*/10/22 に心電図検査（ECG）が実施され、心電図記録にて心房細動が認められた。次の情報が評価のために入手された：心電図検査記録紙又は入院中のテレメトリー、ホルターモニター/プリントアウト。投薬治療が実施された。

うっ血性心不全 EOSI によって 同年*/11/07 及び 同年*/11/15 に受領した追加情報：
被験者に心不全の既往はなかった。心不全による予定外の医療機関への受診を要しなかった。心不全による予定外の救急救命室への受診は要しなかった。心不全による計画外の病院への入院を要しなかった。同年*/10/22 に心エコー検査が実施された。拡張機能の所見は認められなかった。重大な弁膜疾患の所見は認められなかった。右心カテーテルは実施されなかった。同年*/10/22 に胸部 X 線が実施された。肺水腫の所見は認められなかった。胸水貯留の所見が認められた。心拡大の所見が認められた。マルチゲートスキャンは実施されなかった。被験者のクリニック受診又は救急救命室受診若しくは入院中に心不全に対する治療の変更があった。慢性心不全に対する薬剤の漸増があった。経口利尿剤の投与量増加があった。新種の薬剤の投与が追加された。静脈内利尿剤の使用があった。強心薬の使用があった。静脈内投与

の血管拡張剤の使用があった。機械的補助装置は使用されなかった。最終診断は急性心不全であった。

肺高血圧症 EOSI によって 同年*/11/15 に受領した追加情報：
被験者に中程度の息切れが発現。既存の原因疾患は慢性閉塞性肺疾患。2016/10/22 に胸部 X 線検査が実施され、結果は肺高血圧症と一致しなかった。同年*/10/24 に心エコー検査が実施され、結果は肺高血圧症と一致。右心室収縮期血圧は 69 mmHg、左心室駆出率は 60%。換気血流スキャンは実施されなかった。肺機能検査は実施されなかった。右心カテーテルは実施されなかった。左心室機能を報告した心エコー以外の検査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：
同年*/10/21
最小限の労作での呼気性呼吸困難、右上腹部痛、38.2 まで体温上昇及び黄色痰を伴う咳嗽を訴えて患者は入院した。入院時の診断は、胆石症、急性胆嚢炎疑い及び重度の COPD 増悪、合併症は右肺の胸水貯留。
同年*/10/22
患者に発作性心房細動及び急性うっ血性心不全が発現。発作性心房細動は同日回復した。
患者は ICU に入室し、人工呼吸器管理となった。患者は全疾患に対して治療（抗生剤、鎮痙薬、粘液溶解薬、その他）を受けた。
同年*/10/[redacted]
治療にもかかわらず、患者は死亡した。検死による診断は、右側の全般的な肺炎。合併症：右肺の胸水貯留、同年*/10/22 の発作性心房細動、急性心不全。

治験依頼者の見解：
治験責任医師による因果関係評価に同意する。治験薬により心房細動及び肺炎が発現する可能性があることは知られているものの、これらは急性心不全により引き起こされた可能性が高く、後者は心電図異常で認められた既存の虚血性心疾患によって起きたものと考えられる。

治験実施計画書番号：200812
治験実施施設番号：[redacted]
被験者番号：[redacted]
無作為化番号：[redacted]
安全性データベース管理番号：[redacted]
投与群：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、プラセボ
重篤な有害事象：心肺不全

*新薬承認情報提供時に置き換え

被検者は 5[redacted] 歳男性。盲検化試験（試験名：慢性閉塞性肺疾患（COPD）患者を対象に、「クローズド」3 剤配合剤（FF/UMEC/VI）と「オープン」3 剤併用療法（FF/VI +UMEC）と比較する、第 IIIB 相、24 週間、無作為化、二重盲検試験）に登録。

[redacted]/10/27
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（～同年*/10/29）。

同年*/10/29
治験薬の投与は中止（デチャレンジは陰性）。

同年*/10/[redacted]
治験薬の初回投与から [redacted] 日後、直近の投与から [redacted] 日後に、重度（グレード 3）の心肺不全が発現。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」。
心肺不全の転帰は死亡。
報告された死因：心肺不全。
剖検が実施された。

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。

関連する検査は実施されなかった。

死亡 EOSI によって 同年*/11/03 に受領した追加情報：
被験者は 同年*/10/[redacted] に死亡した。死亡証明書に記載された直接死因は、急性の肺不全及び心不全であった。直接の死因を引き起こした疾患は重度の COPD による急性心肺不全であった。原死因は COPD であった。剖検が実施された。死亡は目撃されなかった。被験者が最後に生存していたことが分かっていたのは 同年*/10/[redacted] であった。蘇生は実施されなかった。被験者には DNR 指示はなかった。患者は自宅で死亡した。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、通常の活動中に起きた。被験者には死亡の潜在的原因を示唆する新たな臨床的徴候及び臨床的症状はなかった。死亡は心血管手術及び心血管処置によるものではなかった。死亡は非心臓血管手術及び非心臓血管処置によるものではなかった。主な死因は、肺不全及び心不全以外の非心血管の診断であった。第二次的死因は該当なし。病歴による死亡リスクはなかった。死亡前の 4 週間以内に、死亡に起因する可能性のある新たな治療及び長期間の投薬の用量変更はなかった。

クエリに対する回答として 同年*/11/27 に受領した追加情報：
COPD 及びその合併症以外に、既知の関連する病歴及びリスク因子はなかった。

治験担当医から報告されたその他の情報：
患者は自宅で死亡した状態で発見された。死亡当日に患者の妻によって患者が最後に生存していたことが分かっていたのは午前 7 時 30 分であった。その際は、患者は正常に振る舞っ

ていたように感じられた。死亡の目撃者はいなかった。診断、治療集中治療は実施されなかった。電話にて患者の妻は剖検が実施されたことを連絡した。剖検結果は入手されていない。死亡証明書に記載されていた死因は急性心肺不全であった。

治験依頼者の見解：
治験責任医師による因果関係評価に同意する。重度の COPD による転帰死亡の急性心肺不全は治験薬投与開始から 3 日後に発現した。本事象は基礎疾患の交絡があると考える。

治験実施計画書番号：200812
治験実施施設番号：[redacted]
被験者番号：[redacted]
無作為化番号：[redacted]
安全性データベース管理番号：[redacted]
投与群：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、プラセボ
重篤な有害事象：急性心筋梗塞

被検者は 7[redacted] 歳男性。盲検化試験（試験名：慢性閉塞性肺疾患（COPD）患者を対象に、「クローズド」3 剤配合剤（FF/UMEC/VI）と「オープン」3 剤併用療法（FF/VI +UMEC）と比較する、第 IIIB 相、24 週間、無作為化、二重盲検試験）に登録。

[redacted]/11/01
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（～翌年*/03/03）。

既往歴：うっ血性心不全及び急性心筋梗塞。

翌年*/03/03
治験薬の投与は中止（デチャレンジは陰性）。

翌年*/03/10
治験薬の初回投与から 129 日後、直近の投与から 7 日後に、重度（グレード 3）の急性心筋梗塞が発現。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」。

翌年*/03/[redacted]
急性心筋梗塞の転帰は死亡。
報告された死因：急性心筋梗塞。
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

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。

心筋梗塞／不安定狭心症 EOSI によって 翌年*/04/06 に受領した追加情報：
事象発現時又は受診時の症状の持続時間は 60 時間 0 分であった。狭心症の症状は、重度又は急速な狭心症の新たな発現、安静時の狭心症。本事象は、医学的処置後及び外科手術後に発現したものではなかった。被験者は 翌年*/03/10 に緊急治療室／胸痛センターを受診した。被験者は 翌年*/03/12 に入院した。事象発現時に、被験者は、Isosorbide 及び Acetylsalicylic acid を服用していた。症状は心筋梗塞と一致した。心電図（ECG）検査は評価不能。事象発現前の同年*/10/18 に実施された ECG にて心筋梗塞（陳旧性）及び非特異的 ST-T 変化が認められた。画像検査は実施されなかった。冠動脈血管造影は実施されなかった。血管形成術は実施されなかった。冠動脈バイパス移植は実施されなかった。最終診断は、心筋梗塞、ST 部分上昇。

死亡 EOSI によって 翌年*/04/03 に受領した追加情報：
被験者は 翌年*/03/[redacted] に死亡した。死亡証明書に記載された直接死因は、心原性ショックであった。直接の死因を引き起こした疾患は心筋梗塞であった。原死因は全身性動脈性高血圧であった。剖検は実施されなかった。死亡は目撃された。死亡前に患者は ICU に入室し、侵襲的換気療法を受けていた。患者は循環血液量減少による低血圧を呈し、乏尿、チアノーゼ等の組織内灌流不足の臨床的徴候を示し始めた。蘇生が実施された。患者は病院で死亡した。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。被験者は死亡の潜在的原因を示唆する新たな臨床的徴候及び臨床的症状を有していた。症状は、低血圧、循環血液量減少及び乏尿、チアノーゼ、末梢脈拍微弱を伴う四肢低温等の組織内灌流不足の臨床的徴候。死亡は心血管手術及び心血管処置によるものではなかった。死亡は非心臓血管手術及び非心臓血管処置によるものではなかった。主な死因は、心原性ショック以外の非心血管の診断であった。心筋梗塞の所見が認められた。病歴による死亡リスクはなかった。死亡前の 4 週間以内に、死亡に起因する可能性のある新たな治療及び長期間の投薬の用量変更はなかった。

クエリに対する回答として 翌年*/05/03 に受領した追加情報：
剖検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：
翌年*/03/10 午後
患者に胸部中央部の圧迫感及び呼吸困難が発現。患者は救急救命室を受診し、診察を受け（本事象に対する評価及び治療に関しては不明）、患者は数時間後に退院した。しかし、症状は持続し、患者は救急救命室にさらに 2 回入院（3/11 午後及び 3/12 午前）し、再退院した。
翌年*/03/12

*新薬承認情報提供時に置き換え

症状は増強し、失神し、入院した。同日夜、入院時に患者は急性心筋梗塞と診断された。医師らは気管内挿管を行い、ICU に移送。
翌年*/03/14
午前、心停止が発現したが、心肺蘇生が奏功し、心機能は回復した。14 時に、患者の親族から本事象に関する連絡を受けた。患者の親族は、患者は今もなお侵襲的換気療法を受けている、また、彼の健康状態は悪化し続けており厳しい状態であると述べた。
翌年*/03/22
患者死亡の連絡を受けた。
患者は心原性ショックで死亡した。患者は心筋梗塞により 翌年*/03/[redacted] に死亡した。

治験依頼者の見解：
治験責任医師による因果関係評価に同意する。急性心筋梗塞は治験薬投与開始から 129 日後に発現した。しかしながら、患者は、高血圧等の既存の他の心血管リスク因子を有しており、当該リスク因子によって、本致死的事象が発現したと考えられる。

治験実施計画書番号：200812
治験実施施設番号：[redacted]
被験者番号：[redacted]
無作為化番号：[redacted]
安全性データベース管理番号：[redacted]
投与群：フルチカゾンフランカルボン酸エステル／ビランテロールトリフェニル酢酸塩、ウメクリジニウム臭化物
重篤な有害事象：背部痛、脊椎骨折

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（COPD）患者を対象に、「クローズド」3 剤配合剤（FF/UMEC/VI）と「オープン」3 剤併用療法（FF/VI +UMEC）と比較する、第 IIIB 相、24 週間、無作為化、二重盲検試験）に登録。

[redacted]/10/18
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。

翌年*/02/01
治験薬の初回投与から 106 日後、中等度の脊椎骨折（グレード 2）が発現。重篤性分類基準は、「治療のための入院または入院期間の延長が必要であるもの」及び GSK 判断の「医学的に重要な状態」。
追加事象は重度の背部痛（グレード 3）（発現日：翌年*/02/14、重篤性分類基準：「治療のための入院または入院期間の延長が必要であるもの」）。
paracetamol（Paracetamolo）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。

*新薬承認情報提供時に置き換え

翌年*/02/14
脊椎骨折の転帰は回復。
翌年*/03/04
追加事象の背部痛の転帰は回復。

治験担当医は、脊椎骨折について、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、背部痛について、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：
背部痛を有する患者の脊椎骨折（D12 及び L3）。脊椎矯正ベスト（3 点圧迫システムのボディジャケット）の使用が処方された。患者は外科的骨折管理の待機中。
翌年*/01/29
明白な外傷に続発しない背部痛の突発的発現。
翌年*/02/01
背部痛持続のために入院。患者に他の症状はない。
入院中に以下を実施。
脊椎 X 線：L3 の骨折
脊椎 CT：L3 の椎体高の減少及び椎体の変形
MRI： D12 の新鮮骨折による椎体の変形及び L3 の陳旧性脊椎骨折による椎体の変形。
経皮的椎体形成術が推奨された。
投与開始の2年前*/02/14
退院。患者は良好な臨床状態にて退院。骨折の潜在的な要因は骨粗鬆症（ステロイド誘発性骨粗鬆症の疑い）

治験依頼者の見解：
吸入ステロイド薬（ICS）を含有する薬剤と骨折事象との関連性が知られていることから否定はできないものの、治験責任医師による因果関係評価に同意する。しかしながら、ICS による過去の治療に関する詳細情報は報告されていない。また、本高齢患者に治験薬投与開始から 3 ヶ月を経ずに脊椎骨折が発現したことには留意する必要がある。

治験実施計画書番号：200812
治験実施施設番号：[redacted]
被験者番号：[redacted]
無作為化番号：[redacted]
安全性データベース管理番号：[redacted]
投与群：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、プラセボ
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

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（COPD）患者を対象に、「クローズド」3剤配合剤（FF/UMEC/VI）と「オープン」3剤併用療法（FF/VI +UMEC）と比較する、第IIIB相、24週間、無作為化、二重盲検試験）に登録。

[redacted]/10/10
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*/10/26）。

同年*/10/26
治験薬の投与は中止。

同年*/10/[redacted]
治験薬の初回投与から[redacted]日後、直近の投与から[redacted]日後に、重度（グレード3）の慢性閉塞性気道疾患増悪が発現。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死亡。
報告された死因：慢性閉塞性気道疾患増悪。
剖検は実施された。

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。

死亡 EOSI によって 翌年*/01/27 に受領した追加情報：
被験者は 同年*/10/[redacted] に死亡した。死亡証明書に記載された直接死因は基礎疾患である COPD であった。慢性閉塞性気管支炎、急性期、慢性肺気腫。合併症：肺性心。直接の死因を引き起こした疾患は COPD であった。原死因は COPD 増悪であった。剖検が実施された。死亡は目撃されなかった。被験者が最後に生存していたことが分かっていたのは 同年*/10/28 であった。蘇生は実施されなかった。被験者には DNR 指示はなかった。患者は自宅で死亡した。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、睡眠中に起きた。被験者には死亡の潜在的原因を示唆する新たな臨床的徴候及び臨床的症状はなかった。死亡は心血管手術及び心血管処置によるものではなかった。死亡は非心臓血管手術及び非心臓血管処置によるものではなかった。主な死因は、COPD 以外の他の非心血管の診断であった。心不全の所見が認められた。病歴による死亡リスクはなかった。死亡前の 4 週間以内に、死亡に起因する可能性のある新たな治療及び長期間の投薬の用量変更はなかった。

治験担当医から報告されたその他の情報：
同年*/11/03
患者の妻から患者が死亡したとの連絡を電話で受けた。患者の妻によると、患者は数日間喀痰の排出が困難であり、医学的治療は受けておらず、睡眠中に死亡した。結論：法医学的見解。要請に応えて 同年*/10/[redacted]に死体の法医学的検査が実施されたことが通知された。基礎疾患：COPD、慢性閉塞性気管支炎、急性期、慢性肺気腫。合併症：肺性心。

*新薬承認情報提供時に置き換え

治験依頼者の見解：
治験責任医師による因果関係評価に同意する。転帰死亡の COPD 増悪は治験薬投与開始から [redacted] 日後に発現し、医学的治療が試みられなかった。本事象は COPD を有する患者で高頻度に認められる。

治験実施計画書番号：200812
治験実施施設番号：[redacted]
被験者番号：[redacted]
無作為化番号：[redacted]
安全性データベース管理番号：[redacted]
投与群：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、プラセボ
重篤な有害事象：脳血管発作、慢性閉塞性肺疾患

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（COPD）患者を対象に、「クローズド」3 剤配合剤（FF/UMEC/VI）と「オープン」3 剤併用療法（FF/VI +UMEC）と比較する、第 IIIB 相、24 週間、無作為化、二重盲検試験）に登録。

[redacted]/10/05
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（～翌年*/02/13）。

併用薬：dobutamine、norepinephrine (Noradrenaline)

翌年*/02/13
治験薬の初回投与から 131 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」。追加事象は、重度（グレード3）の脳血管発作
(翌年*/02/18 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」）。

ceftriaxone sodium (Rocephine、酸素療法、ipratropium bromide (Atrovent及び terbutaline sulfate (Bricanyl)にて治療。
治験薬の投与は中止（デチャレンジは陰性）。

翌年*/02/[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、脳血管発作（翌年*/02/[redacted]、死亡）。
報告された死因：慢性閉塞性気道疾患増悪及び脳血管発作。
剖検は実施された。

*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及び脳血管発作について、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：
高炭酸ガス脳症。
前頭葉の脳出血発作：翌年*/02/18。
死亡、脳症：翌年*/02/[redacted]

死亡 EOSI によって 翌年*/04/27 及び 翌年*/04/28 に受領した追加情報：
被験者は 翌年*/02/[redacted] に死亡した。死亡証明書に記載された直接原因は脳死であった。剖検は実施されなかった。死亡は目撃された。死亡前の徴候／症状は蘇生ユニットでの脳出血発作であった。蘇生は実施されなかった。被験者には DNR 指示はなかった。患者は病院で死亡した。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。被験者には死亡の潜在的原因を示唆する新たな臨床的徴候及び症状はなかった。死亡は心血管手術及び心血管処置によるものではなかった。死亡は非心臓血管手術及び非心臓血管処置によるものではなかった。主な死因は、脳出血発作以外の他の非心血管の診断であった。死亡の二次的原因はなかった。病歴による死亡リスクはなかった。死亡前の 4 週間以内に、死亡に起因する可能性のある新たな治療及び長期間の投薬の用量変更はなかった。

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 翌年*/03/30 に受領した追加情報：
局所神経脱落症候又は全般性神経脱落症候の新たな発現を明確に示す病歴又は臨床検査結果あり。徴候／症状に一致する脳病変が新たに認められた。本事象は不整脈の発現と関連なし。本事象は外傷に起因しない。患者に次の症状が発現した：左側面の顔、腕及び下肢の運動喪失及び／又は感覚消失、意識低下。事象発現前に神経学的検査の異常及び神経学的病歴はなかった。コンピュータ断層撮影（CT）スキャンは 翌年*/02/18 に実施され、出血の所見が認められた。磁気共鳴画像 MRI）は実施されなかった。磁気共鳴血管造影（MRA）は翌年*/02/[redacted] に実施され、異常所見、急性／亜急性事象の所見が認められた。長期の後遺症はなかった。最終診断は、出血性脳卒中であった。

クエリに対する回答として 翌年*/06/29 に受領した追加情報：
COPD 増悪により気管支感染が現れた。

治験担当医から報告されたその他の情報：
翌年*/02/13
救急救命センターに入院。呼吸困難あり、補正できない高炭酸ガス血症（アシドーシス）なし。
GAZOMETRY：PH 7.30、pCO_2 97、pO_2 56、重炭酸 48、乳酸 06
胸部 X 線検査：感染源なし、びまん性両側性間質性肺疾患あり。
エアロゾル療法及び酸素療法を受けたが、侵襲的換気は実施せず。

*新薬承認情報提供時に置き換え

呼吸器科ユニットへ移動。
びまん性の歯擦音及び副雑音（rhonchi［ロンカイ］）。
意識障害（錯乱）、侵襲的換気を実施していないにもかかわらず高炭酸ガス性脳症。蘇生ユニットへ移動。
無侵襲的換気、FiO_2 30%。
胸部 X 線：Axteristis、膿性喀痰、両側のロンカイに関連する右側の捻髪様ラ音。
ROCEPHINE による気管支の重複感染に対する抗生剤治療。
翌年*/02/18
神経学的な悪化、呼吸悪化。
監視トラブルの発生。
呼吸器および神経学的状態の悪化による気管支挿管。
脳スキャナー：脳水腫を伴う左前頭葉の血腫。Commitment under factorial of 13 mm.
頭蓋内圧亢進。11 mmHg、臨床的に、cerebral tronco reflex abolition.
脳室の広範囲な左前頭葉の出血。
動脈性高血圧症：NORADRENALINE 及び DOBUTAMINE の投与開始。
翌年*/02/[redacted]
脳死。臓器提供：多臓器試料、2 つの腎臓。
正式な死因：気管支感染を伴う COPD 増悪及び広範囲の脳出血発作。

治験依頼者の見解：
治験責任医師による因果関係評価に同意する。治験薬と事象との関連性を積極的に疑う情報は得られていないため、本症例の脳血管発作は治験薬によるものとは考え難いと考える。患者は基礎疾患として COPD を有していたため、これにより COPD 増悪が発現したと説明できる。

治験実施計画書番号：200812
治験実施施設番号：[redacted]
被験者番号：[redacted]
無作為化番号：[redacted]
安全性データベース管理番号：[redacted]
投与群：フルチカゾンフランカルボン酸エステル／ビランテロールトリフェニル酢酸塩、ウメクリジニウム臭化物
重篤な有害事象：細菌性肺炎

被検者は 8[redacted] 歳男性。盲検化試験（試験名：慢性閉塞性肺疾患（COPD）患者を対象に、「クローズド」3 剤配合剤（FF/UMEC/VI）と「オープン」3 剤併用療法（FF/VI +UMEC）と比較する、第 IIIB 相、24 週間、無作為化、二重盲検試験）に登録。

[redacted]/10/19

*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）×1 回/日の投与を開始。

同年*/12/09
治験薬の初回投与から 51 日後、重度の細菌性肺炎（グレード 3）が発現。重篤性分類規準は、「治療のための入院または入院期間の延長が必要であるもの」及び GSK 判断の「医学的に重要な状態」。
amoxicillin、cefotiam hydrochloride、torasemid（Luprac）、furosemide（Lasix）、piperacillin、tazobactam（Zosyn）、sodium chloride（Isotonic Sodium Chloride Solution）及び ampicillin sodium + sulbactam sodium（Sulbacillin）にて治療。治験薬の投与は変更なく継続。

同年*/12/27
細菌性肺炎から後遺症を残して回復。

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：
右下葉に肺浸潤、右側胸水貯留あり。

診断検査結果（特に明記のない限り、正常値は未記載）：
同年*/12/14
C-反応性蛋白 12.41 mg/dL（正常値下限：0.00、正常値上限：0.30）
白血球数 10300 mcL（正常値下限：4000.00、正常値上限：8700.00）

肺炎 EOSI から 翌年*/01/19 に追加情報を入手：
肺炎の症状：咳嗽の増悪、膿性喀痰の増加、呼吸困難の悪化
胸部聴診：断続性ラ音／ラ音及び／又は気管支呼吸音又は気管支肺胞呼吸音を聴取
体温 36.9℃、心拍数 77/min、血圧 133/57 mmHg
両側胸水貯留あり、低酸素血症なし。
事象発現時に白血球数高値、BUN は 19 mg/dL（7 mmol/L）以上
錯乱の所見なし。
被験者は肺炎発現時に入院状態ではなかった。
X 線検査実施、培養／塗抹検査実施。細菌培養の検体は気道分泌物。Haemophilus influenza が肺炎の培養から同定された。

クエリ回答により 翌年*/01/17 に以下の追加情報を入手：
H. influenza は肺炎以外の他の疾患を引き起こさなかった。
治験責任医師は、うっ血性心不全は中等度であったことから、SAE ではなく AE と判断した。
治験責任医師は SAE に関連する病歴及び他のリスク因子はなかったと考えた。

治験担当医のコメント

*新薬承認情報提供時に置き換え

同年*/12/09
発熱が発現。呼吸困難及び疲労を感じた。呼吸困難は数日間進行。胸部 X 線にて細菌性肺炎及び中等度のうっ血性心不全を認めた。

同年*/12/14 以降
細菌性肺炎に対し、Sulbacillin を開始。

同年*/12/16 以降
喀痰からシュードモナス感染が疑われたため、Sulbacillin を Zosyn へ変更。

同年*/12/15 以降
うっ血性心不全に対し、Lasix 注入を開始。翌日 Lasix 注入から Luprac へ変更し開始した。

同年*/12/21
喀痰から H. influenza を検出。CEFOTIAM 投与を開始（同年*/12/22 まで）。

同年*/12/23
CEFOTIAM に替えて、UNASYN 及び AMOXILLIN の経口投与開始（同年*/12/26 まで）。

同年*/12/27
肺炎が消失。退院。

治験依頼者の見解：
治験責任医師による因果関係評価に同意する。肺炎は治験薬投与開始から 51 日後に発現した。吸入ステロイド剤（ICS）は肺炎発現のリスクを増加させることが知られている。他のリスク因子に関する詳細情報がほとんど得られていないことから、治験薬との因果関係は否定できない。

治験実施計画書番号：200812
治験実施施設番号：[redacted]
被験者番号：[redacted]
無作為化番号：[redacted]
安全性データベース管理番号：[redacted]
投与群：フルチカゾンフランカルボン酸エステル／ビランテロールトリフェニル酢酸塩、ウメクリジニウム臭化物
重篤な有害事象：敗血症性ショック、肺炎、心肺停止

*新薬承認情報提供時に置き換え

被検者は6[redacted]歳男性。盲検化試験（試験名：慢性閉塞性肺疾患（COPD）患者を対象に、「クローズド」3剤配合剤（FF/UMEC/VI）と「オープン」3剤併用療法（FF/VI +UMEC）と比較する、第IIIB相、24週間、無作為化、二重盲検試験）に登録。

[redacted]/10/20
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（～翌年*/01/18）。

翌年*/01/10
治験薬の初回投与から82日後、重度（グレード3）の肺炎が発現。重篤性分類規準は「死に至るもの」、「治療のための入院また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）の心肺停止（翌年*/01/18発現、重篤性分類規準：「死に至るもの」、「治療のための入院または入院期間の延長が必要であるもの」、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*/01/[redacted]発現、重篤性分類規準：「死に至るもの」及び「治療のための入院または入院期間の延長が必要であるもの」。

翌年*/01/18
治験薬の投与は中止。

翌年*/01/[redacted]
肺炎の転帰は死亡。追加事象の転帰は、敗血症性ショック（翌年*/01/[redacted]、死亡）及び心肺停止（翌年*/01/[redacted]、死亡）。
報告された死因：心肺停止、敗血症性ショック及び肺炎。

治験担当医は、肺炎、心肺停止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。

死亡EOSIによって 翌年*/04/25 及び 翌年*/05/09 に受領した追加情報：
被験者は 翌年*/01/[redacted] に死亡した。死亡証明書に記載された直接の死因は、非外傷性の心肺停止であった。直接の死因を引き起こした疾患は肺炎であった。剖検は実施されなかった。死亡は目撃されなかった。被験者が最後に生存していたことが分かっているのは 翌年*/01/[redacted]であった。患者は病院で死亡した。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。被験者には死亡の潜在的原因を示唆する新たな臨床的徴候及び臨床的症状はなかった。死亡は心血管手術及び心血管処置によるものではなかった。死亡は非心臓血管手術及び非心臓血管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。敗血症の所見が認められた。病歴による死亡リスクはなかった。死亡前の4週間以内に、死亡に起因する可能性のある新たな治療及び長期間の投薬の用量変更はなかった。

治験担当医から報告されたその他の情報：
1/24

患者のパートナーより、患者が 翌年*/01/[redacted] に、明らかに肺炎により死亡したとの連絡を受けた。
患者のパートナーによる説明では、患者に 1/14 より発熱性疾患及び咳嗽が発現したが、自己治療を行っていた。患者は 1/18 に入院したが、[redacted]に死亡した。
患者のパートナーによると、1/18 まで治験治療を受けていた。
患者のパートナーへ死亡証明書に関して質問したが、事務処理のために死亡証明書を葬儀場に置いてきており所持していないが、治験薬と同様に、死亡証明書は数日中に返却されると回答した。
重篤な有害事象：死亡、発現日：1/[redacted]、治験薬との関連なし

2/3
患者の妻が死亡証明書を持参、以下の死因が記載されていた。
肺炎による敗血症性ショックに続発した心肺不全

治験薬が持参され、それは治療ログにより説明された。

患者のパートナーによると、患者は、1/14 より以前にの 1/10 頃にインフルエンザ様疾患及び発熱症状を発症し、過去の評価で報告されたように、1/18 に受診したのみであった。

治験依頼者の見解：
治験責任医師による因果関係評価に同意する。治験薬と事象との関連性を積極的に疑う情報は得られていないため、本事象は治験薬によるものとは考え難いと考える。

治験実施計画書番号：200812
治験実施施設番号：[redacted]
被験者番号：[redacted]
無作為化番号：[redacted]
安全性データベース管理番号：[redacted]
投与群：フルチカゾンフランカルボン酸エステル／ビランテロールトリフェニル酢酸塩、ウメクリジニウム臭化物
重篤な有害事象：心原性ショック

被検者は 6[redacted] 歳男性。盲検化試験（試験名：慢性閉塞性肺疾患（COPD）患者を対象に、「クローズド」3 剤配合剤（FF/UMEC/VI）と「オープン」3 剤併用療法（FF/VI +UMEC）と比較する、第 IIIB 相、24 週間、無作為化、二重盲検試験）に登録。

[redacted]/09/20
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*/10/25）。

*新薬承認情報提供時に置き換え

同年*/10/[redacted]
治験薬の初回投与から[redacted]日後、直近の投与から[redacted]日後に、重度（グレード3）の心原性ショックが発現。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」。
心原性ショックの転帰は死亡。
報告された死因：心原性ショック。

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。

治験担当医から報告されたその他の情報：
何度も患者の関係者へ電話による連絡を試みたが、治験実施施設のスタッフは患者の親族に連絡を取ることができなかった。

翌年*/03/03
患者の親族が電話に応答し、治験責任医師がSAEに関する報告を受けた。
患者の親族によると、患者は同年*/10/[redacted]に死亡した。死亡証明書によると、死因は心原性ショックであった。更なる情報は得られなかった。

治験依頼者の見解：
治験責任医師による因果関係評価に同意する。治験薬と事象との関連性を積極的に疑う情報は得られていないため、本事象は治験薬によるものとは考え難いと考える。

表200812-1 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=527)	FF/VI 100/25 + UMEC 62.5 (N=528)	FF/UMEC/VI 100/62.5/25 (N=527)	FF/VI 100/25 + UMEC 62.5 (N=528)
有害事象発現例数 ANY EVENT	255 (48%)	253 (48%)	27 (5%)	19 (4%)
感染症および寄生虫症 Infections and infestations	149 (28%)	151 (29%)	7 (1%)	9 (2%)
ウイルス性上気道感染 Viral upper respiratory tract infection	56 (11%)	52 (10%)	3 (<1%)	3 (<1%)
上気道感染 Upper respiratory tract infection	18 (3%)	24 (5%)	0	0
インフルエンザ Influenza	17 (3%)	18 (3%)	1 (<1%)	0
肺炎 Pneumonia	14 (3%)	18 (3%)	0	0
咽頭炎 Pharyngitis	12 (2%)	16 (3%)	0	0
気管支炎 Bronchitis	9 (2%)	7 (1%)	0	0
ウイルス性気道感染 Respiratory tract infection viral	4 (<1%)	7 (1%)	0	0
尿路感染 Urinary tract infection	5 (<1%)	4 (<1%)	0	0
副鼻腔炎 Sinusitis	6 (1%)	1 (<1%)	1 (<1%)	0
口腔真菌感染 Oral fungal infection	3 (<1%)	3 (<1%)	1 (<1%)	3 (<1%)

Source: 200812 CSR Table 3.3, Table 3.6
MedDRA Version 20.0/J Version 20.0
Population: Intent-to-treat
mid200812_table_ae.sas 1.832.311.320

表200812-1 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=527)	FF/VI 100/25 + UMEC 62.5 (N=528)	FF/UMEC/VI 100/62.5/25 (N=527)	FF/VI 100/25 + UMEC 62.5 (N=528)
扁桃炎 Tonsillitis	4 (<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	3 (<1%)	2 (<1%)	0	0
口腔カンジダ症 Oral candidiasis	2 (<1%)	3 (<1%)	0	0
カンジダ感染 Candida infection	1 (<1%)	3 (<1%)	1 (<1%)	1 (<1%)
胃腸炎 Gastroenteritis	1 (<1%)	3 (<1%)	0	0
蜂巣炎 Cellulitis	2 (<1%)	1 (<1%)	0	0
感染 Infection	2 (<1%)	1 (<1%)	0	0
結膜炎 Conjunctivitis	0	2 (<1%)	0	0
膀胱炎 Cystitis	1 (<1%)	1 (<1%)	0	0
歯肉炎 Gingivitis	2 (<1%)	0	0	0
喉頭炎 Laryngitis	1 (<1%)	1 (<1%)	0	1 (<1%)
下気道感染 Lower respiratory tract infection	1 (<1%)	1 (<1%)	0	0

Source: 200812 CSR Table 3.3, Table 3.6
MedDRA Version 20.0/J Version 20.0
Population: Intent-to-treat
mid200812_table_ae.sas 1.832.311.320

表200812-1 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=527)	FF/VI 100/25 + UMEC 62.5 (N=528)	FF/UMEC/VI 100/62.5/25 (N=527)	FF/VI 100/25 + UMEC 62.5 (N=528)
鼻咽頭炎 Nasopharyngitis	1 (<1%)	1 (<1%)	0	0
細菌性肺炎 Pneumonia bacterial	0	2 (<1%)	0	1 (<1%)
重症急性呼吸器症候群 Severe acute respiratory syndrome	0	2 (<1%)	0	0
気管気管支炎 Tracheobronchitis	2 (<1%)	0	0	0
急性副鼻腔炎 Acute sinusitis	0	1 (<1%)	0	0
体部白癬 Body tinea	1 (<1%)	0	0	0
感染性胆嚢炎 Cholecystitis infective	1 (<1%)	0	0	0
感染性腸炎 Enteritis infectious	0	1 (<1%)	0	0
丹毒 Erysipelas	1 (<1%)	0	0	0
消化管感染 Gastrointestinal infection	1 (<1%)	0	0	0
性器カンジダ症 Genital candidiasis	0	1 (<1%)	0	0
肺感染 Lung infection	0	1 (<1%)	0	0

Source: 200812 CSR Table 3.3, Table 3.6
MedDRA Version 20.0/J Version 20.0
Population: Intent-to-treat
mid200812_table_ae.sas 1.832.311.320

表200812-1 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=527)	FF/VI 100/25 + UMEC 62.5 (N=528)	FF/UMEC/VI 100/62.5/25 (N=527)	FF/VI 100/25 + UMEC 62.5 (N=528)
鼻ヘルペス Nasal herpes	0	1 (<1%)	0	0
食道カンジダ症 Oesophageal candidiasis	0	1 (<1%)	0	0
急性中耳炎 Otitis media acute	1 (<1%)	0	0	0
歯周炎 Periodontitis	0	1 (<1%)	0	0
腎盂腎炎 Pyelonephritis	0	1 (<1%)	0	0
気道感染 Respiratory tract infection	0	1 (<1%)	0	0
細菌性気道感染 Respiratory tract infection bacterial	0	1 (<1%)	0	0
敗血症 Sepsis	0	1 (<1%)	0	0
敗血症性ショック Septic shock	0	1 (<1%)	0	0
ブドウ球菌感染 Staphylococcal infection	0	1 (<1%)	0	0
重複感染 Superinfection	0	1 (<1%)	0	0
足部白癬 Tinea pedis	0	1 (<1%)	0	0

Source: 200812 CSR Table 3.3, Table 3.6
MedDRA Version 20.0/J Version 20.0
Population: Intent-to-treat
mid200812_table_ae.sas 1.832.311.320

表200812-1 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=527)	FF/VI 100/25 + UMEC 62.5 (N=528)	FF/UMEC/VI 100/62.5/25 (N=527)	FF/VI 100/25 + UMEC 62.5 (N=528)
中毒性ショック症候群 Toxic shock syndrome	1 (<1%)	0	0	0
気管炎 Tracheitis	1 (<1%)	0	0	0
ウイルス性咽頭炎 Viral pharyngitis	1 (<1%)	0	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害 Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	56 (11%)	64 (12%)	7 (1%)	3 (<1%)
慢性閉塞性肺疾患 Chronic obstructive pulmonary disease	23 (4%)	31 (6%)	0	0
咳嗽 Cough	5 (<1%)	8 (2%)	0	1 (<1%)
呼吸困難 Dyspnoea	4 (<1%)	3 (<1%)	2 (<1%)	0
鼻漏 Rhinorrhoea	4 (<1%)	3 (<1%)	0	1 (<1%)
口腔咽頭痛 Oropharyngeal pain	1 (<1%)	4 (<1%)	0	0
喀血 Haemoptysis	3 (<1%)	1 (<1%)	1 (<1%)	0
鼻閉 Nasal congestion	2 (<1%)	2 (<1%)	0	0
湿性咳嗽 Productive cough	2 (<1%)	2 (<1%)	0	0

Source: 200812 CSR Table 3.3, Table 3.6
MedDRA Version 20.0/J Version 20.0
Population: Intent-to-treat
mid200812_table_ae.sas 1.832.311.320

表200812-1 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=527)	FF/VI 100/25 + UMEC 62.5 (N=528)	FF/UMEC/VI 100/62.5/25 (N=527)	FF/VI 100/25 + UMEC 62.5 (N=528)
肺腫瘤 Pulmonary mass	4 (<1%)	0	0	0
アレルギー性鼻炎 Rhinitis allergic	1 (<1%)	3 (<1%)	0	0
咽喉乾燥 Dry throat	2 (<1%)	1 (<1%)	1 (<1%)	0
発声障害 Dysphonia	2 (<1%)	1 (<1%)	2 (<1%)	1 (<1%)
呼吸不全 Respiratory failure	1 (<1%)	2 (<1%)	0	0
上気道の炎症 Upper respiratory tract inflammation	1 (<1%)	2 (<1%)	0	0
胸水症 Hydrothorax	1 (<1%)	1 (<1%)	0	0
胸膜炎 Pleurisy	1 (<1%)	1 (<1%)	0	0
咽喉刺激感 Throat irritation	2 (<1%)	0	2 (<1%)	0
急性肺水腫 Acute pulmonary oedema	1 (<1%)	0	0	0
無気肺 Atelectasis	0	1 (<1%)	0	0
カタル Catarrh	0	1 (<1%)	0	0

Source: 200812 CSR Table 3.3, Table 3.6
MedDRA Version 20.0/J Version 20.0
Population: Intent-to-treat
mid200812_table_ae.sas 1.832.311.320

表200812-1 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=527)	FF/VI 100/25 + UMEC 62.5 (N=528)	FF/UMEC/VI 100/62.5/25 (N=527)	FF/VI 100/25 + UMEC 62.5 (N=528)
鼻出血 Epistaxis	1 (<1%)	0	0	0
気管支分泌増加 Increased bronchial secretion	1 (<1%)	0	0	0
鼻部不快感 Nasal discomfort	0	1 (<1%)	0	0
鼻乾燥 Nasal dryness	0	1 (<1%)	0	0
鼻閉塞 Nasal obstruction	0	1 (<1%)	0	0
鼻中隔弯曲 Nasal septum deviation	0	1 (<1%)	0	0
気胸 Pneumothorax	0	1 (<1%)	0	0
自然気胸 Pneumothorax spontaneous	0	1 (<1%)	0	0
肺線維症 Pulmonary fibrosis	0	1 (<1%)	0	0
呼吸性アシドーシス Respiratory acidosis	0	1 (<1%)	0	0
副鼻腔痛 Sinus pain	1 (<1%)	0	0	0
痰貯留 Sputum retention	1 (<1%)	0	0	0

Source: 200812 CSR Table 3.3, Table 3.6
MedDRA Version 20.0/J Version 20.0
Population: Intent-to-treat
mid200812_table_ae.sas 1.832.311.320

表200812-1 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=527)	FF/VI 100/25 + UMEC 62.5 (N=528)	FF/UMEC/VI 100/62.5/25 (N=527)	FF/VI 100/25 + UMEC 62.5 (N=528)
神経系障害 Nervous system disorders	46 (9%)	44 (8%)	4 (<1%)	2 (<1%)
頭痛 Headache	32 (6%)	33 (6%)	3 (<1%)	2 (<1%)
浮動性めまい Dizziness	7 (1%)	2 (<1%)	0	0
肋間神経痛 Intercostal neuralgia	2 (<1%)	1 (<1%)	0	0
坐骨神経痛 Sciatica	2 (<1%)	1 (<1%)	0	0
失神 Syncope	1 (<1%)	2 (<1%)	0	0
脳損傷 Brain injury	1 (<1%)	0	0	0
手根管症候群 Carpal tunnel syndrome	0	1 (<1%)	0	0
脳梗塞 Cerebral infarction	1 (<1%)	0	0	0
ジスキネジア Dyskinesia	0	1 (<1%)	0	0
本態性振戦 Essential tremor	0	1 (<1%)	0	0
虚血性脳卒中 Ischaemic stroke	0	1 (<1%)	0	0

Source: 200812 CSR Table 3.3, Table 3.6
MedDRA Version 20.0/J Version 20.0
Population: Intent-to-treat
mid200812_table_ae.sas 1.832.311.320

表200812-1 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=527)	FF/VI 100/25 + UMEC 62.5 (N=528)	FF/UMEC/VI 100/62.5/25 (N=527)	FF/VI 100/25 + UMEC 62.5 (N=528)
嗜眠 Lethargy	1 (<1%)	0	0	0
片頭痛 Migraine	0	1 (<1%)	0	0
錯感覚 Paraesthesia	0	1 (<1%)	0	0
下肢静止不能症候群 Restless legs syndrome	0	1 (<1%)	0	0
振戦 Tremor	1 (<1%)	0	1 (<1%)	0
血管性脳症 Vascular encephalopathy	1 (<1%)	0	0	0
胃腸障害 Gastrointestinal disorders	34 (6%)	35 (7%)	7 (1%)	0
下痢 Diarrhoea	5 (<1%)	8 (2%)	1 (<1%)	0
歯痛 Toothache	4 (<1%)	6 (1%)	1 (<1%)	0
上腹部痛 Abdominal pain upper	4 (<1%)	2 (<1%)	0	0
便秘 Constipation	3 (<1%)	3 (<1%)	1 (<1%)	0
胃炎 Gastritis	1 (<1%)	3 (<1%)	0	0

Source: 200812 CSR Table 3.3, Table 3.6
MedDRA Version 20.0/J Version 20.0
Population: Intent-to-treat
mid200812_table_ae.sas 1.832.311.320

表200812-1 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=527)	FF/VI 100/25 + UMEC 62.5 (N=528)	FF/UMEC/VI 100/62.5/25 (N=527)	FF/VI 100/25 + UMEC 62.5 (N=528)
腹痛 Abdominal pain	2 (<1%)	1 (<1%)	0	0
痔核 Haemorrhoids	2 (<1%)	1 (<1%)	0	0
腹部不快感 Abdominal discomfort	1 (<1%)	1 (<1%)	0	0
齲歯 Dental caries	1 (<1%)	1 (<1%)	0	0
口内乾燥 Dry mouth	2 (<1%)	0	2 (<1%)	0
消化不良 Dyspepsia	1 (<1%)	1 (<1%)	0	0
胃食道逆流性疾患 Gastrooesophageal reflux disease	0	2 (<1%)	0	0
悪心 Nausea	1 (<1%)	1 (<1%)	0	0
嘔吐 Vomiting	2 (<1%)	0	0	0
腹部膨満 Abdominal distension	1 (<1%)	0	0	0
腹部ヘルニア Abdominal hernia	0	1 (<1%)	0	0
大腸炎 Colitis	0	1 (<1%)	0	0

Source: 200812 CSR Table 3.3, Table 3.6
MedDRA Version 20.0/J Version 20.0
Population: Intent-to-treat
mid200812_table_ae.sas 1.832.311.320

表200812-1 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=527)	FF/VI 100/25 + UMEC 62.5 (N=528)	FF/UMEC/VI 100/62.5/25 (N=527)	FF/VI 100/25 + UMEC 62.5 (N=528)
腸憩室 Diverticulum intestinal	0	1 (<1%)	0	0
嚥下障害 Dysphagia	1 (<1%)	0	1 (<1%)	0
機能性胃腸障害 Functional gastrointestinal disorder	0	1 (<1%)	0	0
胃異形成 Gastric dysplasia	1 (<1%)	0	0	0
胃潰瘍 Gastric ulcer	1 (<1%)	0	0	0
肥厚性胃炎 Gastritis hypertrophic	1 (<1%)	0	0	0
消化管運動低下 Gastrointestinal hypomotility	1 (<1%)	0	0	0
胃腸ポリープ出血 Gastrointestinal polyp haemorrhage	0	1 (<1%)	0	0
大腸ポリープ Large intestine polyp	0	1 (<1%)	0	0
非感染性歯肉炎 Noninfective gingivitis	0	1 (<1%)	0	0
膵脂肪変性 Pancreatic steatosis	0	1 (<1%)	0	0
歯周病 Periodontal disease	0	1 (<1%)	0	0

Source: 200812 CSR Table 3.3, Table 3.6
MedDRA Version 20.0/J Version 20.0
Population: Intent-to-treat
mid200812_table_ae.sas 1.832.311.320

表200812-1 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=527)	FF/VI 100/25 + UMEC 62.5 (N=528)	FF/UMEC/VI 100/62.5/25 (N=527)	FF/VI 100/25 + UMEC 62.5 (N=528)
レッチング Retching	1 (<1%)	0	1 (<1%)	0
口内炎 Stomatitis	1 (<1%)	0	0	0
内臓下垂 Visceroptosis	0	1 (<1%)	0	0
筋骨格系および結合組織障害 Musculoskeletal and connective tissue disorders	34 (6%)	32 (6%)	1 (<1%)	1 (<1%)
背部痛 Back pain	13 (2%)	8 (2%)	0	0
関節痛 Arthralgia	6 (1%)	6 (1%)	0	0
筋肉痛 Myalgia	2 (<1%)	5 (<1%)	0	0
四肢痛 Pain in extremity	3 (<1%)	1 (<1%)	0	0
脊椎痛 Spinal pain	1 (<1%)	3 (<1%)	0	0
筋痙縮 Muscle spasms	1 (<1%)	2 (<1%)	0	1 (<1%)
筋骨格痛 Musculoskeletal pain	3 (<1%)	0	0	0
頚部痛 Neck pain	1 (<1%)	2 (<1%)	1 (<1%)	0

Source: 200812 CSR Table 3.3, Table 3.6
MedDRA Version 20.0/J Version 20.0
Population: Intent-to-treat
mid200812_table_ae.sas 1.832.311.320

表200812-1 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=527)	FF/VI 100/25 + UMEC 62.5 (N=528)	FF/UMEC/VI 100/62.5/25 (N=527)	FF/VI 100/25 + UMEC 62.5 (N=528)
変形性関節症 Osteoarthritis	1 (<1%)	2 (<1%)	0	0
滑液包炎 Bursitis	1 (<1%)	1 (<1%)	0	0
筋骨格硬直 Musculoskeletal stiffness	1 (<1%)	1 (<1%)	0	0
強直性脊椎炎 Ankylosing spondylitis	1 (<1%)	0	0	0
関節炎 Arthritis	0	1 (<1%)	0	0
腹直筋離開 Diastasis recti abdominis	0	1 (<1%)	0	0
デュプイトラン拘縮 Dupuytren's contracture	1 (<1%)	0	0	0
外骨腫 Exostosis	1 (<1%)	0	0	0
鼠径部痛 Groin pain	0	1 (<1%)	0	0
成長痛 Growing pains	0	1 (<1%)	0	0
関節腫脹 Joint swelling	1 (<1%)	0	0	0
骨端症 Osteochondrosis	1 (<1%)	0	0	0

Source: 200812 CSR Table 3.3, Table 3.6
MedDRA Version 20.0/J Version 20.0
Population: Intent-to-treat
mid200812_table_ae.sas 1.832.311.320

表200812-1 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=527)	FF/VI 100/25 + UMEC 62.5 (N=528)	FF/UMEC/VI 100/62.5/25 (N=527)	FF/VI 100/25 + UMEC 62.5 (N=528)
リウマチ性多発筋痛 Polymyalgia rheumatica	0	1 (<1%)	0	0
偽関節 Pseudarthrosis	1 (<1%)	0	0	0
肩回旋筋腱板症候群 Rotator cuff syndrome	1 (<1%)	0	0	0
変形性脊椎症 Spinal osteoarthritis	0	1 (<1%)	0	0
腱炎 Tendonitis	1 (<1%)	0	0	0
皮膚および皮下組織障害 Skin and subcutaneous tissue disorders	17 (3%)	15 (3%)	3 (<1%)	0
そう痒症 Pruritus	4 (<1%)	2 (<1%)	1 (<1%)	0
発疹 Rash	0	3 (<1%)	0	0
蕁麻疹 Urticaria	0	3 (<1%)	0	0
皮膚乾燥 Dry skin	2 (<1%)	0	0	0
湿疹 Eczema	1 (<1%)	1 (<1%)	1 (<1%)	0
乾皮症 Xeroderma	1 (<1%)	1 (<1%)	0	0

Source: 200812 CSR Table 3.3, Table 3.6
MedDRA Version 20.0/J Version 20.0
Population: Intent-to-treat
mid200812_table_ae.sas 1.832.311.320

表200812-1 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=527)	FF/VI 100/25 + UMEC 62.5 (N=528)	FF/UMEC/VI 100/62.5/25 (N=527)	FF/VI 100/25 + UMEC 62.5 (N=528)
脱毛症 Alopecia	0	1 (<1%)	0	0
皮膚アミロイドーシス Cutaneous amyloidosis	0	1 (<1%)	0	0
皮膚炎 Dermatitis	1 (<1%)	0	0	0
アレルギー性皮膚炎 Dermatitis allergic	1 (<1%)	0	0	0
接触皮膚炎 Dermatitis contact	1 (<1%)	0	0	0
貨幣状湿疹 Eczema nummular	0	1 (<1%)	0	0
多汗症 Hyperhidrosis	1 (<1%)	0	0	0
神経皮膚炎 Neurodermatitis	1 (<1%)	0	0	0
皮膚疼痛 Pain of skin	1 (<1%)	0	0	0
全身性そう痒症 Pruritus generalised	0	1 (<1%)	0	0
脂漏性皮膚炎 Seborrhoeic dermatitis	1 (<1%)	0	0	0
皮膚病変 Skin lesion	0	1 (<1%)	0	0

Source: 200812 CSR Table 3.3, Table 3.6
MedDRA Version 20.0/J Version 20.0
Population: Intent-to-treat
mid200812_table_ae.sas 1.832.311.320

表200812-1 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=527)	FF/VI 100/25 + UMEC 62.5 (N=528)	FF/UMEC/VI 100/62.5/25 (N=527)	FF/VI 100/25 + UMEC 62.5 (N=528)
皮膚潰瘍 Skin ulcer	1 (<1%)	0	0	0
日光皮膚炎 Solar dermatitis	0	1 (<1%)	0	0
中毒性皮疹 Toxic skin eruption	1 (<1%)	0	1 (<1%)	0
傷害、中毒および処置合併症 Injury, poisoning and procedural complications	12 (2%)	15 (3%)	1 (<1%)	1 (<1%)
挫傷 Contusion	3 (<1%)	0	1 (<1%)	0
足関節部骨折 Ankle fracture	0	2 (<1%)	0	0
胸椎骨折 Thoracic vertebral fracture	1 (<1%)	1 (<1%)	0	0
脛骨骨折 Tibia fracture	0	2 (<1%)	0	0
偶発的過少量投与 Accidental underdose	1 (<1%)	0	0	0
節足動物咬傷 Arthropod bite	0	1 (<1%)	0	0
頭蓋脳損傷 Craniocerebral injury	1 (<1%)	0	0	0
上顆炎 Epicondylitis	0	1 (<1%)	0	0

Source: 200812 CSR Table 3.3, Table 3.6
MedDRA Version 20.0/J Version 20.0
Population: Intent-to-treat
mid200812_table_ae.sas 1.832.311.320

表200812-1 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=527)	FF/VI 100/25 + UMEC 62.5 (N=528)	FF/UMEC/VI 100/62.5/25 (N=527)	FF/VI 100/25 + UMEC 62.5 (N=528)
大腿骨頚部骨折 Femoral neck fracture	1 (<1%)	0	0	0
前腕骨折 Forearm fracture	1 (<1%)	0	0	0
瘢痕ヘルニア Incisional hernia	0	1 (<1%)	0	0
靱帯捻挫 Ligament sprain	0	1 (<1%)	0	0
四肢損傷 Limb injury	0	1 (<1%)	0	0
肉離れ Muscle strain	1 (<1%)	0	0	0
過量投与 Overdose	0	1 (<1%)	0	0
処置後浮腫 Post procedural oedema	0	1 (<1%)	0	0
処置による疼痛 Procedural pain	0	1 (<1%)	0	0
肋骨骨折 Rib fracture	1 (<1%)	0	0	0
脊椎圧迫骨折 Spinal compression fracture	0	1 (<1%)	0	0
脊椎骨折 Spinal fracture	0	1 (<1%)	0	1 (<1%)

Source: 200812 CSR Table 3.3, Table 3.6
MedDRA Version 20.0/J Version 20.0
Population: Intent-to-treat
mid200812_table_ae.sas 1.832.311.320

表200812-1 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=527)	FF/VI 100/25 + UMEC 62.5 (N=528)	FF/UMEC/VI 100/62.5/25 (N=527)	FF/VI 100/25 + UMEC 62.5 (N=528)
腱断裂 Tendon rupture	0	1 (<1%)	0	0
上肢骨折 Upper limb fracture	1 (<1%)	0	0	0
創傷 Wound	0	1 (<1%)	0	0
創傷出血 Wound haemorrhage	1 (<1%)	0	0	0
心臓障害 Cardiac disorders	13 (2%)	13 (2%)	2 (<1%)	1 (<1%)
心房細動 Atrial fibrillation	2 (<1%)	1 (<1%)	0	0
うっ血性心不全 Cardiac failure congestive	1 (<1%)	2 (<1%)	0	0
急性心筋梗塞 Acute myocardial infarction	1 (<1%)	1 (<1%)	0	0
心不全 Cardiac failure	0	2 (<1%)	0	0
冠動脈疾患 Coronary artery disease	2 (<1%)	0	0	0
頻脈 Tachycardia	1 (<1%)	1 (<1%)	0	0
大動脈弁閉鎖不全症 Aortic valve incompetence	0	1 (<1%)	0	0

Source: 200812 CSR Table 3.3, Table 3.6
MedDRA Version 20.0/J Version 20.0
Population: Intent-to-treat
mid200812_table_ae.sas 1.832.311.320

表200812-1 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=527)	FF/VI 100/25 + UMEC 62.5 (N=528)	FF/UMEC/VI 100/62.5/25 (N=527)	FF/VI 100/25 + UMEC 62.5 (N=528)
徐脈 Bradycardia	1 (<1%)	0	0	0
急性心不全 Cardiac failure acute	1 (<1%)	0	0	0
心肺停止 Cardio-respiratory arrest	0	1 (<1%)	0	0
心筋症 Cardiomyopathy	1 (<1%)	0	0	0
心肺不全 Cardiopulmonary failure	1 (<1%)	0	0	0
変性大動脈弁疾患 Degenerative aortic valve disease	0	1 (<1%)	0	0
期外収縮 Extrasystoles	0	1 (<1%)	0	0
僧帽弁閉鎖不全症 Mitral valve incompetence	0	1 (<1%)	0	0
心筋梗塞 Myocardial infarction	0	1 (<1%)	0	0
心筋虚血 Myocardial ischaemia	1 (<1%)	0	0	0
動悸 Palpitations	0	1 (<1%)	0	0
プリンツメタル狭心症 Prinzmetal angina	1 (<1%)	0	0	0

Source: 200812 CSR Table 3.3, Table 3.6
MedDRA Version 20.0/J Version 20.0
Population: Intent-to-treat
mid200812_table_ae.sas 1.832.311.320

表200812-1 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=527)	FF/VI 100/25 + UMEC 62.5 (N=528)	FF/UMEC/VI 100/62.5/25 (N=527)	FF/VI 100/25 + UMEC 62.5 (N=528)
洞性徐脈 Sinus bradycardia	1 (<1%)	0	1 (<1%)	0
ストレス心筋症 Stress cardiomyopathy	0	1 (<1%)	0	0
頻脈性不整脈 Tachyarrhythmia	1 (<1%)	0	1 (<1%)	0
心室性期外収縮 Ventricular extrasystoles	0	1 (<1%)	0	1 (<1%)
血管障害 Vascular disorders	10 (2%)	15 (3%)	1 (<1%)	0
高血圧 Hypertension	8 (2%)	11 (2%)	1 (<1%)	0
大動脈瘤 Aortic aneurysm	0	1 (<1%)	0	0
低血圧 Hypotension	0	1 (<1%)	0	0
リンパ浮腫 Lymphoedema	0	1 (<1%)	0	0
血栓性静脈炎 Thrombophlebitis	0	1 (<1%)	0	0
表在性血栓性静脈炎 Thrombophlebitis superficial	1 (<1%)	0	0	0
四肢静脈血栓症 Venous thrombosis limb	1 (<1%)	0	0	0

Source: 200812 CSR Table 3.3, Table 3.6
MedDRA Version 20.0/J Version 20.0
Population: Intent-to-treat
mid200812_table_ae.sas 1.832.311.320

表200812-1 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=527)	FF/VI 100/25 + UMEC 62.5 (N=528)	FF/UMEC/VI 100/62.5/25 (N=527)	FF/VI 100/25 + UMEC 62.5 (N=528)
一般・全身障害および投与部位の状態 General disorders and administration site conditions	13 (2%)	10 (2%)	0	1 (<1%)
末梢腫脹 Peripheral swelling	4 (<1%)	1 (<1%)	0	0
胸痛 Chest pain	4 (<1%)	0	0	0
倦怠感 Malaise	1 (<1%)	1 (<1%)	0	0
末梢性浮腫 Oedema peripheral	0	2 (<1%)	0	1 (<1%)
発熱 Pyrexia	1 (<1%)	1 (<1%)	0	0
適用部位刺激感 Application site irritation	0	1 (<1%)	0	0
無力症 Asthenia	1 (<1%)	0	0	0
胸部不快感 Chest discomfort	1 (<1%)	0	0	0
薬物不耐性 Drug intolerance	0	1 (<1%)	0	0
運動耐性低下 Exercise tolerance decreased	1 (<1%)	0	0	0
顔面痛 Facial pain	0	1 (<1%)	0	0

Source: 200812 CSR Table 3.3, Table 3.6
MedDRA Version 20.0/J Version 20.0
Population: Intent-to-treat
mid200812_table_ae.sas 1.832.311.320

表200812-1 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=527)	FF/VI 100/25 + UMEC 62.5 (N=528)	FF/UMEC/VI 100/62.5/25 (N=527)	FF/VI 100/25 + UMEC 62.5 (N=528)
疲労 Fatigue	1 (<1%)	0	0	0
インフルエンザ様疾患 Influenza like illness	0	1 (<1%)	0	0
ポリープ Polyp	0	1 (<1%)	0	0
体温調節障害 Temperature regulation disorder	1 (<1%)	0	0	0
臨床検査 Investigations	12 (2%)	6 (1%)	0	1 (<1%)
血圧上昇 Blood pressure increased	2 (<1%)	2 (<1%)	0	0
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加 Alanine aminotransferase increased	2 (<1%)	1 (<1%)	0	0
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加 Aspartate aminotransferase increased	2 (<1%)	0	0	0
血中ブドウ糖増加 Blood glucose increased	0	2 (<1%)	0	1 (<1%)
白血球数増加 White blood cell count increased	1 (<1%)	1 (<1%)	0	0
血中コレステロール増加 Blood cholesterol increased	1 (<1%)	0	0	0
血中クレアチンホスホキナーゼ増加 Blood creatine phosphokinase increased	1 (<1%)	0	0	0

Source: 200812 CSR Table 3.3, Table 3.6
MedDRA Version 20.0/J Version 20.0
Population: Intent-to-treat
mid200812_table_ae.sas 1.832.311.320

表200812-1 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=527)	FF/VI 100/25 + UMEC 62.5 (N=528)	FF/UMEC/VI 100/62.5/25 (N=527)	FF/VI 100/25 + UMEC 62.5 (N=528)
血中尿酸増加 Blood uric acid increased	0	1 (<1%)	0	0
呼吸音異常 Breath sounds abnormal	1 (<1%)	0	0	0
胸部X線異常 Chest X-ray abnormal	1 (<1%)	0	0	0
眼圧上昇 Intraocular pressure increased	1 (<1%)	0	0	0
単球数増加 Monocyte count increased	1 (<1%)	0	0	0
好中球数増加 Neutrophil count increased	1 (<1%)	0	0	0
前立腺特異性抗原増加 Prostatic specific antigen increased	1 (<1%)	0	0	0
体重減少 Weight decreased	1 (<1%)	0	0	0
白血球数異常 White blood cell count abnormal	1 (<1%)	0	0	0
X線異常 X-ray abnormal	1 (<1%)	0	0	0
代謝および栄養障害 Metabolism and nutrition disorders	9 (2%)	7 (1%)	0	0
食欲減退 Decreased appetite	2 (<1%)	0	0	0

Source: 200812 CSR Table 3.3, Table 3.6
MedDRA Version 20.0/J Version 20.0
Population: Intent-to-treat
mid200812_table_ae.sas 1.832.311.320

表200812-1 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=527)	FF/VI 100/25 + UMEC 62.5 (N=528)	FF/UMEC/VI 100/62.5/25 (N=527)	FF/VI 100/25 + UMEC 62.5 (N=528)
糖尿病 Diabetes mellitus	0	2 (<1%)	0	0
痛風 Gout	0	2 (<1%)	0	0
空腹時血中ブドウ糖不良 Impaired fasting glucose	1 (<1%)	1 (<1%)	0	0
脱水 Dehydration	1 (<1%)	0	0	0
高コレステロール血症 Hypercholesterolaemia	1 (<1%)	0	0	0
高脂血症 Hyperlipidaemia	1 (<1%)	0	0	0
高尿酸血症 Hyperuricaemia	0	1 (<1%)	0	0
低血糖 Hypoglycaemia	1 (<1%)	0	0	0
低ナトリウム血症 Hyponatraemia	1 (<1%)	0	0	0
過小食 Hypophagia	1 (<1%)	0	0	0
多飲症 Polydipsia	0	1 (<1%)	0	0
耳および迷路障害 Ear and labyrinth disorders	7 (1%)	4 (<1%)	0	0

Source: 200812 CSR Table 3.3, Table 3.6
MedDRA Version 20.0/J Version 20.0
Population: Intent-to-treat
mid200812_table_ae.sas 1.832.311.320

表200812-1 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=527)	FF/VI 100/25 + UMEC 62.5 (N=528)	FF/UMEC/VI 100/62.5/25 (N=527)	FF/VI 100/25 + UMEC 62.5 (N=528)
回転性めまい Vertigo	3 (<1%)	3 (<1%)	0	0
耳鳴 Tinnitus	1 (<1%)	1 (<1%)	0	0
耳痛 Ear pain	1 (<1%)	0	0	0
メニエール病 Meniere's disease	1 (<1%)	0	0	0
突発性難聴 Sudden hearing loss	1 (<1%)	0	0	0
眼障害 Eye disorders	4 (<1%)	7 (1%)	0	0
白内障 Cataract	0	2 (<1%)	0	0
アレルギー性結膜炎 Conjunctivitis allergic	1 (<1%)	0	0	0
眼乾燥 Dry eye	0	1 (<1%)	0	0
眼そう痒症 Eye pruritus	1 (<1%)	0	0	0
緑内障 Glaucoma	0	1 (<1%)	0	0
瞳孔不同 Pupils unequal	0	1 (<1%)	0	0

Source: 200812 CSR Table 3.3, Table 3.6
MedDRA Version 20.0/J Version 20.0
Population: Intent-to-treat
mid200812_table_ae.sas 1.832.311.320

表200812-1 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=527)	FF/VI 100/25 + UMEC 62.5 (N=528)	FF/UMEC/VI 100/62.5/25 (N=527)	FF/VI 100/25 + UMEC 62.5 (N=528)
網膜動脈閉塞 Retinal artery occlusion	0	1 (<1%)	0	0
ぶどう膜炎 Uveitis	1 (<1%)	0	0	0
霧視 Vision blurred	1 (<1%)	0	0	0
視力障害 Visual impairment	0	1 (<1%)	0	0
精神障害 Psychiatric disorders	8 (2%)	3 (<1%)	2 (<1%)	0
不眠症 Insomnia	4 (<1%)	1 (<1%)	1 (<1%)	0
不安 Anxiety	1 (<1%)	1 (<1%)	0	0
うつ病 Depression	2 (<1%)	0	0	0
不安障害 Anxiety disorder	0	1 (<1%)	0	0
恐怖 Fear	1 (<1%)	0	0	0
睡眠障害 Sleep disorder	1 (<1%)	0	1 (<1%)	0

Source: 200812 CSR Table 3.3, Table 3.6
MedDRA Version 20.0/J Version 20.0
Population: Intent-to-treat
mid200812_table_ae.sas 1.832.311.320

表200812-1 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=527)	FF/VI 100/25 + UMEC 62.5 (N=528)	FF/UMEC/VI 100/62.5/25 (N=527)	FF/VI 100/25 + UMEC 62.5 (N=528)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む） Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	4 (<1%)	5 (<1%)	0	0
血管肉腫 Angiosarcoma	0	1 (<1%)	0	0
肝の良性新生物 Benign hepatic neoplasm	0	1 (<1%)	0	0
膀胱癌 Bladder cancer	1 (<1%)	0	0	0
結腸癌 Colon cancer	0	1 (<1%)	0	0
線維腫 Fibroma	0	1 (<1%)	0	0
神経膠芽細胞腫 Glioblastoma	1 (<1%)	0	0	0
食道腺癌 Oesophageal adenocarcinoma	1 (<1%)	0	0	0
食道新生物 Oesophageal neoplasm	1 (<1%)	0	0	0
前立腺癌 Prostate cancer	0	1 (<1%)	0	0
生殖系および乳房障害 Reproductive system and breast disorders	3 (<1%)	6 (1%)	0	0

Source: 200812 CSR Table 3.3, Table 3.6
MedDRA Version 20.0/J Version 20.0
Population: Intent-to-treat
mid200812_table_ae.sas 1.832.311.320

表200812-1 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=527)	FF/VI 100/25 + UMEC 62.5 (N=528)	FF/UMEC/VI 100/62.5/25 (N=527)	FF/VI 100/25 + UMEC 62.5 (N=528)
良性前立腺肥大症 Benign prostatic hyperplasia	1 (<1%)	2 (<1%)	0	0
勃起不全 Erectile dysfunction	1 (<1%)	1 (<1%)	0	0
乳房痛 Breast pain	0	1 (<1%)	0	0
不正子宮出血 Metrorrhagia	0	1 (<1%)	0	0
卵巣嚢胞 Ovarian cyst	0	1 (<1%)	0	0
前立腺炎 Prostatitis	0	1 (<1%)	0	0
腟脱 Vaginal prolapse	1 (<1%)	0	0	0
肝胆道系障害 Hepatobiliary disorders	3 (<1%)	4 (<1%)	0	0
急性胆嚢炎 Cholecystitis acute	2 (<1%)	1 (<1%)	0	0
胆石症 Cholelithiasis	0	3 (<1%)	0	0
胆嚢炎 Cholecystitis	1 (<1%)	0	0	0
脂肪肝 Hepatic steatosis	0	1 (<1%)	0	0

Source: 200812 CSR Table 3.3, Table 3.6
MedDRA Version 20.0/J Version 20.0
Population: Intent-to-treat
mid200812_table_ae.sas 1.832.311.320

表200812-1 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=527)	FF/VI 100/25 + UMEC 62.5 (N=528)	FF/UMEC/VI 100/62.5/25 (N=527)	FF/VI 100/25 + UMEC 62.5 (N=528)
腎および尿路障害 Renal and urinary disorders	3 (<1%)	3 (<1%)	0	0
腎結石症 Nephrolithiasis	1 (<1%)	2 (<1%)	0	0
腎仙痛 Renal colic	1 (<1%)	1 (<1%)	0	0
排尿困難 Dysuria	1 (<1%)	0	0	0
腎機能障害 Renal impairment	1 (<1%)	0	0	0
尿失禁 Urinary incontinence	0	1 (<1%)	0	0
外科および内科処置 Surgical and medical procedures	2 (<1%)	4 (<1%)	0	0
白内障手術 Cataract operation	2 (<1%)	0	0	0
抜歯 Tooth extraction	0	2 (<1%)	0	0
ポリープ切除 Polypectomy	0	1 (<1%)	0	0
椎体形成術 Vertebroplasty	0	1 (<1%)	0	0
血液およびリンパ系障害 Blood and lymphatic system disorders	4 (<1%)	0	1 (<1%)	0

Source: 200812 CSR Table 3.3, Table 3.6
MedDRA Version 20.0/J Version 20.0
Population: Intent-to-treat
mid200812_table_ae.sas 1.832.311.320

表200812-1 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=527)	FF/VI 100/25 + UMEC 62.5 (N=528)	FF/UMEC/VI 100/62.5/25 (N=527)	FF/VI 100/25 + UMEC 62.5 (N=528)
貧血 Anaemia	2 (<1%)	0	0	0
好酸球増加症 Eosinophilia	1 (<1%)	0	1 (<1%)	0
鉄欠乏性貧血 Iron deficiency anaemia	1 (<1%)	0	0	0
内分泌障害 Endocrine disorders	1 (<1%)	2 (<1%)	0	0
副腎機能不全 Adrenal insufficiency	1 (<1%)	0	0	0
甲状腺腫 Goitre	0	1 (<1%)	0	0
甲状腺機能低下症 Hypothyroidism	0	1 (<1%)	0	0
先天性、家族性および遺伝性障害 Congenital, familial and genetic disorders	0	1 (<1%)	0	0
過長結腸 Dolichocolon	0	1 (<1%)	0	0
免疫系障害 Immune system disorders	0	1 (<1%)	0	0
食物アレルギー Food allergy	0	1 (<1%)	0	0

Source: 200812 CSR Table 3.3, Table 3.6
MedDRA Version 20.0/J Version 20.0
Population: Intent-to-treat
mid200812_table_ae.sas 1.832.311.320

表200812-1 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=527)	FF/VI 100/25 + UMEC 62.5 (N=528)	FF/UMEC/VI 100/62.5/25 (N=527)	FF/VI 100/25 + UMEC 62.5 (N=528)
製品の問題 Product issues	1 (<1%)	0	1 (<1%)	0
製品の異味 Product taste abnormal	1 (<1%)	0	1 (<1%)	0

Source: 200812 CSR Table 3.3, Table 3.6
MedDRA Version 20.0/J Version 20.0
Population: Intent-to-treat
mid200812_table_ae.sas 1.832.311.320

CTT116853試験

CTT116853 試験

1. 治験の標題

A Phase III, 24 week, randomised, double blind, double dummy, parallel group study (with an extension to 52 weeks in a subset of subjects) comparing the efficacy, safety and tolerability of the fixed dose triple combination FF/UMEC/VI administered once daily in the morning via a dry powder inhaler with budesonide/formoterol 400 µg/12 µg administered twice-daily via a reservoir inhaler in subjects with chronic obstructive pulmonary disease

2. 報告書番号

2015N261950_01

3. 治験責任医師

多施設共同試験

4. 実施医療機関

以下の 15 ヵ国（162 施設）で無作為化及び治験薬の投与が実施された。
ロシア連邦（21 施設）、ウクライナ（17 施設）、メキシコ（17 施設）、ドイツ（16 施設）、ギリシャ（12 施設）、チェコ共和国（10 施設）、ルーマニア（10 施設）、ブルガリア（9 施設）、中国（8 施設）、エストニア（8 施設）、ハンガリー（8 施設）、イタリア（8 施設）、ポーランド（6 施設）、韓国（6 施設）、スロバキア（6 施設）

5. 公表文献

Lipson DA, Barnacle H, Birk R, et al. FULFIL Trial: Once-Daily Triple Therapy for Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease. Am J Respir Crit Care Med. 2017 Aug;196(4):438-46.

6. 治験期間

2015 年 1 月 23 日～2016 年 4 月 7 日

7. 開発のフェーズ

第 III 相

8. 目的

主要目的は、肺機能及び健康関連の生活の質（QOL）における 24 週間投与後のフルチカゾンフランカルボン酸エステル（FF）／ウメクリジニウム臭化物（UMEC）／ビランテロールトリフェニル酢酸塩（VI）の効果を、ブデソニド／ホルモテロール（BUD/FOR）と比較し検討することであった。

副次目的は、慢性閉塞性肺疾患（COPD）増悪の年間発現率に対する FF/UMEC/VI の効果を BUD/FOR と比較し検討すること、並びに 24 週間及び 52 週間投与した時の FF/UMEC/VI の安全性プロファイルを BUD/FOR と比較し検討することであった。

その他の目的を以下に示す。

- COPD 患者の観点から見る FF/UMEC/VI の有効性を評価し検討する
- サブグループの被験者の FF、UMEC 及び VI の薬物動態（PK）を特徴づける
- 遺伝学研究のための血液サンプルを収集する
- 24 週間の投与後の身体活動について FF/UMEC/VI の効果を BUD/FOR と比較して評価し検討する

9. 治験方法

本試験は FF/UMEC/VI（100/62.5/25 µg）1 日 1 回（OD）投与と BUD/FOR（400/12 µg）1 日 2 回（BID）を比較し評価する第 III 相、無作為化、二重盲検、ダブルダミー、並行群間比較、多施設共同試験であった。本試験は 2 週間の前観察期間、24 週間の治療期間（52 週間投与したサブグループでは 52 週間）、及び 1 週間の後観察期間で構成された（図 1）。サブグループには無作為化され、52 週間までの投与に同意した最初の約 400 例が含まれており、長期の安全性及び有効性データを得るために設定された。

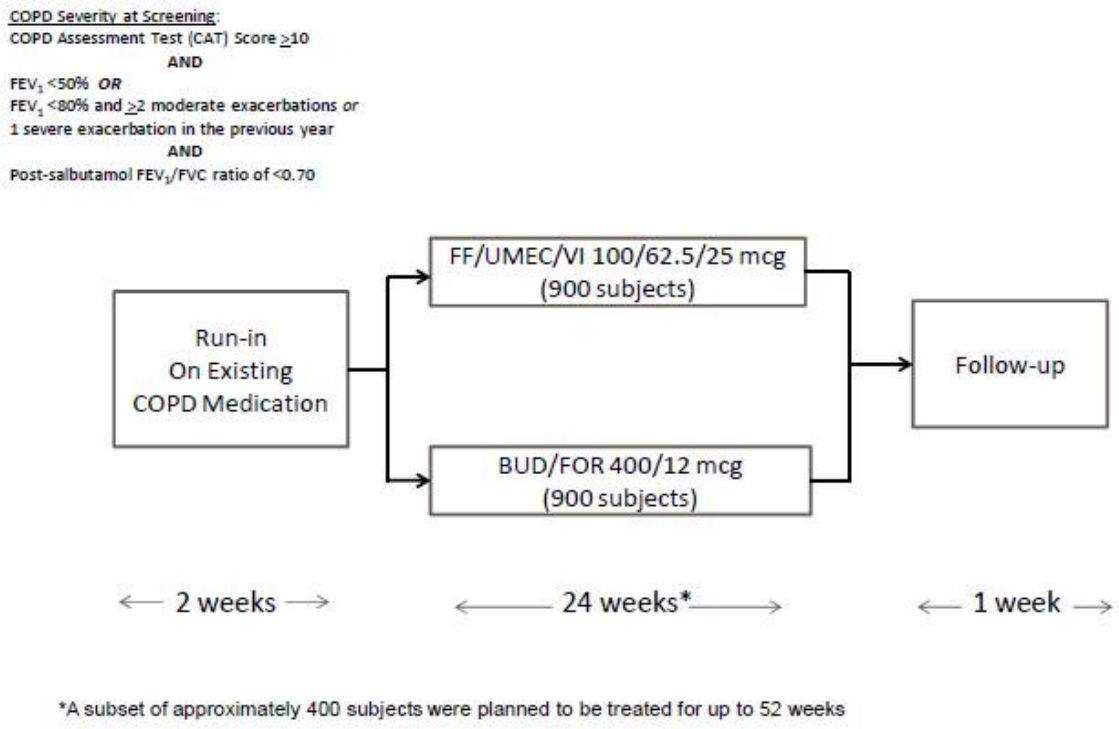


図 1　　試験デザイン

スクリーニング時に選択／除外基準を満たした被験者を前観察期間に組み入れた。前観察期間中、被験者はそれまでに使用していた既存の COPD 治療薬をそのまま継続し、必要に応じて試験依頼者から提供された救済薬のサルブタモールを使用した。前観察期間終了時に適格性を満たした被験者は喫煙状況（現喫煙者／過去に喫煙歴あり）で層別化され、以下の 2 つの治療群のいずれかに 1：1 の比で無作為に割り付けられた。

- FF/UMEC/VI（エリプタ®を用いて FF/UMEC/VI 100/62.5/25 μg を 1 日 1 回朝投与、タービュヘイラーを用いてプラセボを 1 日 2 回投与）
- BUD/FOR（エリプタを用いてプラセボを 1 日 1 回朝投与、タービュヘイラーを用いて BUD/FOR 400/12 μg を 1 日 2 回投与）

被験者は治療期間開始時にそれまで使用していた COPD 治療薬をすべて中止した（救済薬のサルブタモールは除く）。

被験者はスクリーニング、無作為化（投与 1 日目）、並びに投与 2、4、12 週目及び投与 24 週目（52 週間までの投与に合意したサブグループの被験者は更に投与 36 週目及び投与 52 週目）に来院した。治療期間完了又は治験薬の投与中止から 1 週間後に、電話連絡又は来院による安全性の後観察を実施した。治験薬の投与を中止した被験者は、同意撤回しない限り試験を中止する必要はなく、安全性及び有効性の評価を継続することが可能であった。

被験者は COPD の症状［Evaluating Respiratory Symptoms in COPD（E-RS:COPD）及びその他の潜在的な増悪を示唆する症状］、活動制限及びサルブタモールの使用を記録する電子日記に毎日記入した。呼吸器症状が悪化した被験者は、症状悪化の詳細な評価のために治験責任（分担）医師へ連絡するよう、電子日記を通じて自動的に通知を受けた。呼吸器症状悪化が電子日記から即時に通知されることによって、治験責任（分担）医師が新たな COPD 増悪を特定することが可能であった。電子日記は来院時に、St. George's Respiratory Questionnaire for COPD ptatients（SGRQ-C）、Baseline Dyspnoea Index（BDI）／Transitional Dyspnoea Index（TDI）、COPD アセスメントテスト（CAT）、被験者の活動制限の全般評価及び活動制限の全般印象変化、被験者の COPD 重症度の全般評価及び COPD 症状の重症度の全般印象変化、EuroQol（EQ-5D-5L）質問票、並びに吸入器の好み等の質問票への回答の収集にも使用された。

また、選択された医療機関の被験者を対象として試験開始時に以下に示す項目を 1 つ以上追加で実施するよう依頼した。

- スクリーニング時及び投与 24 週目の 24 時間連続スパイロメトリー（約 400 例）
- スクリーニング時及び投与 24 週目の 24 時間ホルター心電図（約 400 例）
- スクリーニングから 7 日間、無作為化から 7 日間、及び投与 24 週目の前 7 日間の身体活動性モニター（加速度計）の装着（最大約 350 例）
- PK 検体用採血（約 150 例）

スクリーニング、前観察期間、治療期間及び後観察期間をすべて完了した被験者は、試験を完了したと判断された。被験者番号を割り当てられたが、スクリーニング時に来院しなかった被験者はスクリーニング前の脱落と判断された。スクリーニング手順を実施したが、ス

クリーニング後に試験を継続しなかった被験者及びスクリーニングを完了し前観察期間に移行したが、その後、無作為化前に不適格であることが判明した被験者はスクリーニング脱落に分類された。

10. 診断及び主要な組入れ基準

選択基準

スクリーニング前 3 ヵ月以上 COPD の維持療法を日常的に受けている患者を対象とした。現喫煙者又は過去に喫煙歴があり（スクリーニング時 10 pack-years 以上）、米国胸部学会／欧州呼吸器学会により定義された COPD の診断を受けた 40 歳以上の男性又は妊娠していない女性を適格とした。被験者はスクリーニング時に以下を満たしていることとした。

- CAT スコアが 10 点以上
- 気管支拡張薬投与後の 1 秒量（FEV_1）が予測値の 50%未満、又は
  気管支拡張薬投与後の FEV_1 が予測値の 50%以上 80%未満でかつ過去 12 ヵ月間に 2 回以上の中等度の増悪、又は 1 回の重度（入院）の増悪の既往が文書に記録されている
- サルブタモール投与後の FEV_1／努力性肺活量（FVC）比が 0.70 未満

除外基準

現在喘息と診断されている、α1-アンチトリプシン欠損症による COPD、その他の呼吸器疾患（結核、肺癌、肺高血圧症等）、スクリーニング前 12 ヵ月以内の肺切除術、又はその他で治験責任（分担）医師が臨床的に重大と判断する疾患を有する患者は除外した。スクリーニング前 14 日以内に回復していなかった肺炎又は重度の COPD 増悪、スクリーニング前 7 日以内に回復していなかった呼吸器感染、胸部 X 線の異常、スクリーニング前の一定期間内における併用禁止薬の使用があった場合も除外した。

11. 治療及び投与

本試験の治験薬を表 1 に示す。

選択基準を満たした被験者は Visit 2（投与 1 日目）に 1：1 の比で無作為に割り付けられた。無作為化は被験者の喫煙状況（現喫煙者／過去に喫煙歴あり）に基づき層別化して行った。被験者は 24 週間（サブグループの被験者は 52 週間）にわたって二重盲検下で経口吸入器を用いて下記のいずれかの治療を受けた。

- FF/UMEC/VI（エリプタを用いて FF/UMEC/VI 100/62.5/25 µg を 1 日 1 回朝投与、タービュヘイラーを用いてプラセボを 1 日 2 回投与）
- BUD/FOR（エリプタを用いてプラセボを 1 日 1 回朝投与、タービュヘイラーを用いて BUD/FOR 400/12 µg を 1 日 2 回投与）

表 1　治験薬

Study Treatment	Formulation	Strength	Batch Numbers
FF/UMEC/VI	First strip: fluticasone furoate blended with lactose Second strip: umeclidinium and vilanterol blended with lactose and magnesium stearate	100 µg per blister 62.5 µg and 25 µg per blister	R654258, R654259, R682331, R682332, R706455
Placebo (to match FF/UMEC/VI)	First strip: blend of lactose and magnesium stearate Second strip: lactose	N/A N/A	R605189, R683112, R655761, R706629, R721246
BUD/FOR	Budesonide and formoterol	400 µg and 12 µg	AAAD, AAAE
Placebo (to match BUD/FOR)	Lactose	N/A	HAAK, HAAL

12. 評価基準

2 つの主要評価項目

- 投与 24 週目の FEV_1 トラフ値のベースラインからの変化量
- 投与 24 週目の SGRQ 総スコアのベースラインからの変化量

FEV_1 トラフ値における治療群間での 100 mL 以上の差及び SGRQ 総スコアにおけるベースラインからの 4 点以上の減少を臨床的に意義のある改善と定義した。

2 つの主要評価項目を支持する評価項目

- 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
- SGRQ 総スコアのベースラインからの変化量に基づく SGRQ 奏効例の割合

副次評価項目

- 中等度又は重度の COPD 増悪の年間発現率
- E-RS: COPD スコア及び下位尺度（息切れ、咳嗽／喀痰及び胸部症状）スコアを用いた呼吸器症状の評価
- 投与 24 週目の TDI focal score
- Daily Activity Question（日常生活動作質問票）のスコアが 2（普段よりも多くの日常生活を行うことができた）であった日数の割合

臨床的に意義のある改善として、E-RS:COPD スコアではベースラインからの 2 単位以上の減少、TDI focal score では評価時点のスコアが 1 点以上と定義した。

副次評価項目を支持する評価項目

- E-RS:COPD スコア及び下位尺度（息切れ、咳嗽／喀痰及び胸部症状）スコアのベースラインからの変化量に基づく奏効例の割合
- TDI focal score に基づく TDI 奏効例の割合

E-RS:COPD 下位尺度スコアでは、息切れはベースラインから 1 単位以上の減少、咳嗽／喀痰及び胸部症状はベースラインから 0.7 単位以上の減少を臨床的に意義のある改善と定義した。

その他の評価項目

- 投与 24 週目の FVC トラフ値のベースラインからの変化量
- 経口ステロイド薬又は抗菌薬を要する中等度の COPD 増悪の年間発現率
- 重度（入院を要する）の COPD 増悪の年間発現率
- 軽度／中等度／重度の COPD 増悪の年間発現率
- 中等度又は重度の COPD 増悪が最初に発現するまでの時間
- 軽度、中等度又は重度の COPD 増悪が最初に発現するまでの時間
- 毎日の 14 点の EXACT PRO 質問票データの評価
- CAT スコアのベースラインからの変化量
- CAT スコアのベースラインからの変化量に基づく CAT 奏効例の割合
- 投与 1 日目及び投与 24 週目の 24 時間連続スパイロメトリー（部分集団のみ）
    - 投与 1 日目及び投与 24 週目の 0～6、0～12、0～24 及び 12～24 時間の FEV_1 加重平均値
    - 投与 1 日目の気管支拡張が効果発現（FEV_1 がベースラインから 100 mL 以上増加）するまでの時間
    - 投与 1 日目及び投与 24 日目の FEV_1 ピーク値
- 被験者の活動制限の全般評価
- 被験者の活動制限の全般印象変化
- 被験者の COPD 重症度の全般評価
- 被験者の COPD の重症度の全般印象変化
- 救済薬の使用
- 身体活動モニタリングのベースラインからの変化量［歩数及び代謝当量（MET）の測定］（部分集団のみ）
- 質問票を用いた吸入器の好みの評価

安全性評価項目

- 有害事象の発現割合
- 肺炎の発現割合及びそれを裏付ける X 線撮影
- 心血管系事象の発現割合（上室性不整脈、及び死亡以外の心筋梗塞を含む）
- 骨折の発現割合
- 心電図検査
- 24 時間ホルター心電図（部分集団のみ）
- バイタルサイン
- 血液学的検査及び血液生化学的検査（妊娠可能な女性は妊娠尿検査を含む）
- 口腔咽頭検査

ヘルスアウトカムズ

- EQ-5D-5L 質問票
- 医療機関の利用（すべて及び COPD 関連）：入院、救急外来受診、予定外の外来受診

PK

- FF、UMEC 及び VI の血漿中濃度

13. 統計手法

13.1. 症例数の設定根拠

症例数は 2 つの主要評価項目の FEV_1 トラフ値及び SGRQ 総スコアに基づいて決定された。過去の臨床試験のデータより、吸入ステロイド薬（ICS）／長時間作用性ムスカリン受容体拮抗薬（LAMA）／長時間作用性 β_2 刺激薬（LABA）と ICS/LABA を比較した際の SGRQ 総スコアの治療群間差の平均値は約 2～3 点になることが予測された。これらのデータに基づき、SGRQ 総スコアにおいて標準偏差（SD）を 12 点と仮定し、90%の検出力で FF/UMEC/VI 群及び BUD/FOR 群の間で 2.5 点の差を検出するには各治療群で 688 例の評価可能例数が必要であった。また、投与 24 週目の FEV_1 トラフ値において SD を 240 mL として、FF/UMEC/VI 群及び BUD/FOR 群の間で 80 mL の差を検出するのに 90%超の検出力を有した。症例数の算出には両側検定で 1%の有意水準を用いた。被験者の約 30%が投与 24 週目の評価を受けずに治験薬の投与を中止すると仮定したため、無作為化時に各治療群につき 900 例を必要とした。

13.2. 解析対象集団

全被験者集団

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た。スクリーニングを受けた被験者及びスクリーニングを受けていないが同意説明文書に署名した被験者の両方を含めた。

Intent-to-treat（ITT）集団

無作為割付けされた被験者のうち、誤って無作為化された被験者（スクリーニング脱落又は前観察期脱落し、治験薬が全く投与されていない被験者）を除く、すべての被験者で構成された。無作為割付け番号を割り当てられたその他の被験者はすべて無作為化されたとみなした。特に記載がない限り、ITT 集団のデータは投与 24 週目までを提示する。

継続投与（EXT）集団

ITT 集団のうち、52 週間まで継続投与するサブグループ（約 400 例）に組み入れられたすべての被験者で構成された。

ホルター心電図（HM）集団

ITT 集団のうち、ホルター心電図の評価を 1 回以上受けたすべての被験者で構成された。

連続スパイロメトリー（SS）集団

ITT 集団のうち、連続スパイロメトリーの評価を 1 回以上実施したすべての被験者で構成された。

身体活動モニタリング集団

ITT 集団のうち、身体活動モニタリング測定から 1 回以上データが得られたすべての被験者で構成された。

PK 集団

ITT 集団のうち、PK 評価用採血を 1 回以上実施したすべての被験者で構成された。

13.3. 有効性の解析

2 つの主要評価項目（投与 24 週目の FEV_1 トラフ値のベースラインからの変化量及び投与 24 週目の SGRQ 総スコアのベースラインからの変化量）は両側仮説検定に基づき、反復測定混合モデル解析（MMRM）を用いて ITT 集団で解析を行った。治療群、スクリーニング時の喫煙状況、地域、来院時、ベースライン値、ベースラインと来院日の交互作用及び治療群と来院日の交互作用を共変量としてモデルに含めた。2 つの主要評価項目の比較における多重性を考慮して、Hochberg 法を用いて全体の第 I 種の過誤率を 5%にコントロールした。無作為化された治験薬の治療期間中に収集されたデータを解析に含めた。2 つの主要評価項目に関する治療群間の比較でいずれも p 値が 0.05 未満であった場合、統計学的に有意であると判断した。2 つの主要評価項目のうち、一方の治療群間の比較で p 値が 0.05 超である場合、もう一方の評価項目の治療群間の比較で p 値が 0.025 未満であれば、統計学的に有意であると判断した。また、2 つの主要評価項目のうち少なくとも一項目の治療群間の比較で有意であると判断した場合は、副次評価項目及びその他の評価項目の比較の p 値（多重性に関して未調整）が 0.05 未満であれば統計学的に有意であると判断とした。

主要な解析の結果に対する欠測値の影響を評価するために、治験薬を投与中止したが、試験を継続している被験者のデータを用いて感度分析（投与中止後のデータを含めた MMRM 解析）を実施した。

2 つの主要評価項目を支持する解析は、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及び SGRQ 総スコアでベースラインからの 4 点以上の減少に基づく SGRQ の奏効例の割合であった。これらの評価項目は主要解析と同じ共変量を用いたロジットリンク関数による一般線形混合モデルを用いて解析し、多重性は調整しなかった。

副次評価項目の比較では多重性を調整しなかった。中等度又は重度及び軽度、中等度又は重度の COPD 増悪の年間発現率は負の二項分布を仮定する一般線形モデルを用いて解析した。4 週間（投与 1～4、5～8、9～12 週目等）ごとに評価した E-RS:COPD の平均スコア及び 3 つの下位尺度（息切れ、咳嗽／喀痰及び胸部症状）の平均スコア、投与 24 週目における TDI focal score は MMRM 解析を用いて解析した。E-RS:COPD 及び TDI focal score の奏効例の割合（E-RS:COPD はベースラインからの減少が 2 単位以上、TDI focal score はスコアが 1 点以上）はロジットリンク関数による一般線形混合モデルを用いて解析した。日常生活動

作質問票において、スコアが 2 であった日数の割合は共分散分析（ANCOVA）モデルを用いて解析した。

13.4. 安全性の解析

有害事象を発現した被験者の割合は、治療群ごとに ICH 国際医薬用語集（MedDRA ver.19.0）の器官別大分類（SOC）及び基本語（PT）を用いて要約した。有害事象の概略、治療期間中に発現した有害事象、よくみられた有害事象、治験薬と因果関係がある有害事象、治療期間終了後の有害事象、重篤な有害事象、死亡に至った重篤な有害事象、死亡以外の重篤な有害事象、並びに治験薬の投与中止又は試験中止に至った有害事象について要約した。注目すべき有害事象グループ及びサブグループ（括弧内に記載）として、副腎抑制、抗コリン作動性症候群、喘息／気管支痙攣、心血管系作用（不整脈、心不全、虚血性心疾患、高血圧、中枢神経系出血および脳血管性疾患）、眼への作用（緑内障、水晶体障害）、骨ミネラル濃度の減少及び関連した骨折、カリウムへの作用、消化管の閉塞、高血糖／糖尿病の発症、過敏症、局所ステロイド作用、肺炎、肺炎を除く下気道感染、振戦、尿閉を定義し、注目すべき有害事象グループ及びサブグループごとに集計した。1000 人・年当たりの発現率を算出し、ほとんどの有害事象の図表に含めた。CEC 判定された死亡に至った有害事象、及び CEC 判定された死亡以外の重篤な有害事象も要約した。肺炎及び骨折に関する詳細を要約した。注目すべき有害事象である肺炎グループに該当する事象が最初に発現するまでの時間は、Cox 比例ハザードモデルを用いて解析した。Major Adverse Cardiac Event（MACE）の解析（広義及び狭義）は CEC 判定された心血管系の死亡及び治験責任（分担）医師より報告された死亡以外の有害事象を用いて実施した。

バイタルサイン（脈拍数、収縮期及び拡張期血圧）、Fridericia 式で補正した QT 間隔［QTc(F)］及び PR 間隔については、測定値及びベースラインからの変化量を治療群及び来院ごとに要約し、これらの測定値は MMRM を用いて解析した。

臨床検査値及び臨床検査値のベースラインからの変化量は、治療群及び来院ごとに要約統計量を用いて要約した。

13.5. ヘルスアウトカムズの解析

EQ-5D-5L は 5 項目法の効用値及び EQ-VAS（視覚的アナログ評価尺度）スコアの 2 つを要約した。5 項目法の質問票に記録される健康状態は、基本的に各項目の特性に応じて、本質的な水準に重み付けするための換算式を用いて 1 つのスコアに換算された。この式は、一般集団をサンプルとした EQ-5D の健康状態の評価に基づいている。本試験では、EuroQol のウェブサイト（2016 年 1 月）に掲載された英国の重み付けを換算式に適用した。

医療機関の利用に関しては、医療機関へのコンタクト［電話連絡、往診（日中）、往診（夜間）、診療所／クリニック訪問、病院、救急治療室訪問］の総数、並びに集中治療及び一般病棟での入院の日数を、ITT 集団（投与 24 週目まで）及び EXT 集団（投与 52 週目まで）について集計した。

13.6. PK の解析

各成分（FF、UMEC 及び VI）の血漿中濃度－時間データを、採取期間ごとに要約した。

14. 治験対象集団の結果

14.1. 被験者の内訳

被験者の内訳を表 2 に示す。

15 ヵ国の合計 2121 例の被験者から本試験への参加同意を得て試験に組み入れた。そのうち 1810 例を ITT 集団とした。参加した被験者が最も多かった国はドイツ（278 例、13%）であり、続いてメキシコ（245 例、12%）、ウクライナ（240 例、11%）、ロシア連邦（227 例、11%）であった。

最長 52 週間の投与期間において、治験薬の投与を完了した被験者は 90%、試験を完了した被験者は 94%であった。治験薬の投与を早期中止した被験者は 10%で、主な中止理由は、被験者又は代諾者の希望、有害事象、効果不十分であった。試験中止に至った被験者は 6%で、主な中止理由は、同意撤回及び有害事象であった。試験期間中に治験薬の投与を早期中止した割合及び試験を中止した割合は、両治療群で概ね同程度であった。

表 2　被験者の内訳（ITT）

Status	FF/UMEC/VI 100/62.5/25 N=911	BUD/FOR 400/12 N=899	Total[3] N=1810
Study Treatment Completion Status[1]			
Completed	840 (92)	782 (87)	1622 (90)
Prematurely discontinued	71 (8)	117 (13)	188 (10)
Decision by subject or proxy	22 (2)	44 (5)	66 (4)
Adverse event	34 (4)	28 (3)	62 (3)
Lack of efficacy	10 (1)	37 (4)	47 (3)
Investigator discretion	1 (<1)	5 (<1)	6 (<1)
Protocol deviation	4 (<1)	1 (<1)	5 (<1)
Subject reached protocol defined stopping criteria	0	1 (<1)	1 (<1)
Lost to follow-up	0	1 (<1)	1 (<1)
Study Completion Status[2]			
Completed	866 (95)	842 (94)	1708 (94)
Prematurely withdrawn	45 (5)	57 (6)	102 (6)
Withdrew consent	25 (3)	33 (4)	58 (3)
Adverse event	16 (2)	19 (2)	35 (2)
Investigator discretion	4 (<1)	4 (<1)	8 (<1)
Lost to follow-up	0	1 (<1)	1 (<1)

n (%)
Source: CTT116853 CSR Table 1.04, Table 1.05
Note: Only one primary reason for study treatment discontinuation or study withdrawal was recorded.
1. Includes data from all subjects with varying lengths of time on study treatment (up to 52 weeks).
2. Includes data from all subjects with varying lengths of time in the study (up to 53 weeks including one week of safety follow-up).
3. A total of 1811 subjects were randomised to receive blinded study treatment. Of these subjects, Subject [redacted] was randomised in error, did not receive study treatment, and was not included in the ITT Population.

14.2. 解析対象集団

解析対象集団を表 3 に示す。

合計 1811 例が無作為化され、二重盲検下で治験薬を投与された。このうち、1 例の被験者は誤って無作為化されたが治験薬投与を受けず、ITT 集団に含まれなかった。

表 3　　解析対象集団

Population	FF/UMEC/VI 100/62.5/25	BUD/FOR 400/12	Total
Randomised, N	911	900	1811
ITT, N	911	899	1810
Extension (EXT)[1], n (%)	210 (23)	220 (24)	430 (24)
Serial Spirometry (SS)[1], n (%)	203 (22)	203 (23)	406 (22)
Holter Monitor (HM)[1], n (%)	212 (23)	206 (23)	418 (23)
Activity Monitoring (AM)	147	147	294
Pharmacokinetics (PK)	74	-	74

Source: CTT116853 CSR Table 1.01, Table 1.60, Table 4.01
1. Percentages are based on the number of subjects in the ITT Population.

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

人口統計学的特性を表 4 に示す。

ITT 集団：ITT 集団の大半が白人であり（85%）、74%が男性であった。平均年齢は 63.9 歳、ボディマス指数（BMI）の平均値は 26.92 kg/m^2 であった。

EXT 集団：EXT 集団の大半が白人であり（>99%）、74%が男性であった。平均年齢は 63.5 歳、BMI の平均値は 27.30 kg/m^2 であった。

表 4　人口統計学的特性（ITT 及び EXT）

Demographic Characteristic	ITT Population (24 weeks)			EXT Population (52 weeks)		
	FF/UMEC/VI 100/62.5/25 N=911	BUD/FOR 400/12 N=899	Total N=1810	FF/UMEC/VI 100/62.5/25 N=210	BUD/FOR 400/12 N=220	Total N=430
Gender, n (%)						
n	911	899	1810	210	220	430
Male	678 (74)	663 (74)	1341 (74)	157 (75)	162 (74)	319 (74)
Female	233 (26)	236 (26)	469 (26)	53 (25)	58 (26)	111 (26)
Age[1], yr						
n	911	899	1810	210	220	430
Mean	64.2	63.7	63.9	63.7	63.3	63.5
(SD)	(8.56)	(8.71)	(8.64)	(7.76)	(8.43)	(8.10)
Min, Max	3[redacted] 9[redacted]	4[redacted] 9[redacted]	3[redacted] 9[redacted]	4[redacted] 8[redacted]	4[redacted] 8[redacted]	4[redacted] 8[redacted]
Age Group, n (%)						
18-64[2]	434 (48)	467 (52)	901 (50)	114 (54)	119 (54)	233 (54)
65-74	391 (43)	329 (37)	720 (40)	79 (38)	79 (36)	158 (37)
75-84	78 (9)	102 (11)	180 (10)	17 (8)	22 (10)	39 (9)
≥85	8 (<1)	1 (<1)	9 (<1)	0	0	0
Race, n (%)						
n	911	899	1810	210	220	430
White	776 (85)	767 (85)	1543 (85)	210 (100)	219 (>99)	429 (>99)
Asian	56 (6)	50 (6)	106 (6)	0	0	0
American Indian or Alaskan Native & White	63 (7)	62 (7)	125 (7)	0	0	0
American Indian or Alaskan Native	16 (2)	19 (2)	35 (2)	0	0	0
Native Hawaiian or other Pacific Islander	0	1 (<1)	1 (<1)	0	1 (<1)	1 (<1)
Ethnicity, n (%)						
n	911	899	1810	210	220	430
Not Hispanic/Latino	817 (90)	804 (89)	1621 (90)	209 (>99)	219 (>99)	428 (>99)
Hispanic/Latino	94 (10)	95 (11)	189 (10)	1 (<1)	1 (<1)	2 (<1)
BMI, kg/m^2						
n	908	897	1805	209	220	429
Mean	26.86	26.98	26.92	27.61	27.01	27.30
(SD)	(5.181)	(5.098)	(5.139)	(5.269)	(5.074)	(5.173)
Min, Max	13.5, 46.0	15.1, 48.4	13.5, 48.4	16.5, 46.0	15.6, 48.4	15.6, 48.4

Source: CTT116853 CSR Table 1.12, Table 1.13, Table 1.15, Table 1.16
1. Only year of birth was collected. Age is derived at the date of the Pre-screening Visit. Day and month of birth are imputed as 30 June.
2. Subjects in this age group had to be 40 - 64 years old to participate in this study.

14.3.2.　ベースラインの疾患特性

14.3.2.1.　COPD 歴及び増悪歴

スクリーニング時の COPD 罹病期間

ITT 集団：スクリーニング時の COPD 罹病期間が「1 年以上、5 年未満」の被験者（36%）が最も多かった。次いで「5 年以上、10 年未満」（32%）及び「10 年以上、15 年未満」（17%）が多かった。スクリーニング時の COPD 罹病期間は両治療群で同程度であった。
EXT 集団：スクリーニング時の COPD 罹病期間が「5 年以上、10 年未満」の被験者（34%）が最も多かった。次いで「1 年以上、5 年未満」（33%）及び「10 年以上、15 年未満」（17%）が多かった。スクリーニング時の COPD 罹病期間は両治療群で同程度であった。

スクリーニング時の COPD 重症度

スクリーニング時の COPD 重症度を表 5 に示す。

ITT 集団：スクリーニング時の COPD 重症度は、両治療群で同程度であった。Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease（GOLD）グレード 3 の被験者は 54%であり、可逆性が示されなかった被験者は 84%であった。CAT の平均スコアは 19.1 であった。スクリーニング前の 12 ヵ月間に COPD の中等度の増悪を 2 回以上又は重度の増悪を 1 回以上経験した被験者の割合（54%）と比べ、中等度の増悪が 2 回未満で重度の増悪の経験がない被験者の割合（46%）は低かった。COPD の重症度分類の中で最も多かったのは、GOLD グレード 3 又は 4 でスクリーニング前の 12 ヵ月間に中等度の増悪が 2 回未満かつ重度の増悪の経験なしの被験者であった（46%）。

EXT 集団：スクリーニング時の COPD 重症度は、両治療群で同程度であった。GOLD グレード 3 の被験者は 51%であり、可逆性がなかった被験者は 82%であった。CAT の平均スコアは 19.1 であった。スクリーニング前の 12 ヵ月間に COPD の中等度の増悪を 2 回以上又は重度の増悪を 1 回以上経験した被験者（55%）の割合と比べ、中等度の増悪が 2 回未満で重度の増悪の経験がない被験者の割合（45%）は低かった。COPD の重症度分類の中で最も多かったのは、GOLD グレード 3 又は 4 でスクリーニング前の 12 ヵ月間に中等度の増悪が 2 回未満かつ重度の増悪の経験なしの被験者であった（45%）。

表 5　スクリーニング時の COPD 重症度（ITT 及び EXT）

COPD Severity	ITT Population (24 weeks)			EXT Population (52 weeks)		
	FF/UMEC/VI 100/62.5/25 N=911	BUD/FOR 400/12 N=899	Total N=1810	FF/UMEC/VI 100/62.5/25 N=210	BUD/FOR 400/12 N=220	Total N=430
GOLD Grade, n (%)						
n	908	897	1805	208	219	427
1 (mild)	0	1 (<1)	1 (<1)	0	1 (<1)	1 (<1)
2 (moderate)	298 (33)	291 (32)	589 (33)	76 (37)	74 (34)	150 (35)
3 (severe)	503 (55)	480 (54)	983 (54)	108 (52)	108 (49)	216 (51)
4 (very severe)	107 (12)	125 (14)	232 (13)	24 (12)	36 (16)	60 (14)
Reversible[1], n (%)						
n	907	897	1804	208	219	427
Yes	132 (15)	154 (17)	286 (16)	33 (16)	44 (20)	77 (18)
No	775 (85)	743 (83)	1518 (84)	175 (84)	175 (80)	350 (82)
Exac[2, 3] History, n (%)						
n	911	899	1810	210	220	430
<2 mod & no severe	418 (46)	421 (47)	839 (46)	90 (43)	103 (47)	193 (45)
≥2 mod or ≥1 severe	493 (54)	478 (53)	971 (54)	120 (57)	117 (53)	237 (55)
GOLD Grade/Exac[2, 3], n (%)						
n	906	895	1801	208	219	427
Grade 1/2 with ≥2 mod or ≥1 severe	296 (33)	290 (32)	586 (33)	76 (37)	75 (34)	151 (35)
Grade 3/4 with <2 mod & no severe	415 (46)	418 (47)	833 (46)	90 (43)	102 (47)	192 (45)
Grade 3/4 with ≥2 mod or ≥1 severe	195 (22)	187 (21)	382 (21)	42 (20)	42 (19)	84 (20)
CAT Score						
n	911	899	1810	210	220	430
Mean	19.2	19.1	19.1	19.3	19.0	19.1
(SD)	(5.23)	(5.21)	(5.22)	(4.71)	(4.68)	(4.69)
Min, Max	6, 37	9, 40	6, 40	10, 37	11, 35	10, 37
% Oxygen in Blood[4]						
n	911	899	1810	210	220	430
Mean	95.2	95.2	95.2	95.6	95.7	95.6
(SD)	(2.60)	(2.59)	(2.60)	(2.11)	(2.13)	(2.12)
Min, Max	75, 99	81, 100	75, 100	89, 99	87, 100	87, 100

Source: CTT116853 CSR Table 1.38, Table 1.39, Table 1.40, Table 1.41, Table 1.42, Table 1.43

1. Reversible is an increase in FEV_1 of ≥12% and ≥200 mL following administration of salbutamol.
2. Exacerbations in the past year.
3. Moderate (mod) exacerbation: required treatment with oral/systemic corticosteroids and/or antibiotics (no hospitalisation); Severe exacerbation: required in-patient hospitalisation.
4. Measured by pulse oximetry at Baseline (pre-dose Day 1)

14.3.2.2.　喫煙状況及び喫煙歴

スクリーニング時の喫煙状況を表 6 に示す。

ITT 集団：両治療群の喫煙歴は同程度であった。全体として現喫煙者の割合は 44%であり、喫煙歴の平均値は 39.4 pack-years であった。

EXT 集団：両治療群の喫煙歴は同程度であった。全体として現喫煙者の割合は 45%であり、喫煙歴の平均値は 39.7 pack-years であった。

表 6　スクリーニング時の喫煙状況（ITT 及び EXT）

Smoking History	ITT Population (24 weeks)			EXT Population (52 weeks)		
	FF/UMEC/VI 100/62.5/25 N=911	BUD/FOR 400/12 N=899	Total N=1810	FF/UMEC/VI 100/62.5/25 N=210	BUD/FOR 400/12 N=220	Total N=430
Smoking Status, n (%)						
n	911	899	1810	210	220	430
Current smoker	400 (44)	394 (44)	794 (44)	95 (45)	97 (44)	192 (45)
Former smoker	511 (56)	505 (56)	1016 (56)	115 (55)	123 (56)	238 (55)
Years Smoked						
n	911	899	1810	210	220	430
Mean	37.0	36.4	36.7	37.9	36.1	37.0
(SD)	(11.16)	(11.27)	(11.21)	(9.79)	(10.63)	(10.26)
Min, Max	10, 70	5, 74	5, 74	12, 60	11, 58	11, 60
Average cigarettes/day						
n	911	899	1810	210	220	430
Mean	21.3	21.7	21.5	20.9	21.9	21.4
(SD)	(8.89)	(10.35)	(9.64)	(8.04)	(10.08)	(9.14)
Min, Max	4, 90	5, 100	4, 100	10, 60	5, 80	5, 80
Number pack-years[1]						
n	911	899	1810	210	220	430
Mean	39.5	39.2	39.4	39.8	39.6	39.7
(SD)	(21.87)	(22.15)	(22.00)	(19.92)	(23.12)	(21.59)
Min, Max	10, 225	10, 230	10, 230	12, 165	10, 150	10, 165

Source: CTT116853 CSR Table 1.27, Table 1.28, Table 1.29, Table 1.30
1. Pack years = (Number of cigarettes smoked per day/20) x number of years smoked

14.3.2.3.　スクリーニング時の肺機能検査

ITT 集団：スクリーニング時の肺機能検査の結果は両治療群で同様であった。気管支拡張薬投与後の平均 FEV_1 値は 1.344 L、平均 FVC 値は 3.011 L であり、FEV_1/FVC 比の平均値は 0.450 であった。気管支拡張薬投与後の FEV_1 値の予測値に対する割合の平均値は 45.3%であり、サルブタモールによる可逆性は平均 8.69%であった。

EXT 集団：スクリーニング時の肺機能検査の結果は両治療群で同様であった。気管支拡張薬投与後の平均 FEV_1 値は 1.396 L、平均 FVC 値は 3.046 L であり、FEV_1/FVC 比の平均値は 0.459 であった。気管支拡張薬投与後の FEV_1 値の予測値に対する割合の平均値は 46.2%であり、サルブタモールによる可逆性は平均 8.72%であった。

14.3.2.4.　合併症及び既往歴、並びに心血管系疾患のリスク因子

ITT 集団：全体として、試験開始時点で COPD 以外の合併症を有していた被験者は 67%で、既往歴を有していた被験者は 24%であった。最も多かった合併症は、高血圧（56%）で、次いで高コレステロール血症（18%）、冠動脈疾患（13%）及び糖尿病（13%）であった。合併症及び既往歴の割合は、両治療群で同程度であった。心血管系疾患のリスク因子を有していた被験者は 66%で、37%はリスク因子が複数あった。リスク因子を有している被験者の割合は両治療群で同程度であった。

EXT 集団：全体として、試験開始時点で COPD 以外の合併症を有していた被験者は 70%で、既往歴を有していた被験者は 24%であった。最も多かった合併症は、高血圧（58%）で、次

いで高コレステロール血症（18%）、冠動脈疾患（15%）及び糖尿病（15%）であった。合併症及び既往歴の割合は、両治療群で同程度であった。心血管系疾患のリスク因子を有した被験者は 69%であり、38%はリスク因子が複数あった。リスク因子を有している被験者の割合は両治療群で同程度であった。

14.4. 前治療及び併用療法

14.4.1. COPD 治療薬

14.4.1.1. スクリーニング時に使用していた COPD 治療薬

スクリーニング時に使用していた COPD 治療薬で最も多かったのは、ICS + LABA（各群 29%）、ICS + LABA + LAMA（各群 28%）及び LABA + LAMA（FF/UMEC/VI 群 11%、BUD/FOR 群 9%）。その他の治療薬は、使用していた被験者の割合がいずれも 10%未満であった。

14.4.1.2. COPD 増悪の治療以外の目的で使用した COPD 治療薬

治療期間中に COPD 増悪の治療以外で COPD 治療薬を使用した被験者の割合は、両治療群ともに 7%であった。使用の報告が多かった COPD 治療薬は、粘液溶解薬（各群 2%）及び酸素（各群 2%）であった。

14.4.1.3. COPD 増悪のために投与された治療薬

治療期間中に COPD 増悪のために治療薬を使用した被験者の割合は、FF/UMEC/VI 群で 12%、BUD/FOR 群で 17%であった。最も多く使用された治療薬は抗感染症薬（FF/UMEC/VI 群 10%、BUD/FOR 群 13%）及びステロイド薬（FF/UMEC/VI 群 8%、BUD/FOR 群 12%）であった。

14.4.1.4. 投与 24 週目より前に治験薬投与を中止した被験者における投与中止時の COPD 治療薬の使用

治験薬投与中止時に COPD 治療薬を併用していた被験者は、いずれの治療群でも 97%であった。治験薬の投与中止時に多く使用されていた COPD 治療薬は、ICS + LABA（FF/UMEC/VI 群 33%、BUD/FOR 群 31%）及び ICS + LABA + LAMA（FF/UMEC/VI 群 29%、BUD/FOR 群 30%）であった。

14.5. 服薬遵守状況

服薬遵守状況を表 7 に示す。

ITT 集団：治療期間中の服薬遵守率の平均値は 97.84%であった。服薬遵守率は被験者の大多数（76%）で「95%以上、105%未満」であり、被験者の 18%で「80%以上、95%未満」であった。エリプタを用いた被験者での服薬遵守率の平均値（99.79%）は、タービュヘイラーを用いた被験者（96.78%）と比較して高かった。

EXT 集団：治療期間中の服薬遵守率の平均値は 98.34%であった。服薬遵守率は被験者の大多数（84%）で「95%以上、105%未満」であり、被験者の 12%で「80%以上、95%未満」であった。エリプタを用いた被験者での服薬遵守率の平均値（99.66%）は、タービュヘイラーを用いた被験者（97.61%）と比較して高かった。

表 7　服薬遵守状況（ITT 及び EXT）

Treatment Compliance	ITT Population (up to Week 24)			EXT Population (up to Week 52)		
	FF/UMEC/VI 100/62.5/25 N=911	BUD/FOR 400/12 N=899	Total N=1810	FF/UMEC/VI 100/62.5/25 N=210	BUD/FOR 400/12 N=220	Total N=430
Overall Compliance						
n	872	853	1725	201	204	405
Mean (%)	97.43	98.25	97.84	98.63	98.06	98.34
(SD)	(6.737)	(9.225)	(8.072)	(4.063)	(6.146)	(5.219)
Min, Max	17.9, 122.2	47.9, 266.7	17.9, 266.7	79.3, 122.2	50.0, 110.9	50.0, 122.2
Category, n (%)						
<80%	12 (1)	21 (2)	33 (2)	1 (<1)	5 (2)	6 (1)
≥80% to <95%	164 (19)	141 (17)	305 (18)	26 (13)	23 (11)	49 (12)
≥95% to <105%	671 (77)	645 (76)	1316 (76)	169 (84)	170 (83)	339 (84)
>105% to ≤120%	24 (3)	43 (5)	67 (4)	4 (2)	6 (3)	10 (2)
>120%	1 (<1)	3 (<1)	4 (<1)	1 (<1)	0	1 (<1)
ELLIPTA						
n	881	866	1747	203	210	413
Mean (%)	99.50	100.09	99.79	99.64	99.68	99.66
(SD)	(5.350)	(7.257)	(6.372)	(2.918)	(5.443)	(4.382)
Min, Max	19.4, 156.9	50.0, 214.3	19.4, 214.3	80.9, 109.0	50.0, 115.7	50.0, 115.7
Category, n (%)						
<80%	5 (<1)	8 (<1)	13 (<1)	0	2 (<1)	2 (<1)
≥80% to <95%	64 (7)	63 (7)	127 (7)	14 (7)	8 (4)	22 (5)
≥95% to <105%	775 (88)	736 (85)	1511 (86)	184 (91)	192 (91)	376 (91)
>105% to ≤120%	34 (4)	54 (6)	88 (5)	5 (2)	8 (4)	13 (3)
>120%	3 (<1)	5 (<1)	8 (<1)	0	0	0
Turbuhaler						
n	877	859	1736	202	207	409
Mean (%)	96.33	97.24	96.78	98.08	97.15	97.61
(SD)	(8.741)	(12.827)	(10.961)	(5.347)	(7.460)	(6.511)
Min, Max	3.0, 133.3	40.1, 350.0	3.0, 350.0	73.2, 133.3	50.0, 116.1	50.0, 133.3
Category, n (%)						
<80%	34 (4)	33 (4)	67 (4)	3 (1)	7 (3)	10 (2)
≥80% to <95%	193 (22)	179 (21)	372 (21)	32 (16)	33 (16)	65 (16)
≥95% to <105%	620 (71)	593 (69)	1213 (70)	161 (80)	161 (78)	322 (79)
>105% to ≤120%	29 (3)	48 (6)	77 (4)	5 (2)	6 (3)	11 (3)
>120%	1 (<1)	6 (<1)	7 (<1)	1 (<1)	0	1 (<1)

Source: CTT116853 CSR Table 1.53, Table 1.54

15. 有効性の結果

15.1. 2 つの主要評価項目

投与 24 週目の FEV1 トラフ値及び SGRQ 総スコアのベースラインからの変化量

2 つの主要評価項目のいずれも、統計学的有意差を示す基準に合致した（表 8）。投与 24 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 群で BUD/FOR 群と比較して臨床的に意義のある、かつ統計学的に有意な改善が認められた（治療群間差：171 mL、p<0.001）。更に 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、両治療群とも臨床的に意義のある、FF/UMEC/VI 群は BUD/FOR 群と比較して統計学的に有意な改善を示した（治療群間差：-2.2 点、p<0.001）

表 8　2 つの主要評価項目である投与 24 週目の FEV1 トラフ値及び SGRQ 総スコアのベースラインからの変化量（ITT）

Co-Primary Endpoints (Week 24)	FF/UMEC/VI 100/62.5/25 N=911	BUD/FOR 400/12 N=899
Trough FEV_1 (L)		
n with analyzable data	895	874
n with analyzable data at Week 24	836	781
LS Mean (SE)	1.418 (0.0083)	1.247 (0.0085)
95% CI	1.401, 1.434	1.230, 1.263
LS Mean Change (SE)	0.142 (0.0083)	-0.029 (0.0085)
95% CI	0.126, 0.158	-0.046, -0.013
FF/UMEC/VI 100/62.5/25 vs. BUD/FOR 400/12		
Difference (SE)	0.171 (0.0118)	-
95% CI	0.148, 0.194	-
Unadjusted p-value	<0.001	-
Adjusted p-value[1]	<0.001	-
SGRQ Total Score		
n with analyzable data	887	866
n with analyzable data at Week 24	846	791
LS Mean (SE)	44.7 (0.45)	46.9 (0.46)
95% CI	43.8, 45.5	46.0, 47.8
LS Mean Change (SE)	-6.6 (0.45)	-4.3 (0.46)
95% CI	-7.4, -5.7	-5.2, -3.4
FF/UMEC/VI 100/62.5/25 vs. BUD/FOR 400/12		
Difference (SE)	-2.2 (0.64)	-
95% CI	-3.5, -1.0	-
Unadjusted p-value	<0.001	-
Adjusted p-value[1]	<0.001	-

Source: CTT116853 CSR Table 2.007, Table 2.029
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.
1. Adjusted for multiplicity. The adjusted p-value at Week 24 was compared against a reference level of 0.05 in order to infer statistical significance.

2 つの主要評価項目の結果の裏付けとして、投与 24 週目に 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及び SGRQ 総スコアがベースラインから 4 点以上減少した被験者の割合は、FF/UMEC/VI 群で BUD/FOR 群と比較して高かった（表 9）。FF/UMEC/VI 群の BUD/FOR 群に対するオッズ比は統計学的に有意であった（いずれも p <0.001）。

表 9　投与 24 週目に 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及び SGRQ 奏効例の割合（ITT）

Week 24	Number (%) of Subjects	
	FF/UMEC/VI 100/62.5/25 N=911	BUD/FOR 400/12 N=899
Trough FEV_1 Response[1]		
n	907	892
Increase	460 (51)	191 (21)
No increase	447 (49)	701 (79)
FF/UMEC/VI 100/62.5/25 vs. BUD/FOR 400/12		
Odds ratio[2]	3.95	-
95% CI	3.21, 4.86	-
p-value	<0.001	-
SGRQ Responders[3]		
n	904	893
Responder	448 (50)	368 (41)
Non-responder	456 (50)	525 (59)
FF/UMEC/VI 100/62.5/25 vs. BUD/FOR 400/12		
Odds ratio[4]	1.41	-
95% CI	1.16, 1.70	-
p-value	<0.001	-

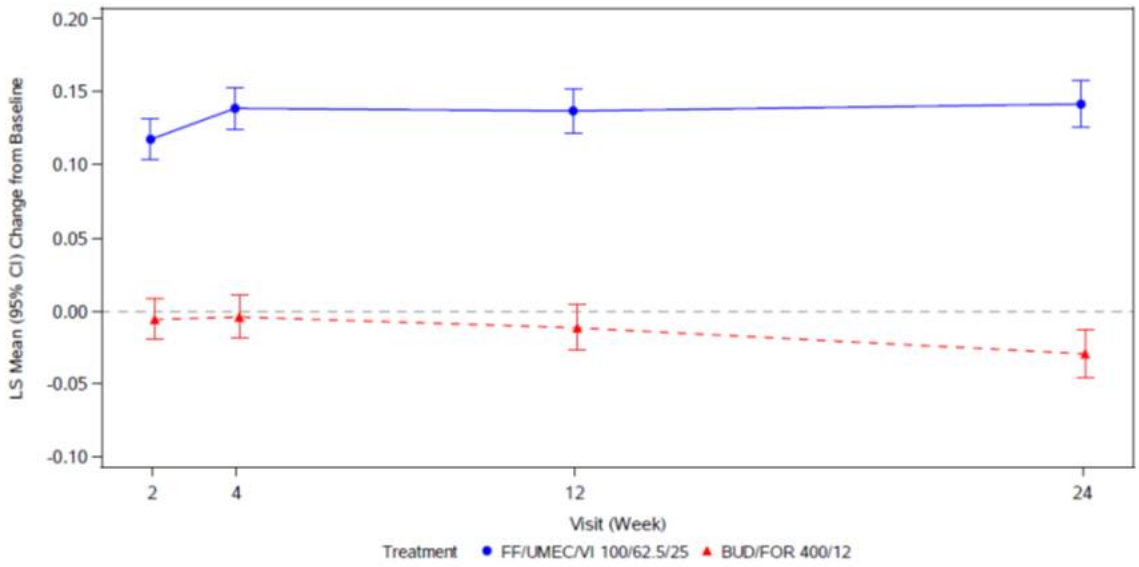
Source: CTT116853 CSR Table 2.015, Table 2.040
Note: Analysis performed using a generalised linear mixed model with a logit link function and covariates of treatment group, smoking status (screening), geographical region, visit, baseline, and baseline-by-visit and treatment-by-visit interactions.
1. 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 data missing for the analysis.
2. Ratio of odds of achieving ≥100 mL increase vs. not achieving ≥100 mL increase.
3. Response was defined as an SGRQ Total Score of ≥4 units below baseline. Non-response was defined as a SGRQ Total Score <4 units below baseline or data missing for the analysis.
4. Ratio of odds of response vs. non-response.

EXT 集団における投与 52 週目の FEV_1 トラフ値及び SGRQ 総スコアの結果は、ITT 集団における投与 24 週目の結果と同様であった。

15.2. 肺機能検査

15.2.1. FEV1 トラフ値

ITT 集団：ベースライン時の平均 FEV_1 トラフ値は各治療群で同程度であった（FF/UMEC/VI 群：1.276 L、BUD/FOR 群：1.266 L）。FEV_1 トラフ値の最小二乗平均値に関して、24 週間の治療期間を通じ、BUD/FOR 群（変化量：-0.004～-0.029 L）ではわずかにベースライン値からの減少がみられたのに対して、FF/UMEC/VI 群（変化量：0.118～0.142 L）では臨床的に意義のあるベースライン値からの改善（増加）がみられた（表 8 及び図 2）。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 群及び BUD/FOR 群の差は 0.123～0.171 L であり、すべての評価時点において、BUD/FOR 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（いずれも p<0.001）。



Source: CTT116853 CSR Figure 2.05
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.

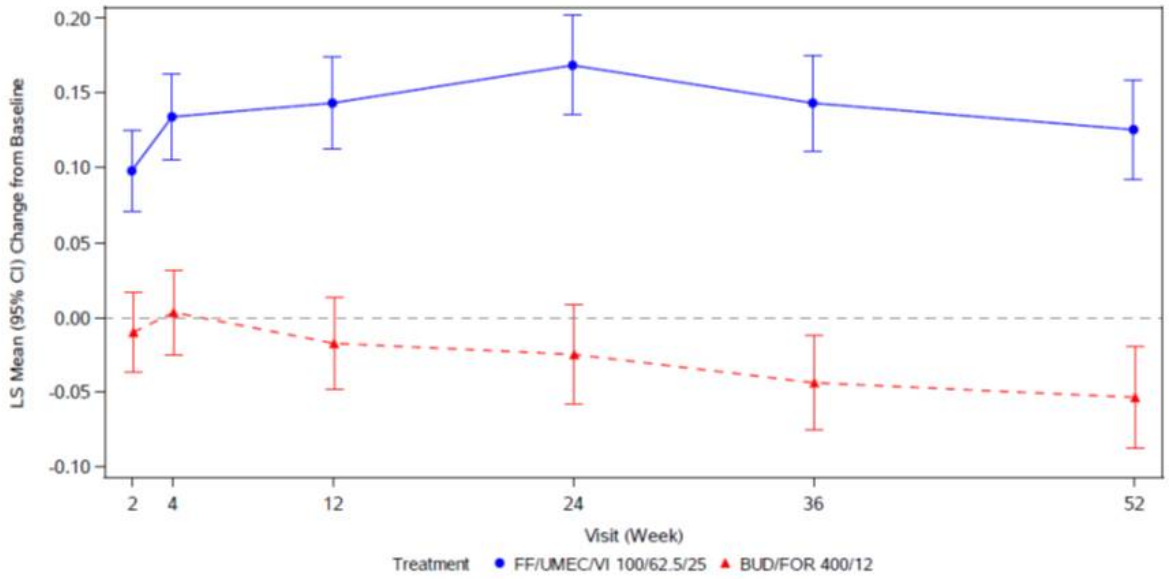
図 2　　FEV1 トラフ値（L）のベースラインからの変化量の最小二乗平均値の経時変化（24 週間）（ITT）

EXT 集団：ベースライン時の平均 FEV_1 トラフ値は、BUD/FOR 群（1.275 L）と比較して FF/UMEC/VI 群（1.328 L）で 0.053 L 高値であった。FEV_1 トラフ値の最小二乗平均値に関して、52 週間の治療期間を通じ、BUD/FOR 群（変化量：-0.010～-0.053 L）では投与 4 週目にベースライン値からの 0.003 L の増加がみられたものの、その他の評価時点ではわずかに減少がみられたのに対して、FF/UMEC/VI 群（変化量：0.098～0.169 L）ではすべての評価時点でベースライン値からの改善がみられた（表 10 及び図 3）。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 群及び BUD/FOR 群の治療群間差は 0.108～0.193 L であり、すべての評価時点において、BUD/FOR 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（いずれも $p<0.001$）。

表 10　　投与 52 週目の FEV1 トラフ値（L）の解析結果（EXT）

Trough FEV_1 (Week 52)	FF/UMEC/VI 100/62.5/25 N=210	BUD/FOR 400/12 N=220
n with analyzable data	208	216
n with analyzable data at Week 52	183	171
LS Mean (SE)	1.429 (0.0170)	1.250 (0.0172)
95% CI	1.395, 1.462	1.216, 1.284
LS Mean Change (SE)	0.126 (0.0170)	-0.053 (0.0172)
95% CI	0.092, 0.159	-0.087, -0.020
FF/UMEC/VI 100/62.5/25 vs. BUD/FOR 400/12		
Difference (SE)	0.179 (0.0242)	-
95% CI	0.131, 0.226	-
Unadjusted p-value	<0.001	-

Source: CTT116853 CSR Table 2.008
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-by-visit interactions.



Source: CTT116853 CSR Figure 2.06
Note: Analysis performed using a repeated measures model with covariates of treatment group, smoking status (screening), geographic region, visit, baseline, baseline-by-visit and treatment-by-visit interactions.

図 3　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の経時変化（52 週間）（EXT）

15.2.2.　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

ITT 集団：投与 2、4、12 週目及び投与 24 週目に測定した FEV_1 トラフ値において、ベースラインから 100 mL 以上の増加が認められた被験者の割合が、FF/UMEC/VI 群では BUD/FOR 群と比較して高かった。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に関して、FF/UMEC/VI 群の BUD/FOR 群に対するオッズ比は 3.27～3.95 の範囲であり、いずれの評価時点においても統計学的に有意な差がみられた（いずれも $p<0.001$）。

EXT 集団：投与 2、4、12、24、36 週目及び投与 52 週目に測定した FEV_1 トラフ値において、ベースラインから 100 mL 以上の増加が認められた被験者の割合が、FF/UMEC/VI 群では BUD/FOR 群と比較して高かった。FF/UMEC/VI 群の BUD/FOR 群に対するオッズ比は 3.11～5.06 の範囲であり、いずれの評価時点においても FF/UMEC/VI 群で統計学的に有意であった（いずれも $p<0.001$）。

15.3.　SGRQ

15.3.1.　SGRQ 総スコア

ベースライン時の SGRQ 総スコアの平均値は、ITT 集団及び EXT 集団のいずれにおいても各治療群で同程度であった（表 11）。

表 11　ベースライン時の SGRQ 総スコア（ITT 及び EXT）

Baseline SGRQ Total Scores	ITT Population (24 weeks)		EXT Population (52 weeks)	
	FF/UMEC/VI 100/62.5/25 N=911	BUD/FOR 400/12 N=899	FF/UMEC/VI 100/62.5/25 N=210	BUD/FOR 400/12 N=220
n	904	893	209	219
Mean	51.8	50.8	53.0	50.8
(SD)	(16.29)	(16.73)	(16.14)	(15.49)
Min, Max	7, 91	10, 91	9, 90	12, 91

Source: CTT116853 CSR Table 2.023, Table 2.024
Note: Baseline is defined as the score recorded prior to dosing on Day 1.

ITT 集団：いずれの治療群においても、投与 24 週目の SGRQ 総スコアにベースラインからの臨床的に意義のある改善（ベースラインからの 4 点以上の減少）がみられ［変化量（最小二乗平均値）：FF/UMEC/VI 群で-6.6 点、BUD/FOR 群で-4.3 点］、FF/UMEC/VI 群では BUD/FOR 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：-2.2 点、$p<0.001$）（表 12）。

EXT 集団：FF/UMEC/VI 群では投与 24 週目及び投与 52 週目に、BUD/FOR 群では投与 24 週目に、SGRQ 総スコアのベースラインからの臨床的に意義のある改善（減少）がみられた。投与 24 週目及び投与 52 週目において、FF/UMEC/VI 群では BUD/FOR 群と比較して統計学的に有意な減少はみられなかったものの、ITT 集団で投与 24 週目にみられたスコアの減少と同程度の減少はみられた（表 12）。

表 12　SGRQ 総スコアの解析結果（ITT 及び EXT）

SGRQ Total Score	ITT Population (24 weeks)		EXT Population (52 weeks)	
	FF/UMEC/VI 100/62.5/25 N=911	BUD/FOR 400/12 N=899	FF/UMEC/VI 100/62.5/25 N=210	BUD/FOR 400/12 N=220
Week 24				
n with analysable data	887	866	207	214
n with analysable data at Week 24	846	791	202	196
LS Mean (SE)	44.7 (0.45)	46.9 (0.46)	45.8 (0.84)	47.9 (0.84)
95% CI	43.8, 45.5	46.0, 47.8	44.2, 47.5	46.2, 49.5
LS Mean Change (SE)	-6.6 (0.45)	-4.3 (0.46)	-6.0 (0.84)	-4.0 (0.84)
95% CI	-7.4, -5.7	-5.2, -3.4	-7.7, -4.4	-5.6, -2.3
FF/UMEC/VI 100/62.5/25 vs. BUD/FOR 400/12				
Difference (SE)	-2.2 (0.64)	-	-2.0 (1.19)	-
95% CI	-3.5, -1.0	-	-4.4, 0.3	-
p-value	<0.001	-	0.088	-
Week 52				
n with analysable data	-	-	207	214
n with analysable data at Week 52	-	-	182	174
LS Mean (SE)	-	-	47.3 (1.01)	50.0 (1.03)
95% CI	-	-	45.3, 49.3	48.0, 52.0
LS Mean Change (SE)	-	-	-4.6 (1.01)	-1.9 (1.03)
95% CI	-	-	-6.5, -2.6	-3.9, 0.1
FF/UMEC/VI 100/62.5/25 vs. BUD/FOR 400/12				
Difference (SE)	-	-	-2.7 (1.44)	-
95% CI	-	-	-5.5, 0.2	-
p-value	-	-	0.065	-

Source: CTT116853 CSR Table 2.029, Table 2.030
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.

15.3.2.　SGRQ 総スコアに基づく奏効例の割合

ITT 集団：投与 4 週目及び投与 24 週目において、FF/UMEC/VI 群では SGRQ 総スコアに臨床的に意義のある改善（ベースラインからの 4 点以上の減少）がみられ、奏効例と判定された被験者の割合が BUD/FOR 群と比較して高かった（表 13）。奏効例に関して、FF/UMEC/VI 群の BUD/FOR 群に対するオッズ比は 1.44（投与 4 週目）及び 1.41（投与 24 週目）であり、いずれの評価時点においても統計学的に有意な差がみられた（いずれも $p<0.001$）。

EXT 集団：投与 24 週目及び投与 52 週目において、FF/UMEC/VI 群では SGRQ 総スコアに臨床的に意義のある改善がみられ、奏効例と判定された被験者の割合が BUD/FOR 群と比較して高かった（表 13）。奏効例の割合に関して、FF/UMEC/VI 群の BUD/FOR 群に対するオッズ比は 1.51（投与 24 週目）及び 1.50（投与 52 週目）であり、いずれの評価時点においても統計学的に有意な差がみられた（いずれも $p\leq0.047$）。なお、投与 4 週目では各治療群の奏効例の割合は同程度、オッズ比はほぼ 1 であり、統計学的に有意な差はみられなかった。

表 13　SGRQ 総スコアに基づく奏効例の割合の解析（ITT 及び EXT）

SGRQ Response[1]	Number (%) of Subjects			
	ITT Population (24 weeks)		EXT Population (52 weeks)	
	FF/UMEC/VI 100/62.5/25 N=911	BUD/FOR 400/12 N=899	FF/UMEC/VI 100/62.5/25 N=210	BUD/FOR 400/12 N=220
Week 24				
n	904	893	208	218
Responder	448 (50)	368 (41)	107 (51)	87 (40)
Non-responder	456 (50)	525 (59)	101 (49)	131 (60)
FF/UMEC/VI 100/62.5/25 vs. BUD/FOR 400/12				
Odds ratio[2]	1.41	-	1.51	-
95% CI	1.16, 1.70	-	1.01, 2.25	-
p-value	<0.001	-	0.047	-
Week 52				
n	-	-	209	219
Responder	-	-	91 (44)	73 (33)
Non-responder	-	-	118 (56)	146 (67)
FF/UMEC/VI 100/62.5/25 vs. BUD/FOR 400/12				
Odds ratio[2]	-	-	1.50	-
95% CI	-	-	1.01, 2.24	-
p-value	-	-	0.046	-

Source: CTT116853 CSR Table 2.040, Table 2.041
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.
1. Response was defined as an SGRQ total score of 4 units below baseline or lower. Non-response is 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. The classification is not derived if baseline SGRQ total score is missing or if the SGRQ total score is missing but subsequent on-treatment SGRQ total scores are present.
2. Ratio of odds of response vs. non-response.

15.4. COPD 増悪

ITT 集団：投与 24 週間の治療期間を通じ、治験責任（分担）医師が特定した COPD 増悪を発現した被験者の割合は、BUD/FOR 群の 16%に対して、FF/UMEC/VI 群では 11%であった（表 14）。COPD 増悪を発現した被験者のうち、ほとんどが中等度又は重度の増悪が 1 回みられた被験者であり、軽度の増悪がみられた被験者はわずかであった（FF/UMEC/VI 群：1%、BUD/FOR 群：2%）。

EXT 集団：EXT 集団では ITT 集団と同様な COPD 増悪の発現プロファイルが認められたが、投与 52 週間の治療期間を通じ、治験責任（分担）医師が特定した COPD 増悪がみられた被験者の割合に治療群間で大きな差がみられた（表 14）。FF/UMEC/VI 群の増悪がみられた被験者の割合は、BUD/FOR 群と比較して低かった（FF/UMEC/VI 群：18%、BUD/FOR 群：30%）。軽度の増悪がみられた被験者の割合は、ITT 集団と同様に低かった（FF/UMEC/VI 群：1%、BUD/FOR 群：3%）。

表 14　治療期間中の COPD 増悪（ITT 及び EXT）

On-treatment COPD Exacerbations	ITT Population (up to Week 24)		EXT Population (up to Week 52)	
	FF/UMEC/VI 100/62.5/25 N=911	BUD/FOR 400/12 N=899	FF/UMEC/VI 100/62.5/25 N=210	BUD/FOR 400/12 N=220
Exacerbation severity, n (%)				
Mild, Moderate or Severe	104 (11)	142 (16)	37 (18)	65 (30)
Mild	11 (1)	18 (2)	3 (1)	7 (3)
Moderate	85 (9)	106 (12)	30 (14)	42 (19)
Severe	12 (1)	22 (2)	5 (2)	20 (9)
Moderate or Severe	95 (10)	126 (14)	34 (16)	60 (27)
Number of Moderate/Severe Exacerbations/ Subject, n (%)				
n	911	899	210	220
0	816 (90)	773 (86)	176 (84)	160 (73)
1	81 (9)	106 (12)	26 (12)	47 (21)
≥2	14 (2)	20 (2)	8 (4)	13 (6)

Source: CTT116853 CSR Table 2.046, Table 2.047

15.4.1.　COPD 増悪の年間発現率

ITT 集団：投与 24 週間の評価において、FF/UMEC/VI 群の中等度又は重度の COPD 増悪の年間発現率は、BUD/FOR 群と比較して統計学的に有意に低かった（35%の低下、p=0.002）（表 15）。また、FF/UMEC/VI 群のすべての重症度（軽度、中等度又は重度）の増悪の年間発現率も、BUD/FOR 群と比較して統計学的に有意に低かった（35%の低下、p<0.001）。

EXT 集団：投与 52 週間の評価において、FF/UMEC/VI 群の中等度又は重度の COPD 増悪の年間発現率は、BUD/FOR 群と比較して統計学的に有意に低かった（44%の低下、p=0.006）（表 15）。FF/UMEC/VI 群では、すべての重症度の増悪の年間発現率も BUD/FOR 群と比較して統計学的に有意に低かった（45%の低下、p=0.003）。

表 15　治療期間中の COPD 増悪の年間発現率の解析結果（ITT 及び EXT）

Annual Rate of COPD Exacerbations	ITT Population (up to Week 24)		EXT Population (up to Week 52)	
	FF/UMEC/VI 100/62.5/25 N=911	BUD/FOR 400/12 N=899	FF/UMEC/VI 100/62.5/25 N=210	BUD/FOR 400/12 N=220
Moderate or Severe Exacerbations				
n	907	892	210	219
Mean annual exacerbation rate	0.22	0.34	0.20	0.36
FF/UMEC/VI 100/62.5/25 vs. BUD/FOR 400/12				
Ratio	0.65	-	0.56	-
95% CI	0.49, 0.86	-	0.37, 0.85	-
p-value	0.002	-	0.006	-
% reduction in annual rate	35	-	44	-
95% CI	14, 51	-	15, 63	-
Mild, Moderate, or Severe Exacerbations				
n	907	892	210	219
Mean annual exacerbation rate	0.25	0.39	0.22	0.40
FF/UMEC/VI 100/62.5/25 vs. BUD/FOR 400/12				
Ratio	0.65	-	0.55	-
95% CI	0.50, 0.84	-	0.37, 0.81	-
p-value	<0.001	-	0.003	-
% reduction in annual rate	35	-	45	-
95% CI	16, 50	-	19, 63	-

Source: CTT116853 CSR Table 2.049, Table 2.050, Table 2.051, Table 2.052
Note: Analysis performed using a generalised linear model assuming a negative binomial distribution and covariates of treatment group, exacerbation history (0, 1, ≥2 moderate/severe), smoking status (screening), geographical region, post-bronchodilator percent predicted FEV_1 (Day 1). Percent reduction in annual exacerbation rate was calculated as (1-rate ratio) x 100.

15.5. E-RS:COPD スコア

15.5.1. E-RS:COPD スコア及び下位尺度（息切れ、咳嗽／喀痰及び胸部症状）スコアを用いた呼吸器症状の評価

ベースライン時の E-RS:COPD 総スコアの平均値は、ITT 集団及び EXT 集団のいずれにおいても各治療群で同程度であった（表 16）。

表 16　ベースライン時の E-RS:COPD スコア（ITT 及び EXT）

Baseline E-RS:COPD Scores	ITT Population (24 weeks)		EXT Population (52 weeks)	
	FF/UMEC/VI 100/62.5/25 N=911	BUD/FOR 400/12 N=899	FF/UMEC/VI 100/62.5/25 N=210	BUD/FOR 400/12 N=220
E-RS:COPD Score				
n	870	860	205	213
Mean (SD)	13.20 (5.828)	12.97 (5.928)	13.54 (5.439)	13.00 (5.576)
Min, Max	0.7, 30.6	0.0, 34.7	1.6, 30.6	0.3, 26.9

Source: CTT116853 CSR Table 2.059, Table 2.063
Note: Baseline was defined as the mean of E-RS:COPD scores from day -14 to day -1. Baseline was only calculated if 7 or more days had non-missing scores present.
Note: The E-RS:COPD score was computed across 11 of the 14 EXACT PRO items and has a theoretical range of 0 to 40, with higher values indicating more severe symptoms.

FF/UMEC/VI 群は投与 24 週間（ITT 集団）及び投与 52 週間（EXT 集団）のいずれにおいても、E-RS:COPD スコアによって 4 週間ごとに測定される COPD 症状を統計学的に有意に軽減させた（ITT 集団：p<0.001、EXT 集団：投与 1～4 週目を除き、p<0.05）。E-RS:COPD 下位尺度スコアでは、ITT 集団における息切れ、咳嗽／喀痰、胸部症状、並びに EXT 集団

における息切れ、胸部症状の下位尺度スコアで同様の結果がみられた。EXT 集団では、咳嗽／喀痰の下位尺度スコアのベースラインからの減少が BUD/FOR 群と比較して FF/UMEC/VI 群で大きかったが、治療群間で統計学的に有意な差はなかった。

15.5.2. E-RS:COPD スコア及び下位尺度（息切れ、咳嗽／喀痰及び胸部症状）スコアのベースラインからの変化量に基づく奏効例の割合

投与 24 週間（ITT 集団）及び投与 52 週間（EXT 集団）を通して、E-RS:COPD スコアに臨床的に意義のある改善がみられた被験者の割合は、FF/UMEC/VI 群で BUD/FOR 群と比較して高かった。奏効例に関して、FF/UMEC/VI 群の BUD/FOR 群に対するオッズ比は、統計学的に有意であった（ITT 集団でのオッズ比：1.59～1.76、すべての評価時点で $p<0.001$、EXT 集団でのオッズ比：1.46～2.27、投与 13～16 週目を除き $p<0.05$）。

ITT 集団における E-RS:COPD の 3 つの下位尺度スコアの奏効例のプロファイルは E-RS:COPD 総スコアと同様で、FF/UMEC/VI 群で有意であった（息切れスコアの BUD/FOR 群に対する FF/UMEC/VI 群のオッズ比：1.68～1.91、すべての評価時点で $p<0.001$、咳嗽／喀痰スコアの BUD/FOR 群に対する FF/UMEC/VI 群のオッズ比：1.30～1.60、すべての評価時点で $p<0.05$、胸部症状スコアの BUD/FOR 群に対する FF/UMEC/VI 群のオッズ比：1.53～1.66、すべての評価時点で $p<0.001$）。

EXT 集団における E-RS:COPD の息切れスコアの奏効は E-RS:COPD 総スコアと同様で、4 週間ごとの非奏効例に対する奏効例のオッズの治療群の比は、FF/UMEC/VI 群で統計学的に有意であった（オッズ比：1.60～2.32、すべての評価時点で $p<0.05$）。また、E-RS:COPD の咳嗽／喀痰スコア及び胸部症状スコアの奏効は、E-RS:COPD 総スコアと同様の方向性を示した。4 週間ごとの非奏効例に対する奏効例のオッズの治療群の比は、咳嗽／喀痰スコアでは 13 の 4 週間の期間のうち 6 期間で FF/UMEC/VI 群で統計学的に有意であり（オッズ比：1.14～2.13）、胸部症状スコアでは 13 の 4 週間の期間のうち 10 期間で FF/UMEC/VI 群で統計学的に有意であった（オッズ比：1.38～1.86）。

15.6. BDI/TDI focal score

15.6.1. BDI focal score

BDI focal score のより低値は、呼吸困難の程度が低いことを示す。

ITT 集団及び EXT 集団のいずれにおいても、BDI focal score の平均値は両治療群で同程度あり、中等度の呼吸困難の程度であった（表 17）。

表 17　BDI focal score（ITT 及び EXT）

BDI focal score	ITT Population (24 Weeks)		EXT Population (52 Weeks)	
	FF/UMEC/VI 100/62.5/25 N=911	BUD/FOR 400/12 N=899	FF/UMEC/VI 100/62.5/25 N=210	BUD/FOR 400/12 N=220
n	903	888	209	218
Mean (SD)	5.7 (1.77)	5.5 (1.83)	5.9 (1.58)	5.5 (1.70)
Min, Max	0, 12	0, 12	0, 11	0, 12

Source: CTT116853 CSR Table 2.083, Table 2.084
Note: BDI focal score ranges from 0 to 12 with lower scores indicating more impairment.

15.6.2. TDI focal score

投与 24 週目（ITT 集団）の TDI focal score は、両治療群ともに臨床的に意義のある改善（評価時点のスコアが 1 点以上）がみられた。FF/UMEC/VI 群でみられた改善は BUD/FOR 群と比較して統計学的に有意であった（治療群間差：0.57 点、p<0.001）。投与 52 週目（EXT 集団）においても FF/UMEC/VI 群で BUD/FOR 群と比較して TDI focal score に大きな増加がみられたが、治療群間差は統計学的に有意ではなかった。

15.6.3. TDI focal score に基づく TDI 奏効例の割合

投与 24 週目（ITT 集団）の TDI focal score に臨床的に意義のある改善（評価時点のスコアが 1 点以上）がみられた被験者の割合は、FF/UMEC/VI 群で BUD/FOR 群と比較して高かった。奏効例に関して、FF/UMEC/VI 群の BUD/FOR 群に対するオッズ比は、統計学的に有意であった（オッズ比：1.61、p<0.001）。投与 52 週目（EXT 集団）においても、TDI focal score に臨床的に意義のある改善がみられた被験者の割合は FF/UMEC/VI 群で BUD/FOR 群と比較して高かったが、治療群間差は統計学的に有意ではなかった。

15.7. 日常生活動作質問票

日常生活動作質問票のスコアが 2（普段よりも多くの日常生活を行うことができた）であった日数の割合は、両治療群ともにベースライン時には低かった（範囲：4.3～5.3%）。投与 24 週間（ITT 集団）及び投与 52 週間（EXT 集団）を通して、ベースラインからの平均変化量はごくわずか（範囲：-0.1～0.3%）であり、治療群間で統計学的に有意な差はみられなかった。

16. 安全性の結果

16.1. 治験薬の曝露

治験薬の曝露状況を表 18 に示す。

ITT 集団：曝露期間の平均値は、両治療群で同程度であった（FF/UMEC/VI 群 163.2 日、BUD/FOR 群 158.2 日）。いずれの治療群でも被験者の 90%超が治験薬の投与を 20 週間以上受け、24 週間以上投与を受けた被験者の割合は FF/UMEC/VI 群で 69%、BUD/FOR 群で 65%であった。曝露期間別の被験者の割合は、24 週間の治療期間を通じて両治療群で同程度であった。

EXT 集団：曝露期間の平均値は、FF/UMEC/VI 群（342.5 日）で BUD/FOR 群（323.1 日）より長かった。いずれの治療群でも被験者の 90%超が治験薬の投与を 20 週間以上受け、24 週間以上投与を受けた被験者の割合は FF/UMEC/VI 群で 96%、BUD/FOR 群で 90%であった。投与 24 週目から投与 48 週目までは治療期間が進むにつれ投与を受けている被験者の割合が低下し、48 週間以上投与を受けた被験者の割合は FF/UMEC/VI 群で 88%、BUD/FOR 群で 81%であった。52 週間以上投与を受けた被験者の割合は、FF/UMEC/VI 群で 62%、

BUD/FOR 群で 58%であった。曝露期間別の被験者の割合は、52 週間の治療期間を通じて FF/UMEC/VI 群で BUD/FOR 群に比較し高かった。

表 18　治験薬の曝露状況（ITT 及び EXT）

Treatment Exposure	ITT Population (up to Week 24)		EXT Population (up to Week 52)	
	FF/UMEC/VI 100/62.5/25 N=911	BUD/FOR 400/12 N=899	FF/UMEC/VI 100/62.5/25 N=210	BUD/FOR 400/12 N=220
Total Treatment Exposure				
Subject-years[1]	407.0	389.3	196.9	194.6
Exposure (days)				
n	911	899	210	220
Mean	163.2	158.2	342.5	323.1
(SD)	(26.22)	(35.59)	(64.66)	(93.62)
Median	169.0	169.0	364.0	364.0
Min, Max	2, 245	2, 221	14, 379	4, 372
Length of Exposure, n (%)				
≥1 day	911 (100)	899 (100)	210 (100)	220 (100)
≥4 weeks	895 (98)	875 (97)	208 (>99)	216 (98)
≥8 weeks	888 (97)	849 (94)	207 (99)	212 (96)
≥12 weeks	880 (97)	844 (94)	207 (99)	210 (95)
≥16 weeks	870 (95)	825 (92)	206 (98)	204 (93)
≥20 weeks	867 (95)	820 (91)	206 (98)	203 (92)
≥24 weeks	630 (69)	584 (65)	201 (96)	197 (90)
≥28 weeks	-	-	196 (93)	188 (85)
≥32 weeks	-	-	193 (92)	186 (85)
≥36 weeks	-	-	191 (91)	184 (84)
≥40 weeks	-	-	187 (89)	181 (82)
≥44 weeks	-	-	186 (89)	180 (82)
≥48 weeks	-	-	184 (88)	179 (81)
≥52 weeks	-	-	130 (62)	128 (58)

Source: CTT116853 CSR Table 3.001, Table 3.002
1. Used for event rate calculations

16.2. 有害事象

ITT 集団の集計は投与 24 週目のデータまで、EXT 集団の集計は投与 52 週目までのデータを提示した。

16.2.1. 有害事象の概略

治療期間中の有害事象の要約を表 19 に示す。

ITT 集団：有害事象及び重篤な有害事象の発現割合は、FF/UMEC/VI 群（それぞれ 38.9%及び 5.4%）と BUD/FOR 群（それぞれ 37.7%及び 5.7%）で同程度であった。治験責任（分担）医師により治験薬と因果関係があると判定された有害事象、及び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（それぞれ 5.0%及び 3.1%）と BUD/FOR 群（それぞれ 4.6%及び 2.8%）で同程度であった。死亡以外の重篤な有害事象の発現割合も、FF/UMEC/VI 群（4.9%）と BUD/FOR 群（5.2%）で同程度であった。治験責任（分担）医師により治験薬と因果関係があると判定された重篤な有害事象は、FF/UMEC/VI 群の 2 例（0.2%）及び BUD/FOR 群の 1 例（0.1%）に発現した。死亡に至った有害事象は

FF/UMEC/VI 群の 4 例（0.4%）及び BUD/FOR 群の 6 例（0.7%）に報告されたが、いずれも治験薬と因果関係がないと判定された。

EXT 集団：有害事象及び重篤な有害事象の発現割合は、FF/UMEC/VI 群（それぞれ 47.6%及び 10.0%）で BUD/FOR 群（それぞれ 55.5%及び 12.7%）と比較して低かった。治験責任（分担）医師により治験薬と因果関係があると判定された有害事象の発現割合は、FF/UMEC/VI 群（3.8%）で BUD/FOR 群（7.7%）より低かった。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、FF/UMEC/VI 群（4.8%）と BUD/FOR 群（4.1%）で同程度であった。死亡以外の重篤な有害事象の発現割合は、FF/UMEC/VI 群（9.0%）で BUD/FOR 群（12.3%）より低かった。治験責任（分担）医師により治験薬と因果関係があると判定された重篤な有害事象は、FF/UMEC/VI 群では発現例がなく、BUD/FOR 群では 1 例（0.5%）に発現した。死亡に至った有害事象は FF/UMEC/VI 群の 2 例（1.0%）及び BUD/FOR 群の 1 例（0.5%）に報告されたが、いずれも治験薬と因果関係がないと判定された。

表 19　治療期間中の有害事象の要約（ITT 及び EXT）

On-treatment Adverse Event Type	Number (%) of Subjects			
	ITT Population (24 weeks)		EXT Population (52 weeks)	
	FF/UMEC/VI 100/62.5/25 N=911	BUD/FOR 400/12 N=899	FF/UMEC/VI 100/62.5/25 N=210	BUD/FOR 400/12 N=220
Any AE	354 (38.9)	339 (37.7)	100 (47.6)	122 (55.5)
Drug-related[1]	46 (5.0)	41 (4.6)	8 (3.8)	17 (7.7)
Led to permanent discontinuation of study treatment or withdrawal from study	28 (3.1)	25 (2.8)	10 (4.8)	9 (4.1)
Any SAE	49 (5.4)	51 (5.7)	21 (10.0)	28 (12.7)
Drug-related[1]	2 (0.2)	1 (0.1)	0	1 (0.5)
Non-fatal	45 (4.9)	47 (5.2)	19 (9.0)	27 (12.3)
Fatal	4 (0.4)	6 (0.7)	2 (1.0)	1 (0.5)
Drug-related[1] fatal	0	0	0	0

Source: CTT116853 CSR Table 3.004, Table 3.005
1. Investigator's judgement of causality

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 CTT116853-1（ITT）及び表 CTT16853-2（EXT）に示す。

SOC 別

ITT 集団：SOC 別で治療期間中に最も多くみられた有害事象は「感染症および寄生虫症」であり、その発現割合は FF/UMEC/VI 群（168 例、18%）で BUD/FOR 群（132 例、15%）に比較し高かった。次いで多かったのは「呼吸器、胸郭および縦隔障害」であり、その発現割合は FF/UMEC/VI 群（51 例、6%）で BUD/FOR 群（85 例、9%）に比較し低かった。いずれかの治療群で 1%超に発現したその他の SOC 別の有害事象については、それぞれの発現割合は両治療群で同程度であった。

EXT 集団：SOC 別で治療期間中に最も多くみられた有害事象は「感染症および寄生虫症」であり、その発現割合は FF/UMEC/VI 群（50 例、24%）と BUD/FOR 群（56 例、25%）で同程度であった。次いで多かったのは「神経系障害」であり、その発現割合は FF/UMEC/VI 群（26 例、12%）で BUD/FOR 群（33 例、15%）と比較し低かった。その次に多くみられたのが「呼吸器、胸郭および縦隔障害」であり、その発現割合は FF/UMEC/VI 群（17 例、8%）で BUD/FOR 群（34 例、15%）に比較し低かった。いずれかの治療群で 1%超に発現したその他の SOC 別の有害事象については、それぞれの発現割合は両治療群で同程度であった。

PT 別

治療期間中によくみられた有害事象（各群の上位 10 事象）を表 20 に示す。
ITT 集団：最もよくみられた有害事象は鼻咽頭炎で、FF/UMEC/VI 群の 64 例（7%）及び BUD/FOR 群の 43 例（5%）に発現した。続いて頭痛が FF/UMEC/VI 群の 44 例（5%）及び BUD/FOR 群の 53 例（6%）に発現した。それ以外のよくみられた有害事象は、いずれの治療群でも発現割合が 3%以下であり、その割合は両治療群で同程度であった。血圧上昇の発現割合は両治療群とも 1%未満であったが、1000 人・年当たりの発現率は FF/UMEC/VI 群（9.8/1000 人・年、4 件）で BUD/FOR 群（56.5/1000 人・年、22 件）より低かった。肺炎の発現割合は、FF/UMEC/VI 群（19 例、2%）で BUD/FOR 群（7 例、1%未満）より高かった。慢性閉塞性肺疾患については FF/UMEC/VI 群で 15 例（2%）、BUD/FOR 群で 23 例（3%）であった。

EXT 集団：最もよくみられた有害事象は鼻咽頭炎で、FF/UMEC/VI 群の 23 例（11%）及び BUD/FOR 群の 22 例（10%）で報告された。続いてよくみられた有害事象は頭痛であり、FF/UMEC/VI 群の 17 例（8%）及び BUD/FOR 群の 22 例（10%）で報告された。この次に多かったのが慢性閉塞性肺疾患であり、FF/UMEC/VI 群（5 例、2%）で BUD/FOR 群（22 例、10%）と比較し少なかった。それ以外の有害事象は、いずれの治療群でも発現割合が 5%以下であり、その割合は両治療群で同程度であった。肺炎は FF/UMEC/VI 群の 4 例（2%）及び BUD/FOR 群の 4 例（2%）で報告された。

表 20　治療期間中によくみられた有害事象（各群の上位 10 事象）（ITT 及び EXT）

Adverse Event (Preferred Term)	FF/UMEC/VI 100/62.5/25		BUD/FOR 400/12	
	n (%)	Rate[1] [# Events]	n (%)	Rate[1] [# Events]
ITT Population (24 weeks), N	911		899	
鼻咽頭炎	64 (7)	179.3 [73]	43 (5)	125.9 [49]
頭痛	44 (5)	186.7 [76]	53 (6)	200.3 [78]
上気道感染	20 (2)	66.3 [27]	19 (2)	64.2 [25]
慢性閉塞性肺疾患	15 (2)	39.3 [16]	23 (3)	66.8 [26]
背部痛	19 (2)	61.4 [25]	18 (2)	48.8 [19]
関節痛	17 (2)	44.2 [18]	13 (1)	41.1 [16]
肺炎	19 (2)	49.1 [20]	7 (<1)	18.0 [7]
咽頭炎	15 (2)	41.8 [17]	9 (1)	25.7 [10]
上腹部痛	9 (<1)	27.0 [11]	12 (1)	33.4 [13]
鼻炎	10 (1)	24.6 [10]	11 (1)	38.5 [15]
咳嗽	10 (1)	24.6 [10]	10 (1)	25.7 [10]
高血圧	8 (<1)	19.7 [8]	12 (1)	41.1 [16]
口腔咽頭痛	9 (<1)	24.6 [10]	10 (1)	28.3 [11]
インフルエンザ	10 (1)	24.6 [10]	8 (<1)	23.1 [9]
下痢	9 (<1)	24.6 [10]	7 (<1)	18.0 [7]
鼻漏	3 (<1)	9.8 [4]	12 (1)	33.4 [13]
血圧上昇	4 (<1)	9.8 [4]	8 (<1)	56.5 [22]
EXT Population (52 weeks), N	210		220	
鼻咽頭炎	23 (11)	172.6 [34]	22 (10)	138.7 [27]
頭痛	17 (8)	198.0 [39]	22 (10)	185.0 [36]
慢性閉塞性肺疾患	5 (2)	40.6 [8]	22 (10)	133.6 [26]
上気道感染	6 (3)	40.6 [8]	10 (5)	92.5 [18]
高血圧	7 (3)	35.5 [7]	6 (3)	41.1 [8]
関節痛	5 (2)	30.5 [6]	6 (3)	41.1 [8]
背部痛	4 (2)	30.5 [6]	5 (2)	30.8 [6]
肺炎	4 (2)	25.4 [5]	4 (2)	20.6 [4]
鼻炎	3 (1)	15.2 [3]	5 (2)	41.1 [8]
浮動性めまい	1 (<1)	5.1 [1]	6 (3)	41.1 [8]
口腔咽頭痛	6 (3)	30.5 [6]	1 (<1)	5.1 [1]
咽頭炎	5 (2)	25.4 [5]	1 (<1)	10.3 [2]
ウイルス性気道感染	3 (1)	25.4 [5]	3 (1)	20.6 [4]
上腹部痛	1 (<1)	5.1 [1]	3 (1)	20.6 [4]
血圧上昇	0	0	4 (2)	20.6 [4]
呼吸困難	0	0	4 (2)	20.6 [4]
回転性めまい	0	0	4 (2)	20.6 [4]
カンジダ感染	0	0	3 (1)	20.6 [4]
胃食道逆流性疾患	0	0	3 (1)	20.6 [4]
口腔真菌感染	0	0	2 (<1)	20.6 [4]

Source: CTT116853 CSR Table 3.042, Table 3.044
MedDRA Ver.19.0/MedDRA J Ver.19.0
1. Event rate per 1000 subject-years calculated as the number of events x 1000, divided by the total treatment exposure.

16.2.3.　発現時期別の有害事象

EXT 集団の投与 1～24 週目における有害事象の発現割合は、投与 24～52 週目より高かった。投与 1～24 週目における有害事象の発現割合は両治療群で同程度であった（FF/UMEC/VI 群 39%、BUD/FOR 群 41%）。投与 24～52 週目における発現割合は、FF/UMEC/VI 群（21%）で BUD/FOR 群（32%）より低かった。

16.2.4. 治療期間中の治験薬と因果関係がある有害事象

治験薬と因果関係がある有害事象のうち、いずれかの治療群で 2 例以上に発現した有害事象を表 21 に示す。

ITT 集団：治験責任（分担）医師によって治験薬と因果関係があると判定された有害事象の発現割合は、両治療群で各 5%であった。個々の事象の発現割合は、いずれの治療群でもすべて 1%未満であった。

EXT 集団：治験責任（分担）医師によって治験薬と因果関係があると判定された有害事象の発現割合は、FF/UMEC/VI 群（4%）で BUD/FOR 群（8%）より低かった。個々の事象の発現割合は、いずれの治療群でもすべて 1%未満であった。

表 21　いずれかの治療群で 2 例以上に発現した治療期間中の治験薬と因果関係がある有害事象（ITT 及び EXT）

Drug-related[1] Adverse Event (SOC or Preferred Term)	FF/UMEC/VI 100/62.5/25		BUD/FOR 400/12	
	n (%)	Rate[2] [# Events]	n (%)	Rate[2] [# Events]
ITT Population (24 weeks), N	911		899	
Any drug-related AE	46 (5)	172.0 [70]	41 (5)	131.0 [51]
感染症および寄生虫症	17 (2)	49.1 [20]	11 (1)	28.3 [11]
鼻咽頭炎	4 (<1)	12.3 [5]	3 (<1)	7.7 [3]
口腔真菌感染	2 (<1)	4.9 [2]	3 (<1)	7.7 [3]
肺炎	5 (<1)	12.3 [5]	0	0
カンジダ感染	1 (<1)	2.5 [1]	3 (<1)	7.7 [3]
口腔カンジダ症	2 (<1)	4.9 [2]	1 (<1)	2.6 [1]
鼻炎	2 (<1)	4.9 [2]	1 (<1)	2.6 [1]
呼吸器、胸郭および縦隔障害	9 (<1)	24.6 [10]	9 (1)	23.1 [9]
呼吸困難	2 (<1)	4.9 [2]	3 (<1)	7.7 [3]
発声障害	2 (<1)	4.9 [2]	2 (<1)	5.1 [2]
口腔咽頭痛	2 (<1)	7.4 [3]	0	0
呼吸障害	0	0	2 (<1)	5.1 [2]
胃腸障害	8 (<1)	29.5 [12]	9 (1)	25.7 [10]
口内乾燥	1 (<1)	2.5 [1]	2 (<1)	5.1 [2]
消化不良	0	0	3 (<1)	7.7 [3]
悪心	3 (<1)	7.4 [3]	0	0
神経系障害	5 (<1)	14.7 [6]	5 (<1)	12.8 [5]
頭痛	3 (<1)	7.4 [3]	2 (<1)	5.1 [2]
筋骨格系および結合組織障害	6 (<1)	14.7 [6]	2 (<1)	5.1 [2]
筋痙縮	5 (<1)	12.3 [5]	1 (<1)	2.6 [1]
心臓障害	2 (<1)	4.9 [2]	4 (<1)	10.3 [4]
一般・全身障害および投与部位の状態	3 (<1)	7.4 [3]	1 (<1)	2.6 [1]
皮膚および皮下組織障害	2 (<1)	7.4 [3]	2 (<1)	7.7 [3]
血管障害	1 (<1)	2.5 [1]	2 (<1)	5.1 [2]
臨床検査	2 (<1)	4.9 [2]	0	0
EXT Population (52 weeks), N	210		220	
Any drug-related AE	8 (4)	50.8 [10]	17 (8)	113.0 [22]
感染症および寄生虫症	2 (<1)	10.2 [2]	7 (3)	41.1 [8]
鼻咽頭炎	2 (<1)	10.2 [2]	2 (<1)	10.3 [2]
カンジダ感染	0	0	2 (<1)	10.3 [2]
口腔真菌感染	0	0	2 (<1)	15.4 [3]
胃腸障害	0	0	4 (2)	20.6 [4]
口内乾燥	0	0	2 (<1)	10.3 [2]
神経系障害	2 (<1)	10.2 [2]	2 (<1)	10.3 [2]
呼吸器、胸郭および縦隔障害	2 (<1)	15.2 [3]	2 (<1)	10.3 [2]
発声障害	2 (<1)	10.2 [2]	1 (<1)	5.1 [1]
心臓障害	0	0	3 (1)	15.4 [3]
心房細動	0	0	2 (<1)	10.3 [2]

Source: CTT116853 CSR Table 3.012, Table 3.013
MedDRA Ver.19.0/MedDRA J Ver.19.0
1. Investigator's judgement of causality
2. Event rate per 1000 subject-years calculated as the number of events x 1000, divided by the total treatment exposure.

16.3. 死亡

試験実施期間中に発現した死亡に至った有害事象は 12 例（各群 6 例）であった（表 22）。治療期間開始前の死亡例はなかった。投与 24 週目までの ITT 集団では、治療期間中の死亡に至った有害事象の発現は FF/UMEC/VI 群で 4 例（0.4%）及び BUD/FOR 群で 6 例（0.7%）

であった 。投与 52 週目までの EXT 集団では、治療期間中に発現した死亡に至った有害事象は FF/UMEC/VI 群で 2 例（1.0%）及び BUD/FOR 群で 1 例（0.5%）であった。EXT 集団でみられた死亡に至った有害事象のうち、BUD/FOR 群の 1 例（被験者 [redacted]）は投与 24 週目までに発現しており、同事象のみ ITT 集団及び EXT 集団の双方の集計に含まれている。

治療期間終了後に発現した死亡に至った有害事象は、FF/UMEC/VI 群ではなく、BUD/FOR 群では 2 例（0.2%）であった。治験責任（分担）医師により治験薬と因果関係があると判定された死亡に至った有害事象はなかった。

表 22　死亡の要約（全被験者集団）

Population[1]	Subject	Age/ Sex	Fatal SAE(s) (Preferred Term)	Onset (Study Day)[2]	Time Since Last Dose (days)	Duration (days)	Drug Related
FF/UMEC/VI 100/62.5/25							
ITT/EXT	[redacted]	6[redacted] / Male	心突然死	201	0	1	No
ITT	[redacted]	6[redacted] / Female	肝転移	171	1	21	No
ITT	[redacted]	8[redacted] / Male	肺炎	34	0	9	No
ITT/EXT	[redacted]	6[redacted] / Male	虚血性脳卒中	268	1	8	No
ITT	[redacted]	6[redacted] / Male	心突然死	94	0	1	No
ITT	[redacted]	6[redacted] / Male	出血性卒中	93	0	1	No
BUD/FOR 400/12							
ITT	[redacted]	7[redacted] / Male	心不全	85	1	1	No
ITT	[redacted]	7[redacted] / Male	急性心筋梗塞	100	0	9	No
ITT/EXT	[redacted]	6[redacted] / Male	急性心不全	81	0	1	No
ITT	[redacted]	8[redacted] / Male	上部消化管出血	154	1	72	No
			細菌性関節炎 [3]	164	11	62	No
ITT	[redacted]	7[redacted] / Male	心不全	40	0	1	No
ITT	[redacted]	6[redacted] / Male	急性肺水腫	108	0	8	No
			カテーテル留置部位静脈炎				
			慢性腎臓病				
			慢性呼吸不全				
			敗血症				
			心肺停止 [3]	115	3	1	No

Source: CTT116853 CSR Listing 15
MedDRA Ver.19.0/MedDRA J Ver.19.0
Note: Events with onset up to an including the day after last dose were considered on-treatment.
1. ITT Population up to 24 weeks of treatment; EXT Population up to 52 weeks of treatment.
2. Time since first dose.
3. This AE occured post-treatment.

16.3.1.　CEC 判定された死亡に至った有害事象

本試験では、独立した CEC がすべての重篤な有害事象（死亡に至った有害事象も含む）を判定した。CEC の委員は盲検下でデータを検討し、治療期間中及び治療期間終了後のすべての重篤な有害事象を、主な原因別（心血管系、呼吸器系、癌、その他、又は不明）に分類した。治療期間中に CEC 判定された死亡に至った有害事象を表 23 に示す。

ITT 集団：治療期間中の CEC 判定された死亡に至った有害事象は、FF/UMEC/VI 群の 4 例（0.4%）及び BUD/FOR 群の 6 例（0.7%）であり、COPD に関連する死亡は各群で 1 例（0.1%）であった。治療期間中の CEC 判定された死亡に至った有害事象の分類で最もよく

みられたのは心血管系で、FF/UMEC/VI 群で 2 例（0.2%）及び BUD/FOR 群で 4 例（0.4%）であった。治療期間終了後の CEC 判定された死亡に至った有害事象はなかった。

EXT 集団：治療期間中の CEC 判定された死亡に至った有害事象は、FF/UMEC/VI 群の 2 例（1.0%）及び BUD/FOR 群の 1 例（0.5%）であり、COPD に関連する死亡は FF/UMEC/VI 群では 0 例、BUD/FOR 群では 1 例（0.5%）であった。治療期間中の CEC 判定された死亡に至った有害事象はすべて、心血管系事象に分類された。

表 23　治療期間中の CEC 判定された死亡に至った有害事象（ITT 及び EXT）

Fatal Serious Adverse Report Category-Subcategory	Number (%) of Subjects			
	ITT Population (24 weeks)		EXT Population (52 weeks)	
	FF/UMEC/VI 100/62.5/25 N=911	BUD/FOR 400/12 N=899	FF/UMEC/VI 100/62.5/25 N=210	BUD/FOR 400/12 N=220
合計	4 (0.4)	6 (0.7)	2 (1.0)	1 (0.5)
心血管系	2 (0.2)	4 (0.4)	2 (1.0)	1 (0.5)
突然死	1 (0.1)	2 (0.2)	1 (0.5)	1 (0.5)
心筋梗塞／虚血性心疾患	0	1 (0.1)	0	0
うっ血性心不全	0	1 (0.1)	0	0
脳卒中	1 (0.1)	0	1 (0.5)	0
呼吸器系	1 (0.1)	0	0	0
COPD の増悪	1 (0.1)	0	0	0
癌	1 (0.1)	0	0	0
その他	0	2 (0.2)	0	0

Source: CTT116853 CSR Table 3.048, Table 3.049

16.4. 重篤な有害事象

ITT 集団：治療期間中の重篤な有害事象（死亡に至った有害事象を含む）の発現割合は両治療群で同程度であり、FF/UMEC/VI 群で 49 例（5.4%）、BUD/FOR 群で 51 例（5.7%）であった。よくみられた治療期間中の重篤な有害事象は慢性閉塞性肺疾患及び肺炎であった。慢性閉塞性肺疾患は、FF/UMEC/VI 群（12 例、1.3%）と BUD/FOR 群（21 例、2.3%）で発現例数に差がみられた。肺炎についても、FF/UMEC/VI 群（9 例、1.0%）と BUD/FOR 群（3 例、0.3%）で発現例数に差がみられた。SOC「心臓障害」についても、FF/UMEC/VI 群（3 例、0.3%）と BUD/FOR 群（9 例、1.0%）で発現例数に差がみられた。治験薬と因果関係がある重篤な有害事象は、FF/UMEC/VI 群の 2 例（0.2%）及び BUD/FOR 群の 1 例（0.1%）で報告された。

治療期間終了後の重篤な有害事象（死亡に至った有害事象を含む）の発現割合は、両治療群で同程度であった。治療期間終了後の重篤な有害事象は、FF/UMEC/VI 群で 3 例（0.3%）、BUD/FOR 群で 8 例（0.9%）であった。

EXT 集団：治療期間中の重篤な有害事象（死亡に至った有害事象を含む）の発現割合は、FF/UMEC/VI 群（21 例、10.0%）で BUD/FOR 群（28 例、12.7%）と比較して低かった。よくみられた治療期間中の重篤な有害事象は慢性閉塞性肺疾患及び肺炎であった。慢性閉塞性肺疾患の発現割合は、FF/UMEC/VI 群（5 例、2.4%）で BUD/FOR 群（20 例、9.1%）に比較

して低かった。肺炎を発現した被験者は、FF/UMEC/VI 群で 4 例（1.9%）、BUD/FOR 群で 4 例（1.8%）であった。治験薬と因果関係がある重篤な有害事象は、BUD/FOR 群の 1 例（0.5%）で報告された。

16.4.1. CEC 判定された死亡以外の重篤な有害事象

CEC 判定された死亡以外の重篤な有害事象を表 24 に示す。

ITT 集団：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、両治療群で同程度であった。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、FF/UMEC/VI 群で 45 例（4.9%）、BUD/FOR 群で 47 例（5.2%）であった。治療期間中の CEC 判定された死亡以外の重篤な有害事象の分類でよくみられた事象は、COPD 増悪及び肺炎又は COPD 増悪以外の気道感染であった。COPD 増悪が報告された被験者は、FF/UMEC/VI 群で 14 例（1.5%）、BUD/FOR 群で 22 例（2.4%）であった。これら COPD 増悪を発現した被験者のうち肺炎の兆候が認められたのは、FF/UMEC/VI 群で 4 例（0.4%）、BUD/FOR 群で 3 例（0.3%）であった。肺炎又は COPD 増悪以外の気道感染が報告された被験者は、FF/UMEC/VI 群で 8 例（0.9%）、BUD/FOR 群で 3 例（0.3%）であった。

治療期間終了後の CEC 判定された死亡以外の重篤な有害事象の発現割合は、両治療群で同程度であった。治療期間終了後の CEC 判定された死亡以外の重篤な有害事象が報告された被験者は、FF/UMEC/VI 群で 2 例（0.2%）、BUD/FOR 群で 6 例（0.7%）であった。

EXT 集団：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、FF/UMEC/VI 群で BUD/FOR 群に比較して低かった。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、FF/UMEC/VI 群で 19 例（9.0%）、BUD/FOR 群で 27 例（12.3%）であった。治療期間中の CEC 判定された死亡以外の重篤な有害事象の分類でよくみられた事象は、COPD 増悪及び肺炎又は COPD 増悪以外の気道感染であった。COPD 増悪は、FF/UMEC/VI 群（5 例、2.4%）で BUD/FOR 群（21 例、9.5%）に比較して低かった。これら COPD 増悪を発現した被験者のうち肺炎の兆候が認められたのは、FF/UMEC/VI 群で 2 例（1.0%）、BUD/FOR 群で 5 例（2.3%）であった。肺炎又は COPD 増悪以外の気道感染は、FF/UMEC/VI 群で 3 例（1.4%）、BUD/FOR 群で 2 例（0.9%）であった。

表 24　CEC 判定された死亡以外の重篤な有害事象（ITT 及び EXT）

Non-Fatal Serious Adverse Report Category-Subcategory	Number (%) of Subjects			
	ITT Population (24 weeks)		EXT Population (52 weeks)	
	FF/UMEC/VI 100/62.5/25 N=911	BUD/FOR 400/12 N=899	FF/UMEC/VI 100/62.5/25 N=210	BUD/FOR 400/12 N=220
治療期間中				
合計	45 (4.9)	47 (5.2)	19 (9.0)	27 (12.3)
心血管系	7 (0.8)	6 (0.7)	3 (1.4)	1 (0.5)
心筋梗塞／虚血性心疾患	3 (0.3)	2 (0.2)	1 (0.5)	0
うっ血性心不全	1 (0.1)	0	0	0
その他の心血管系の要因	3 (0.3)	4 (0.4)	2 (1.0)	1 (0.5)
呼吸器系	21 (2.3)	27 (3.0)	8 (3.8)	23 (10.5)
COPD 増悪	14 (1.5)	22 (2.4)	5 (2.4)	21 (9.5)
肺炎の兆候あり	4 (0.4)	3 (0.3)	2 (1.0)	5 (2.3)
肺炎の兆候なし	11 (1.2)	19 (2.1)	3 (1.4)	16 (7.3)
肺炎／COPD 増悪以外の気道感染	8 (0.9)	3 (0.3)	3 (1.4)	2 (0.9)
その他の呼吸器系の要因	0	3 (0.3)	0	1 (0.5)
癌	4 (0.4)	4 (0.4)	4 (1.9)	1 (0.5)
肺癌	1 (0.1)	2 (0.2)	2 (1.0)	1 (0.5)
結腸直腸癌	1 (0.1)	0	1 (0.5)	0
その他の癌の要因	2 (0.2)	2 (0.2)	1 (0.5)	0
不明	0	1 (0.1)	0	1 (0.5)
情報不足	0	1 (0.1)	0	1 (0.5)
治療期間終了後				
心血管系	1 (0.1)	1 (0.1)	-	-
心筋梗塞／虚血性心疾患	1 (0.1)	1 (0.1)	-	-
呼吸器系	1 (0.1)	2 (0.2)	-	-
COPD の増悪	1 (0.1)	2 (0.2)	-	-
癌	0	2 (0.2)	-	-
その他の癌の要因	0	2 (0.2)	-	-

Source: CTT116853 CSR Table 3.046, Table 3.047, Table 3.050

16.5. 治験薬の投与中止又は試験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を表 25 に示す。

ITT 集団：治験薬の投与中止又は試験中止に至った治療期間中の有害事象の発現割合は、両治療群で同程度であった。これらの有害事象を発現した被験者は、FF/UMEC/VI 群で 28 例（3%）、BUD/FOR 群で 25 例（3%）であった。

EXT 集団：治験薬の投与中止又は試験中止に至った治療期間中の有害事象の発現割合は、両治療群で同程度であった。これらの有害事象を発現した被験者は、FF/UMEC/VI 群で 10 例（5%）、BUD/FOR 群で 9 例（4%）であった。

表 25　いずれかの治療群で 2 例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 及び EXT）

AE Leading to Discontinuation of Study Treatment or Withdrawal from the Study (SOC or Preferred Term)	FF/UMEC/VI 100/62.5/25		BUD/FOR 400/12	
	n (%)	Rate[1] [# Events]	n (%)	Rate[1] [# Events]
ITT Population (24 weeks), N	911		899	
治験薬の投与中止又は試験中止に至った有害事象	28 (3)	86.0 [35]	25 (3)	84.8 [33]
呼吸器、胸郭および縦隔障害	11 (1)	27.0 [11]	11 (1)	30.8 [12]
慢性閉塞性肺疾患	7 (<1)	17.2 [7]	2 (<1)	5.1 [2]
呼吸困難	2 (<1)	4.9 [2]	4 (<1)	10.3 [4]
感染症および寄生虫症	7 (<1)	17.2 [7]	2 (<1)	5.1 [2]
肺炎	4 (<1)	9.8 [4]	1 (<1)	2.6 [1]
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	2 (<1)	4.9 [2]	5 (<1)	15.4 [6]
肺の悪性新生物	0	0	2 (<1)	7.7 [3]
心臓障害	0	0	6 (<1)	15.4 [6]
心不全	0	0	2 (<1)	5.1 [2]
胃腸障害	2 (<1)	7.4 [3]	2 (<1)	5.1 [2]
神経系障害	3 (<1)	9.8 [4]	1 (<1)	5.1 [2]
一般・全身障害および投与部位の状態	1 (<1)	2.5 [1]	2 (<1)	5.1 [2]
臨床検査	2 (<1)	4.9 [2]	0	0
EXT Population (52 weeks), N	210		220	
治験薬の投与中止又は試験中止に至った有害事象	10 (5)	60.9 [12]	9 (4)	51.4 [10]
呼吸器、胸郭および縦隔障害	3 (1)	20.3 [4]	4 (2)	20.6 [4]
慢性閉塞性肺疾患	2 (<1)	10.2 [2]	3 (1)	15.4 [3]
心臓障害	1 (<1)	5.1 [1]	2 (<1)	10.3 [2]
感染症および寄生虫症	2 (<1)	10.2 [2]	1 (<1)	5.1 [1]
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	3 (1)	15.2 [3]	0	0

Source: CTT116853 CSR Table 3.032, Table 3.033
MedDRA Ver.19.0/MedDRA J Ver.19.0
1. Event rate per 1000 subject-years calculated as the number of events x 1000, divided by the total treatment exposure.

16.6. 注目すべき有害事象

治療期間中の注目すべき有害事象を表 26 に示す。

ITT 集団：注目すべき有害事象グループの発現割合は、両治療群で同程度であった。これらの有害事象グループのうち最も発現割合が高かったのは心血管系作用であった（FF/UMEC/VI 群 39 例、4.3%、BUD/FOR 群 47 例、5.2%）。心血管系作用の発現率（1000 人・年当たり）は FF/UMC/VI 群（105.6/1000 人・年、43 件）で BUD/FOR 群（179.8/1000 人・年、70 件）に比較し低かった。次いで多かったグループは局所ステロイド作用であり、発現割合は FF/UMEC/VI 群（19 例、2.1%）と BUD/FOR 群（24 例、2.7%）で同程度であった。抗コリン作動性症候群の発現割合は FF/UMEC/VI 群（16 例、1.8%）と BUD/FOR 群（17 例、1.9%）で同程度であった。注目すべき有害事象の肺炎グループの発現割合は FF/UMEC/VI 群（20 例、2.2%）で BUD/FOR 群（7 例、0.8%）より高く、FF/UMEC/VI 群では結核の被験者が 1 例含まれていた。注目すべき有害事象の肺炎グループの発現率（1000 人・年当たり）は、FF/UMEC/VI 群で 54.0/1000 人・年（22 件）、BUD/FOR 群で 18.0/1000 人・年（7 件）であった。

EXT 集団：注目すべき有害事象グループの発現割合は、両治療群で同程度であった。これらの有害事象グループのうち最も発現割合が高かったのは心血管系作用であった（FF/UMEC/VI 群 18 例、8.6%、BUD/FOR 群 22 例、10.0%）。心血管系作用グループの発現率（1000 人・年当たり）は FF/UMEC/VI 群で 111.7/1000 人・年（22 件）、BUD/FOR 群で 133.6/1000 人・年（26 件）であった。抗コリン作動性症候群の発現割合は、FF/UMEC/VI 群（4 例、1.9%）で BUD/FOR 群（12 例、5.5%）と比較して発現例数に差があった。次いで多かったグループは局所ステロイド作用であり、その発現割合は FF/UMEC/VI 群（8 例、3.8%）と BUD/FOR 群（7 例、3.2%）で同程度であった。注目すべき有害事象の肺炎グループの発現割合は、FF/UMEC/VI 群（4 例、1.9%）と BUD/FOR 群（4 例、1.8%）で同程度であった。注目すべき有害事象の肺炎グループの発現率（1000 人・年当たり）は、FF/UMEC/VI 群で 25.4/1000 人・年（5 件）、BUD/FOR 群で 20.6/1000 人・年（4 件）であった。

表 26　治療期間中の注目すべき有害事象（ITT 及び EXT）

注目すべき有害事象グループ 注目すべき有害事象サブグループ	FF/UMEC/VI 100/62.5/25		BUD/FOR 400/12	
	n (%)	Rate[1] [# Events]	n (%)	Rate[1] [# Events]
ITT Population[2] (24 weeks), N	911		899	
抗コリン作動性症候群 (SMQ)	16 (1.8)	39.3 [16]	17 (1.9)	48.8 [19]
喘息／気管支痙攣 (SMQ)	0	0	1 (0.1)	2.6 [1]
心血管系作用	39 (4.3)	105.6 [43]	47 (5.2)	179.8 [70]
不整脈	11 (1.2)	27.0 [11]	11 (1.2)	28.3 [11]
心不全 (SMQ)	8 (0.9)	19.7 [8]	9 (1.0)	23.1 [9]
中枢神経系出血および脳血管性疾患 (SMQ)	3 (0.3)	7.4 [3]	1 (0.1)	2.6 [1]
高血圧 (SMQ)	12 (1.3)	29.5 [12]	21 (2.3)	100.2 [39]
虚血性心疾患 (SMQ)	8 (0.9)	22.1 [9]	8 (0.9)	25.7 [10]
骨ミネラル濃度の減少及び関連した骨折	4 (0.4)	9.8 [4]	6 (0.7)	15.4 [6]
高血糖／糖尿病の発症 (SMQ)	5 (0.5)	12.3 [5]	4 (0.4)	15.4 [6]
過敏症	10 (1.1)	24.6 [10]	10 (1.1)	25.7 [10]
肺炎を除く下気道感染	3 (0.3)	7.4 [3]	4 (0.4)	10.3 [4]
局所ステロイド作用	19 (2.1)	59.0 [24]	24 (2.7)	66.8 [26]
眼への作用	1 (0.1)	4.9 [2]	4 (0.4)	10.3 [4]
緑内障 (SMQ)	1 (0.1)	4.9 [2]	4 (0.4)	10.3 [4]
水晶体障害 (SMQ)	1 (0.1)	2.5 [1]	3 (0.3)	7.7 [3]
肺炎	20 (2.2)	54.0 [22]	7 (0.8)	18.0 [7]
尿閉	1 (0.1)	2.5 [1]	0	0
EXT Population[3] (52 weeks), N	210		220	
抗コリン作動性症候群 (SMQ)	4 (1.9)	20.3 [4]	12 (5.5)	71.9 [14]
心血管系作用	18 (8.6)	111.7 [22]	22 (10.0)	133.6 [26]
不整脈	4 (1.9)	20.3 [4]	8 (3.6)	41.1 [8]
心不全 (SMQ)	2 (1.0)	10.2 [2]	2 (0.9)	10.3 [2]
中枢神経系出血および脳血管性疾患 (SMQ)	3 (1.4)	20.3 [4]	1 (0.5)	5.1 [1]
高血圧 (SMQ)	7 (3.3)	35.5 [7]	10 (4.5)	61.7 [12]
虚血性心疾患 (SMQ)	4 (1.9)	25.4 [5]	3 (1.4)	15.4 [3]
骨ミネラル濃度の減少及び関連した骨折	1 (0.5)	10.2 [2]	1 (0.5)	5.1 [1]
高血糖／糖尿病の発症 (SMQ)	0	0	4 (1.8)	30.8 [6]
過敏症	3 (1.4)	15.2 [3]	1 (0.5)	5.1 [1]
肺炎を除く下気道感染	1 (0.5)	5.1 [1]	0	0
局所ステロイド作用	8 (3.8)	40.6 [8]	7 (3.2)	51.4 [10]
肺炎	4 (1.9)	25.4 [5]	4 (1.8)	20.6 [4]

Source: CTT116853 CSR Table 3.034, Table 3.035
MedDRA Ver.19.0/MedDRA J Ver.19.0
1. Event rate per 1000 subject-years calculated as the number of events x 1000, divided by the total treatment exposure
2. ITT Population: No events were reported in the Adrenal Suppression, Effects on potassium, Gastrointestinal obstruction (SMQ) or Tremor AESI groups.
3. EXT Population: No events were reported in the Adrenal Suppression, Asthma/bronchospasm (SMQ), Effects on potassium, Gastrointestinal obstruction (SMQ), Ocular effects, Tremor or Urinary retention AESI groups.

MACE（狭義）の発現割合に両治療群間でわずかな数値上の違いがみられ、投与 24 週目までの ITT 集団では FF/UMEC/VI 群［4 例（0.4%）］と比較して BUD/FOR 群［7 例（0.8%）］で高く、投与 52 週間の EXT 集団では BUD/FOR 群［2 例（0.9%）］と比較して FF/UMEC/VI 群［5 例（2.4%）］で高かった。

16.7. 臨床検査値の評価

臨床検査値において、ITT 及び EXT のいずれの集団でも臨床上問題となる変動はみられず、両治療群間で概ね同様の結果が得られた。

16.8. その他の安全性評価

バイタルサイン及び心電図は、ITT 及び EXT のいずれの集団でも両治療群で概ね同様であった。

17. ヘルスアウトカムズ

17.1. EQ-5D-5L 質問票

ITT 集団：EQ-5D-5L の効用値は、両治療群でベースライン時に同程度であり、投与 12 週目にベースラインからの変化はほとんどみられなかった（ベースライン値からの平均変化量：両治療群とも 0.0）。EQ-5D の VAS スコアもベースライン時に両治療群で同程度であり、健康状態に中程度の影響を示したが、投与 12 週目には両治療群ともベースラインからわずかに改善がみられた（FF/UMEC/VI 群：5.8、BUD/FOR 群：3.8）。

EXT 集団：EQ-5D-5L の効用値は、両治療群でベースライン時に同程度であった。投与 12 週目及び投与 52 週目にベースラインからの変化はほとんどみられなかった（ベースライン値からの平均変化量：投与 12 週目で FF/UMEC/VI 群 0.1、BUD/FOR 群 0.0、投与 52 週目で FF/UMEC/VI 群 0.0、BUD/FOR 群-0.0）。EQ-5D の VAS スコアもベースライン時に両治療群で同程度であり、健康状態に中程度の影響を示した。投与 12 週目及び投与 52 週目には両治療群でベースラインからわずかに改善がみられた（FF/UMEC/VI 群：投与 12 週目 5.6、投与 52 週目 4.2、BUD/FOR 群：投与 12 週目 3.1、投与 52 週目 2.0）。

17.2. 医療機関の利用

ITT 集団：投与 24 週目までに、予定外の医療機関へのコンタクトを必要とした被験者の割合は、両治療群で同様であった（FF/UMEC/VI 群：19%、BUD/FOR 群：20%）。COPD 増悪のために予定外の医療機関へのコンタクトを必要とした被験者の割合は、FF/UMEC/VI 群（8%）で BUD/FOR 群（11%）よりもわずかに低かった。予定外の医療機関へのコンタクトの中では診療所／クリニック訪問が最も多かった（FF/UMEC/VI 群：289 回、BUD/FOR 群：272 回）。応急処置／外来訪問は、FF/UMEC/VI 群（95 回）で BUD/FOR 群（67 回）と比較して多かった。

EXT 集団：投与 1～52 週目を通して、予定外の医療機関へのコンタクトを必要とした被験者の割合は FF/UMEC/VI 群（25%）で BUD/FOR 群（33%）と比較して低かった。更に、COPD 増悪のために予定外の医療機関へのコンタクトを必要とした被験者は、FF/UMEC/VI 群（12%）で BUD/FOR 群（21%）と比較して少なかった。予定外の医療機関へのコンタク

トの中では診療所／クリニック訪問が最も多く、FF/UMEC/VI 群（75 回）で BUD/FOR 群（97 回）よりも少なかった。

18. 結論

維持療法を受けているにも関わらず増悪リスクがあり、症状のみられる COPD 被験者において、FF/UMEC/VI 投与は肺機能、COPD 増悪、健康関連 QOL 及び症状等の臨床関連アウトカムに対して、確立された ICS/LABA 治療と比較して明確な有効性を示した。新たな安全性の懸念は認められず、投与 24 週目までの注目すべき有害事象の肺炎グループの発現割合は FF/UMEC/VI 群で BUD/FOR 群と比較して高かったものの、投与 52 週目までの EXT 集団ではその傾向はみられなかった。FF/UMEC/VI 群での肺炎の発現割合は、COPD 被験者を対象とした過去の臨床試験にて FF/VI 100/25 μg 群で報告された肺炎の発現割合と一致していた。本試験の FF/UMEC/VI の安全性データは、COPD 患者の治療に対する好ましいベネフィット／リスクを裏づけるものであった。本試験の結果は、COPD 患者における 2 剤（ICS/LABA）配合療法と比較し FF/UMEC/VI 療法の臨床的価値への理解を深めるものであった。

19. 報告書の日付

[redacted]年[redacted]月

表CTT116853-1 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（24週目まで）

	Adverse Events		Drug-related Adverse Events	
System Organ Class Preferred Term	FF/UMEC/VI 100/62.5/25 (N=911)	BUD/FOR 400/12 (N=899)	FF/UMEC/VI 100/62.5/25 (N=911)	BUD/FOR 400/12 (N=899)
有害事象発現例数 ANY EVENT	354 (39%)	339 (38%)	46 (5%)	41 (5%)
感染症および寄生虫症 Infections and infestations	168 (18%)	132 (15%)	17 (2%)	11 (1%)
鼻咽頭炎 Nasopharyngitis	64 (7%)	43 (5%)	4 (<1%)	3 (<1%)
上気道感染 Upper respiratory tract infection	20 (2%)	19 (2%)	0	0
肺炎 Pneumonia	19 (2%)	7 (<1%)	5 (<1%)	0
咽頭炎 Pharyngitis	15 (2%)	9 (1%)	0	0
鼻炎 Rhinitis	10 (1%)	11 (1%)	2 (<1%)	1 (<1%)
インフルエンザ Influenza	10 (1%)	8 (<1%)	0	0
ウイルス感染 Viral infection	6 (<1%)	3 (<1%)	0	0
尿路感染 Urinary tract infection	6 (<1%)	1 (<1%)	0	0
口腔カンジダ症 Oral candidiasis	2 (<1%)	4 (<1%)	2 (<1%)	1 (<1%)
気道感染 Respiratory tract infection	4 (<1%)	2 (<1%)	1 (<1%)	0

Source: CTT116853 CSR Table 3.006, Table 3.012
MedDRA Version 19.0/J Version 19.0
Population: (up to 24W) Intent-to-treat
ctt116853_table_ae_24w.sas 1.826.771.760

表CTT116853-1 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（24週目まで）

	Adverse Events		Drug-related Adverse Events	
System Organ Class Preferred Term	FF/UMEC/VI 100/62.5/25 (N=911)	BUD/FOR 400/12 (N=899)	FF/UMEC/VI 100/62.5/25 (N=911)	BUD/FOR 400/12 (N=899)
ウイルス性気道感染 Respiratory tract infection viral	2 (<1%)	4 (<1%)	0	0
カンジダ感染 Candida infection	1 (<1%)	4 (<1%)	1 (<1%)	3 (<1%)
口腔真菌感染 Oral fungal infection	2 (<1%)	3 (<1%)	2 (<1%)	3 (<1%)
副鼻腔炎 Sinusitis	2 (<1%)	3 (<1%)	0	0
歯感染 Tooth infection	3 (<1%)	2 (<1%)	0	0
胃腸炎 Gastroenteritis	3 (<1%)	1 (<1%)	0	0
耳感染 Ear infection	3 (<1%)	0	0	0
ウイルス性上気道感染 Viral upper respiratory tract infection	0	3 (<1%)	0	0
気管支炎 Bronchitis	2 (<1%)	0	0	0
蜂巣炎 Cellulitis	1 (<1%)	1 (<1%)	0	0
結膜炎 Conjunctivitis	2 (<1%)	0	0	0
膀胱炎 Cystitis	1 (<1%)	1 (<1%)	0	0

Source: CTT116853 CSR Table 3.006, Table 3.012
MedDRA Version 19.0/J Version 19.0
Population: (up to 24W) Intent-to-treat
ctt116853_table_ae_24w.sas 1.826.771.760

表CTT116853-1 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（24週目まで）

	Adverse Events		Drug-related Adverse Events	
System Organ Class Preferred Term	FF/UMEC/VI 100/62.5/25 (N=911)	BUD/FOR 400/12 (N=899)	FF/UMEC/VI 100/62.5/25 (N=911)	BUD/FOR 400/12 (N=899)
中咽頭カンジダ症 Oropharyngeal candidiasis	2 (<1%)	0	1 (<1%)	0
細菌性咽頭炎 Pharyngitis bacterial	1 (<1%)	1 (<1%)	0	0
扁桃炎 Tonsillitis	1 (<1%)	1 (<1%)	0	0
気管炎 Tracheitis	0	2 (<1%)	0	0
虫垂炎 Appendicitis	1 (<1%)	0	0	0
細気管支炎 Bronchiolitis	0	1 (<1%)	0	0
慢性Ｃ型肝炎 Chronic hepatitis C	1 (<1%)	0	0	0
丹毒 Erysipelas	1 (<1%)	0	0	0
熱性感染症 Febrile infection	0	1 (<1%)	0	0
皮膚真菌感染 Fungal skin infection	0	1 (<1%)	0	0
せつ Furuncle	1 (<1%)	0	0	0
帯状疱疹 Herpes zoster	0	1 (<1%)	0	0

Source: CTT116853 CSR Table 3.006, Table 3.012
MedDRA Version 19.0/J Version 19.0
Population: (up to 24W) Intent-to-treat
ctt116853_table_ae_24w.sas 1.826.771.760

表CTT116853-1 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（24週目まで）

	Adverse Events		Drug-related Adverse Events	
System Organ Class Preferred Term	FF/UMEC/VI 100/62.5/25 (N=911)	BUD/FOR 400/12 (N=899)	FF/UMEC/VI 100/62.5/25 (N=911)	BUD/FOR 400/12 (N=899)
麦粒腫 Hordeolum	1 (<1%)	0	0	0
感染性皮膚嚢腫 Infected dermal cyst	1 (<1%)	0	0	0
感染による慢性閉塞性気道疾患の増悪 Infective exacerbation of chronic obstructive airways disease	0	1 (<1%)	0	0
感染性舌炎 Infective glossitis	0	1 (<1%)	0	0
喉頭炎 Laryngitis	0	1 (<1%)	0	0
限局性感染 Localised infection	0	1 (<1%)	0	0
下気道感染 Lower respiratory tract infection	1 (<1%)	0	0	0
肺感染 Lung infection	1 (<1%)	0	1 (<1%)	0
骨髄炎 Osteomyelitis	1 (<1%)	0	0	0
外耳炎 Otitis externa	1 (<1%)	0	0	0
中耳炎 Otitis media	0	1 (<1%)	0	0
歯周炎 Periodontitis	1 (<1%)	0	0	0

Source: CTT116853 CSR Table 3.006, Table 3.012
MedDRA Version 19.0/J Version 19.0
Population: (up to 24W) Intent-to-treat
ctt116853_table_ae_24w.sas 1.826.771.760

表CTT116853-1 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（24週目まで）

	Adverse Events		Drug-related Adverse Events	
System Organ Class Preferred Term	FF/UMEC/VI 100/62.5/25 (N=911)	BUD/FOR 400/12 (N=899)	FF/UMEC/VI 100/62.5/25 (N=911)	BUD/FOR 400/12 (N=899)
敗血症 Sepsis	0	1 (<1%)	0	0
足部白癬 Tinea pedis	1 (<1%)	0	0	0
歯膿瘍 Tooth abscess	0	1 (<1%)	0	0
結核 Tuberculosis	1 (<1%)	0	0	0
ウイルス性咽頭炎 Viral pharyngitis	0	1 (<1%)	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害 Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	51 (6%)	85 (9%)	9 (<1%)	9 (1%)
慢性閉塞性肺疾患 Chronic obstructive pulmonary disease	15 (2%)	23 (3%)	1 (<1%)	0
咳嗽 Cough	10 (1%)	10 (1%)	0	1 (<1%)
口腔咽頭痛 Oropharyngeal pain	9 (<1%)	10 (1%)	2 (<1%)	0
呼吸困難 Dyspnoea	7 (<1%)	9 (1%)	2 (<1%)	3 (<1%)
鼻漏 Rhinorrhoea	3 (<1%)	12 (1%)	0	0
呼吸障害 Respiratory disorder	2 (<1%)	4 (<1%)	0	2 (<1%)

Source: CTT116853 CSR Table 3.006, Table 3.012
MedDRA Version 19.0/J Version 19.0
Population: (up to 24W) Intent-to-treat
ctt116853_table_ae_24w.sas 1.826.771.760

表CTT116853-1 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（24週目まで）

	Adverse Events		Drug-related Adverse Events	
System Organ Class Preferred Term	FF/UMEC/VI 100/62.5/25 (N=911)	BUD/FOR 400/12 (N=899)	FF/UMEC/VI 100/62.5/25 (N=911)	BUD/FOR 400/12 (N=899)
発声障害 Dysphonia	2 (<1%)	2 (<1%)	2 (<1%)	2 (<1%)
喀血 Haemoptysis	1 (<1%)	3 (<1%)	0	0
鼻閉 Nasal congestion	0	4 (<1%)	0	1 (<1%)
喀痰増加 Sputum increased	1 (<1%)	3 (<1%)	0	0
咽喉刺激感 Throat irritation	3 (<1%)	1 (<1%)	1 (<1%)	0
鼻出血 Epistaxis	0	2 (<1%)	0	0
気管支分泌増加 Increased bronchial secretion	1 (<1%)	1 (<1%)	0	0
湿性咳嗽 Productive cough	0	2 (<1%)	0	0
肺うっ血 Pulmonary congestion	1 (<1%)	1 (<1%)	0	0
呼吸不全 Respiratory failure	1 (<1%)	1 (<1%)	0	0
アレルギー性鼻炎 Rhinitis allergic	0	2 (<1%)	0	0
急性肺水腫 Acute pulmonary oedema	0	1 (<1%)	0	0

Source: CTT116853 CSR Table 3.006, Table 3.012
MedDRA Version 19.0/J Version 19.0
Population: (up to 24W) Intent-to-treat
ctt116853_table_ae_24w.sas 1.826.771.760

表CTT116853-1 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（24週目まで）

	Adverse Events		Drug-related Adverse Events	
System Organ Class Preferred Term	FF/UMEC/VI 100/62.5/25 (N=911)	BUD/FOR 400/12 (N=899)	FF/UMEC/VI 100/62.5/25 (N=911)	BUD/FOR 400/12 (N=899)
息詰まり Choking	0	1 (<1%)	0	0
慢性呼吸不全 Chronic respiratory failure	0	1 (<1%)	0	0
労作性呼吸困難 Dyspnoea exertional	1 (<1%)	0	1 (<1%)	0
喉頭障害 Laryngeal disorder	1 (<1%)	0	0	0
下気道うっ血 Lower respiratory tract congestion	1 (<1%)	0	0	0
鼻閉塞 Nasal obstruction	1 (<1%)	0	0	0
呼吸時疼痛 Painful respiration	0	1 (<1%)	0	0
咽頭の炎症 Pharyngeal inflammation	0	1 (<1%)	0	0
気胸 Pneumothorax	0	1 (<1%)	0	0
肺塞栓症 Pulmonary embolism	0	1 (<1%)	0	0
肺水腫 Pulmonary oedema	1 (<1%)	0	0	0
逆流性喉頭炎 Reflux laryngitis	0	1 (<1%)	0	0

Source: CTT116853 CSR Table 3.006, Table 3.012
MedDRA Version 19.0/J Version 19.0
Population: (up to 24W) Intent-to-treat
ctt116853_table_ae_24w.sas 1.826.771.760

表CTT116853-1 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（24週目まで）

	Adverse Events		Drug-related Adverse Events	
System Organ Class Preferred Term	FF/UMEC/VI 100/62.5/25 (N=911)	BUD/FOR 400/12 (N=899)	FF/UMEC/VI 100/62.5/25 (N=911)	BUD/FOR 400/12 (N=899)
睡眠時無呼吸症候群 Sleep apnoea syndrome	0	1 (<1%)	0	0
痰貯留 Sputum retention	1 (<1%)	0	0	0
上気道の炎症 Upper respiratory tract inflammation	1 (<1%)	0	0	0
喘鳴 Wheezing	0	1 (<1%)	0	0
神経系障害 Nervous system disorders	60 (7%)	69 (8%)	5 (<1%)	5 (<1%)
頭痛 Headache	44 (5%)	53 (6%)	3 (<1%)	2 (<1%)
浮動性めまい Dizziness	6 (<1%)	8 (<1%)	1 (<1%)	1 (<1%)
坐骨神経痛 Sciatica	3 (<1%)	3 (<1%)	0	0
神経根障害 Radiculopathy	3 (<1%)	2 (<1%)	0	1 (<1%)
錯感覚 Paraesthesia	1 (<1%)	1 (<1%)	0	0
一過性脳虚血発作 Transient ischaemic attack	1 (<1%)	1 (<1%)	0	0
灼熱感 Burning sensation	1 (<1%)	0	0	0

Source: CTT116853 CSR Table 3.006, Table 3.012
MedDRA Version 19.0/J Version 19.0
Population: (up to 24W) Intent-to-treat
ctt116853_table_ae_24w.sas 1.826.771.760

表CTT116853-1 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（24週目まで）

	Adverse Events		Drug-related Adverse Events	
System Organ Class Preferred Term	FF/UMEC/VI 100/62.5/25 (N=911)	BUD/FOR 400/12 (N=899)	FF/UMEC/VI 100/62.5/25 (N=911)	BUD/FOR 400/12 (N=899)
頚動脈狭窄 Carotid artery stenosis	1 (<1%)	0	0	0
味覚異常 Dysgeusia	1 (<1%)	0	1 (<1%)	0
てんかん Epilepsy	0	1 (<1%)	0	0
本態性振戦 Essential tremor	1 (<1%)	0	0	0
出血性卒中 Haemorrhagic stroke	1 (<1%)	0	0	0
肋間神経痛 Intercostal neuralgia	0	1 (<1%)	0	0
腰髄神経根障害 Lumbar radiculopathy	0	1 (<1%)	0	0
片頭痛 Migraine	0	1 (<1%)	0	1 (<1%)
多発ニューロパチー Polyneuropathy	0	1 (<1%)	0	0
発作後麻痺 Postictal paralysis	0	1 (<1%)	0	0
昏迷 Stupor	1 (<1%)	0	1 (<1%)	0
三叉神経痛 Trigeminal neuralgia	0	1 (<1%)	0	0

Source: CTT116853 CSR Table 3.006, Table 3.012
MedDRA Version 19.0/J Version 19.0
Population: (up to 24W) Intent-to-treat
ctt116853_table_ae_24w.sas 1.826.771.760

表CTT116853-1 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（24週目まで）

	Adverse Events		Drug-related Adverse Events	
System Organ Class Preferred Term	FF/UMEC/VI 100/62.5/25 (N=911)	BUD/FOR 400/12 (N=899)	FF/UMEC/VI 100/62.5/25 (N=911)	BUD/FOR 400/12 (N=899)
筋骨格系および結合組織障害 Musculoskeletal and connective tissue disorders	57 (6%)	50 (6%)	6 (<1%)	2 (<1%)
背部痛 Back pain	19 (2%)	18 (2%)	0	1 (<1%)
関節痛 Arthralgia	17 (2%)	13 (1%)	1 (<1%)	0
筋痙縮 Muscle spasms	6 (<1%)	8 (<1%)	5 (<1%)	1 (<1%)
変形性関節症 Osteoarthritis	4 (<1%)	2 (<1%)	0	0
脊椎痛 Spinal pain	4 (<1%)	2 (<1%)	0	0
頚部痛 Neck pain	4 (<1%)	1 (<1%)	0	0
筋骨格痛 Musculoskeletal pain	2 (<1%)	2 (<1%)	0	0
四肢痛 Pain in extremity	1 (<1%)	3 (<1%)	0	0
骨端症 Osteochondrosis	2 (<1%)	1 (<1%)	0	0
関節炎 Arthritis	2 (<1%)	0	0	0
関節腫脹 Joint swelling	2 (<1%)	0	0	0

Source: CTT116853 CSR Table 3.006, Table 3.012
MedDRA Version 19.0/J Version 19.0
Population: (up to 24W) Intent-to-treat
ctt116853_table_ae_24w.sas 1.826.771.760

表CTT116853-1 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（24週目まで）

	Adverse Events		Drug-related Adverse Events	
System Organ Class Preferred Term	FF/UMEC/VI 100/62.5/25 (N=911)	BUD/FOR 400/12 (N=899)	FF/UMEC/VI 100/62.5/25 (N=911)	BUD/FOR 400/12 (N=899)
脊柱管狭窄症 Spinal column stenosis	1 (<1%)	1 (<1%)	0	0
骨痛 Bone pain	1 (<1%)	0	0	0
尾骨痛 Coccydynia	0	1 (<1%)	0	0
椎間板変性症 Intervertebral disc degeneration	1 (<1%)	0	0	0
椎間板突出 Intervertebral disc protrusion	1 (<1%)	0	0	0
筋骨格系胸痛 Musculoskeletal chest pain	1 (<1%)	0	0	0
筋肉痛 Myalgia	0	1 (<1%)	0	0
筋膜疼痛症候群 Myofascial pain syndrome	1 (<1%)	0	0	0
肩回旋筋腱板症候群 Rotator cuff syndrome	0	1 (<1%)	0	0
変形性脊椎症 Spinal osteoarthritis	0	1 (<1%)	0	0
脊椎すべり症 Spondylolisthesis	1 (<1%)	0	0	0
交感神経性後頚部症候群 Sympathetic posterior cervical syndrome	0	1 (<1%)	0	0

Source: CTT116853 CSR Table 3.006, Table 3.012
MedDRA Version 19.0/J Version 19.0
Population: (up to 24W) Intent-to-treat
ctt116853_table_ae_24w.sas 1.826.771.760

表CTT116853-1 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（24週目まで）

	Adverse Events		Drug-related Adverse Events	
System Organ Class Preferred Term	FF/UMEC/VI 100/62.5/25 (N=911)	BUD/FOR 400/12 (N=899)	FF/UMEC/VI 100/62.5/25 (N=911)	BUD/FOR 400/12 (N=899)
胃腸障害 Gastrointestinal disorders	56 (6%)	50 (6%)	8 (<1%)	9 (1%)
上腹部痛 Abdominal pain upper	9 (<1%)	12 (1%)	1 (<1%)	0
下痢 Diarrhoea	9 (<1%)	7 (<1%)	1 (<1%)	0
歯痛 Toothache	7 (<1%)	7 (<1%)	0	1 (<1%)
消化不良 Dyspepsia	3 (<1%)	7 (<1%)	0	3 (<1%)
悪心 Nausea	6 (<1%)	3 (<1%)	3 (<1%)	0
便秘 Constipation	6 (<1%)	1 (<1%)	1 (<1%)	0
胃炎 Gastritis	4 (<1%)	3 (<1%)	0	0
口内乾燥 Dry mouth	2 (<1%)	2 (<1%)	1 (<1%)	2 (<1%)
胃食道逆流性疾患 Gastrooesophageal reflux disease	1 (<1%)	3 (<1%)	0	0
口内炎 Stomatitis	2 (<1%)	2 (<1%)	1 (<1%)	1 (<1%)
腹部不快感 Abdominal discomfort	2 (<1%)	1 (<1%)	0	0

Source: CTT116853 CSR Table 3.006, Table 3.012
MedDRA Version 19.0/J Version 19.0
Population: (up to 24W) Intent-to-treat
ctt116853_table_ae_24w.sas 1.826.771.760

表CTT116853-1 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（24週目まで）

	Adverse Events		Drug-related Adverse Events	
System Organ Class Preferred Term	FF/UMEC/VI 100/62.5/25 (N=911)	BUD/FOR 400/12 (N=899)	FF/UMEC/VI 100/62.5/25 (N=911)	BUD/FOR 400/12 (N=899)
鼓腸 Flatulence	1 (<1%)	2 (<1%)	1 (<1%)	1 (<1%)
嘔吐 Vomiting	3 (<1%)	0	1 (<1%)	0
慢性胃炎 Chronic gastritis	0	2 (<1%)	0	0
鼠径ヘルニア Inguinal hernia	1 (<1%)	1 (<1%)	0	0
慢性膵炎 Pancreatitis chronic	0	2 (<1%)	0	0
腹痛 Abdominal pain	1 (<1%)	0	0	0
下腹部痛 Abdominal pain lower	1 (<1%)	0	0	0
痔瘻 Anal fistula	1 (<1%)	0	0	0
大腸炎 Colitis	0	1 (<1%)	0	0
歯嚢胞 Dental cyst	1 (<1%)	0	0	0
十二指腸炎 Duodenitis	1 (<1%)	0	1 (<1%)	0
十二指腸胃逆流 Duodenogastric reflux	0	1 (<1%)	0	0

Source: CTT116853 CSR Table 3.006, Table 3.012
MedDRA Version 19.0/J Version 19.0
Population: (up to 24W) Intent-to-treat
ctt116853_table_ae_24w.sas 1.826.771.760

表CTT116853-1 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（24週目まで）

	Adverse Events		Drug-related Adverse Events	
System Organ Class Preferred Term	FF/UMEC/VI 100/62.5/25 (N=911)	BUD/FOR 400/12 (N=899)	FF/UMEC/VI 100/62.5/25 (N=911)	BUD/FOR 400/12 (N=899)
嚥下障害 Dysphagia	0	1 (<1%)	0	1 (<1%)
小腸炎 Enteritis	1 (<1%)	0	0	0
おくび Eructation	0	1 (<1%)	0	1 (<1%)
胃潰瘍 Gastric ulcer	0	1 (<1%)	0	0
胃十二指腸炎 Gastroduodenitis	1 (<1%)	0	0	0
舌痛 Glossodynia	1 (<1%)	0	1 (<1%)	0
痔核 Haemorrhoids	1 (<1%)	0	0	0
裂孔ヘルニア Hiatus hernia	0	1 (<1%)	0	0
腸管腫瘤 Intestinal mass	1 (<1%)	0	0	0
過敏性腸症候群 Irritable bowel syndrome	1 (<1%)	0	0	0
大腸ポリープ Large intestine polyp	0	1 (<1%)	0	0
口腔粘膜紅斑 Oral mucosal erythema	1 (<1%)	0	0	0

Source: CTT116853 CSR Table 3.006, Table 3.012
MedDRA Version 19.0/J Version 19.0
Population: (up to 24W) Intent-to-treat
ctt116853_table_ae_24w.sas 1.826.771.760

表CTT116853-1 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（24週目まで）

	Adverse Events		Drug-related Adverse Events	
System Organ Class Preferred Term	FF/UMEC/VI 100/62.5/25 (N=911)	BUD/FOR 400/12 (N=899)	FF/UMEC/VI 100/62.5/25 (N=911)	BUD/FOR 400/12 (N=899)
上部消化管出血 Upper gastrointestinal haemorrhage	0	1 (<1%)	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態 General disorders and administration site conditions	26 (3%)	23 (3%)	3 (<1%)	1 (<1%)
疲労 Fatigue	3 (<1%)	4 (<1%)	0	1 (<1%)
発熱 Pyrexia	4 (<1%)	3 (<1%)	0	0
無力症 Asthenia	4 (<1%)	2 (<1%)	0	0
末梢性浮腫 Oedema peripheral	3 (<1%)	3 (<1%)	0	0
胸部不快感 Chest discomfort	3 (<1%)	2 (<1%)	1 (<1%)	0
胸痛 Chest pain	3 (<1%)	1 (<1%)	1 (<1%)	0
非心臓性胸痛 Non-cardiac chest pain	0	4 (<1%)	0	0
倦怠感 Malaise	2 (<1%)	1 (<1%)	0	0
炎症 Inflammation	1 (<1%)	1 (<1%)	0	0
疼痛 Pain	0	2 (<1%)	0	0

Source: CTT116853 CSR Table 3.006, Table 3.012
MedDRA Version 19.0/J Version 19.0
Population: (up to 24W) Intent-to-treat
ctt116853_table_ae_24w.sas 1.826.771.760

表CTT116853-1 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（24週目まで）

	Adverse Events		Drug-related Adverse Events	
System Organ Class Preferred Term	FF/UMEC/VI 100/62.5/25 (N=911)	BUD/FOR 400/12 (N=899)	FF/UMEC/VI 100/62.5/25 (N=911)	BUD/FOR 400/12 (N=899)
カテーテル留置部位静脈炎 Catheter site phlebitis	0	1 (<1%)	0	0
悪寒 Chills	0	1 (<1%)	0	0
冷感 Feeling cold	1 (<1%)	0	1 (<1%)	0
歩行障害 Gait disturbance	1 (<1%)	0	0	0
重力性浮腫 Gravitational oedema	0	1 (<1%)	0	0
医療機器使用部位湿疹 Medical device site eczema	0	1 (<1%)	0	0
末梢腫脹 Peripheral swelling	1 (<1%)	0	0	0
苦悶感 Sense of oppression	0	1 (<1%)	0	0
心突然死 Sudden cardiac death	1 (<1%)	0	0	0
温度変化不耐症 Temperature intolerance	1 (<1%)	0	0	0
心臓障害 Cardiac disorders	16 (2%)	23 (3%)	2 (<1%)	4 (<1%)
狭心症 Angina pectoris	3 (<1%)	4 (<1%)	0	0

Source: CTT116853 CSR Table 3.006, Table 3.012
MedDRA Version 19.0/J Version 19.0
Population: (up to 24W) Intent-to-treat
ctt116853_table_ae_24w.sas 1.826.771.760

表CTT116853-1 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（24週目まで）

	Adverse Events		Drug-related Adverse Events	
System Organ Class Preferred Term	FF/UMEC/VI 100/62.5/25 (N=911)	BUD/FOR 400/12 (N=899)	FF/UMEC/VI 100/62.5/25 (N=911)	BUD/FOR 400/12 (N=899)
心房細動 Atrial fibrillation	2 (<1%)	2 (<1%)	0	1 (<1%)
心不全 Cardiac failure	1 (<1%)	2 (<1%)	1 (<1%)	0
冠動脈疾患 Coronary artery disease	1 (<1%)	1 (<1%)	0	0
心筋梗塞 Myocardial infarction	0	2 (<1%)	0	0
動悸 Palpitations	1 (<1%)	1 (<1%)	0	0
洞性頻脈 Sinus tachycardia	2 (<1%)	0	0	0
頻脈 Tachycardia	1 (<1%)	1 (<1%)	0	1 (<1%)
心室性頻脈 Ventricular tachycardia	1 (<1%)	1 (<1%)	1 (<1%)	0
急性冠動脈症候群 Acute coronary syndrome	1 (<1%)	0	0	0
急性心筋梗塞 Acute myocardial infarction	0	1 (<1%)	0	0
心房粗動 Atrial flutter	0	1 (<1%)	0	1 (<1%)
第一度房室ブロック Atrioventricular block first degree	1 (<1%)	0	0	0

Source: CTT116853 CSR Table 3.006, Table 3.012
MedDRA Version 19.0/J Version 19.0
Population: (up to 24W) Intent-to-treat
ctt116853_table_ae_24w.sas 1.826.771.760

表CTT116853-1 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（24週目まで）

	Adverse Events		Drug-related Adverse Events	
System Organ Class Preferred Term	FF/UMEC/VI 100/62.5/25 (N=911)	BUD/FOR 400/12 (N=899)	FF/UMEC/VI 100/62.5/25 (N=911)	BUD/FOR 400/12 (N=899)
左脚ブロック Bundle branch block left	0	1 (<1%)	0	1 (<1%)
右脚ブロック Bundle branch block right	1 (<1%)	0	0	0
急性心不全 Cardiac failure acute	0	1 (<1%)	0	0
慢性肺性心 Cor pulmonale chronic	0	1 (<1%)	0	0
チアノーゼ Cyanosis	0	1 (<1%)	0	0
期外収縮 Extrasystoles	0	1 (<1%)	0	0
洞停止 Sinus arrest	1 (<1%)	0	0	0
洞性徐脈 Sinus bradycardia	0	1 (<1%)	0	0
上室性期外収縮 Supraventricular extrasystoles	0	1 (<1%)	0	0
心室性期外収縮 Ventricular extrasystoles	0	1 (<1%)	0	0
臨床検査 Investigations	19 (2%)	15 (2%)	2 (<1%)	0
血圧上昇 Blood pressure increased	4 (<1%)	8 (<1%)	0	0

Source: CTT116853 CSR Table 3.006, Table 3.012
MedDRA Version 19.0/J Version 19.0
Population: (up to 24W) Intent-to-treat
ctt116853_table_ae_24w.sas 1.826.771.760

表CTT116853-1 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（24週目まで）

	Adverse Events		Drug-related Adverse Events	
System Organ Class Preferred Term	FF/UMEC/VI 100/62.5/25 (N=911)	BUD/FOR 400/12 (N=899)	FF/UMEC/VI 100/62.5/25 (N=911)	BUD/FOR 400/12 (N=899)
体温上昇 Body temperature increased	1 (<1%)	3 (<1%)	0	0
血中ブドウ糖増加 Blood glucose increased	2 (<1%)	0	0	0
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加 Gamma-glutamyltransferase increased	2 (<1%)	0	0	0
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加 Alanine aminotransferase increased	0	1 (<1%)	0	0
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加 Aspartate aminotransferase increased	0	1 (<1%)	0	0
胆汁量異常 Bile output abnormal	1 (<1%)	0	0	0
前立腺生検 Biopsy prostate	1 (<1%)	0	0	0
血中アルカリホスファターゼ増加 Blood alkaline phosphatase increased	1 (<1%)	0	0	0
血中クレアチンホスホキナーゼ増加 Blood creatine phosphokinase increased	1 (<1%)	0	0	0
胸部Ｘ線異常 Chest X-ray abnormal	0	1 (<1%)	0	0
心電図ＳＴ部分上昇 Electrocardiogram ST segment elevation	1 (<1%)	0	0	0
ヘマトクリット増加 Haematocrit increased	1 (<1%)	0	0	0

Source: CTT116853 CSR Table 3.006, Table 3.012
MedDRA Version 19.0/J Version 19.0
Population: (up to 24W) Intent-to-treat
ctt116853_table_ae_24w.sas 1.826.771.760

表CTT116853-1 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（24週目まで）

	Adverse Events		Drug-related Adverse Events	
System Organ Class Preferred Term	FF/UMEC/VI 100/62.5/25 (N=911)	BUD/FOR 400/12 (N=899)	FF/UMEC/VI 100/62.5/25 (N=911)	BUD/FOR 400/12 (N=899)
ヘモグロビン減少 Haemoglobin decreased	1 (<1%)	0	0	0
好中球数増加 Neutrophil count increased	1 (<1%)	0	1 (<1%)	0
血小板数減少 Platelet count decreased	0	1 (<1%)	0	0
体重減少 Weight decreased	1 (<1%)	0	1 (<1%)	0
体重増加 Weight increased	0	1 (<1%)	0	0
X線異常 X-ray abnormal	1 (<1%)	0	0	0
血管障害 Vascular disorders	16 (2%)	16 (2%)	1 (<1%)	2 (<1%)
高血圧 Hypertension	8 (<1%)	12 (1%)	1 (<1%)	1 (<1%)
低血圧 Hypotension	3 (<1%)	1 (<1%)	0	0
末梢静脈疾患 Peripheral venous disease	2 (<1%)	0	0	0
血管硬化 Angiosclerosis	0	1 (<1%)	0	0
潮紅 Flushing	1 (<1%)	0	0	0

Source: CTT116853 CSR Table 3.006, Table 3.012
MedDRA Version 19.0/J Version 19.0
Population: (up to 24W) Intent-to-treat
ctt116853_table_ae_24w.sas 1.826.771.760

表CTT116853-1 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（24週目まで）

	Adverse Events		Drug-related Adverse Events	
System Organ Class Preferred Term	FF/UMEC/VI 100/62.5/25 (N=911)	BUD/FOR 400/12 (N=899)	FF/UMEC/VI 100/62.5/25 (N=911)	BUD/FOR 400/12 (N=899)
ほてり Hot flush	0	1 (<1%)	0	1 (<1%)
高血圧クリーゼ Hypertensive crisis	0	1 (<1%)	0	0
リンパ浮腫 Lymphoedema	1 (<1%)	0	0	0
末梢動脈閉塞性疾患 Peripheral arterial occlusive disease	1 (<1%)	0	0	0
末梢動脈狭窄 Peripheral artery stenosis	1 (<1%)	0	0	0
静脈炎 Phlebitis	1 (<1%)	0	0	0
傷害、中毒および処置合併症 Injury, poisoning and procedural complications	11 (1%)	15 (2%)	0	1 (<1%)
足関節部骨折 Ankle fracture	2 (<1%)	0	0	0
挫傷 Contusion	1 (<1%)	1 (<1%)	0	0
肉離れ Muscle strain	1 (<1%)	1 (<1%)	0	0
手首関節骨折 Wrist fracture	0	2 (<1%)	0	0
術後貧血 Anaemia postoperative	0	1 (<1%)	0	0

Source: CTT116853 CSR Table 3.006, Table 3.012
MedDRA Version 19.0/J Version 19.0
Population: (up to 24W) Intent-to-treat
ctt116853_table_ae_24w.sas 1.826.771.760

表CTT116853-1 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（24週目まで）

	Adverse Events		Drug-related Adverse Events	
System Organ Class Preferred Term	FF/UMEC/VI 100/62.5/25 (N=911)	BUD/FOR 400/12 (N=899)	FF/UMEC/VI 100/62.5/25 (N=911)	BUD/FOR 400/12 (N=899)
節足動物刺傷 Arthropod sting	1 (<1%)	0	0	0
骨挫傷 Bone contusion	0	1 (<1%)	0	0
化学物質中毒 Chemical poisoning	0	1 (<1%)	0	0
上顆炎 Epicondylitis	0	1 (<1%)	0	0
顔面骨骨折 Facial bones fracture	0	1 (<1%)	0	0
転倒 Fall	0	1 (<1%)	0	0
股関節部骨折 Hip fracture	1 (<1%)	0	0	0
上腕骨骨折 Humerus fracture	0	1 (<1%)	0	0
関節損傷 Joint injury	0	1 (<1%)	0	0
四肢損傷 Limb injury	1 (<1%)	0	0	0
多発性外傷 Multiple injuries	1 (<1%)	0	0	0
筋損傷 Muscle injury	0	1 (<1%)	0	0

Source: CTT116853 CSR Table 3.006, Table 3.012
MedDRA Version 19.0/J Version 19.0
Population: (up to 24W) Intent-to-treat
ctt116853_table_ae_24w.sas 1.826.771.760

表CTT116853-1 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（24週目まで）

	Adverse Events		Drug-related Adverse Events	
System Organ Class Preferred Term	FF/UMEC/VI 100/62.5/25 (N=911)	BUD/FOR 400/12 (N=899)	FF/UMEC/VI 100/62.5/25 (N=911)	BUD/FOR 400/12 (N=899)
処置による出血 Procedural haemorrhage	1 (<1%)	0	0	0
橈骨骨折 Radius fracture	0	1 (<1%)	0	0
肋骨骨折 Rib fracture	0	1 (<1%)	0	0
熱傷 Thermal burn	0	1 (<1%)	0	0
歯牙破折 Tooth fracture	1 (<1%)	0	0	0
上肢骨折 Upper limb fracture	1 (<1%)	0	0	0
創傷出血 Wound haemorrhage	0	1 (<1%)	0	1 (<1%)
皮膚および皮下組織障害 Skin and subcutaneous tissue disorders	14 (2%)	11 (1%)	2 (<1%)	2 (<1%)
皮膚炎 Dermatitis	2 (<1%)	2 (<1%)	0	0
紅斑 Erythema	2 (<1%)	1 (<1%)	0	0
そう痒症 Pruritus	3 (<1%)	0	0	0
乾癬 Psoriasis	3 (<1%)	0	1 (<1%)	0

Source: CTT116853 CSR Table 3.006, Table 3.012
MedDRA Version 19.0/J Version 19.0
Population: (up to 24W) Intent-to-treat
ctt116853_table_ae_24w.sas 1.826.771.760

表CTT116853-1 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（24週目まで）

	Adverse Events		Drug-related Adverse Events	
System Organ Class Preferred Term	FF/UMEC/VI 100/62.5/25 (N=911)	BUD/FOR 400/12 (N=899)	FF/UMEC/VI 100/62.5/25 (N=911)	BUD/FOR 400/12 (N=899)
湿疹 Eczema	1 (<1%)	1 (<1%)	1 (<1%)	0
多汗症 Hyperhidrosis	1 (<1%)	1 (<1%)	0	0
発疹 Rash	2 (<1%)	0	0	0
円形脱毛症 Alopecia areata	0	1 (<1%)	0	0
冷汗 Cold sweat	0	1 (<1%)	0	0
皮膚嚢腫 Dermal cyst	1 (<1%)	0	0	0
アトピー性皮膚炎 Dermatitis atopic	1 (<1%)	0	0	0
接触性皮膚炎 Dermatitis contact	0	1 (<1%)	0	0
皮膚乾燥 Dry skin	1 (<1%)	0	1 (<1%)	0
寝汗 Night sweats	0	1 (<1%)	0	1 (<1%)
点状出血 Petechiae	0	1 (<1%)	0	1 (<1%)
中毒性皮疹 Toxic skin eruption	0	1 (<1%)	0	0

Source: CTT116853 CSR Table 3.006, Table 3.012
MedDRA Version 19.0/J Version 19.0
Population: (up to 24W) Intent-to-treat
ctt116853_table_ae_24w.sas 1.826.771.760

表CTT116853-1 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（24週目まで）

	Adverse Events		Drug-related Adverse Events	
System Organ Class Preferred Term	FF/UMEC/VI 100/62.5/25 (N=911)	BUD/FOR 400/12 (N=899)	FF/UMEC/VI 100/62.5/25 (N=911)	BUD/FOR 400/12 (N=899)
蕁麻疹 Urticaria	1 (<1%)	0	0	0
精神障害 Psychiatric disorders	7 (<1%)	7 (<1%)	1 (<1%)	1 (<1%)
不安 Anxiety	2 (<1%)	2 (<1%)	0	0
不眠症 Insomnia	2 (<1%)	2 (<1%)	0	0
うつ病 Depression	1 (<1%)	1 (<1%)	1 (<1%)	0
攻撃性 Aggression	0	1 (<1%)	0	0
悪夢 Nightmare	1 (<1%)	0	0	0
精神病性障害 Psychotic disorder	1 (<1%)	0	0	0
落ち着きのなさ Restlessness	0	1 (<1%)	0	1 (<1%)
代謝および栄養障害 Metabolism and nutrition disorders	6 (<1%)	6 (<1%)	0	0
高脂血症 Hyperlipidaemia	2 (<1%)	0	0	0
高尿酸血症 Hyperuricaemia	1 (<1%)	1 (<1%)	0	0

Source: CTT116853 CSR Table 3.006, Table 3.012
MedDRA Version 19.0/J Version 19.0
Population: (up to 24W) Intent-to-treat
ctt116853_table_ae_24w.sas 1.826.771.760

表CTT116853-1 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（24週目まで）

	Adverse Events		Drug-related Adverse Events	
System Organ Class Preferred Term	FF/UMEC/VI 100/62.5/25 (N=911)	BUD/FOR 400/12 (N=899)	FF/UMEC/VI 100/62.5/25 (N=911)	BUD/FOR 400/12 (N=899)
食欲減退 Decreased appetite	0	1 (<1%)	0	0
耐糖能障害 Glucose tolerance impaired	0	1 (<1%)	0	0
痛風 Gout	1 (<1%)	0	0	0
高コレステロール血症 Hypercholesterolaemia	0	1 (<1%)	0	0
高カリウム血症 Hyperkalaemia	0	1 (<1%)	0	0
高トリグリセリド血症 Hypertriglyceridaemia	0	1 (<1%)	0	0
低ナトリウム血症 Hyponatraemia	1 (<1%)	0	0	0
低蛋白血症 Hypoproteinaemia	1 (<1%)	0	0	0
２型糖尿病 Type 2 diabetes mellitus	0	1 (<1%)	0	0
耳および迷路障害 Ear and labyrinth disorders	5 (<1%)	6 (<1%)	1 (<1%)	0
回転性めまい Vertigo	2 (<1%)	4 (<1%)	1 (<1%)	0
難聴 Deafness	0	2 (<1%)	0	0

Source: CTT116853 CSR Table 3.006, Table 3.012
MedDRA Version 19.0/J Version 19.0
Population: (up to 24W) Intent-to-treat
ctt116853_table_ae_24w.sas 1.826.771.760

表CTT116853-1 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（24週目まで）

	Adverse Events		Drug-related Adverse Events	
System Organ Class Preferred Term	FF/UMEC/VI 100/62.5/25 (N=911)	BUD/FOR 400/12 (N=899)	FF/UMEC/VI 100/62.5/25 (N=911)	BUD/FOR 400/12 (N=899)
耳垢栓塞 Cerumen impaction	1 (<1%)	0	0	0
耳痛 Ear pain	1 (<1%)	0	0	0
聴力低下 Hypoacusis	1 (<1%)	0	0	0
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む） Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	5 (<1%)	5 (<1%)	0	0
肺の悪性新生物 Lung neoplasm malignant	0	2 (<1%)	0	0
膀胱癌 Bladder cancer	1 (<1%)	0	0	0
脳新生物 Brain neoplasm	0	1 (<1%)	0	0
脳の悪性新生物 Brain neoplasm malignant	0	1 (<1%)	0	0
肺新生物 Lung neoplasm	1 (<1%)	0	0	0
メラノサイト性母斑 Melanocytic naevus	1 (<1%)	0	0	0
肝転移 Metastases to liver	1 (<1%)	0	0	0

Source: CTT116853 CSR Table 3.006, Table 3.012
MedDRA Version 19.0/J Version 19.0
Population: (up to 24W) Intent-to-treat
ctt116853_table_ae_24w.sas 1.826.771.760

表CTT116853-1 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（24週目まで）

	Adverse Events		Drug-related Adverse Events	
System Organ Class Preferred Term	FF/UMEC/VI 100/62.5/25 (N=911)	BUD/FOR 400/12 (N=899)	FF/UMEC/VI 100/62.5/25 (N=911)	BUD/FOR 400/12 (N=899)
肺転移 Metastases to lung	1 (<1%)	0	0	0
肺扁平上皮癌 Squamous cell carcinoma of lung	0	1 (<1%)	0	0
眼障害 Eye disorders	3 (<1%)	5 (<1%)	0	0
白内障 Cataract	1 (<1%)	2 (<1%)	0	0
眼瞼外反 Ectropion	1 (<1%)	0	0	0
眼出血 Eye haemorrhage	1 (<1%)	0	0	0
眼の炎症 Eye inflammation	0	1 (<1%)	0	0
緑内障 Glaucoma	1 (<1%)	0	0	0
眼充血 Ocular hyperaemia	0	1 (<1%)	0	0
視力低下 Visual acuity reduced	0	1 (<1%)	0	0
肝胆道系障害 Hepatobiliary disorders	2 (<1%)	3 (<1%)	0	1 (<1%)
慢性胆嚢炎 Cholecystitis chronic	1 (<1%)	2 (<1%)	0	0

Source: CTT116853 CSR Table 3.006, Table 3.012
MedDRA Version 19.0/J Version 19.0
Population: (up to 24W) Intent-to-treat
ctt116853_table_ae_24w.sas 1.826.771.760

表CTT116853-1 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（24週目まで）

	Adverse Events		Drug-related Adverse Events	
System Organ Class Preferred Term	FF/UMEC/VI 100/62.5/25 (N=911)	BUD/FOR 400/12 (N=899)	FF/UMEC/VI 100/62.5/25 (N=911)	BUD/FOR 400/12 (N=899)
胆石症 Cholelithiasis	1 (<1%)	1 (<1%)	0	0
胆嚢ポリープ Gallbladder polyp	0	2 (<1%)	0	1 (<1%)
胆管結石 Bile duct stone	0	1 (<1%)	0	0
胆道ジスキネジア Biliary dyskinesia	0	1 (<1%)	0	0
慢性肝炎 Chronic hepatitis	0	1 (<1%)	0	0
胆嚢コレステリン沈着症 Gallbladder cholesterolosis	0	1 (<1%)	0	0
脂肪肝 Hepatic steatosis	0	1 (<1%)	0	0
免疫系障害 Immune system disorders	4 (<1%)	1 (<1%)	0	1 (<1%)
過敏症 Hypersensitivity	3 (<1%)	0	0	0
化学物質アレルギー Allergy to chemicals	1 (<1%)	0	0	0
医療機器アレルギー Device allergy	0	1 (<1%)	0	1 (<1%)
腎および尿路障害 Renal and urinary disorders	2 (<1%)	3 (<1%)	1 (<1%)	0

Source: CTT116853 CSR Table 3.006, Table 3.012
MedDRA Version 19.0/J Version 19.0
Population: (up to 24W) Intent-to-treat
ctt116853_table_ae_24w.sas 1.826.771.760

表CTT116853-1 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（24週目まで）

	Adverse Events		Drug-related Adverse Events	
System Organ Class Preferred Term	FF/UMEC/VI 100/62.5/25 (N=911)	BUD/FOR 400/12 (N=899)	FF/UMEC/VI 100/62.5/25 (N=911)	BUD/FOR 400/12 (N=899)
慢性腎臓病 Chronic kidney disease	0	1 (<1%)	0	0
尿路出血 Haemorrhage urinary tract	1 (<1%)	0	0	0
排尿異常 Micturition disorder	0	1 (<1%)	0	0
腎結石症 Nephrolithiasis	0	1 (<1%)	0	0
尿管結石症 Ureterolithiasis	0	1 (<1%)	0	0
尿閉 Urinary retention	1 (<1%)	0	1 (<1%)	0
生殖系および乳房障害 Reproductive system and breast disorders	3 (<1%)	1 (<1%)	0	0
勃起不全 Erectile dysfunction	1 (<1%)	1 (<1%)	0	0
月経困難症 Dysmenorrhoea	1 (<1%)	0	0	0
前立腺炎 Prostatitis	1 (<1%)	0	0	0
外科および内科処置 Surgical and medical procedures	3 (<1%)	1 (<1%)	0	0
冠動脈バイパス Coronary artery bypass	1 (<1%)	0	0	0

Source: CTT116853 CSR Table 3.006, Table 3.012
MedDRA Version 19.0/J Version 19.0
Population: (up to 24W) Intent-to-treat
ctt116853_table_ae_24w.sas 1.826.771.760

表CTT116853-1 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（24週目まで）

	Adverse Events		Drug-related Adverse Events	
System Organ Class Preferred Term	FF/UMEC/VI 100/62.5/25 (N=911)	BUD/FOR 400/12 (N=899)	FF/UMEC/VI 100/62.5/25 (N=911)	BUD/FOR 400/12 (N=899)
歯科インプラント埋込み Dental implantation	1 (<1%)	0	0	0
心臓弁置換 Heart valve replacement	1 (<1%)	0	0	0
鼠径部ヘルニア修復 Inguinal hernia repair	1 (<1%)	0	0	0
予防 Prophylaxis	0	1 (<1%)	0	0
血液およびリンパ系障害 Blood and lymphatic system disorders	0	2 (<1%)	0	0
貧血 Anaemia	0	1 (<1%)	0	0
免疫性血小板減少性紫斑病 Immune thrombocytopenic purpura	0	1 (<1%)	0	0
製品の問題 Product issues	1 (<1%)	1 (<1%)	1 (<1%)	0
医療機器不具合 Device failure	0	1 (<1%)	0	0
製品の異味 Product taste abnormal	1 (<1%)	0	1 (<1%)	0

Source: CTT116853 CSR Table 3.006, Table 3.012
MedDRA Version 19.0/J Version 19.0
Population: (up to 24W) Intent-to-treat
ctt116853_table_ae_24w.sas 1.826.771.760

表CTT116853-2 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（52週目まで）

	Adverse Events		Drug-related Adverse Events	
System Organ Class Preferred Term	FF/UMEC/VI 100/62.5/25 (N=210)	BUD/FOR 400/12 (N=220)	FF/UMEC/VI 100/62.5/25 (N=210)	BUD/FOR 400/12 (N=220)
有害事象発現例数 ANY EVENT	100 (48%)	122 (55%)	8 (4%)	17 (8%)
感染症および寄生虫症 Infections and infestations	50 (24%)	56 (25%)	2 (<1%)	7 (3%)
鼻咽頭炎 Nasopharyngitis	23 (11%)	22 (10%)	2 (<1%)	2 (<1%)
上気道感染 Upper respiratory tract infection	6 (3%)	10 (5%)	0	0
肺炎 Pneumonia	4 (2%)	4 (2%)	0	1 (<1%)
鼻炎 Rhinitis	3 (1%)	5 (2%)	0	0
咽頭炎 Pharyngitis	5 (2%)	1 (<1%)	0	0
ウイルス性気道感染 Respiratory tract infection viral	3 (1%)	3 (1%)	0	0
ウイルス感染 Viral infection	2 (<1%)	2 (<1%)	0	0
カンジダ感染 Candida infection	0	3 (1%)	0	2 (<1%)
気道感染 Respiratory tract infection	2 (<1%)	1 (<1%)	0	0
インフルエンザ Influenza	2 (<1%)	0	0	0

Source: CTT116853 CSR Table 3.007, Table 3.013
MedDRA Version 19.0/J Version 19.0
Population: (up to 52W) Extention
ctt116853_table_ae_52w.sas 1.826.771.760

表CTT116853-2 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（52週目まで）

	Adverse Events		Drug-related Adverse Events	
System Organ Class Preferred Term	FF/UMEC/VI 100/62.5/25 (N=210)	BUD/FOR 400/12 (N=220)	FF/UMEC/VI 100/62.5/25 (N=210)	BUD/FOR 400/12 (N=220)
口腔真菌感染 Oral fungal infection	0	2 (<1%)	0	2 (<1%)
副鼻腔炎 Sinusitis	2 (<1%)	0	0	0
ウイルス性上気道感染 Viral upper respiratory tract infection	0	2 (<1%)	0	0
気管支炎 Bronchitis	1 (<1%)	0	0	0
慢性C型肝炎 Chronic hepatitis C	1 (<1%)	0	0	0
膀胱炎 Cystitis	0	1 (<1%)	0	0
耳感染 Ear infection	1 (<1%)	0	0	0
丹毒 Erysipelas	1 (<1%)	0	0	0
熱性感染症 Febrile infection	0	1 (<1%)	0	0
ヘルペスウイルス感染 Herpes virus infection	0	1 (<1%)	0	0
歯周炎 Periodontitis	1 (<1%)	0	0	0
扁桃炎 Tonsillitis	0	1 (<1%)	0	0

Source: CTT116853 CSR Table 3.007, Table 3.013
MedDRA Version 19.0/J Version 19.0
Population: (up to 52W) Extention
ctt116853_table_ae_52w.sas 1.826.771.760

表CTT116853-2 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（52週目まで）

	Adverse Events		Drug-related Adverse Events	
System Organ Class Preferred Term	FF/UMEC/VI 100/62.5/25 (N=210)	BUD/FOR 400/12 (N=220)	FF/UMEC/VI 100/62.5/25 (N=210)	BUD/FOR 400/12 (N=220)
神経系障害 Nervous system disorders	26 (12%)	33 (15%)	2 (<1%)	2 (<1%)
頭痛 Headache	17 (8%)	22 (10%)	1 (<1%)	1 (<1%)
浮動性めまい Dizziness	1 (<1%)	6 (3%)	0	1 (<1%)
神経根障害 Radiculopathy	2 (<1%)	1 (<1%)	0	0
坐骨神経痛 Sciatica	1 (<1%)	1 (<1%)	0	0
一過性脳虚血発作 Transient ischaemic attack	1 (<1%)	1 (<1%)	0	0
脳血管障害 Cerebrovascular disorder	1 (<1%)	0	0	0
味覚異常 Dysgeusia	1 (<1%)	0	1 (<1%)	0
てんかん Epilepsy	0	1 (<1%)	0	0
感覚鈍麻 Hypoaesthesia	1 (<1%)	0	0	0
肋間神経痛 Intercostal neuralgia	0	1 (<1%)	0	0
虚血性脳卒中 Ischaemic stroke	1 (<1%)	0	0	0

Source: CTT116853 CSR Table 3.007, Table 3.013
MedDRA Version 19.0/J Version 19.0
Population: (up to 52W) Extention
ctt116853_table_ae_52w.sas 1.826.771.760

表CTT116853-2 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（52週目まで）

	Adverse Events		Drug-related Adverse Events	
System Organ Class Preferred Term	FF/UMEC/VI 100/62.5/25 (N=210)	BUD/FOR 400/12 (N=220)	FF/UMEC/VI 100/62.5/25 (N=210)	BUD/FOR 400/12 (N=220)
神経痛 Neuralgia	1 (<1%)	0	0	0
錯感覚 Paraesthesia	0	1 (<1%)	0	0
多発ニューロパチー Polyneuropathy	0	1 (<1%)	0	0
発作後麻痺 Postictal paralysis	0	1 (<1%)	0	0
失神寸前の状態 Presyncope	0	1 (<1%)	0	0
血管性脳症 Vascular encephalopathy	1 (<1%)	0	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害 Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	17 (8%)	34 (15%)	2 (<1%)	2 (<1%)
慢性閉塞性肺疾患 Chronic obstructive pulmonary disease	5 (2%)	22 (10%)	0	0
口腔咽頭痛 Oropharyngeal pain	6 (3%)	1 (<1%)	0	0
咳嗽 Cough	3 (1%)	3 (1%)	1 (<1%)	0
呼吸困難 Dyspnoea	0	4 (2%)	0	1 (<1%)
鼻漏 Rhinorrhoea	2 (<1%)	2 (<1%)	0	0

Source: CTT116853 CSR Table 3.007, Table 3.013
MedDRA Version 19.0/J Version 19.0
Population: (up to 52W) Extention
ctt116853_table_ae_52w.sas 1.826.771.760

表CTT116853-2 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（52週目まで）

	Adverse Events		Drug-related Adverse Events	
System Organ Class Preferred Term	FF/UMEC/VI 100/62.5/25 (N=210)	BUD/FOR 400/12 (N=220)	FF/UMEC/VI 100/62.5/25 (N=210)	BUD/FOR 400/12 (N=220)
発声障害 Dysphonia	2 (<1%)	1 (<1%)	2 (<1%)	1 (<1%)
喀血 Haemoptysis	1 (<1%)	0	0	0
下気道うっ血 Lower respiratory tract congestion	1 (<1%)	0	0	0
鼻閉 Nasal congestion	0	1 (<1%)	0	0
気胸 Pneumothorax	0	1 (<1%)	0	0
湿性咳嗽 Productive cough	0	1 (<1%)	0	0
肺うっ血 Pulmonary congestion	1 (<1%)	0	0	0
呼吸障害 Respiratory disorder	1 (<1%)	0	0	0
アレルギー性鼻炎 Rhinitis allergic	0	1 (<1%)	0	0
筋骨格系および結合組織障害 Musculoskeletal and connective tissue disorders	16 (8%)	15 (7%)	0	0
関節痛 Arthralgia	5 (2%)	6 (3%)	0	0
背部痛 Back pain	4 (2%)	5 (2%)	0	0

Source: CTT116853 CSR Table 3.007, Table 3.013
MedDRA Version 19.0/J Version 19.0
Population: (up to 52W) Extention
ctt116853_table_ae_52w.sas 1.826.771.760

表CTT116853-2 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（52週目まで）

	Adverse Events		Drug-related Adverse Events	
System Organ Class Preferred Term	FF/UMEC/VI 100/62.5/25 (N=210)	BUD/FOR 400/12 (N=220)	FF/UMEC/VI 100/62.5/25 (N=210)	BUD/FOR 400/12 (N=220)
骨端症 Osteochondrosis	3 (1%)	1 (<1%)	0	0
筋痙縮 Muscle spasms	1 (<1%)	1 (<1%)	0	0
変形性関節症 Osteoarthritis	2 (<1%)	0	0	0
四肢痛 Pain in extremity	1 (<1%)	1 (<1%)	0	0
脊椎痛 Spinal pain	1 (<1%)	1 (<1%)	0	0
関節炎 Arthritis	1 (<1%)	0	0	0
椎間板変性症 Intervertebral disc degeneration	1 (<1%)	0	0	0
椎間板突出 Intervertebral disc protrusion	1 (<1%)	0	0	0
筋骨格痛 Musculoskeletal pain	0	1 (<1%)	0	0
頚部痛 Neck pain	0	1 (<1%)	0	0
骨壊死 Osteonecrosis	1 (<1%)	0	0	0
胃腸障害 Gastrointestinal disorders	10 (5%)	17 (8%)	0	4 (2%)

Source: CTT116853 CSR Table 3.007, Table 3.013
MedDRA Version 19.0/J Version 19.0
Population: (up to 52W) Extention
ctt116853_table_ae_52w.sas 1.826.771.760

表CTT116853-2 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（52週目まで）

	Adverse Events		Drug-related Adverse Events	
System Organ Class Preferred Term	FF/UMEC/VI 100/62.5/25 (N=210)	BUD/FOR 400/12 (N=220)	FF/UMEC/VI 100/62.5/25 (N=210)	BUD/FOR 400/12 (N=220)
上腹部痛 Abdominal pain upper	1 (<1%)	3 (1%)	0	0
下痢 Diarrhoea	0	3 (1%)	0	0
口内乾燥 Dry mouth	1 (<1%)	2 (<1%)	0	2 (<1%)
胃食道逆流性疾患 Gastrooesophageal reflux disease	0	3 (1%)	0	0
歯痛 Toothache	1 (<1%)	2 (<1%)	0	0
慢性胃炎 Chronic gastritis	0	2 (<1%)	0	0
消化不良 Dyspepsia	0	2 (<1%)	0	0
慢性膵炎 Pancreatitis chronic	0	2 (<1%)	0	0
腹痛 Abdominal pain	0	1 (<1%)	0	0
下腹部痛 Abdominal pain lower	1 (<1%)	0	0	0
便秘 Constipation	1 (<1%)	0	0	0
十二指腸胃逆流 Duodenogastric reflux	0	1 (<1%)	0	0

Source: CTT116853 CSR Table 3.007, Table 3.013
MedDRA Version 19.0/J Version 19.0
Population: (up to 52W) Extention
ctt116853_table_ae_52w.sas 1.826.771.760

表CTT116853-2 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（52週目まで）

	Adverse Events		Drug-related Adverse Events	
System Organ Class Preferred Term	FF/UMEC/VI 100/62.5/25 (N=210)	BUD/FOR 400/12 (N=220)	FF/UMEC/VI 100/62.5/25 (N=210)	BUD/FOR 400/12 (N=220)
小腸炎 Enteritis	0	1 (<1%)	0	1 (<1%)
鼓腸 Flatulence	0	1 (<1%)	0	1 (<1%)
食中毒 Food poisoning	1 (<1%)	0	0	0
胃潰瘍 Gastric ulcer	1 (<1%)	0	0	0
胃炎 Gastritis	1 (<1%)	0	0	0
胃十二指腸炎 Gastroduodenitis	1 (<1%)	0	0	0
裂孔ヘルニア Hiatus hernia	0	1 (<1%)	0	0
過敏性腸症候群 Irritable bowel syndrome	1 (<1%)	0	0	0
大腸ポリープ Large intestine polyp	0	1 (<1%)	0	0
悪心 Nausea	0	1 (<1%)	0	0
口腔粘膜紅斑 Oral mucosal erythema	1 (<1%)	0	0	0
心臓障害 Cardiac disorders	6 (3%)	12 (5%)	0	3 (1%)

Source: CTT116853 CSR Table 3.007, Table 3.013
MedDRA Version 19.0/J Version 19.0
Population: (up to 52W) Extention
ctt116853_table_ae_52w.sas 1.826.771.760

表CTT116853-2 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（52週目まで）

	Adverse Events		Drug-related Adverse Events	
System Organ Class Preferred Term	FF/UMEC/VI 100/62.5/25 (N=210)	BUD/FOR 400/12 (N=220)	FF/UMEC/VI 100/62.5/25 (N=210)	BUD/FOR 400/12 (N=220)
心房細動 Atrial fibrillation	2 (<1%)	2 (<1%)	0	2 (<1%)
狭心症 Angina pectoris	2 (<1%)	1 (<1%)	0	0
急性心筋梗塞 Acute myocardial infarction	1 (<1%)	0	0	0
冠動脈硬化症 Arteriosclerosis coronary artery	1 (<1%)	0	0	0
完全房室ブロック Atrioventricular block complete	1 (<1%)	0	0	0
急性心不全 Cardiac failure acute	0	1 (<1%)	0	0
冠動脈疾患 Coronary artery disease	0	1 (<1%)	0	0
心筋虚血 Myocardial ischaemia	0	1 (<1%)	0	0
動悸 Palpitations	0	1 (<1%)	0	0
洞性頻脈 Sinus tachycardia	0	1 (<1%)	0	0
上室性期外収縮 Supraventricular extrasystoles	0	1 (<1%)	0	0
頻脈 Tachycardia	0	1 (<1%)	0	1 (<1%)

Source: CTT116853 CSR Table 3.007, Table 3.013
MedDRA Version 19.0/J Version 19.0
Population: (up to 52W) Extention
ctt116853_table_ae_52w.sas 1.826.771.760

表CTT116853-2 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（52週目まで）

	Adverse Events		Drug-related Adverse Events	
System Organ Class Preferred Term	FF/UMEC/VI 100/62.5/25 (N=210)	BUD/FOR 400/12 (N=220)	FF/UMEC/VI 100/62.5/25 (N=210)	BUD/FOR 400/12 (N=220)
心室性期外収縮 Ventricular extrasystoles	0	1 (<1%)	0	0
心室性頻脈 Ventricular tachycardia	0	1 (<1%)	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態 General disorders and administration site conditions	7 (3%)	8 (4%)	1 (<1%)	0
胸部不快感 Chest discomfort	2 (<1%)	1 (<1%)	1 (<1%)	0
発熱 Pyrexia	2 (<1%)	1 (<1%)	0	0
無力症 Asthenia	0	2 (<1%)	0	0
疲労 Fatigue	1 (<1%)	1 (<1%)	0	0
非心臓性胸痛 Non-cardiac chest pain	0	2 (<1%)	0	0
胸痛 Chest pain	1 (<1%)	0	0	0
高熱 Hyperthermia	0	1 (<1%)	0	0
末梢性浮腫 Oedema peripheral	0	1 (<1%)	0	0
疼痛 Pain	0	1 (<1%)	0	0

Source: CTT116853 CSR Table 3.007, Table 3.013
MedDRA Version 19.0/J Version 19.0
Population: (up to 52W) Extention
ctt116853_table_ae_52w.sas 1.826.771.760

表CTT116853-2 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（52週目まで）

	Adverse Events		Drug-related Adverse Events	
System Organ Class Preferred Term	FF/UMEC/VI 100/62.5/25 (N=210)	BUD/FOR 400/12 (N=220)	FF/UMEC/VI 100/62.5/25 (N=210)	BUD/FOR 400/12 (N=220)
心突然死 Sudden cardiac death	1 (<1%)	0	0	0
血管障害 Vascular disorders	9 (4%)	6 (3%)	0	1 (<1%)
高血圧 Hypertension	7 (3%)	6 (3%)	0	1 (<1%)
低血圧 Hypotension	1 (<1%)	0	0	0
リンパ浮腫 Lymphoedema	1 (<1%)	0	0	0
静脈瘤 Varicose vein	1 (<1%)	0	0	0
臨床検査 Investigations	3 (1%)	6 (3%)	0	0
血圧上昇 Blood pressure increased	0	4 (2%)	0	0
胆汁量異常 Bile output abnormal	1 (<1%)	0	0	0
体温上昇 Body temperature increased	0	1 (<1%)	0	0
心電図ＳＴ部分下降 Electrocardiogram ST segment depression	1 (<1%)	0	0	0
ヘマトクリット増加 Haematocrit increased	1 (<1%)	0	0	0

Source: CTT116853 CSR Table 3.007, Table 3.013
MedDRA Version 19.0/J Version 19.0
Population: (up to 52W) Extention
ctt116853_table_ae_52w.sas 1.826.771.760

表CTT116853-2 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（52週目まで）

	Adverse Events		Drug-related Adverse Events	
System Organ Class Preferred Term	FF/UMEC/VI 100/62.5/25 (N=210)	BUD/FOR 400/12 (N=220)	FF/UMEC/VI 100/62.5/25 (N=210)	BUD/FOR 400/12 (N=220)
体重増加 Weight increased	0	1 (<1%)	0	0
傷害、中毒および処置合併症 Injury, poisoning and procedural complications	2 (<1%)	6 (3%)	0	1 (<1%)
節足動物刺傷 Arthropod sting	0	1 (<1%)	0	0
眼挫傷 Eye contusion	0	1 (<1%)	0	0
上腕骨骨折 Humerus fracture	0	1 (<1%)	0	0
四肢損傷 Limb injury	0	1 (<1%)	0	0
半月板損傷 Meniscus injury	1 (<1%)	0	0	0
肉離れ Muscle strain	0	1 (<1%)	0	0
歯牙破折 Tooth fracture	1 (<1%)	0	0	0
創傷出血 Wound haemorrhage	0	1 (<1%)	0	1 (<1%)
精神障害 Psychiatric disorders	4 (2%)	3 (1%)	0	0
不安 Anxiety	2 (<1%)	0	0	0

Source: CTT116853 CSR Table 3.007, Table 3.013
MedDRA Version 19.0/J Version 19.0
Population: (up to 52W) Extention
ctt116853_table_ae_52w.sas 1.826.771.760

表CTT116853-2 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（52週目まで）

	Adverse Events		Drug-related Adverse Events	
System Organ Class Preferred Term	FF/UMEC/VI 100/62.5/25 (N=210)	BUD/FOR 400/12 (N=220)	FF/UMEC/VI 100/62.5/25 (N=210)	BUD/FOR 400/12 (N=220)
うつ病 Depression	1 (<1%)	1 (<1%)	0	0
不眠症 Insomnia	1 (<1%)	1 (<1%)	0	0
攻撃性 Aggression	0	1 (<1%)	0	0
落ち着きのなさ Restlessness	0	1 (<1%)	0	0
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む） Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	4 (2%)	2 (<1%)	0	0
肺新生物 Lung neoplasm	1 (<1%)	1 (<1%)	0	0
再発乳癌 Breast cancer recurrent	0	1 (<1%)	0	0
結腸癌 Colon cancer	1 (<1%)	0	0	0
中枢神経系転移 Metastases to central nervous system	1 (<1%)	0	0	0
肺転移 Metastases to lung	1 (<1%)	0	0	0
小細胞肺癌 Small cell lung cancer	1 (<1%)	0	0	0

Source: CTT116853 CSR Table 3.007, Table 3.013
MedDRA Version 19.0/J Version 19.0
Population: (up to 52W) Extention
ctt116853_table_ae_52w.sas 1.826.771.760

表CTT116853-2 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（52週目まで）

	Adverse Events		Drug-related Adverse Events	
System Organ Class Preferred Term	FF/UMEC/VI 100/62.5/25 (N=210)	BUD/FOR 400/12 (N=220)	FF/UMEC/VI 100/62.5/25 (N=210)	BUD/FOR 400/12 (N=220)
皮膚および皮下組織障害 Skin and subcutaneous tissue disorders	4 (2%)	2 (<1%)	0	0
冷汗 Cold sweat	0	1 (<1%)	0	0
皮膚嚢腫 Dermal cyst	1 (<1%)	0	0	0
湿疹 Eczema	1 (<1%)	0	0	0
紅斑 Erythema	0	1 (<1%)	0	0
汗腺障害 Sweat gland disorder	1 (<1%)	0	0	0
蕁麻疹 Urticaria	1 (<1%)	0	0	0
耳および迷路障害 Ear and labyrinth disorders	1 (<1%)	4 (2%)	0	0
回転性めまい Vertigo	0	4 (2%)	0	0
耳痛 Ear pain	1 (<1%)	0	0	0
肝胆道系障害 Hepatobiliary disorders	2 (<1%)	3 (1%)	0	1 (<1%)
慢性胆嚢炎 Cholecystitis chronic	1 (<1%)	2 (<1%)	0	0

Source: CTT116853 CSR Table 3.007, Table 3.013
MedDRA Version 19.0/J Version 19.0
Population: (up to 52W) Extention
ctt116853_table_ae_52w.sas 1.826.771.760

表CTT116853-2 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（52週目まで）

	Adverse Events		Drug-related Adverse Events	
System Organ Class Preferred Term	FF/UMEC/VI 100/62.5/25 (N=210)	BUD/FOR 400/12 (N=220)	FF/UMEC/VI 100/62.5/25 (N=210)	BUD/FOR 400/12 (N=220)
胆石症 Cholelithiasis	1 (<1%)	1 (<1%)	0	0
胆嚢ポリープ Gallbladder polyp	0	2 (<1%)	0	1 (<1%)
胆管結石 Bile duct stone	0	1 (<1%)	0	0
胆道ジスキネジア Biliary dyskinesia	0	1 (<1%)	0	0
慢性肝炎 Chronic hepatitis	0	1 (<1%)	0	0
胆嚢コレステリン沈着症 Gallbladder cholesterolosis	0	1 (<1%)	0	0
脂肪肝 Hepatic steatosis	0	1 (<1%)	0	0
血液およびリンパ系障害 Blood and lymphatic system disorders	1 (<1%)	3 (1%)	0	0
貧血 Anaemia	0	1 (<1%)	0	0
顆粒球増加症 Granulocytosis	1 (<1%)	0	0	0
赤血球増加症 Polycythaemia	0	1 (<1%)	0	0
血小板増加症 Thrombocytosis	0	1 (<1%)	0	0

Source: CTT116853 CSR Table 3.007, Table 3.013
MedDRA Version 19.0/J Version 19.0
Population: (up to 52W) Extention
ctt116853_table_ae_52w.sas 1.826.771.760

表CTT116853-2 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（52週目まで）

	Adverse Events		Drug-related Adverse Events	
System Organ Class Preferred Term	FF/UMEC/VI 100/62.5/25 (N=210)	BUD/FOR 400/12 (N=220)	FF/UMEC/VI 100/62.5/25 (N=210)	BUD/FOR 400/12 (N=220)
代謝および栄養障害 Metabolism and nutrition disorders	0	4 (2%)	0	0
高血糖 Hyperglycaemia	0	2 (<1%)	0	0
耐糖能障害 Glucose tolerance impaired	0	1 (<1%)	0	0
高トリグリセリド血症 Hypertriglyceridaemia	0	1 (<1%)	0	0
高尿酸血症 Hyperuricaemia	0	1 (<1%)	0	0
免疫系障害 Immune system disorders	1 (<1%)	0	0	0
過敏症 Hypersensitivity	1 (<1%)	0	0	0
製品の問題 Product issues	1 (<1%)	0	1 (<1%)	0
製品の異味 Product taste abnormal	1 (<1%)	0	1 (<1%)	0
生殖系および乳房障害 Reproductive system and breast disorders	1 (<1%)	0	0	0
前立腺炎 Prostatitis	1 (<1%)	0	0	0

Source: CTT116853 CSR Table 3.007, Table 3.013
MedDRA Version 19.0/J Version 19.0
Population: (up to 52W) Extention
ctt116853_table_ae_52w.sas 1.826.771.760

表CTT116853-2 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（52週目まで）

	Adverse Events		Drug-related Adverse Events	
System Organ Class Preferred Term	FF/UMEC/VI 100/62.5/25 (N=210)	BUD/FOR 400/12 (N=220)	FF/UMEC/VI 100/62.5/25 (N=210)	BUD/FOR 400/12 (N=220)
外科および内科処置 Surgical and medical procedures	1 (<1%)	0	0	0
鼡径部ヘルニア修復 Inguinal hernia repair	1 (<1%)	0	0	0

Source: CTT116853 CSR Table 3.007, Table 3.013
MedDRA Version 19.0/J Version 19.0
Population: (up to 52W) Extention
ctt116853_table_ae_52w.sas 1.826.771.760

200109試験

200109 試験

1. 治験の標題

A study to compare the addition of umeclidinium bromide (UMEC) to fluticasone furoate (FF)/vilanterol (VI), with placebo plus FF/VI in subjects with Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)

2. 報告書番号

2014N198293_00

3. 治験責任医師

多施設共同試験

4. 実施医療機関

米国（13 施設）、カナダ（12 施設）、チリ（12 施設）、アルゼンチン（8 施設）、ルーマニア（10 施設）

5. 公表文献

Siler TM, Kerwin E, Sousa AR, et al. Efficacy and safety of umeclidinium added to fluticasone furoate/vilanterol in chronic obstructive pulmonary disease: Results of two randomized studies. Respir Med. 2015 Sep;109(9):1155-63.

6. 治験期間

2013 年 10 月 4 日～2014 年 4 月 1 日

7. 開発のフェーズ

第 III 相

8. 目的

本治験の主要目的は、慢性閉塞性肺疾患（COPD）患者を対象として、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）100/25 μg にウメクリジニウム臭化物（UMEC）125 μg 又は 62.5 μg を追加した際の 1 日 1 回 12 週間投与の有効性及び安全性を、FF/VI 100/25 μg へのプラセボ追加投与と比較して評価することであった。

本治験の副次目的は、COPD 患者を対象として、FF/VI 100/25 μg に UMEC 125 μg 又は 62.5 μg を追加した際の生活の質（QOL）評価への効果を、FF/VI 100/25 μg へのプラセボ追加投与と比較して評価することであった。

9. 治験方法

本治験は、COPD 患者を対象とした、治療期間を 12 週間とする多施設共同、無作為化、二重盲検、並行群間比較試験であった。治験デザインを図 1 に示す。4 週間の前観察期間に非盲検下で FF/VI 100/25 µg を投与した後、適格とされた被験者を、FF/VI 100/25 µg の継続投与に加えて、いずれかの二重盲検治験薬（UMEC 62.5 µg、UMEC 125 µg、又はプラセボ）投与に、1：1：1 の比で無作為に割り付けた。

治療期間中の来院は、投与 1 日目（Visit 2）、2 日目（Visit 3）、28 日目（Visit 4）、56 日目（Visit 5）、84 日目（Visit 6）及び投与 85 日目（Visit 7）であった。最終来院（Visit 7 又は早期中止時）の約 7 日後に、電話連絡による追跡調査を行った。4 週間の前観察期間開始時（Visit 1）から後観察までの被験者の治験参加期間は約 17 週間であった。

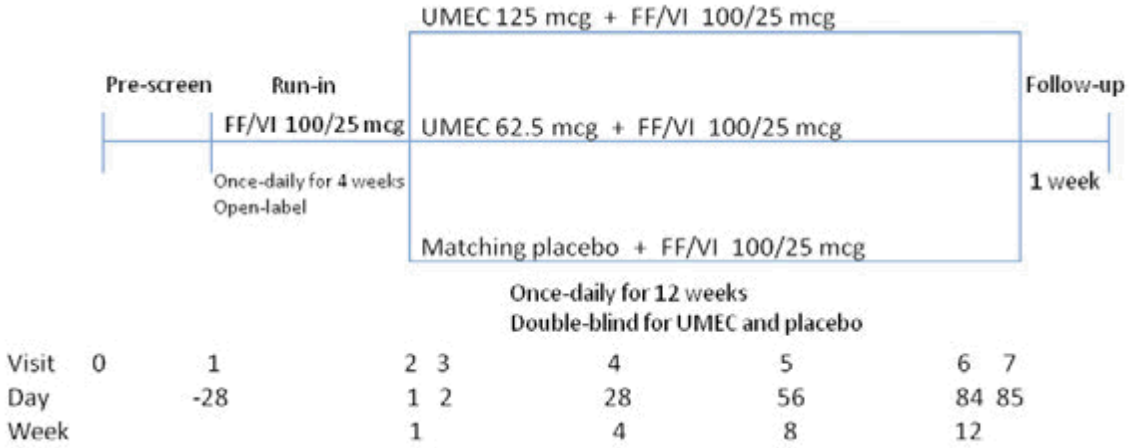


図 1　治験デザイン

無作為化時（Visit 2）を除く治療期間中の各来院時に 1 秒量（FEV_1）トラフ値を評価し、投与 1 日目（Visit 2）、投与 28 日目（Visit 4）及び投与 84 日目（Visit 6）に連続 FEV_1（投与 0～6 時間後）を評価した。

被験者は毎朝ほぼ同時刻に治験薬を吸入するよう指導を受けた。各来院日の朝は、FEV_1 トラフ値の評価が終わるまで、被験者は治験薬の吸入を控えることとした。全被験者は紙の患者日記に、前観察期間及び治療期間中における救済薬（サルブタモール）の使用、有害事象、使用した薬剤を記録した。投与 1 日目（Visit 2）、投与 28 日目（Visit 4）及び投与 84 日目（Visit 6）の投与前に St. George's Respiratory Questionnaire for COPD（SGRQ-C）を用いて、COPD 患者における QOL を評価した。また、スクリーニング時（Visit 1）、投与 84 日目（Visit 6）及び早期中止時（該当する場合）に、バイタルサイン（血圧及び脈拍数）を測定した。

10. 診断及び主要な組入れ基準

選択基準

米国胸部学会／欧州呼吸器学会の診断基準に従ってCOPDの病歴を有する40歳以上の外来患者（男性又は女性）で、10 pack-years以上の喫煙歴（現在又は過去）を有する患者を組入れの対象とした。被験者はスクリーニング（Visit 1）時にサルブタモール投与前及び投与後のFEV_1／努力性肺活量（FVC）比が0.70未満であり、かつサルブタモール投与前及び投与後のFEV_1が予測値の70%以下［米国健康栄養試験調査（NHANES）IIIの基準方式を用いて計算］で、英国医学研究協議会の呼吸困難評価指標（mMRC）スコアが2点以上であることとした。また、Fridericia法の補正式で補正したQT間隔［QTc（F）］が450 msec未満又はQRS持続時間が120 msec以上の場合はQTc（F）480 msec未満であることとした。

除外基準

現在喘息と診断されている患者、Visit 1前12週間以内にCOPD又は肺炎のため入院した患者、Visit 1前12ヵ月以内に肺容量減少術を受けた患者、Visit 1前6週間以内に抗菌薬の使用を必要とする下気道感染を発現した患者、長期酸素療法（1日12時間を超える酸素療法）を受けている患者、又はVisit 1前4週間以内に呼吸リハビリテーションプログラムの急性期に参加した患者は除外対象とした。更に、呼吸器疾患を併発している患者、Visit 1に実施した 12 誘導心電図に臨床的に重要な異常が認められる等の臨床的に重要な病態の患者、重度の乳蛋白アレルギー又は本治験で使用する薬物に対してアレルギーを有する患者、規定の期間に併用禁止薬を使用した患者、もしくは200110試験（200109試験と同一内容の試験）で無作為化された患者も除外対象とした。

無作為化時の除外基準

前観察期間又は無作為化時（Visit 2）にCOPDの増悪（治験薬又は救済薬以外の追加の治療もしくは入院を必要とするCOPD症状の悪化と定義）、下気道感染又は肺炎を発現した患者、併用禁止薬を使用した患者、もしくはFF/VI 100/25 μgの服薬遵守率が80%未満又は120%超の患者は、除外対象とした。

11. 治療及び投与

スクリーニング時に適格性が確認された被験者は、前観察期間中に非盲検下でFF/VI 100/25 μgを1日1回4週間エリプタ®を用いて吸入した。その後、無作為化時の基準を満たした被験者を、UMEC 62.5＋FF/VI群、UMEC 125＋FF/VI群又はプラセボ＋FF/VI群に1：1：1の比で無作為に割り付け、12週間の治療期間にわたりエリプタを用いていずれかの治療群の治験薬を1日1回投与した。ロット番号及びバッチ番号を表 1に示す。

表 1　ロット番号及びバッチ番号

Product Description	Lot Number	Manufacturing Batch Number
UMEC 62.5 µg	132372662	R624933
UMEC 125 µg	122369385	R600619
Placebo	122370074	R613673
FF/VI 100/25 µg	122369266 132371224	R605884 R617317

UMEC 62.5 µg、UMEC 125 µg 及びプラセボ、並びに FF/VI 吸入粉末剤エリプタの性状を以下に示す。

表 2　UMEC 62.5 µg 吸入粉末剤エリプタの性状

Formulation	Single strip
	UMEC blended with lactose and magnesium stearate
Dosage Form	ELLIPTA with 30 doses (1 strip with 30 blisters)
Unit Dose Strengths	62.5 µg per blister
Physical Description	Dry white powder
Route of Administration	Inhaled

表 3　UMEC 125 µg 吸入粉末剤エリプタの性状

Formulation	Single strip
	UMEC blended with lactose and magnesium stearate
Dosage Form	ELLIPTA with 30 doses (1 strip with 30 blisters)
Unit Dose Strengths	125 µg per blister
Physical Description	Dry white powder
Route of Administration	Inhaled

表 4　プラセボ吸入粉末剤エリプタの性状

Formulation	First strip	Second strip
	Lactose and magnesium stearate	Lactose and magnesium stearate
Dosage Form	ELLIPTA with 30 doses (2 strips with 30 blisters per strip)	
Unit Dose Strengths	N/A	N/A
Physical Description	Dry white powder	Dry white powder
Route of Administration	Inhaled	

N/A= not applicable

表 5　FF/VI 吸入粉末剤エリプタの性状

Formulation	First strip	Second strip
	fluticasone furoate micronized drug blended with lactose	vilanterol trifenatate micronized drug (as the 'M' salt triphenylacetate) blended with lactose and magnesium stearate[1]
Dosage Form	ELLIPTA with 30 doses (2 strips with 30 blisters per strip)	
Unit Dose Strengths	100 µg per blister	25 µg per blister
Physical Description	Dry white powder	Dry white powder
Route of Administration	Inhaled	Inhaled

1. Magnesium stearate 1% weight/weight of total drug product

治療期間中、被験者は毎朝、非盲検治験薬を 1 回吸入した後に、二重盲検治験薬を 1 回吸入することとした。来院日には、FEV_1 トラフ値測定後かつ連続肺機能検査前に治験薬を吸入することとした。

12. 評価基準

主要評価項目

- 投与 85 日目の FEV_1 トラフ値

投与 85 日目の FEV_1 トラフ値は、投与 84 日目（投与 12 週目）の投与 23 時間後及び投与 24 時間後の FEV_1 の平均値と定義した。

副次評価項目

- 投与 84 日目（投与 12 週目）における投与 0～6 時間後の FEV_1 加重平均値

その他の評価項目

- 救済薬（サルブタモール）の使用（救済薬未使用期間の割合及び 1 日当たりの吸入回数）
- 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
- その他の測定時点における FEV_1 トラフ値（投与 2、28、56 日目及び投与 84 日目）及び投与 0～6 時間後の FEV_1 加重平均値（投与 1 日目及び投与 28 日目）
- 投与 1 日目の投与 0～6 時間後のいずれかの時点で、FEV_1 値がベースラインから 12%以上かつ 200 mL 以上増加した被験者の割合
- 投与 0～6 時間後の連続 FEV_1 値（投与 1、28 日目及び投与 84 日目）
- FEV_1 ピーク値
- 投与 1 日目（Visit 2）の投与 0～6 時間後における気管支拡張薬の上乗せ効果発現が認められる（FEV_1 値がベースラインを 100 mL 上回る）までの時間。本評価項目は治験実施計画書では規定していなかったが、治療に対する肺機能の反応を更に明らかにするために評価項目に追加した。
- 連続 FVC 値及び FVC トラフ値

安全性評価項目

- 有害事象の発現割合
- バイタルサイン（脈拍数、収縮期血圧及び拡張期血圧）
- COPD の増悪の発現割合

健康関連 QOL／ヘルスアウトカムズに関する評価項目

- SGRQ-C
- COPD アセスメントテスト（CAT）

13. 統計手法

13.1. 症例数の設定根拠

本治験の症例数は、主要評価項目である投与 85 日目の FEV_1 トラフ値に基づき算定し、検出力 90%、両側有意水準 5%、残差標準偏差の推定値 220 mL［COPD を対象とした過去の前

期第 III 相試験 5 試験の反復測定混合モデル解析（MMRM）に基づく］、治療群間差 80 mL と仮定した。このような仮定で、評価可能な症例として各治療群当たり 160 例が必要（合計 480 例）とされた。

副次評価項目である投与 84 日目の投与 0～6 時間後の FEV_1 加重平均値のばらつきはトラフ値のばらつきと同等であると予測される。本評価項目の治療群間差はトラフ値の群間差よりも大きいと予測されることから、主要評価項目のトラフ値の比較に必要な症例数は、副次評価項目の加重平均値の比較においても十分な検出力を確保できる数であった。

被験者の約 20%が投与 85 日目のトラフ値の測定を行わずに治療期間中に治験を中止すると推定された。MMRM では、Intent-to-Treat（ITT）集団の被験者から得られたベースライン後から最終時点までの全ての利用可能な評価データを解析に利用したが、早期中止例のデータは、明確に補完しなかった。従って、中止率を 20%と仮定し、約 600 例（各治療群当たり 200 例）を無作為化することとした。

13.2. 解析対象集団

全被験者（ASE）集団

ASE 集団は、本治験のデータベースに記録が存在する全ての被験者で構成され、被験者の内訳、有害事象、COPD の増悪の報告、及び誤って割り付けられた治療の一覧の作成に用いられた。

Run-in（RI）集団

RI 集団は、ASE 集団のうち、前観察期間に非盲検治験薬を 1 回以上投与された全ての被験者で構成され、被験者の内訳、有害事象、及び前観察期間中の非盲検治験薬の服薬遵守の報告に用いられた。

ITT 集団

ITT 集団は、治療に無作為割付けされ、治験薬を治療期間中に 1 回以上投与された全ての被験者で構成され、全てのデータ解析及び提示の主要な対象集団とした。解析は無作為化された治療群に従って行った。治験中止例については、中止時までに予定されていた全ての収集データを ITT 解析に含めた。

Per Protocol（PP）集団

PP 集団は、ITT 集団のうち治験実施計画書からの完全逸脱が認められなかった全ての被験者で構成され、有効性の主要評価項目及び副次評価項目を検証する解析にのみ用いた。無作為化された治験薬以外の治験薬を投与された場合、誤った治験薬の投与以降は治験実施計画書からの逸脱とみなした。治験実施計画書からの部分逸脱が認められた被験者も PP 集団に含めたが、逸脱後のデータは PP 解析から除外した。特定の期間のみに治験実施計画書からの逸脱が認められた被験者も PP 集団に含めたが、逸脱の影響を受けるデータは PP 解析からは除外した。

13.3. 有効性の解析方法

主要解析として治療群間及び評価項目の比較について以下の階層を設定した。

- 投与 85 日目の FEV_1 トラフ値について UMEC125＋FF/VI 群とプラセボ＋FF/VI 群を比較
- 投与 84 日目の投与 0～6 時間後の FEV_1 加重平均値について UMEC125＋FF/VI 群とプラセボ＋FF/VI 群を比較
- 投与 85 日目の FEV_1 トラフ値について UMEC 62.5＋FF/VI 群とプラセボ＋FF/VI 群を比較
- 投与 84 日目の投与 0～6 時間後の FEV_1 加重平均値について UMEC 62.5＋FF/VI 群とプラセボ＋FF/VI 群を比較

治療群間及び評価項目の比較で多重性を回避するためにステップダウン閉検定手順を用いた。ここで、事前に設定した階層内での検定における推定については、本階層内で先行する検定の統計学的な有意性の結果に依存した。事前に設定した階層内の検定の全てにおいて有意水準 5%が達成された場合は、その他の全ての統計学的検定は、多重性の調整を行わず、推定値を得ることとした。

主要評価項目である投与 85 日目の FEV_1 トラフ値は、ITT 集団を対象として、投与 2、28、56、84 日目及び投与 85 日目に測定したそれぞれの FEV_1 トラフ値を含めた MMRM を用いて解析した。

治療群を説明変数、ベースラインの FEV_1 値及び喫煙状況を共変量とした。来院（名目上の）をカテゴリカル変数として、来院とベースライン値、及び来院と治療群の交互作用項をモデルに含め、各来院における治療効果を別々に推定した。分散―共分散行列は無構成であると仮定した。

FEV_1 トラフ値について、各用量の UMEC＋FF/VI 群とプラセボ＋FF/VI 群との治療群間差の 95%信頼区間（95% CI）を推定し、p 値とともに示した。

投与 84 日目の投与 0～6 時間後の FEV_1 加重平均値の解析も、FEV_1 トラフ値と同様に解析した。投与 0～6 時間後の FEV_1 加重平均値について、各用量の UMEC＋FF/VI 群とプラセボ＋FF/VI 群の治療群間差の 95% CI を推定し、p 値とともに示した。救済薬の吸入回数の平均値は、ベースライン値、治療群、喫煙状況を共変量とした共分散分析（ANCOVA）を用いて解析した。救済薬の吸入回数について、各用量の UMEC＋FF/VI 群とプラセボ＋FF/VI 群との治療群間差の 95% CI を推定し、p 値とともに示した。

13.4. 安全性の解析方法

有害事象は、国際医薬用語集（MedDRA Ver.16.1）を用いてコード化し、器官別大分類（SOC）及び基本語に従って分類した。有害事象を発現した被験者数及び発現割合、器官別大分類別の有害事象、基本語別の有害事象を治療群ごとに示した。また、全ての有害事象、治験薬と因果関係がある有害事象、重篤な有害事象、治験中止に至った有害事象、死亡に至った有害事象、よくみられた有害事象、及び注目すべき有害事象［心血管系事象（心不全、心筋虚血、脳血管発作及び不整脈）、肺炎並びに下気道感染］について集計した。

全ての重篤な有害事象を治療群ごとに一覧にした。死亡及び重篤な有害事象を症例の叙述形式で記録した。バイタルサイン（脈拍数、収縮期血圧及び拡張期血圧）を治療群ごとに集計した。COPD の増悪を治療群ごとに集計した。

14. 治験対象集団の結果

14.1. 被験者の内訳

被験者の内訳を表 6 に示す。合計 619 例が無作為割付けされ、全ての被験者を ITT 集団とした。2 例が治験薬の誤投与により、治験実施計画書からの部分逸脱と判断され、誤投与以降のデータは PP 解析から除外した。

ITT 集団の 575 例（93%）が治験を完了した。完了した被験者の割合は、各治療群で同様であった。

表 6　被験者の内訳（ITT）

Completion Status	Number (%) of Subjects			
	Placebo + FF/VI 100/25 N=206	UMEC 62.5 + FF/VI 100/25 N=206	UMEC 125 + FF/VI 100/25 N=207	Total N=619
Completed	191 (93)	195 (95)	189 (91)	575 (93)
Withdrawn	15 (7)	11 (5)	18 (9)	44 (7)
Primary/Sub-reason for Withdrawal [1]				
Lack of efficacy	5 (2)	4 (2)	9 (4)	18 (3)
COPD exacerbation	5 (2)	4 (2)	9 (4)	18 (3)
Adverse event	5 (2)	2 (<1)	4 (2)	11 (2)
Withdrew consent	4 (2)	2 (<1)	4 (2)	10 (2)
Subject relocated	2 (<1)	0	1 (<1)	3 (<1)
Frequency of visits	1 (<1)	0	0	1 (<1)
Other	1 (<1)	2 (<1)	3 (1)	6 (<1)
Protocol deviation	1 (<1)	2 (<1)	0	3 (<1)
Subject reached protocol-defined stopping criteria	0	0	1 (<1)	1 (<1)
Lost to follow-up	0	1 (<1)	0	1 (<1)

Source: 200109 CSR Table 5.03

1. Subjects only recorded one primary reason for withdrawal and were not required to indicate sub-reasons. Subject [redacted] on UMEC 125 + FF/VI 100/25 was withdrawn due to Lack of Efficacy. This subject also experienced an AE of pneumonia which led to withdrawal and therefore their primary reason for withdrawal should have been adverse event.

14.2. 解析対象集団

解析対象集団の内訳を表 7 に示す。

表 7　解析対象集団（ASE）

Population	Number (%) of Subjects			
	Placebo + FF/VI 100/25	UMEC 62.5 + FF/VI 100/25	UMEC 125 + FF/VI 100/25	Total
All Subjects Enrolled (ASE)	-	-	-	727
Run-In (RI) [1, 2]	-	-	-	670 (95)
Randomized	206	206	207	619
Intent-to-Treat (ITT)	206	206	207	619
Per Protocol [3] (PP)	196 (95)	200 (97)	203 (98)	599 (97)

Source: 200109 CSR Table 5.01

1. Percentages are of the number of subjects who attended the Screening visit. The screen failures excluded those subjects who failed prior to Screening.
2. Thirty-five subjects entered the Run-In and were subsequently found to have failed a screening eligibility criterion, so were screen failures but also part of the RI Population.
3. Percentages are of the Intent-to-Treat Population.

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

人口統計学的特性を表 8 に示す。ITT 集団の人口統計学的特性は、全治療群を通じて同様であった。また、ITT 集団と PP 集団で人口統計学的特性は同様であった。

表 8　人口統計学的特性の要約（ITT）

Demographic Characteristic	Placebo + FF/VI 100/25 N=206	UMEC 62.5 + FF/VI 100/25 N=206	UMEC 125 + FF/VI 100/25 N=207	Total N=619
Age (years), n	206	206	207	619
Mean	64.7	64.9	63.8	64.4
SD	7.90	8.72	7.65	8.10
Median	64.0	65.0	64.0	64.0
Min, Max	4[redacted], 8[redacted]	4[redacted], 8[redacted]	4[redacted], 8[redacted]	4[redacted], 8[redacted]
Sex, n	206	206	207	619
Female, n (%)	65 (32)	67 (33)	80 (39)	212 (34)
Male, n (%)	141 (68)	139 (67)	127 (61)	407 (66)
Ethnicity, n	206	206	207	619
Hispanic/Latino, n (%)	62 (30)	63 (31)	58 (28)	183 (30)
Not Hispanic/Latino, n (%)	144 (70)	143 (69)	149 (72)	436 (70)
Race, n	206	206	207	619
White, n (%)	200 (97)	202 (98)	202 (98)	604 (98)
African American/African Heritage, n (%)	5 (2)	4 (2)	5 (2)	14 (2)
American Indian or Alaska Native, n (%)	1 (<1)	0	0	1 (<1)
Height (cm), n	206	206	207	619
Mean	166.7	167.8	167.1	167.2
SD	8.90	9.72	8.98	9.20
Median	167.5	167.0	168.0	167.0
Min, Max	141, 193	140, 192	141, 188	140, 193
Weight (kg), n	206	206	207	619
Mean	74.60	77.14	80.12	77.29
SD	15.840	18.117	21.082	18.583
Median	73.25	73.95	78.00	74.80
Min, Max	41.0, 144.0	39.5, 141.3	34.0, 190.9	34.0, 190.9
Body Mass Index (kg/m^2), n	206	206	207	619
Mean	26.82	27.40	28.58	27.60
SD	5.360	6.009	6.807	6.123
Median	26.00	26.85	27.80	27.00
Min, Max	15.6, 57.7	16.4, 48.3	16.0, 65.3	15.6, 65.3

Source: 200109 CSR Table 5.09, Table 5.11
Max=maximum; Min=minimum; SD=standard deviation

14.3.2.　基準値の特性

14.3.2.1.　喫煙歴及び喫煙状況

全体的に、被験者はスクリーニング時に長期間の喫煙歴を有していた。各治療群の喫煙歴の平均値は、プラセボ＋FF/VI 群で 50.64 pack-years、UMEC 62.5＋FF/VI 群で 50.11 pack-years、UMEC 125＋FF/VI 群で 47.94 pack-years であった。

14.3.2.2.　COPD の病歴

スクリーニング時の COPD の病歴を表 9 に示す。被験者の大半は、5 年以上の COPD の病歴を有していた。

表 9　スクリーニング時の COPD の病歴（ITT）

	Number (%) of Subjects			
	Placebo + FF/VI 100/25 N=206	UMEC 62.5 + FF/VI 100/25 N=206	UMEC 125 + FF/VI 100/25 N=207	Total N=619
Duration of COPD, n	206	206	207	619
<1 year	4 (2)	7 (3)	3 (1)	14 (2)
≥1 to <5 years	77 (37)	79 (38)	81 (39)	237 (38)
≥5 to <10 years	76 (37)	73 (35)	72 (35)	221 (36)
≥10 to <15 years	36 (17)	32 (16)	31 (15)	99 (16)
≥15 to <20 years	7 (3)	8 (4)	15 (7)	30 (5)
≥20 to <25 years	5 (2)	5 (2)	3 (1)	13 (2)
≥25 years	1 (<1)	2 (<1)	2 (<1)	5 (<1)
COPD Type [1]				
Chronic bronchitis	134 (65)	135 (66)	140 (68)	409 (66)
Emphysema	147 (71)	137 (67)	141 (68)	425 (69)

Source: 200109 CSR Table 5.16
1. Subjects could select 'chronic bronchitis,' 'emphysema,' or 'both' for COPD type.

14.3.2.3. COPD の増悪歴

スクリーニング時の COPD の増悪歴を表 10 に示す。大半の被験者（85%）で、スクリーニング前 12 ヵ月間に経口／全身ステロイド薬及び／又は抗菌薬投与を必要とする COPD の増悪が認められなかった。被験者の 97%で、過去 12 ヵ月間に入院を必要とする COPD の増悪が認められなかった。

表 10　スクリーニング時の COPD の増悪歴（ITT）

	Number (%) of Subjects			
	Placebo + FF/VI 100/25 N=206	UMEC 62.5 + FF/VI 100/25 N=206	UMEC 125 + FF/VI 100/25 N=207	Total N=619
Managed without oral/systemic corticosteroids and/or antibiotics (not involving hospitalization)				
n	206	206	207	619
0	196 (95)	192 (93)	199 (96)	587 (95)
1	9 (4)	11 (5)	5 (2)	25 (4)
2	0	2 (<1)	2 (<1)	4 (<1)
>2	1 (<1)	1 (<1)	1 (<1)	3 (<1)
Required oral/systemic corticosteroids and/or antibiotics (not involving hospitalization)				
n	206	206	207	619
0	174 (84)	176 (85)	175 (85)	525 (85)
1	25 (12)	21 (10)	24 (12)	70 (11)
2	5 (2)	6 (3)	4 (2)	15 (2)
>2	2 (<1)	3 (1)	4 (2)	9 (1)
Required hospitalization				
n	206	206	207	619
0	196 (95)	202 (98)	202 (98)	600 (97)
1	10 (5)	4 (2)	4 (2)	18 (3)
2	0	0	1 (<1)	1 (<1)
>2	0	0	0	0

Source: 200109 CSR Table 5.17
Note: Number of COPD exacerbations reported in the 12 months prior to Screening.

14.3.2.4. スクリーニング時の肺機能

スクリーニング時の肺機能検査の結果を表 11 に示す。検査結果より、被験者はスクリーニング時に中等度から非常に重度の気流閉塞を有していたことが示された。

表 11 スクリーニング時の肺機能（ITT）

	Placebo + FF/VI 100/25 N=206	UMEC 62.5 + FF/VI 100/25 N=206	UMEC 125 + FF/VI 100/25 N=207	Total N=619
Pre-bronchodilator FEV_1 (L), n	206	206	207	619
Mean	1.156	1.117	1.158	1.144
SD	0.4532	0.4531	0.4450	0.4501
Median	1.065	1.035	1.090	1.070
Min, Max	0.42, 2.52	0.32, 2.66	0.33, 2.55	0.32, 2.66
Post-salbutamol FEV_1 (L), n	206	206	207	619
Mean	1.297	1.268	1.297	1.287
SD	0.4582	0.4814	0.4512	0.4632
Median	1.215	1.195	1.250	1.230
Min, Max	0.40, 2.55	0.32, 2.53	0.39, 2.58	0.32, 2.58
Post-ipratropium FEV_1 (L), n	205	205	207	617
Mean	1.367	1.349	1.377	1.364
SD	0.4744	0.5120	0.4777	0.4876
Median	1.280	1.250	1.330	1.290
Min, Max	0.42, 3.00	0.40, 3.31	0.41, 2.90	0.40, 3.31
Pre-bronchodilator FVC (L), n	206	206	207	619
Mean	2.457	2.401	2.394	2.417
SD	0.7232	0.7671	0.7163	0.7352
Median	2.340	2.300	2.380	2.320
Min, Max	1.10, 4.66	0.61, 4.82	0.91, 4.64	0.61, 4.82
Post-salbutamol FVC (L), n	206	206	207	619
Mean	2.710	2.649	2.642	2.667
SD	0.7560	0.8052	0.7515	0.7706
Median	2.600	2.570	2.580	2.580
Min, Max	1.08, 4.93	0.63, 5.08	1.10, 4.76	0.63, 5.08
Post-ipratropium FVC (L), n	205	205	207	617
Mean	2.823	2.760	2.756	2.780
SD	0.7426	0.8170	0.7669	0.7754
Median	2.690	2.660	2.700	2.680
Min, Max	0.97, 4.95	0.78, 5.86	1.14, 5.57	0.78, 5.86
Pre-bronchodilator FEV_1/FVC, n	206	206	207	619
Mean	46.86	46.31	48.16	47.11
SD	10.731	9.849	10.029	10.223
Median	47.15	46.00	48.40	47.10
Min, Max	22.9, 68.0	26.4, 67.3	21.5, 69.6	21.5, 69.6
Post-salbutamol FEV_1/FVC, n	206	206	207	619
Mean	48.02	47.79	49.22	48.34
SD	10.832	10.201	10.336	10.462
Median	48.35	48.10	49.70	48.60
Min, Max	24.3, 69.8	26.1, 67.5	21.9, 69.8	21.9, 69.8
Percent Predicted FEV_1 (%), n	206	206	207	619
Mean	45.9	44.2	45.6	45.3
SD	12.95	13.41	12.84	13.07
Median	46.4	43.8	44.9	45.6
Min, Max	16, 76	14, 69	13, 69	13, 76
Percent Reversibility to Salbutamol (%), n	206	206	207	619
Mean	14.4	14.8	13.8	14.4
SD	14.36	11.97	11.62	12.69
Median	11.8	13.6	12.7	12.9

	Placebo + FF/VI 100/25 N=206	UMEC 62.5 + FF/VI 100/25 N=206	UMEC 125 + FF/VI 100/25 N=207	Total N=619
Min, Max	-20, 71	-14, 60	-8, 52	-20, 71
Reversibility to Salbutamol (mL), n	206	206	207	619
Mean	140.9	151.3	138.6	143.6
SD	145.20	121.97	117.82	128.79
Median	125.0	140.0	130.0	130.0
Min, Max	-410, 930	-130, 710	-140, 670	-410, 930
Percent Reversibility to Salbutamol and Ipratropium (%), n	205	205	207	617
Mean	20.9	22.6	21.4	21.6
SD	16.46	14.46	16.09	15.68
Median	19.0	21.0	18.0	19.0
Min, Max	-32, 73	-11, 74	-11, 76	-32, 76
Reversibility to Salbutamol and Ipratropium (mL), n	205	205	207	617
Mean	209.8	231.3	218.6	219.9
SD	169.56	154.95	160.02	161.59
Median	200.0	210.0	210.0	210.0
Min, Max	-640, 970	-110, 880	-130, 1120	-640, 1120

Source: 200109 CSR Table 5.19

14.3.2.5. スクリーニング時の GOLD の分類及び可逆性が認められた被験者の割合

スクリーニング時における、サルブタモール投与後の FEV_1 予測値に対する割合に基づく Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease（GOLD）の病期分類及び可逆性の評価を表 12 に示す。被験者の大半が GOLD の分類において GOLD 2（40%）又は GOLD 3（46%）に分類された。可逆性（投与後の FEV_1 値が 12%以上かつ 200 mL 以上増加）が認められた被験者の割合は、サルブタモールのみを投与した被験者（28%）と比較して、サルブタモール投与後にイプラトロピウム臭化物水和物を投与した被験者（50%）で高かった。

表 12　GOLD の分類及び可逆性（ITT）

	Number (%) of Subjects			
	Placebo + FF/VI 100/25 N=206	UMEC 62.5 + FF/VI 100/25 N=206	UMEC 125 + FF/VI 100/25 N=207	Total N=619
GOLD Stage (percent predicted FEV_1), n	206	206	207	619
Stage I (≥80%)	0	0	0	0
Stage II (≥50% to <80%)	82 (40)	82 (40)	84 (41)	248 (40)
Stage III (≥30% to <50%)	95 (46)	90 (44)	99 (48)	284 (46)
Stage IV (<30%)	29 (14)	34 (17)	24 (12)	87 (14)
Reversible to Salbutamol, n [1]	206	206	207	619
Reversible	60 (29)	58 (28)	58 (28)	176 (28)
Non-reversible	146 (71)	148 (72)	149 (72)	443 (72)
Reversible to Salbutamol and Ipratropium, n [2]	205	205	207	617
Reversible	97 (47)	108 (53)	103 (50)	308 (50)
Non-reversible	108 (53)	97 (47)	104 (50)	309 (50)

Source: 200109 CSR Table 5.20

1. Reversible to salbutamol was an increase in FEV_1 of ≥12% and ≥200 mL following administration of salbutamol. Non-reversible was an increase in FEV_1 of <200 mL or a ≥200 mL increase that was <12% from pre-salbutamol FEV_1.
2. Reversible to salbutamol and ipratropium was an increase in FEV_1 of ≥12% and ≥200 mL following administration of both salbutamol and ipratropium. Non-reversible was an increase in FEV_1 of <200 mL or a ≥200 mL increase that was <12% from pre-salbutamol FEV_1.

14.3.2.6.　mMRC 呼吸困難スケール

スクリーニング時（Visit 1）の mMRC 呼吸困難スケールの結果を表 13 に示す。スクリーニング時の mMRC 呼吸困難スケールに基づいて算出した呼吸困難スコアの平均値は、全治療群で 2.5 であった。全治療群において、被験者の大半（プラセボ＋FF/VI 群：58%、UMEC 62.5＋FF/VI 群：55%、UMEC 125＋FF/VI 群：56%）で呼吸困難スコアが 2 であり、被験者が息切れのため同年齢と比べて歩行が遅いことや、自分のペースで歩行するときに立ち止まって息をつく必要があることが示唆された。各治療群において、歩行時により重度の息切れが認められる呼吸困難スコアが 3 の被験者の割合は低かった（プラセボ＋FF/VI 群：38%、UMEC 62.5＋FF/VI 群：40%、UMEC 125＋FF/VI 群：40%）。

表 13　mMRC 呼吸困難スケール（ITT）

	Placebo + FF/VI 100/25 N=206	UMEC 62.5 + FF/VI 100/25 N=206	UMEC 125 + FF/VI 100/25 N=207	Total N=619
mMRC Score				
n	206	206	207	619
Mean	2.5	2.5	2.5	2.5
SD	0.57	0.58	0.59	0.58
Median	2.0	2.0	2.0	2.0
Min, Max	2, 4	2, 4	2, 4	2, 4
mMRC Score, n (%)				
Score 0	0	0	0	0
Score 1	0	0	0	0
Score 2	120 (58)	114 (55)	115 (56)	349 (56)
Score 3	78 (38)	83 (40)	82 (40)	243 (39)
Score 4	8 (4)	9 (4)	10 (5)	27 (4)

Source: 200109 CSR Table 5.21
Note: mMRC assessed at Screening (Visit 1)
Score 0: Not troubled with breathlessness except with strenuous exercise.
Score 1: Troubled by shortness of breath when hurrying on the level or walking up a slight hill.
Score 2: Walks slower than people of the same age on the level because of breathlessness or has to stop for breath when walking at own pace on the level.
Score 3: Stops for breath after walking about 100 yards or after a few minutes on level.
Score 4: Too breathless to leave the house or breathless when dressing or undressing.

14.3.3.　合併症及び既往歴

被験者の 88%が COPD に加えて合併症を有しており、被験者の 60%で既往歴が報告された。報告された全ての合併症／既往歴の割合は全治療群で同様であった。

被験者の 21%が心血管系疾患リスクの家族歴を有しており、全治療群で同様の割合であった（19～22%）。被験者の 8%は心血管系疾患リスク因子の家族歴が不明であった。

14.4.　前治療及び併用療法

14.4.1.　COPD 治療薬

14.4.1.1.　COPD の増悪以外で投与された COPD 治療薬

被験者の 95%が、無作為化前に COPD の増悪以外で COPD 治療薬を服用していた。二重盲検下の治療期間中に COPD の増悪以外で COPD 治療薬を使用した被験者は 4%で、治療期間中に最も多く使用されたのは酸素（各治療群で 1～4%）であった。

14.4.1.2.　COPD の増悪のために投与した治療薬

治験開始前には COPD の増悪のために治療薬を必要とした被験者はいなかったが、治療期間中には全体で 13 例（2%）が COPD の増悪のために治療薬を使用した。

治療期間中に COPD の増悪のために治療薬を使用した被験者は、プラセボ＋FF/VI 群及び UMEC 62.5＋FF/VI 群（各群 2 例、1%未満）と比較して、UMEC 125＋FF/VI 群（9 例、4%）に多くみられた。

治療後の期間中に COPD の増悪のために治療薬を使用した被験者の割合は全体で 4%であり、プラセボ＋FF/VI 群及び UMEC 62.5＋FF/VI 群（各群 6 例、3%）と比較して、UMEC 125＋FF/VI 群（13 例、6%）に多くみられた。

14.5. 服薬の遵守状況

服薬遵守状況の結果を表 14 に示す。RI 集団において、前観察期間中の FF/VI の服薬遵守率は高く、その平均値（SD：標準偏差）は 99.1%（8.08）であった。ITT 集団においても、前観察期間中の服薬遵守率は 99.4%（各治療群で 99.0～99.9%）であった。

治療期間中の服薬遵守率も全治療群で高かった。FF/VI の服薬遵守率が 80%未満の被験者は計 7 例、120%超の被験者は計 2 例であった。プラセボ及び UMEC の服薬遵守率が 80%未満の被験者は計 6 例であり、120%超の被験者は計 3 例であった。

表 14　服薬遵守状況（ITT）

	Placebo + FF/VI 100/25 N=206	UMEC 62.5 + FF/VI 100/25 N=206	UMEC 125 + FF/VI 100/25 N=207	Total N=619
Run-In: ELLIPTA inhaler (FF/VI)				
n	205	206	207	618
Mean	99.9	99.0	99.2	99.4
SD	5.57	7.82	4.58	6.14
Median	100.0	100.0	100.0	100.0
Min, Max	88.0, 153.3	81.5, 190.3	82.1, 116.0	81.5, 190.3
Compliance Category, n (%)				
<80%	0	0	0	0
≥80% to <95%	17 (8)	30 (15)	21 (10)	68 (11)
≥95% to ≤105%	177 (86)	166 (81)	173 (84)	516 (83)
>105% to ≤120%	9 (4)	9 (4)	13 (6)	31 (5)
>120%	2 (<1)	1 (<1)	0	3 (<1)
Missing	1 (<1)	0	0	1 (<1)
On-Treatmen: Overall				
n	201	204	205	610
Mean	98.7	98.5	98.6	98.6
SD	6.31	4.60	3.91	5.02
Median	100.0	100.0	100.0	100.0
Min, Max	72.9, 166.7	65.5, 116.0	77.6, 131.4	65.5, 166.7
Compliance Category, n (%)				
<80%	2 (<1)	3 (1)	1 (<1)	6 (<1)
≥80% to <95%	25 (12)	16 (8)	19 (9)	60 (10)
≥95% to ≤105%	172 (83)	182 (88)	184 (89)	538 (87)
>105% to ≤120%	1 (<1)	3 (1)	0	4 (<1)
>120%	1 (<1)	0	1 (<1)	2 (<1)
Missing	5 (2)	2 (<1)	2 (<1)	9 (1)
On-Treatment, ELLIPTA inhaler (FF/VI)				
n	202	204	205	611
Mean	98.7	98.3	98.4	98.5
SD	6.36	4.91	4.60	5.33
Median	100.0	100.0	100.0	100.0
Min, Max	72.4, 166.7	65.5, 107.1	60.0, 131.4	60.0, 166.7
Compliance Category, n (%)				
<80%	2 (<1)	4 (2)	1 (<1)	7 (1)
≥80% to <95%	23 (11)	16 (8)	20 (10)	59 (10)
≥95% to ≤105%	175 (85)	182 (88)	183 (88)	540 (87)
>105% to ≤120%	1 (<1)	2 (<1)	0	3 (<1)
>120%	1 (<1)	0	1 (<1)	2 (<1)
Missing	4 (2)	2 (<1)	2 (<1)	8 (1)
On-Treatment, ELLIPTA (placebo or UMEC)				
n	202	204	205	611
Mean	98.7	98.7	98.7	98.7
SD	6.50	4.94	3.67	5.16
Median	100.0	100.0	100.0	100.0
Min, Max	70.6, 166.7	65.5, 132.1	85.2, 131.4	65.5, 166.7
Compliance Category, n (%)				
<80%	3 (1)	3 (1)	0	6 (<1)
≥80% to <95%	21 (10)	15 (7)	18 (9)	54 (9)
≥95% to ≤105%	176 (85)	182 (88)	185 (89)	543 (88)
>105% to ≤120%	1 (<1)	3 (1)	1 (<1)	5 (<1)
>120%	1 (<1)	1 (<1)	1 (<1)	3 (<1)
Missing	4 (2)	2 (<1)	2 (<1)	8 (1)

Source: 200109 CSR Table 5.29

15. 有効性の結果

事前に設定した階層の順序で主要評価項目及び副次評価項目について治療群間の比較の解析を行った結果、全て有意水準 5%を達成したため、ステップダウン検定手順の制限に適合することが示された。従って、これ以降の全ての統計解析の結果は推定に基づくものとみなされる。

15.1. 主要評価項目

15.1.1. FEV1 トラフ値

ITT 集団における各治療群のベースラインの FEV_1 値を表 15、FEV_1 トラフ値の解析結果を表 16 に示す。本結果から、治療開始時のベースラインの FEV_1 値は各治療群で同様であることが示された。また、PP 集団のベースラインの FEV_1 値も、ITT 集団と同様であった。

表 15 ベースラインの FEV1 値（L）（ITT）

	Placebo + FF/VI 100/25 N=206	UMEC 62.5 + FF/VI 100/25 N=206	UMEC 125 + FF/VI 100/25 N=207
All Subjects, n	205	206	206
Mean	1.241	1.205	1.259
SD	0.4617	0.4855	0.4820
Median	1.185	1.130	1.217
Min, Max	0.49, 2.61	0.30, 2.83	0.32, 2.67

Source: 200109 CSR Table 6.01
Note: Baseline is the mean of the 2 assessments made 30 and 5 minutes pre-dose on Day 1.

本治験の有効性の主要評価項目は、投与 85 日目の FEV_1 トラフ値のベースラインからの変化量であった。投与 2、28、56 日目及び投与 84 日目の FEV_1 トラフ値は、その他の有効性の評価項目であった。

解析の結果、投与 85 日目における FEV_1 トラフ値のベースラインからの変化量は、プラセボ＋FF/VI 群と比較して、UMEC 62.5＋FF/VI 群及び UMEC 125＋FF/VI 群の両治療群で統計学的に有意に改善することが示された（表 16）。

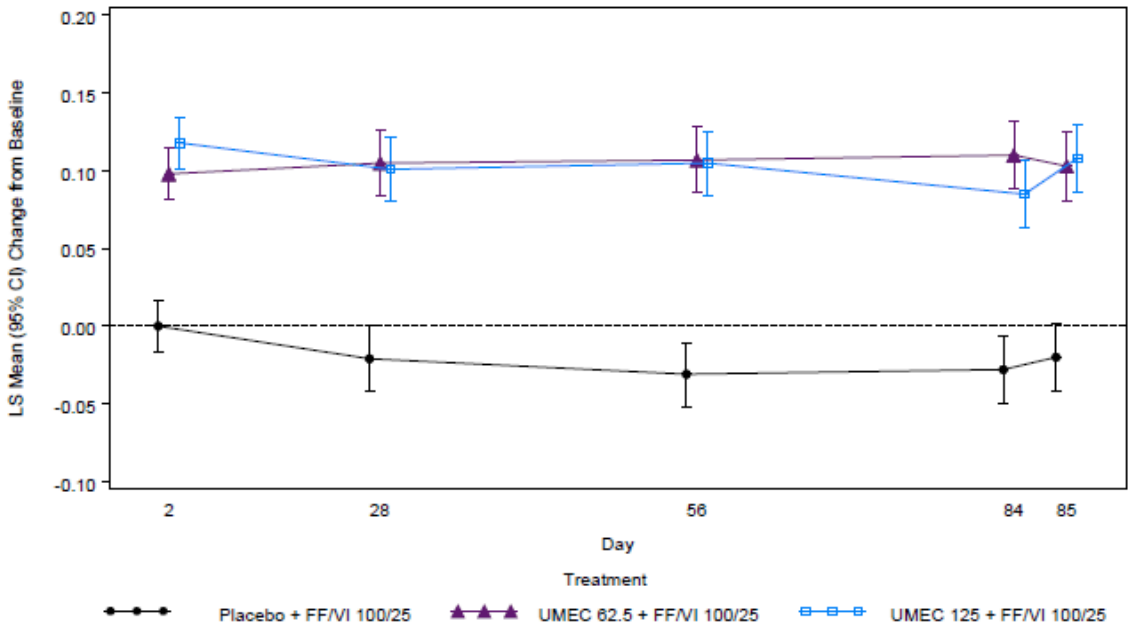
結果を確認するために、PP 集団を対象として主要評価項目の治療群間の比較を再度実施した。PP 集団を対象とした結果において、ITT 集団を対象とした結果との一貫性がみられた。

表 16　FEV1 トラフ値（L）の解析結果（ITT）

	Placebo + FF/VI 100/25 N=206	UMEC 62.5 + FF/VI 100/25 N=206	UMEC 125 + FF/VI 100/25 N=207
Day 85			
n [1]	205	206	206
n [2]	190	195	188
LS mean (SE)	1.215 (0.0111)	1.338 (0.0110)	1.343 (0.0111)
LS mean change (SE)	-0.020 (0.0111)	0.103 (0.0110)	0.108 (0.0111)
Column vs Placebo + FF/VI 100/25 Difference	-	0.124	0.128
95% CI	-	(0.093, 0.154)	(0.098, 0.159)
p-value	-	<0.001	<0.001

Source: 200109 CSR Table 6.03
CI=confidence interval; LS=least squares; SE=standard error
Note: Analysis performed using a repeated measures model with covariates of treatment, baseline (mean of the two assessments made 30 min and 5 min pre-dose on Day 1), smoking status, Day, Day by baseline and Day by treatment interactions.
1. Number of subjects with analyzable data for one or more time points.
2. Number of subjects with analyzable data at the current time point.

投与 2、28、56 日目及び投与 84 日目において、プラセボ＋FF/VI 群と比較して、UMEC 62.5＋FF/VI 群及び UMEC125＋FF/VI 群の両治療群で、FEV_1 トラフ値のベースラインからの変化量の最小二乗平均値が統計学的に有意に改善することが示された。各評価時点におけるベースラインからの変化量の最小二乗平均値を図 2 に示す。



Source: 200109 CSR Figure 6.03
Note: Analysis performed using a repeated measures model with covariates of treatment, baseline (mean of the two assessments made 30 min and 5 min pre-dose on Day 1), smoking status, Day, Day by baseline and Day by treatment interactions.

図 2　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）

15.2. 副次評価項目

15.2.1. 投与 0～6 時間後の FEV1 加重平均値

副次評価項目は、投与 84 日目の投与 0～6 時間後の FEV_1 加重平均値であった。投与 1 日目及び投与 28 日目における投与 0～6 時間後の FEV_1 加重平均値は、その他の有効性の評価項目であった。

3 治療群の投与 84 日目における投与 0～6 時間後の FEV_1 加重平均値の解析結果を表 17 に、投与 1、28 日目及び投与 84 日目における投与 0～6 時間後の FEV_1 加重平均値のベースラインからの変化量の最小二乗平均値を図 3 に示す。

投与 84 日目における投与 0～6 時間後の FEV_1 加重平均値のベースラインからの変化量の最小二乗平均値では、プラセボ＋FF/VI 群と比較して、UMEC 62.5＋FF/VI 群及び UMEC 125＋FF/VI 群の両治療群で、統計学的に有意に改善することが示された（表 17）。

投与 1 日目及び投与 28 日目における投与 0～6 時間後の FEV_1 加重平均値のベースラインからの変化量の最小二乗平均値も、プラセボ＋FF/VI 群と比較して、UMEC 62.5＋FF/VI 群及び UMEC 125＋FF/VI 群の両治療群で統計学的に有意に改善することが示された。

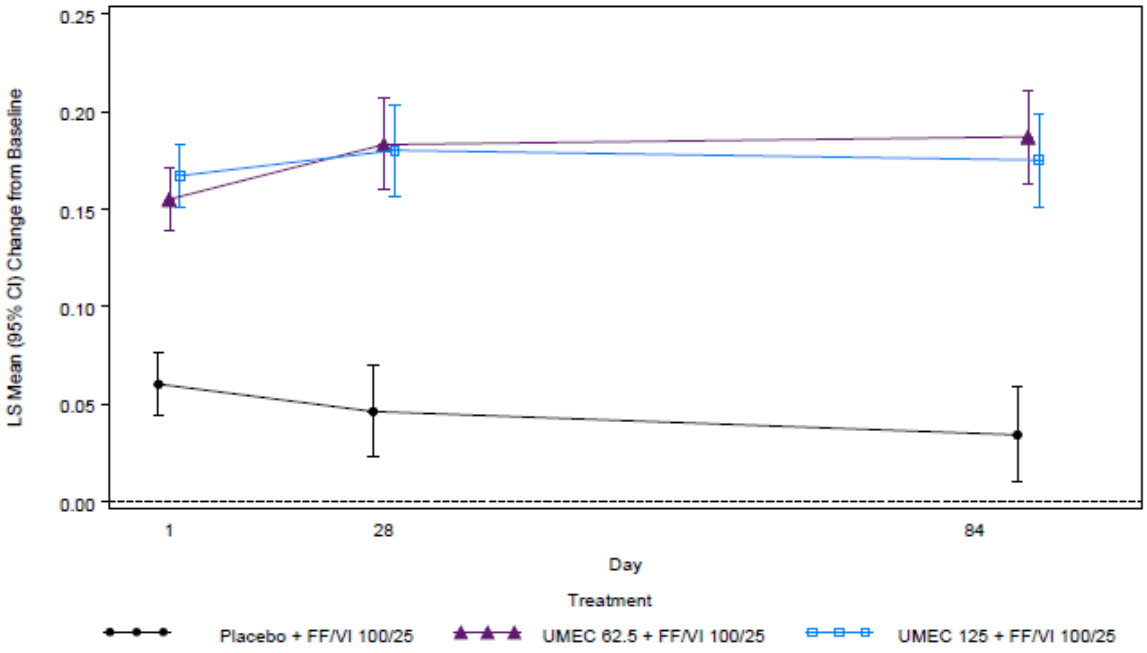
表 17　投与 0～6 時間後の FEV1 加重平均値（L）の解析結果（ITT）

	Placebo + FF/VI 100/25 N=206	UMEC 62.5 + FF/VI 100/25 N=206	UMEC 125 + FF/VI 100/25 N=207
Day 84			
n [1]	205	206	206
n [2]	191	195	189
LS mean (SE)	1.270 (0.0123)	1.422 (0.0122)	1.410 (0.0123)
LS mean change (SE)	0.034 (0.0123)	0.187 (0.0122)	0.175 (0.0123)
Column vs Placebo + FF/VI 100/25 Difference	-	0.153	0.140
95% CI	-	(0.118, 0.187)	(0.106, 0.175)
p-value	-	<0.001	<0.001

Source: 200109 CSR Table 6.08

Note: Analysis performed using a repeated measures model with covariates of treatment, baseline (mean of the two assessments made 30 min and 5 min pre-dose on Day 1), smoking status, Day, Day by baseline and Day by treatment interactions.

1. Number of subjects with analyzable data for one or more time points.
2. Number of subjects with analyzable data at the current time point.



Source: 200109 CSR Figure 6.09
Note: Analysis performed using a repeated measures model with covariates of treatment, baseline (mean of the two assessments made 30 min and 5 min pre-dose on Day 1), smoking status, Day, Day by baseline and Day by treatment interactions.

図 3　投与 0～6 時間後の FEV1 加重平均値のベースラインからの変化量の最小二乗平均値（L）（95% CI）（ITT）

15.3. その他の評価項目

15.3.1. 救済薬（サルブタモール）の使用

15.3.1.1. 救済薬未使用期間の割合

救済薬未使用期間の割合のベースラインからの平均変化量（SD）は、投与 1～12 週目を通して、プラセボ＋FF/VI 群［3.8%（22.54）］と比較して、UMEC 62.5＋FF/VI 群［14.2%（26.78）］及び UMEC 125＋FF/VI 群［8.7%（27.30）］で大きかった。

15.3.1.2. 救済薬の 1 日当たりの吸入回数

救済薬の 1 日当たりの平均吸入回数の解析結果を表 18 に示す。ベースラインの救済薬の 1 日当たりの平均吸入回数は、各治療群で 2.1～2.4 回／日であった。投与 1～12 週目を通して、救済薬の吸入回数のベースラインからの変化量において、プラセボ＋FF/VI 群と比較して、UMEC 62.5＋FF/VI 群（-0.4 回／日）及び UMEC 125＋FF/VI 群（-0.2 回／日）で統計学的に有意な減少が認められた。

表 18　救済薬の 1 日当たりの平均吸入回数の解析結果（ITT）

Weeks 1-12	Placebo + FF/VI 100/25 N=206	UMEC 62.5 + FF/VI 100/25 N=206	UMEC 125 + FF/VI 100/25 N=207
n	197	198	197
LS mean (SE)	1.9 (0.08)	1.5 (0.08)	1.7 (0.08)
LS mean change (SE)	-0.3 (0.08)	-0.7 (0.08)	-0.6 (0.08)
Column vs Placebo + FF/VI 100/25 Difference	-	-0.4	-0.2
95% CI	-	(-0.7, -0.2)	(-0.5, 0.0)
p-value	-	<0.001	0.042

Source: 200109 CSR Table 6.32
Note: Analysis performed using an ANCOVA model with covariates of treatment, baseline (mean during the 4 weeks prior to Day 1) and smoking status.

15.3.2.　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 85 日目の 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増加しなかった被験者の割合を比較した解析結果を表 19 に示す。

ベースライン値がある被験者を対象に実施した解析結果より、投与 2、28、56、84 日目及び投与 85 日目において、FEV_1 トラフ値がベースラインから 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オッズは、プラセボ＋FF/VI 群と比較して、UMEC 62.5＋FF/VI 群及び UMEC 125＋FF/VI 群で統計学的に有意に高かった。同様に、ベースライン値がありかつベースライン以降に測定値が 1 回以上ある被験者を対象に、各評価時点において解析を実施したところ、両解析結果で一貫性がみられた。

表 19　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解析結果 - ベースライン値のある被験者（ITT）

	Placebo + FF/VI 100/25 N=206	UMEC 62.5 + FF/VI 100/25 N=206	UMEC 125 + FF/VI 100/25 N=207
Day 85			
n	205	206	206
Increase [1]	27 (13)	94 (46)	89 (43)
No Increase	178 (87)	112 (54)	117 (57)
Column vs Placebo + FF/VI 100/25			
Odds Ratio	-	5.6	5.1
95% CI	-	(3.4, 9.1)	(3.1, 8.3)
p-value	-	<0.001	<0.001

Source: 200109 CSR Table 6.14
Note: Analysis performed using logistic regression with covariates of treatment, baseline (mean of the two assessments made 30 min and 5 min pre-dose on Day 1) and smoking status.
1. Increase is defined as a trough FEV_1 of ≥100 mL above baseline (the mean of the two values recorded 30 min and 5 min pre-dose on Day 1). No increase is defined as a trough FEV_1 <100 mL above baseline or a missing trough with no subsequent non-missing trough assessments. The classification was not derived if the trough FEV_1 value was missing but subsequent non-missing trough assessments were present.

15.3.3. 投与 1 日目の投与 0～6 時間後のいずれかの時点で、FEV1 がベースラインから 12%以上かつ 200 mL 以上増加した被験者の割合

投与 1 日目の投与 0～6 時間後のいずれかの時点で、FEV_1 値がベースラインから 12%以上かつ 200 mL 以上増加した被験者の割合を増加が認められなかった被験者の割合と比較した要約及び解析を表 20 に示す。

投与 1 日目の投与 0～6 時間後のいずれかの時点で、FEV_1 値がベースラインから 12%以上かつ 200 mL 以上増加した被験者の割合は、プラセボ＋FF/VI 群と比較して、UMEC 62.5＋FF/VI 群及び UMEC 125＋FF/VI 群で高かった。FEV_1 値においてベースラインから 12%以上かつ 200 mL 以上の増加が認められなかった被験者に対する増加が認められた被験者のオッズは、プラセボ＋FF/VI 群と比較して、UMEC 62.5＋FF/VI 群及び UMEC 125＋FF/VI 群で統計学的に有意に高かった（両群で $p<0.001$）。

表 20　投与 1 日目の投与 0～6 時間後のいずれかの時点で、FEV1 がベースラインから 12%以上かつ 200 mL 以上増加した被験者の割合の解析結果 - ベースライン値のある被験者（ITT）

	Placebo + FF/VI 100/25 N=206	UMEC 62.5 + FF/VI 100/25 N=206	UMEC 125 + FF/VI 100/25 N=207
Day 1			
n	205	206	206
Increase [1]	27 (13)	95 (46)	98 (48)
No Increase	178 (87)	111 (54)	108 (52)
Column vs Placebo + FF/VI 100/25			
Odds Ratio	-	6.1	6.3
95% CI	-	(3.7, 10.0)	(3.8, 10.3)
p-value	-	<0.001	<0.001

Source: 200109 CSR Table 6.12

Note: Analysis performed using logistic regression with covariates of treatment, baseline (mean of the two assessments made 30 min and 5 min pre-dose on Day 1) and smoking status.

1. Increase was defined as an FEV_1 of ≥12% and ≥200 mL above baseline (the mean of the two values recorded 30 min and 5 min pre-dose on Day 1) at any time during 0-6 h post-dose on Day 1. No increase was defined as no FEV_1 ≥12% and ≥200 mL above baseline.

15.3.4. 連続 FEV1

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、投与 1、28 日目及び投与 84 日目の全測定時点において、プラセボ＋FF/VI 群と比較して、UMEC 62.5＋FF/VI 群及び UMEC 125＋FF/VI 群で統計学的に有意に大きいことが示された（$p<0.001$）。

15.3.5. FEV1 ピーク値

FEV_1 ピーク値の解析結果を表 21 に示す。投与 1、28 日目及び投与 84 日目における FEV_1 ピーク値のベースラインからの変化量の最小二乗平均値は、プラセボ＋FF/VI 群と比較して、UMEC 62.5＋FF/VI 群及び UMEC 125＋FF/VI 群の両治療群で統計学的に有意に大きいことが示された（いずれの比較及び測定時点でも $p<0.001$）。

表 21　FEV1 ピーク値（L）の解析結果（ITT）

	Placebo + FF/VI 100/25 N=206	UMEC 62.5 + FF/VI 100/25 N=206	UMEC 125 + FF/VI 100/25 N=207
Day 84			
n [1]	205	206	206
n [2]	192	196	189
LS mean (SE)	1.328 (0.0128)	1.482 (0.0128)	1.474 (0.0129)
LS mean change (SE)	0.093 (0.0128)	0.247 (0.0128)	0.239 (0.0129)
Column vs Placebo + FF/VI 100/25 Difference	-	0.154	0.146
95% CI	-	(0.118, 0.189)	(0.110, 0.182)
p-value	-	<0.001	<0.001

Source: 200109 CSR Table 6.21

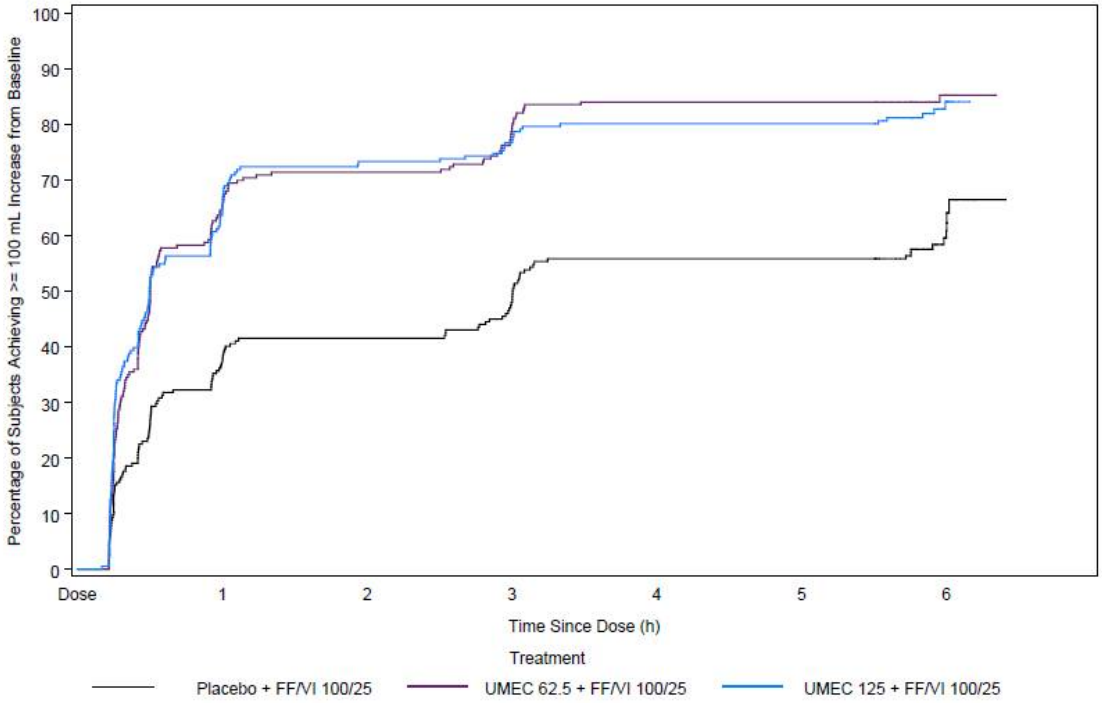
Note: Analysis performed using a repeated measures model with covariates of treatment, baseline (mean of the two assessments made 30 min and 5 min pre-dose on Day 1), smoking status, Day, Day by baseline and Day by treatment interactions.

1. Number of subjects with analyzable data for one or more time points.
2. Number of subjects with analyzable data at the current time point.

15.3.6.　投与 1 日目における気管支拡張薬の上乗せ効果発現までの時間

投与 1 日目における気管支拡張薬の上乗せ効果発現までの時間の Kaplan-Meier 推定値を図 4 に示す。FF/VI 投与に対する気管支拡張薬の上乗せ効果発現までの時間は、投与 1 日目の投与 0～6 時間後において、FEV_1 値がベースラインから最初に 100 mL 以上増加するまでに要した時間と定義した。

気管支拡張薬の上乗せ効果発現までの時間の中央値は、プラセボ＋FF/VI 群で 180 分であったのに対して、UMEC 62.5＋FF/VI 群で 30 分［ハザード比：2.1（95% CI : 1.7, 2.7）、p<0.001］、UMEC 125＋FF/VI 群で 30 分［ハザード比：2.1（95% CI : 1.6, 2.6）、p<0.001］と、統計学的に有意に短かった（Cox 比例ハザード解析）。



Source: 200109 CSR Figure 6.11
Note: Time to onset of additional bronchodilation was defined as the first time during the 0-6 h post-dose period at which a scheduled post-dose FEV_1 was ≥100 mL above FF/VI baseline (the mean of the two FEV_1 assessments made 30 min and 5 min pre-dose on Day 1). A subject is classified as censored if he had at least one post-dose FEV_1 on Day 1, but did not achieve an increase of ≥ 100 mL from baseline at any scheduled FEV_1 assessment during 0-6 h post-dose.

図 4　投与 1 日目における気管支拡張薬の上乗せ効果発現までの時間の Kaplan-Meier 推定値（ITT）

15.3.7.　連続 FVC 値及び FVC トラフ値

ベースラインの FVC 値を表 22 に示す。

表 22　ベースラインの FVC 値（L）（ITT）

	Placebo + FF/VI 100/25 N=206	UMEC 62.5 + FF/VI 100/25 N=206	UMEC 125 + FF/VI 100/25 N=207
All Subjects, n	205	206	206
Mean	2.524	2.456	2.473
SD	0.6969	0.7774	0.7315
Median	2.430	2.358	2.493
Min, Max	0.99, 4.65	0.63, 4.55	0.95, 4.60

Source: 200109 CSR Table 6.22
Note: Baseline is the mean of the 2 assessments made 30 and 5 minutes pre-dose on Day 1.

15.3.7.1.　連続 FVC 値

投与 1、28 日目及び投与 84 日目の連続 FVC 値の解析結果から、連続 FVC 値のベースラインからの変化量の最小二乗平均値に、全測定時点でプラセボ＋FF/VI 群と比較して、UMEC 62.5＋FF/VI 群及び UMEC 125＋FF/VI 群で大きな差がみられ、統計学的に有意であった（いずれの比較でも $p<0.001$）。

15.3.7.2. FVC トラフ値

投与 2、28、56、84 日目及び投与 85 日目における 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は、プラセボ＋FF/VI 群と比較して、UMEC 62.5＋FF/VI 群及び UMEC 125＋FF/VI 群で統計学的に有意に大きいことが示された（いずれの比較及び測定時点でも $p<0.001$）。

16. 安全性の結果

16.1. 治験薬の曝露

治験実施計画書で規定された治療期間は 12 週間（84 日）であった。治験薬の曝露状況を表 23 に示す。治療期間の平均値は全治療群で同様であり（プラセボ＋FF/VI 群：81.8 日、UMEC 62.5＋FF/VI 群：81.7 日、UMEC 125＋FF/VI 群： 81.8 日）、各治療群の曝露期間の中央値は 85 日であった。

表 23 治験薬の曝露状況（ITT）

	Placebo + FF/VI 100/25 N=206	UMEC 62.5 + FF/VI 100/25 N=206	UMEC 125 + FF/VI 100/25 N=207
Exposure (days), n	206	206	207
Mean	81.8	81.7	81.8
SD	12.25	11.74	9.82
Median	85.0	85.0	85.0
Min, Max	2, 88	2, 90	28, 88
Length of Exposure (days), n (%)			
1-42	6 (3)	6 (3)	5 (2)
43-84	91 (44)	92 (45)	90 (43)
>84	109 (53)	108 (52)	112 (54)

Source: 200109 CSR Table 7.01

16.2. 有害事象

本治験の有害事象の概略を表 24 に示す。治療期間中の有害事象の発現割合は、各治療群間で同程度であり（プラセボ＋FF/VI 群：35%、UMEC 62.5＋FF/VI 群：36%、UMEC 125＋FF/VI 群：39%）、各有害事象の発現割合は各治療群で同程度であった。

表 24　有害事象の概略（ITT）

AE Category	Number (%) of Subjects		
	Placebo + FF/VI 100/25 N=206	UMEC 62.5 + FF/VI 100/25 N=206	UMEC 125 + FF/VI 100/25 N=207
Any On-treatment AE	72 (35)	75 (36)	80 (39)
Any On-treatment Drug-Related AE	15 (7)	15 (7)	24 (12)
Any On-treatment AE Leading to Permanent Discontinuation of Study Treatment or Withdrawal from Study	5 (2)	3 (1)	6 (3)
Any On-treatment Non-fatal Drug-Related SAE	0	0	1 (<1)
Any On-treatment Fatal Drug-Related SAE	0	0	0
Any On-treatment Non-fatal SAE	5 (2)	2 (<1)	7 (3)
Any On-treatment Fatal SAE	1 (<1)	0	0

Source: 200109 CSR Table 7.02
AE=adverse event; SAE=serious adverse event
Note: AEs with onset during the follow-up period were considered on-treatment and were assigned to the treatment previously received.
Note: A non-serious AE of lower respiratory tract infection was reported for Subject [redacted] on UMEC 125 + FF/VI 100/25 in error. This event is considered a COPD exacerbation and should not be recorded as an AE.

16.2.1.　治療期間中によくみられた有害事象

SOC 別でよくみられた有害事象は、「感染症および寄生虫症」、「神経系障害」、「胃腸障害」、並びに「呼吸器、胸郭および縦隔障害」であった。

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 200109-1 に示す。

いずれかの治療群で 3%以上に発現した治験期間中の有害事象を表 25 に示す。治療期間中によくみられた有害事象（いずれかの治療群で 3%以上）の発現割合は、各治療群で同程度であった。5%を超える被験者で発現した有害事象はなかった。

表 25　いずれかの治療群で 3%以上に発現した治験期間中の有害事象（ITT）

PT	有害事象発現例数（%）		
	プラセボ + FF/VI 100/25 N=206	UMEC 62.5 + FF/VI 100/25 N=206	UMEC 125 + FF/VI 100/25 N=207
頭痛	6 (3)	9 (4)	9 (4)
鼻咽頭炎	7 (3)	7 (3)	10 (5)
背部痛	3 (1)	7 (3)	5 (2)
味覚異常	4 (2)	6 (3)	4 (2)
咳嗽	1 (<1)	3 (1)	7 (3)
下痢	2 (<1)	6 (3)	2 (<1)
インフルエンザ	1 (<1)	2 (<1)	6 (3)

Source: 200109 CSR Table 7.04
MedDRA Ver. 16.1/MedDRA J Ver. 16.1
PT=Preferred Term
Note: AEs with onset during the follow-up period were considered on-treatment and were assigned to the treatment previously received (i.e., assigned to the treatment previously randomized to).

16.2.2.　治療期間中の治験薬と因果関係がある有害事象

2 例以上の被験者で発現した治療期間中の治験薬と因果関係がある有害事象を表 26 に示す。

全般的に、治療期間中の治験薬と因果関係がある有害事象の発現割合は、プラセボ＋FF/VI 群及び UMEC 62.5＋FF/VI 群（各 7%）と比較して、UMEC 125＋FF/VI 群（12%）で高かった。治験薬と因果関係がある各有害事象の発現割合は全治療群を通じて同程度で、大半は各治療群の 1%以下で報告された。

表 26　2 例以上の被験者で発現した治験薬と因果関係がある有害事象（ITT）

PT	プラセボ ＋ FF/VI 100/25 N=206	UMEC 62.5 ＋ FF/VI 100/25 N=206	UMEC 125 ＋ FF/VI 100/25 N=207
有害事象発現例数（%）	15 (7)	15 (7)	24 (12)
味覚異常	4 (2)	6 (3)	4 (2)
頭痛	4 (2)	2 (<1)	2 (<1)
咳嗽	0	2 (<1)	3 (1)
口内乾燥	1 (<1)	0	3 (1)
咽喉刺激感	0	2 (<1)	1 (<1)
消化不良	0	0	2 (<1)
悪心	1 (<1)	1 (<1)	0
発声障害	0	0	2 (<1)
製品の異味	0	0	2 (<1)

Source: 200109 CSR Table 7.06
MedDRA Ver. 16.1/MedDRA J Ver. 16.1
Note: AEs with onset during the follow-up period are considered on-treatment and have been assigned to the treatment previously received.

16.3. 死亡

本治験において、治療期間中の死亡に至った重篤な有害事象がプラセボ＋FF/VI 群で 1 例（急性心肺停止）みられた。本事象は治験責任（分担）医師により治験薬と因果関係はないと判断された。

16.4. 重篤な有害事象

16.4.1. 治療期間中の死亡以外の重篤な有害事象

治療期間中の死亡以外の重篤な有害事象の要約を表 27 に示す。治療期間中の死亡以外の重篤な有害事象は、プラセボ＋FF/VI 群の 5 例（2%）、UMEC 62.5＋FF/VI 群の 2 例（1%未満）、UMEC 125＋FF/VI 群の 7 例（3%）で発現した。慢性閉塞性肺疾患がプラセボ＋FF/VI 群で 1 例（1%未満）、UMEC 62.5＋FF/VI 群で 0 例、UMEC 125＋FF/VI 群で 4 例（2%）発現したが、それ以外の重篤な有害事象の発現割合はいずれも各治療群で 2 例以下（1%未満）だった。

治験責任（分担）医師が治験薬と因果関係があると判断した治療期間中の死亡以外の重篤な有害事象が、UMEC 125＋FF/VI 群の 1 例（慢性閉塞性肺疾患）で発現した。

表 27　治療期間中の死亡以外の重篤な有害事象の要約（ITT）

SOC PT	プラセボ+ FF/VI 100/25 N=206	UMEC 62.5 + FF/VI 100/25 N=206	UMEC 125 + FF/VI 100/25 N=207
有害事象発現例数（%）	5 (2)	2 (<1)	7 (3)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (<1)	0	4 (2)
慢性閉塞性肺疾患 [1]	1 (<1)	0	4 (2)
感染症および寄生虫症	2 (<1)	0	2 (<1)
肺炎	2 (<1)	0	0
インフルエンザ	0	0	1 (<1)
クレブシエラ性敗血症	0	0	1 (<1)
心臓障害	1 (<1)	0	2 (<1)
心房細動	0	0	1 (<1)
うっ血性心不全	0	0	1 (<1)
心筋梗塞	1 (<1)	0	0
良性、悪性および詳細不明の新生物 （嚢胞およびポリープを含む）	1 (<1)	1 (<1)	1 (<1)
肺新生物	0	0	1 (<1)
肺の悪性新生物	0	1 (<1)	0
直腸癌	1 (<1)	0	0
胃腸障害	0	0	1 (<1)
急性膵炎	0	0	1 (<1)
肝胆道系障害	0	0	1 (<1)
肝臓うっ血	0	0	1 (<1)
傷害、中毒および処置合併症	1 (<1)	0	0
シャント狭窄	1 (<1)	0	0
神経系障害	0	1 (<1)	0
大発作痙攣	0	1 (<1)	0

Source: 200109 CSR Table 7.13
MedDRA Ver. 16.1/MedDRA J Ver. 16.1
Note: AEs with onset during the follow-up period were considered on-treatment and were assigned to the treatment previously received.
1. COPD exacerbations recorded as SAEs. The table (表 30) provides an overview of COPD exacerbations recorded on the Exacerbation form, not all of which met the definition of an SAE.

16.5. 治験薬の投与中止又は治験中止に至った有害事象

15 例が有害事象及び／又は重篤な有害事象により治験を中止した（スクリーニング前に中止した被験者 1 例を含む）。

治療期間中の治験薬の投与中止又は治験中止に至った有害事象を表 28 に示す。慢性閉塞性肺疾患を除いて、各治療群の 1%以上で発現した治験中止に至った有害事象はなかった。治療期間中に最も多く発現した中止に至った有害事象は慢性閉塞性肺疾患で、プラセボ＋FF/VI 群で 1 例（1%未満）、UMEC 62.5＋FF/VI 群で 0 例、UMEC 125＋FF/VI 群で 4 例（2%）に発現した。

重篤な有害事象により中止に至った被験者は、プラセボ＋FF/VI 群で 4 例、UMEC 62.5＋FF/VI 群で 2 例、UMEC 125＋FF/VI 群で 4 例に見られた。

表 28　　治療期間中の治験薬の投与中止又は治験中止に至った有害事象（ITT）

SOC PT	プラセボ ＋ FF/VI 100/25 N=206	UMEC 62.5 + FF/VI 100/25 N=206	UMEC 125 + FF/VI 100/25 N=207
有害事象発現例数（%）	5 (2)	3 (1)	6 (3)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (<1)	0	4 (2)
慢性閉塞性肺疾患	1 (<1)	0	4 (2)
心臓障害	2 (<1)	1 (<1)	1 (<1)
心房細動	0	0	1 (<1)
心肺停止	1 (<1)	0	0
心筋梗塞	1 (<1)	0	0
動悸	0	1 (<1)	0
感染症および寄生虫症	2 (<1)	0	2 (<1)
肺炎	2 (<1)	0	1 (<1)
下気道感染	0	0	1 (<1) [1]
一般・全身障害および投与部位の状態	0	1 (<1)	0
疲労	0	1 (<1)	0
良性、悪性および詳細不明の新生物 （嚢胞およびポリープを含む）	0	1 (<1)	0
肺の悪性新生物	0	1 (<1)	0
神経系障害	0	1 (<1)	0
大発作痙攣	0	1 (<1)	0
皮膚および皮下組織障害	0	1 (<1)	0
発疹	0	1 (<1)	0

Source: 200109 CSR Table 7.18
MedDRA Ver. 16.1/MedDRA J Ver. 16.1
Note: AEs with onset during the follow-up period were considered on-treatment and were assigned to the treatment previously received.
1. A non-serious AE of lower respiratory tract infection was reported for Subject [redacted] on UMEC 125 + FF/VI 100/25 in error. This event is considered a COPD exacerbation and should not be recorded as an AE.

16.6. 注目すべき有害事象

治療期間中の注目すべき有害事象の要約を表 29 に示す。

注目すべき有害事象グループ（心血管系作用、肺炎および下気道感染）の発現割合は各治療群で同様であった。末梢性浮腫がプラセボ＋FF/VI 群及び UMEC 62.5＋FF/VI 群で各 2 例（各 1%未満）、UMEC 125＋FF/VI 群で 1 例（1%未満）、肺炎がプラセボ＋FF/VI 群及び UMEC 125＋FF/VI 群で各 3 例（各 1%）発現した。プラセボ＋FF/VI 群と比較して、UMEC ＋FF/VI 群における注目すべき有害事象の発現割合の増加は認められなかった。

表 29　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 注目すべき有害事象サブグループ PT	有害事象発現例数（%）		
	プラセボ+ FF/VI 100/25 N=206	UMEC 62.5 + FF/VI 100/25 N=206	UMEC 125 + FF/VI 100/25 N=207
心血管系作用	6 (3)	5 (2)	3 (1)
脳血管発作	0	1 (<1)	0
頚動脈閉塞	0	1 (<1)	0
不整脈	3 (1)	1 (<1)	1 (<1)
心房細動	0	0	1 (<1)
徐脈	1 (<1)	0	0
心肺停止	1 (<1)	0	0
動悸	1 (<1)	1 (<1)	0
心不全	3 (1)	3 (1)	2 (<1)
心不全	0	1 (<1)	0
うっ血性心不全	1 (<1)	0	1 (<1)
肝臓うっ血	0	0	1 (<1)
末梢性浮腫	2 (<1)	2 (<1)	1 (<1)
心筋虚血	1 (<1)	1 (<1)	0
冠動脈疾患	0	1 (<1)	0
心筋梗塞	1 (<1)	0	0
肺炎および下気道感染	5 (2)	2 (<1)	4 (2)
肺炎	3 (1)	0	3 (1)
肺炎	3 (1)	0	3 (1)
肺炎以外の下気道感染	2 (<1)	2 (<1)	1 (<1)
気管支炎	1 (<1)	1 (<1)	0
下気道感染	0	0	1 (<1) [1]
ウイルス性気管支炎	1 (<1)	0	0
ウイルス性下気道感染	0	1 (<1)	0

Source: 200109 CSR Table 7.19
MedDRA Ver. 16.1/MedDRA J Ver. 16.1
Note: AEs with onset during the follow-up period were considered on-treatment and were assigned to the treatment previously received.
1. A non-serious AE of lower respiratory tract infection was reported for Subject [redacted] on UMEC 125 + FF/VI 100/25 in error. This event is considered a COPD exacerbation and should not be recorded as an AE.

16.7. 臨床検査値の評価

スクリーニング時の臨床検査において、3 群間で臨床的に意義のある差は認められなかった。治療期間中に規定された血液学的検査及び血液生化学的検査等の臨床検査はなかったが、臨床上問題となる可能性がある肝機能検査値異常が 1 例で認められた。肝機能検査値異常が認められたのは 8[redacted] 歳女性で、投与 86 日目（UMEC 125＋FF/VI の最終投与 2 日後）にアラニンアミノトランスフェラーゼ及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼが肝機能検査値に基づく中止基準値を超えていた。本被験者に肝事象の既往歴はなかったが、治療期間中に重度のうっ血性心不全及び COPD、並びに重度の肝臓うっ血を発現した。重度のうっ血性心不全、COPD 及び肝臓うっ血のいずれも、治験責任（分担）医師により治験薬と因果関係はないと判断された。

16.8. その他の安全性評価

16.8.1. 治療期間中の肺炎の評価

治療期間中に発現した肺炎は、プラセボ＋FF/VI 群及び UMEC 125＋FF/VI 群で各 3 例（各 1%）であった。UMEC 62.5＋FF/VI 群では肺炎は発現しなかった。プラセボ＋FF/VI 群の 2 例で発現した肺炎は、死亡以外の重篤な有害事象として報告された。また、プラセボ＋FF/VI 群の 2 例及び UMEC 125＋FF/VI 群の 1 例がこの肺炎により治験中止に至った。

治療期間中に肺炎を発現した 6 例で胸部 X 線が実施され、このうち 5 例に浸潤が認められた。1 例（UMEC 125＋FF/VI 群）に体温の上昇が認められたが、4 例には認められず、1 例は不明であった。プラセボ＋FF/VI 群の 1 例に白血球数の増加が認められた（その他の 4 例は不明、1 例は欠測）。全 6 例で抗菌薬が投与された。

16.8.2. COPD の増悪

治療期間中の COPD の増悪の要約を表 30 に示す。COPD の増悪は、プラセボ＋FF/VI 群（7 例、3%）及び UMEC 62.5＋FF/VI 群（6 例、3%）と比較して、UMEC 125＋FF/VI 群（14 例、7%）で多くみられた。治療期間中に 2 件以上の増悪が認められた被験者はいなかった。増悪を発現し、治験中止に至った被験者は、プラセボ＋FF/VI 群では 6 例、UMEC 62.5＋FF/VI 群では 4 例、UMEC 125＋FF/VI 群では 13 例であった。

増悪がみられた被験者の大半で、経口／全身性ステロイド薬及び／又は抗菌薬が使用された。プラセボ＋FF/VI 群の 1 例及び UMEC 125＋FF/VI 群の 4 例の被験者に入院が必要な増悪が認められたが、UMEC 62.5＋FF/VI 群では入院が必要な増悪は認められなかった。死亡に至った増悪はみられなかった。増悪の平均持続期間は UMEC 62.5＋FF/VI 群で最も短かった。

治療期間中、UMEC 125＋FF/VI 群の 1 例で、死亡以外の重篤な有害事象である慢性閉塞性肺疾患が発現し、治験責任（分担）医師により治験薬と因果関係があると判断された。

表 30　治療期間中の COPD の増悪（ITT）

	Placebo + FF/VI 100/25 N=206	UMEC 62.5 + FF/VI 100/25 N=206	UMEC 125 + FF/VI 100/25 N=207
Number of subjects with a COPD exacerbation, n (%) [1]	7 (3)	6 (3)	14 (7)
Number of COPD exacerbations, n (%) [1]			
0	199 (97)	200 (97)	193 (93)
1	7 (3)	6 (3)	14 (7)
Total number of exacerbations	7	6	14
Withdrawn due to an exacerbation, n (%) [2]	6 (86)	4 (67)	13 (93)
Treatment, n (%) [2]			
Took oral/systemic corticosteroids	6 (86)	5 (83)	10 (71)
Took antibiotics	6 (86)	4 (67)	13 (93)
Visited emergency room	1 (14)	0	5 (36)
Hospitalized	1 (14)	0	4 (29)
Outcome, n (%) [2]			
Resolved	6 (86)	5 (83)	12 (86)
Fatal	0	0	0
Not resolved	1 (14)	1 (17)	2 (14)
Duration of COPD exacerbation (days)			
n	6	5	12
Mean	13.8	7.0	12.7
SD	2.86	4.64	6.18
Median	13.5	8.0	12.0
Min, Max	10, 18	1, 13	4, 30

Source: 200109 CSR Table 7.23
Note: More than one treatment could be selected for a single exacerbation.
Note: All COPD exacerbations were recorded on the exacerbation form. These include the exacerbations which met the definition of an SAE.
1. Percentages calculated using N as the denominator.
2. Percentages calculated using the number of exacerbations as the denominator.

16.8.3. バイタルサイン

投与 84 日目の治験薬投与前に測定した脈拍数、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は小さく、全治療群で同様であった。臨床的に重要であると判断された変化はなかった。

16.8.4. 被験者から報告された治験薬の潜在的な不具合

6 例（プラセボ＋FF/VI 群で 3 例、UMEC 62.5＋FF/VI 群で 1 例、UMEC 125＋FF/VI 群で 2 例）の被験者から吸入器の不具合が報告された。その内訳は、吸入カウンターがカウントしなかった、マウスカバーが開かなかった、吸入器が落下した、吸入器のカバーが開いていたため 1 回服薬できなかった（各 1 例）及び粉末が充てんされていなかった（2 例）であった。

17. ヘルスアウトカムズ

17.1. 健康関連 QOL／ヘルスアウトカムズに関する評価項目

17.1.1. St. George’s Respiratory Questionnaire for COPD（SGRQ-C）

SGRQ-C スコアをもとに、SGRQ スコアを算出した。ベースライン時の SGRQ 総スコアの平均値は全治療群で同様であった（範囲：44.48～45.48）。

全治療群において、投与 28 日目及び投与 84 日目におけるベースラインからの変化量の最小二乗平均値に改善が認められた［投与 28 日目（SE）：プラセボ＋FF/VI 群 -1.84（0.638）、UMEC 62.5＋FF/VI 群 -2.55（0.639）、UMEC 125＋FF/VI 群 -1.70（0.636）、投与 84 日目（SE）：プラセボ＋FF/VI 群 -2.23（0.699）、UMEC 62.5＋FF/VI 群 -3.05（0.694）、UMEC 125＋FF/VI 群 -1.77（0.704）］が、プラセボ群と比較して大きな改善が認められたのは、UMEC 62.5＋FF/VI 群のみであった［投与 28 日目：UMEC 62.5＋FF/VI 群 -0.72（p=0.427）、UMEC 125＋FF/VI 群 0.14（p=0.877）、投与 84 日目：UMEC 62.5＋FF/VI 群 -0.82（p=0.405）、UMEC 125＋FF/VI 群 0.46（p=0.645）］。この評価では、いずれの改善も臨床的に意義のある最小差（4 点）[Jones, 2005]を達成しなかった。プラセボ＋FF/VI 群と UMEC＋FF/VI の各治療群との間には、統計学的に有意な差は認められず、臨床的に意義のある最小差も認められなかった。

SGRQ 総スコアがベースラインから 4 点以上減少した場合を、SGRQ 奏効例と定義した。投与 28 日目及び投与 84 日目における SGRQ 奏効例の被験者の割合は UMEC 62.5＋FF/VI 群でわずかに高かった［投与 28 日目：プラセボ＋FF/VI 群 70 例（35%）、UMEC 62.5＋FF/VI 群 80 例（39%）、UMEC 125＋FF/VI 群 75 例（37%）、投与 84 日目：プラセボ＋FF/VI 群 72 例（35%）、UMEC 62.5＋FF/VI 群 81 例（40%）、UMEC 125＋FF/VI 群 68 例（33%）］が、非奏効例に対する奏効例のオッズは、プラセボ＋FF/VI 群と UMEC＋FF/VI の各治療群との比較では、統計学的に有意な差が認められなかった［投与 28 日目： UMEC 62.5＋FF/VI 群 1.22（95% CI : 0.81, 1.83、p=0.343）、UMEC 125＋FF/VI 群 1.10（95% CI : 0.73, 1.65、p=0.655）、投与 84 日目：UMEC 62.5＋FF/VI 群 1.20（95% CI : 0.80, 1.80、p=0.373）、UMEC 125＋FF/VI 群 0.90（95% CI : 0.60, 1.36、p=0.618）］。

17.1.2. COPD アセスメントテスト（CAT）

ベースライン時の CAT スコアの平均値は全治療群で同様であった（範囲：16.3～17.0）。投与 28 日目及び投与 84 日目における CAT スコアのベースラインからの改善は小さく、プラセボ＋FF/VI 群と UMEC＋FF/VI の両治療群で同程度であった［投与 28 日目（SD）：プラセボ＋FF/VI 群 -0.3（5.58）、UMEC 62.5＋FF/VI 群 -0.2（5.89）、UMEC 125＋FF/VI 群 -0.2（5.49）、投与 84 日目（SD）：プラセボ＋FF/VI 群 0.3（5.97）、UMEC 62.5＋FF/VI 群 -1.1（5.83）、UMEC 125＋FF/VI 群 -0.1（6.14）］。

18. 結論

FF/VI 100/25 µg に UMEC 62.5 µg 又は UMEC 125 µg を 12 週間にわたり追加投与した時、プラセボ＋FF/VI 100/25 µg 投与と比較して、肺機能及び救済薬使用の測定項目において統計学的に有意かつ臨床的に意味のあるベースラインからの改善が認められた。このことは、有効性の主要評価項目である投与 85 日目の FEV_1 トラフ値から示され、また副次評価項目、その他の肺機能の評価項目及び救済薬の使用において統計学的に有意な改善がみられたことからも裏付けられた。

FF/VI 100/25 µg に UMEC 62.5 µg 又は UMEC 125 µg を 12 週間にわたり追加投与した時、プラセボ＋FF/VI 100/25 µg 投与と比較して、健康関連 QOL／ヘルスアウトカムに関する評価項目に改善が認められなかった。

全治療群において忍容性は良好で、有害事象の発現又はバイタルサインの変化に治験薬と関連のある顕著な差は認められなかった。FF/VI 100/25 µg に UMEC を追加投与した際の安全性の問題は認められなかった。

本治験の結果から、COPD 患者を対象として FF/VI 100/25 µg の 1 日 1 回吸入投与に UMEC を追加投与したときに臨床的に意味のある上乗せ効果が示された。本治験の対象集団において、FF/VI 100/25 µg に追加投与した 2 用量の UMEC の有効性及び安全性は同様であった。

19. 報告書の日付

[redacted]年[redacted]月

参考文献

Jones PW. St. George’s Respiratory Questionnaire: MCID. COPD. 2005 Mar;2(1):75-9.

表200109-1 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	Placebo + FF/VI 100/25 (N=206)	UMEC 62.5 + FF/VI 100/25 (N=206)	UMEC 125 + FF/VI 100/25 (N=207)	Placebo + FF/VI 100/25 (N=206)	UMEC 62.5 + FF/VI 100/25 (N=206)	UMEC 125 + FF/VI 100/25 (N=207)
有害事象発現例数 ANY EVENT	72 (35%)	75 (36%)	80 (39%)	15 (7%)	15 (7%)	24 (12%)
感染症および寄生虫症 Infections and infestations	34 (17%)	22 (11%)	33 (16%)	0	0	1 (<1%)
鼻咽頭炎 Nasopharyngitis	7 (3%)	7 (3%)	10 (5%)	0	0	0
上気道感染 Upper respiratory tract infection	5 (2%)	5 (2%)	5 (2%)	0	0	0
インフルエンザ Influenza	1 (<1%)	2 (<1%)	6 (3%)	0	0	0
肺炎 Pneumonia	3 (1%)	0	3 (1%)	0	0	0
ウイルス性気道感染 Respiratory tract infection viral	3 (1%)	1 (<1%)	1 (<1%)	0	0	0
胃腸炎 Gastroenteritis	0	3 (1%)	1 (<1%)	0	0	0
咽頭炎 Pharyngitis	1 (<1%)	0	3 (1%)	0	0	1 (<1%)
口腔カンジダ症 Oral candidiasis	3 (1%)	0	0	0	0	0
鼻炎 Rhinitis	2 (<1%)	1 (<1%)	0	0	0	0

Source: 200109 CSR Table 7.03, Table 7.06
MedDRA Version 16.1/J Version 16.1
Population: Intent-to-treat
mid200109_table_ae.sas 1.826.766.900

表200109-1 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	Placebo + FF/VI 100/25 (N=206)	UMEC 62.5 + FF/VI 100/25 (N=206)	UMEC 125 + FF/VI 100/25 (N=207)	Placebo + FF/VI 100/25 (N=206)	UMEC 62.5 + FF/VI 100/25 (N=206)	UMEC 125 + FF/VI 100/25 (N=207)
気管支炎 Bronchitis	1 (<1%)	1 (<1%)	0	0	0	0
耳感染 Ear infection	0	1 (<1%)	1 (<1%)	0	0	0
ウイルス性胃腸炎 Gastroenteritis viral	2 (<1%)	0	0	0	0	0
喉頭炎 Laryngitis	0	1 (<1%)	1 (<1%)	0	0	0
口腔ヘルペス Oral herpes	2 (<1%)	0	0	0	0	0
レンサ球菌性咽頭炎 Pharyngitis streptococcal	1 (<1%)	0	1 (<1%)	0	0	0
感染性関節炎 Arthritis infective	1 (<1%)	0	0	0	0	0
ウイルス性気管支炎 Bronchitis viral	1 (<1%)	0	0	0	0	0
蜂巣炎 Cellulitis	0	0	1 (<1%)	0	0	0
膀胱炎 Cystitis	0	1 (<1%)	0	0	0	0
眼感染 Eye infection	0	0	1 (<1%)	0	0	0

Source: 200109 CSR Table 7.03, Table 7.06
MedDRA Version 16.1/J Version 16.1
Population: Intent-to-treat
mid200109_table_ae.sas 1.826.766.900

表200109-1 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	Placebo + FF/VI 100/25 (N=206)	UMEC 62.5 + FF/VI 100/25 (N=206)	UMEC 125 + FF/VI 100/25 (N=207)	Placebo + FF/VI 100/25 (N=206)	UMEC 62.5 + FF/VI 100/25 (N=206)	UMEC 125 + FF/VI 100/25 (N=207)
単純ヘルペス Herpes simplex	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
クレブシエラ性敗血症 Klebsiella sepsis	0	0	1 (<1%)	0	0	0
限局性感染 Localised infection	1 (<1%)	0	0	0	0	0
下気道感染 Lower respiratory tract infection	0	0	1 (<1%)	0	0	0
ウイルス性下気道感染 Lower respiratory tract infection viral	0	1 (<1%)	0	0	0	0
爪真菌症 Onychomycosis	0	0	1 (<1%)	0	0	0
中耳炎 Otitis media	0	0	1 (<1%)	0	0	0
急性中耳炎 Otitis media acute	0	0	1 (<1%)	0	0	0
敗血症性ショック Septic shock	1 (<1%)	0	0	0	0	0
副鼻腔炎 Sinusitis	0	0	1 (<1%)	0	0	0

Source: 200109 CSR Table 7.03, Table 7.06
MedDRA Version 16.1/J Version 16.1
Population: Intent-to-treat
mid200109_table_ae.sas 1.826.766.900

表200109-1 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	Placebo + FF/VI 100/25 (N=206)	UMEC 62.5 + FF/VI 100/25 (N=206)	UMEC 125 + FF/VI 100/25 (N=207)	Placebo + FF/VI 100/25 (N=206)	UMEC 62.5 + FF/VI 100/25 (N=206)	UMEC 125 + FF/VI 100/25 (N=207)
皮膚カンジダ Skin candida	1 (<1%)	0	0	0	0	0
歯感染 Tooth infection	0	1 (<1%)	0	0	0	0
尿路感染 Urinary tract infection	0	1 (<1%)	0	0	0	0
ウイルス性咽頭炎 Viral pharyngitis	0	0	1 (<1%)	0	0	0
ウイルス性副鼻腔炎 Viral sinusitis	1 (<1%)	0	0	0	0	0
神経系障害 Nervous system disorders	12 (6%)	19 (9%)	17 (8%)	9 (4%)	9 (4%)	6 (3%)
頭痛 Headache	6 (3%)	9 (4%)	9 (4%)	4 (2%)	2 (<1%)	2 (<1%)
味覚異常 Dysgeusia	4 (2%)	6 (3%)	4 (2%)	4 (2%)	6 (3%)	4 (2%)
坐骨神経痛 Sciatica	1 (<1%)	0	1 (<1%)	0	0	0
副鼻腔炎に伴う頭痛 Sinus headache	1 (<1%)	0	1 (<1%)	0	0	0
失声症 Aphonia	0	1 (<1%)	0	0	0	0

Source: 200109 CSR Table 7.03, Table 7.06
MedDRA Version 16.1/J Version 16.1
Population: Intent-to-treat
mid200109_table_ae.sas 1.826.766.900

表200109-1 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	Placebo + FF/VI 100/25 (N=206)	UMEC 62.5 + FF/VI 100/25 (N=206)	UMEC 125 + FF/VI 100/25 (N=207)	Placebo + FF/VI 100/25 (N=206)	UMEC 62.5 + FF/VI 100/25 (N=206)	UMEC 125 + FF/VI 100/25 (N=207)
頚動脈閉塞 Carotid artery occlusion	0	1 (<1%)	0	0	0	0
浮動性めまい Dizziness	0	1 (<1%)	0	0	1 (<1%)	0
大発作痙攣 Grand mal convulsion	0	1 (<1%)	0	0	0	0
片頭痛 Migraine	0	0	1 (<1%)	0	0	0
末梢性ニューロパチー Neuropathy peripheral	0	0	1 (<1%)	0	0	0
錯感覚 Paraesthesia	0	1 (<1%)	0	0	1 (<1%)	0
振戦 Tremor	1 (<1%)	0	0	1 (<1%)	0	0
胃腸障害 Gastrointestinal disorders	12 (6%)	15 (7%)	16 (8%)	4 (2%)	2 (<1%)	7 (3%)
下痢 Diarrhoea	2 (<1%)	6 (3%)	2 (<1%)	0	1 (<1%)	0
消化不良 Dyspepsia	3 (1%)	1 (<1%)	4 (2%)	0	0	2 (<1%)
胃炎 Gastritis	1 (<1%)	2 (<1%)	2 (<1%)	0	0	1 (<1%)

Source: 200109 CSR Table 7.03, Table 7.06
MedDRA Version 16.1/J Version 16.1
Population: Intent-to-treat
mid200109_table_ae.sas 1.826.766.900

表200109-1 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	Placebo + FF/VI 100/25 (N=206)	UMEC 62.5 + FF/VI 100/25 (N=206)	UMEC 125 + FF/VI 100/25 (N=207)	Placebo + FF/VI 100/25 (N=206)	UMEC 62.5 + FF/VI 100/25 (N=206)	UMEC 125 + FF/VI 100/25 (N=207)
嘔吐 Vomiting	1 (<1%)	1 (<1%)	3 (1%)	0	0	1 (<1%)
口内乾燥 Dry mouth	1 (<1%)	0	3 (1%)	1 (<1%)	0	3 (1%)
悪心 Nausea	1 (<1%)	1 (<1%)	1 (<1%)	1 (<1%)	1 (<1%)	0
上腹部痛 Abdominal pain upper	0	2 (<1%)	0	0	0	0
腹痛 Abdominal pain	0	1 (<1%)	0	0	0	0
便習慣変化 Change of bowel habit	0	1 (<1%)	0	0	0	0
便秘 Constipation	0	0	1 (<1%)	0	0	0
十二指腸炎 Duodenitis	0	0	1 (<1%)	0	0	1 (<1%)
小腸炎 Enteritis	0	0	1 (<1%)	0	0	0
変色便 Faeces discoloured	0	1 (<1%)	0	0	0	0
鼓腸 Flatulence	1 (<1%)	0	0	0	0	0

Source: 200109 CSR Table 7.03, Table 7.06
MedDRA Version 16.1/J Version 16.1
Population: Intent-to-treat
mid200109_table_ae.sas 1.826.766.900

表200109-1 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	Placebo + FF/VI 100/25 (N=206)	UMEC 62.5 + FF/VI 100/25 (N=206)	UMEC 125 + FF/VI 100/25 (N=207)	Placebo + FF/VI 100/25 (N=206)	UMEC 62.5 + FF/VI 100/25 (N=206)	UMEC 125 + FF/VI 100/25 (N=207)
嚥下痛 Odynophagia	1 (<1%)	0	0	1 (<1%)	0	0
急性膵炎 Pancreatitis acute	0	0	1 (<1%)	0	0	0
舌変色 Tongue discolouration	1 (<1%)	0	0	1 (<1%)	0	0
歯痛 Toothache	1 (<1%)	0	0	0	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害 Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	12 (6%)	12 (6%)	19 (9%)	1 (<1%)	4 (2%)	6 (3%)
咳嗽 Cough	1 (<1%)	3 (1%)	7 (3%)	0	2 (<1%)	3 (1%)
鼻閉 Nasal congestion	2 (<1%)	3 (1%)	3 (1%)	0	0	0
慢性閉塞性肺疾患 Chronic obstructive pulmonary disease	1 (<1%)	0	4 (2%)	0	0	1 (<1%)
口腔咽頭痛 Oropharyngeal pain	0	3 (1%)	2 (<1%)	0	1 (<1%)	0
発声障害 Dysphonia	1 (<1%)	0	2 (<1%)	0	0	2 (<1%)
鼻漏 Rhinorrhoea	0	0	3 (1%)	0	0	0

Source: 200109 CSR Table 7.03, Table 7.06
MedDRA Version 16.1/J Version 16.1
Population: Intent-to-treat
mid200109_table_ae.sas 1.826.766.900

表200109-1 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	Placebo + FF/VI 100/25 (N=206)	UMEC 62.5 + FF/VI 100/25 (N=206)	UMEC 125 + FF/VI 100/25 (N=207)	Placebo + FF/VI 100/25 (N=206)	UMEC 62.5 + FF/VI 100/25 (N=206)	UMEC 125 + FF/VI 100/25 (N=207)
副鼻腔うっ血 Sinus congestion	2 (<1%)	1 (<1%)	0	0	0	0
咽喉刺激感 Throat irritation	0	2 (<1%)	1 (<1%)	0	2 (<1%)	1 (<1%)
呼吸困難 Dyspnoea	2 (<1%)	0	0	0	0	0
アレルギー性鼻炎 Rhinitis allergic	1 (<1%)	0	1 (<1%)	0	0	0
肺障害 Lung disorder	1 (<1%)	0	0	0	0	0
鼻乾燥 Nasal dryness	1 (<1%)	0	0	1 (<1%)	0	0
胸水 Pleural effusion	1 (<1%)	0	0	0	0	0
湿性咳嗽 Productive cough	1 (<1%)	0	0	0	0	0
呼吸窮迫 Respiratory distress	1 (<1%)	0	0	0	0	0
呼吸不全 Respiratory failure	1 (<1%)	0	0	0	0	0
鼻痛 Rhinalgia	0	1 (<1%)	0	0	0	0

Source: 200109 CSR Table 7.03, Table 7.06
MedDRA Version 16.1/J Version 16.1
Population: Intent-to-treat
mid200109_table_ae.sas 1.826.766.900

表200109-1 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	Placebo + FF/VI 100/25 (N=206)	UMEC 62.5 + FF/VI 100/25 (N=206)	UMEC 125 + FF/VI 100/25 (N=207)	Placebo + FF/VI 100/25 (N=206)	UMEC 62.5 + FF/VI 100/25 (N=206)	UMEC 125 + FF/VI 100/25 (N=207)
声帯障害 Vocal cord disorder	0	0	1 (<1%)	0	0	0
喘鳴 Wheezing	1 (<1%)	0	0	0	0	0
筋骨格系および結合組織障害 Musculoskeletal and connective tissue disorders	13 (6%)	10 (5%)	14 (7%)	2 (<1%)	0	1 (<1%)
背部痛 Back pain	3 (1%)	7 (3%)	5 (2%)	0	0	0
関節痛 Arthralgia	3 (1%)	1 (<1%)	3 (1%)	1 (<1%)	0	0
四肢痛 Pain in extremity	3 (1%)	2 (<1%)	1 (<1%)	0	0	0
筋痙縮 Muscle spasms	2 (<1%)	1 (<1%)	1 (<1%)	0	0	1 (<1%)
筋骨格系胸痛 Musculoskeletal chest pain	2 (<1%)	0	2 (<1%)	1 (<1%)	0	0
関節炎 Arthritis	0	0	1 (<1%)	0	0	0
肋軟骨炎 Costochondritis	0	0	1 (<1%)	0	0	0
筋拘縮 Muscle contracture	0	1 (<1%)	0	0	0	0

Source: 200109 CSR Table 7.03, Table 7.06
MedDRA Version 16.1/J Version 16.1
Population: Intent-to-treat
mid200109_table_ae.sas 1.826.766.900

表200109-1 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	Placebo + FF/VI 100/25 (N=206)	UMEC 62.5 + FF/VI 100/25 (N=206)	UMEC 125 + FF/VI 100/25 (N=207)	Placebo + FF/VI 100/25 (N=206)	UMEC 62.5 + FF/VI 100/25 (N=206)	UMEC 125 + FF/VI 100/25 (N=207)
ミオパチー Myopathy	1 (<1%)	0	0	0	0	0
頚部痛 Neck pain	0	1 (<1%)	0	0	0	0
骨粗鬆症 Osteoporosis	1 (<1%)	0	0	0	0	0
腱炎 Tendonitis	1 (<1%)	0	0	0	0	0
傷害、中毒および処置合併症 Injury, poisoning and procedural complications	7 (3%)	5 (2%)	4 (2%)	0	0	0
挫傷 Contusion	3 (1%)	2 (<1%)	1 (<1%)	0	0	0
転倒 Fall	2 (<1%)	1 (<1%)	0	0	0	0
擦過傷 Excoriation	0	1 (<1%)	0	0	0	0
靱帯捻挫 Ligament sprain	0	0	1 (<1%)	0	0	0
肉離れ Muscle strain	0	1 (<1%)	0	0	0	0
処置による疼痛 Procedural pain	0	0	1 (<1%)	0	0	0

Source: 200109 CSR Table 7.03, Table 7.06
MedDRA Version 16.1/J Version 16.1
Population: Intent-to-treat
mid200109_table_ae.sas 1.826.766.900

表200109-1 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	Placebo + FF/VI 100/25 (N=206)	UMEC 62.5 + FF/VI 100/25 (N=206)	UMEC 125 + FF/VI 100/25 (N=207)	Placebo + FF/VI 100/25 (N=206)	UMEC 62.5 + FF/VI 100/25 (N=206)	UMEC 125 + FF/VI 100/25 (N=207)
シャント狭窄 Shunt stenosis	1 (<1%)	0	0	0	0	0
骨格損傷 Skeletal injury	0	0	1 (<1%)	0	0	0
脊椎圧迫骨折 Spinal compression fracture	0	1 (<1%)	0	0	0	0
歯牙破折 Tooth fracture	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	4 (2%)	5 (2%)	6 (3%)	0	1 (<1%)	3 (1%)
末梢性浮腫 Oedema peripheral	2 (<1%)	2 (<1%)	1 (<1%)	0	0	0
製品の異味 Product taste abnormal	0	0	2 (<1%)	0	0	2 (<1%)
発熱 Pyrexia	1 (<1%)	0	1 (<1%)	0	0	0
無力症 Asthenia	0	0	1 (<1%)	0	0	0
胸部不快感 Chest discomfort	0	1 (<1%)	0	0	0	0
胸痛 Chest pain	0	1 (<1%)	0	0	0	0

Source: 200109 CSR Table 7.03, Table 7.06
MedDRA Version 16.1/J Version 16.1
Population: Intent-to-treat
mid200109_table_ae.sas 1.826.766.900

表200109-1 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	Placebo + FF/VI 100/25 (N=206)	UMEC 62.5 + FF/VI 100/25 (N=206)	UMEC 125 + FF/VI 100/25 (N=207)	Placebo + FF/VI 100/25 (N=206)	UMEC 62.5 + FF/VI 100/25 (N=206)	UMEC 125 + FF/VI 100/25 (N=207)
疲労 Fatigue	0	1 (<1%)	0	0	1 (<1%)	0
倦怠感 Malaise	0	0	1 (<1%)	0	0	1 (<1%)
多臓器不全 Multi-organ failure	1 (<1%)	0	0	0	0	0
疼痛 Pain	0	1 (<1%)	0	0	0	0
全身性炎症反応症候群 Systemic inflammatory response syndrome	1 (<1%)	0	0	0	0	0
心臓障害 Cardiac disorders	4 (2%)	2 (<1%)	2 (<1%)	0	1 (<1%)	0
うっ血性心不全 Cardiac failure congestive	1 (<1%)	0	1 (<1%)	0	0	0
動悸 Palpitations	1 (<1%)	1 (<1%)	0	0	1 (<1%)	0
心房細動 Atrial fibrillation	0	0	1 (<1%)	0	0	0
徐脈 Bradycardia	1 (<1%)	0	0	0	0	0
心不全 Cardiac failure	0	1 (<1%)	0	0	0	0

Source: 200109 CSR Table 7.03, Table 7.06
MedDRA Version 16.1/J Version 16.1
Population: Intent-to-treat
mid200109_table_ae.sas 1.826.766.900

表200109-1 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	Placebo + FF/VI 100/25 (N=206)	UMEC 62.5 + FF/VI 100/25 (N=206)	UMEC 125 + FF/VI 100/25 (N=207)	Placebo + FF/VI 100/25 (N=206)	UMEC 62.5 + FF/VI 100/25 (N=206)	UMEC 125 + FF/VI 100/25 (N=207)
心肺停止 Cardio-respiratory arrest	1 (<1%)	0	0	0	0	0
冠動脈疾患 Coronary artery disease	0	1 (<1%)	0	0	0	0
心筋梗塞 Myocardial infarction	1 (<1%)	0	0	0	0	0
代謝および栄養障害 Metabolism and nutrition disorders	2 (<1%)	4 (2%)	2 (<1%)	0	0	0
高コレステロール血症 Hypercholesterolaemia	0	1 (<1%)	1 (<1%)	0	0	0
低ナトリウム血症 Hyponatraemia	1 (<1%)	1 (<1%)	0	0	0	0
コントロール不良の糖尿病 Diabetes mellitus inadequate control	1 (<1%)	0	0	0	0	0
脂質異常症 Dyslipidaemia	1 (<1%)	0	0	0	0	0
痛風 Gout	0	1 (<1%)	0	0	0	0
高カリウム血症 Hyperkalaemia	1 (<1%)	0	0	0	0	0
高リン酸塩血症 Hyperphosphataemia	1 (<1%)	0	0	0	0	0

Source: 200109 CSR Table 7.03, Table 7.06
MedDRA Version 16.1/J Version 16.1
Population: Intent-to-treat
mid200109_table_ae.sas 1.826.766.900

表200109-1 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	Placebo + FF/VI 100/25 (N=206)	UMEC 62.5 + FF/VI 100/25 (N=206)	UMEC 125 + FF/VI 100/25 (N=207)	Placebo + FF/VI 100/25 (N=206)	UMEC 62.5 + FF/VI 100/25 (N=206)	UMEC 125 + FF/VI 100/25 (N=207)
低アルブミン血症 Hypoalbuminaemia	1 (<1%)	0	0	0	0	0
低カリウム血症 Hypokalaemia	0	1 (<1%)	0	0	0	0
低マグネシウム血症 Hypomagnesaemia	0	1 (<1%)	0	0	0	0
乳酸アシドーシス Lactic acidosis	1 (<1%)	0	0	0	0	0
代謝性アシドーシス Metabolic acidosis	1 (<1%)	0	0	0	0	0
ビタミンＢ１２欠乏 Vitamin B12 deficiency	0	1 (<1%)	0	0	0	0
ビタミンD欠乏 Vitamin D deficiency	0	0	1 (<1%)	0	0	0
精神障害 Psychiatric disorders	2 (<1%)	3 (1%)	3 (1%)	0	0	0
不安 Anxiety	1 (<1%)	2 (<1%)	0	0	0	0
不眠症 Insomnia	1 (<1%)	1 (<1%)	1 (<1%)	0	0	0
うつ病 Depression	0	0	1 (<1%)	0	0	0

Source: 200109 CSR Table 7.03, Table 7.06
MedDRA Version 16.1/J Version 16.1
Population: Intent-to-treat
mid200109_table_ae.sas 1.826.766.900

表200109-1 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	Placebo + FF/VI 100/25 (N=206)	UMEC 62.5 + FF/VI 100/25 (N=206)	UMEC 125 + FF/VI 100/25 (N=207)	Placebo + FF/VI 100/25 (N=206)	UMEC 62.5 + FF/VI 100/25 (N=206)	UMEC 125 + FF/VI 100/25 (N=207)
季節性感情障害 Seasonal affective disorder	0	0	1 (<1%)	0	0	0
皮膚および皮下組織障害 Skin and subcutaneous tissue disorders	3 (1%)	4 (2%)	1 (<1%)	1 (<1%)	1 (<1%)	1 (<1%)
酒さ Rosacea	1 (<1%)	1 (<1%)	0	0	0	0
皮膚炎 Dermatitis	0	0	1 (<1%)	0	0	1 (<1%)
アレルギー性皮膚炎 Dermatitis allergic	0	1 (<1%)	0	0	0	0
多汗症 Hyperhidrosis	1 (<1%)	0	0	1 (<1%)	0	0
発疹 Rash	0	1 (<1%)	0	0	1 (<1%)	0
皮膚病変 Skin lesion	0	1 (<1%)	0	0	0	0
うっ滞性皮膚炎 Stasis dermatitis	1 (<1%)	0	0	0	0	0
血管障害 Vascular disorders	4 (2%)	1 (<1%)	2 (<1%)	1 (<1%)	0	0
高血圧 Hypertension	2 (<1%)	0	1 (<1%)	0	0	0

Source: 200109 CSR Table 7.03, Table 7.06
MedDRA Version 16.1/J Version 16.1
Population: Intent-to-treat
mid200109_table_ae.sas 1.826.766.900

表200109-1 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	Placebo + FF/VI 100/25 (N=206)	UMEC 62.5 + FF/VI 100/25 (N=206)	UMEC 125 + FF/VI 100/25 (N=207)	Placebo + FF/VI 100/25 (N=206)	UMEC 62.5 + FF/VI 100/25 (N=206)	UMEC 125 + FF/VI 100/25 (N=207)
ほてり Hot flush	1 (<1%)	1 (<1%)	0	1 (<1%)	0	0
不安定高血圧 Labile hypertension	1 (<1%)	0	0	0	0	0
起立性低血圧 Orthostatic hypotension	0	0	1 (<1%)	0	0	0
耳および迷路障害 Ear and labyrinth disorders	0	1 (<1%)	4 (2%)	0	0	0
感音性難聴 Deafness neurosensory	0	0	1 (<1%)	0	0	0
耳痛 Ear pain	0	0	1 (<1%)	0	0	0
耳管機能障害 Eustachian tube dysfunction	0	0	1 (<1%)	0	0	0
聴力低下 Hypoacusis	0	1 (<1%)	0	0	0	0
耳鳴 Tinnitus	0	0	1 (<1%)	0	0	0
回転性めまい Vertigo	0	1 (<1%)	0	0	0	0
前庭障害 Vestibular disorder	0	0	1 (<1%)	0	0	0

Source: 200109 CSR Table 7.03, Table 7.06
MedDRA Version 16.1/J Version 16.1
Population: Intent-to-treat
mid200109_table_ae.sas 1.826.766.900

表200109-1 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	Placebo + FF/VI 100/25 (N=206)	UMEC 62.5 + FF/VI 100/25 (N=206)	UMEC 125 + FF/VI 100/25 (N=207)	Placebo + FF/VI 100/25 (N=206)	UMEC 62.5 + FF/VI 100/25 (N=206)	UMEC 125 + FF/VI 100/25 (N=207)
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)	1 (<1%)	1 (<1%)	2 (<1%)	0	0	0
肺新生物 Lung neoplasm	0	0	1 (<1%)	0	0	0
肺の悪性新生物 Lung neoplasm malignant	0	1 (<1%)	0	0	0	0
前立腺腺腫 Prostatic adenoma	0	0	1 (<1%)	0	0	0
直腸癌 Rectal cancer	1 (<1%)	0	0	0	0	0
腎および尿路障害 Renal and urinary disorders	2 (<1%)	2 (<1%)	0	0	1 (<1%)	0
血尿 Haematuria	1 (<1%)	0	0	0	0	0
夜間頻尿 Nocturia	0	1 (<1%)	0	0	0	0
急性腎不全 Renal failure acute	1 (<1%)	0	0	0	0	0
尿閉 Urinary retention	0	1 (<1%)	0	0	1 (<1%)	0
眼障害 Eye disorders	1 (<1%)	2 (<1%)	0	1 (<1%)	0	0

Source: 200109 CSR Table 7.03, Table 7.06
MedDRA Version 16.1/J Version 16.1
Population: Intent-to-treat
mid200109_table_ae.sas 1.826.766.900

表200109-1 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	Placebo + FF/VI 100/25 (N=206)	UMEC 62.5 + FF/VI 100/25 (N=206)	UMEC 125 + FF/VI 100/25 (N=207)	Placebo + FF/VI 100/25 (N=206)	UMEC 62.5 + FF/VI 100/25 (N=206)	UMEC 125 + FF/VI 100/25 (N=207)
眼乾燥 Dry eye	1 (<1%)	0	0	1 (<1%)	0	0
網膜梗塞 Retinal infarction	0	1 (<1%)	0	0	0	0
潰瘍性角膜炎 Ulcerative keratitis	0	1 (<1%)	0	0	0	0
ブドウ膜炎 Uveitis	0	1 (<1%)	0	0	0	0
臨床検査 Investigations	0	1 (<1%)	2 (<1%)	0	0	0
血中ブドウ糖増加 Blood glucose increased	0	1 (<1%)	0	0	0	0
前立腺特異性抗原増加 Prostatic specific antigen increased	0	0	1 (<1%)	0	0	0
体重減少 Weight decreased	0	0	1 (<1%)	0	0	0
肝胆道系障害 Hepatobiliary disorders	0	0	2 (<1%)	0	0	1 (<1%)
肝臓うっ血 Hepatic congestion	0	0	1 (<1%)	0	0	0
肝腫大 Hepatomegaly	0	0	1 (<1%)	0	0	1 (<1%)

Source: 200109 CSR Table 7.03, Table 7.06
MedDRA Version 16.1/J Version 16.1
Population: Intent-to-treat
mid200109_table_ae.sas 1.826.766.900

表200109-1 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	Placebo + FF/VI 100/25 (N=206)	UMEC 62.5 + FF/VI 100/25 (N=206)	UMEC 125 + FF/VI 100/25 (N=207)	Placebo + FF/VI 100/25 (N=206)	UMEC 62.5 + FF/VI 100/25 (N=206)	UMEC 125 + FF/VI 100/25 (N=207)
血液およびリンパ系障害 Blood and lymphatic system disorders	1 (<1%)	0	0	0	0	0
貧血 Anaemia	1 (<1%)	0	0	0	0	0
血小板減少症 Thrombocytopenia	1 (<1%)	0	0	0	0	0
妊娠、産褥および周産期の状態 Pregnancy, puerperium and perinatal conditions	1 (<1%)	0	0	0	0	0
妊娠嘔吐 Vomiting in pregnancy	1 (<1%)	0	0	0	0	0
生殖系および乳房障害 Reproductive system and breast disorders	1 (<1%)	0	0	0	0	0
乳房痛 Breast pain	1 (<1%)	0	0	0	0	0

Source: 200109 CSR Table 7.03, Table 7.06
MedDRA Version 16.1/J Version 16.1
Population: Intent-to-treat
mid200109_table_ae.sas 1.826.766.900

200110試験

200110 試験

1. 治験の標題

A study to compare the addition of umeclidinium bromide (UMEC) to fluticasone furoate (FF)/vilanterol (VI), with placebo plus FF/VI in subjects with Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)

2. 報告書番号

2014N198327_01

3. 治験責任医師

多施設共同試験

4. 実施医療機関

ドイツ（30 施設）、米国（15 施設）、韓国（8 施設）、チェコ共和国（6 施設）

5. 公表文献

Siler TM, Kerwin E, Sousa AR, et al. Efficacy and safety of umeclidinium added to fluticasone furoate/vilanterol in chronic obstructive pulmonary disease: Results of two randomized studies. Respir Med. 2015 Sep;109(9):1155-63.

6. 治験期間

2013 年 10 月 16 日～2014 年 4 月 21 日

7. 開発のフェーズ

第 III 相

8. 目的

本治験の主要目的は、慢性閉塞性肺疾患（COPD）患者を対象として、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）100/25 µg にウメクリジニウム臭化物（UMEC）125 µg 又は UMEC 62.5 µg を追加投与した際の 1 日 1 回 12 週間投与の有効性及び安全性を、FF/VI 100/25 µg へのプラセボ追加投与と比較して評価することであった。

本治験の副次目的は、COPD 患者を対象として、FF/VI 100/25 µg に UMEC 125 µg 又は UMEC 62.5 µg を追加投与した際の生活の質（QOL）評価への効果を、FF/VI 100/25 µg へのプラセボ追加投与と比較して評価することであった。

9. 治験方法

本治験は、COPD 患者を対象とした、治療期間を 12 週間とする多施設共同、無作為化、二重盲検、並行群間比較試験であった。治験デザインを図 1 に示す。4 週間の前観察期間に非盲検下で FF/VI 100/25 µg を投与した後、適格とされた被験者を FF/VI 100/25 µg の継続投与に加えて、いずれかの二重盲検治験薬（UMEC 62.5 µg、UMEC 125 µg、又はプラセボ）投与に無作為に 1:1:1 の比で割り付けた。

治療期間中の来院は、投与 1 日目（Visit 2）、2 日目（Visit 3）、28 日目（Visit 4）、56 日目（Visit 5）、84 日目（Visit 6）及び投与 85 日目（Visit 7）であった。最終来院（Visit 7 又は早期中止時）の約 7 日後に、電話連絡による追跡調査を行った。4 週間の前観察期間開始時（Visit 1）から後観察までの被験者の治験参加期間は約 17 週間であった。

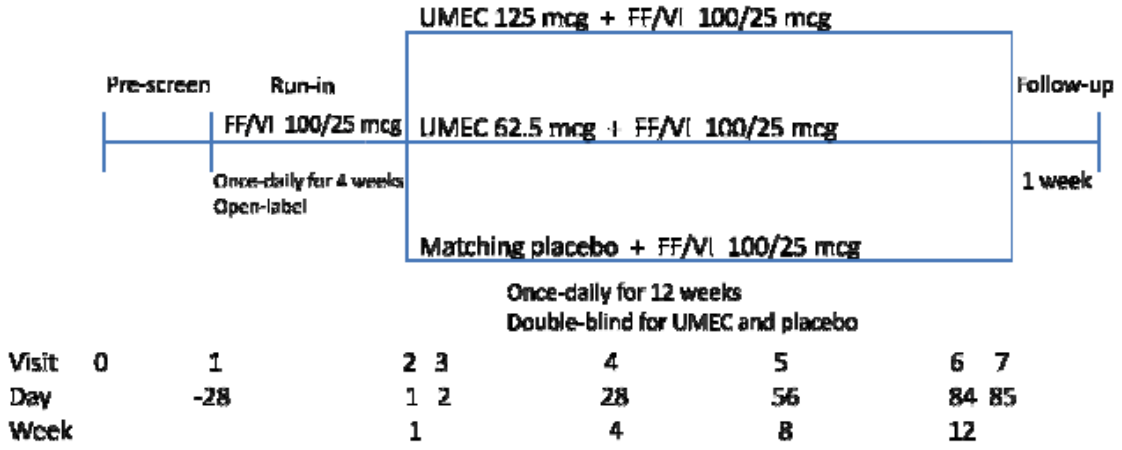


図 1　治験デザイン

無作為化時（Visit 2）を除く治療期間中の各来院時に 1 秒量（FEV_1）トラフ値を評価し、投与 1 日目（Visit 2）、投与 28 日目（Visit 4）及び投与 84 日目（Visit 6）に連続 FEV_1（投与 0～6 時間後）を評価した。

被験者は毎朝ほぼ同時刻に治験薬を吸入するよう指導を受けた。各来院日の朝は、FEV_1 トラフ値の評価が終わるまで、被験者は治験薬の吸入は控えることとした。全被験者は紙の患者日記に、前観察期間及び治療期間中における救済薬（サルブタモール）の使用、有害事象、使用薬剤を記録した。投与 1（Visit 2）、28 日目（Visit 4）及び投与 84 日目（Visit 6）の投与前に St. George's Respiratory Questionnaire for COPD（SGRQ-C）を用いて COPD 患者における QOL を評価した。また、スクリーニング時（Visit 1）、投与 84 日目（Visit 6）及び早期中止時（該当する場合）にバイタルサイン（血圧及び脈拍数）を測定した。

10. 診断及び主要な組入れ基準

選択基準

米国胸部学会／欧州呼吸器学会の診断基準に従って COPD の病歴を有する 40 歳以上の外来患者（男性又は女性）で、10 pack-years 以上の喫煙歴（現在又は過去）を有する患者を組入れの対象とした。被験者はスクリーニング（Visit 1）時にサルブタモール投与前及び投与

後の FEV_1／努力性肺活量（FVC）比が 0.70 未満であり、かつサルブタモール投与前及び投与後の FEV_1 が予測値の 70%以下［米国健康栄養試験調査（NHANES）III の基準方式を用いて計算］で、英国医学研究協議会の呼吸困難評価指標（mMRC）スコアが 2 点以上であることとした。また、Fridericia 法の補正式で補正した QT 間隔［QTc（F）］が 450 msec 未満又は QRS 持続時間が 120 msec 以上の場合は QTc（F）が 480 msec 未満であることとした。

除外基準

除外対象の患者は、現在喘息と診断されている患者、Visit 1 前 12 週間以内に COPD 又は肺炎のため入院した患者、Visit 1 前 12 ヵ月以内に肺容量減少術を受けた患者、Visit 1 前 6 週間以内に抗菌薬の使用を必要とする下気道感染を発現した患者、長期酸素療法（1 日 12 時間を超える酸素療法）を受けている患者、又は Visit 1 前 4 週間以内に呼吸リハビリテーションプログラムの急性期に参加した患者とした。更に、呼吸器疾患を併発している患者、Visit 1 に実施した 12 誘導心電図に臨床的に重要な異常が認められる等の臨床的に重要な病態の患者、重度の乳蛋白アレルギー又は本治験で使用する薬物に対してアレルギーを有する患者、規定の期間に併用禁止薬を使用した患者、もしくは 200109 試験（200110 試験と同一内容の試験）で無作為化された患者も除外対象とした。

無作為化時の除外基準

前観察期間又は無作為化時（Visit 2）に COPD の増悪（治験薬又は救済薬以外の追加の治療もしくは入院を必要とする COPD 症状の悪化と定義）、下気道感染又は肺炎を発現した患者、併用禁止薬を使用した患者もしくは FF/VI 100/25 μg の服薬遵守率が 80%未満又は 120%超の患者は除外対象とした。

11. 治療及び投与

スクリーニング時に適格性が確認された被験者に、前観察期間中に非盲検下で FF/VI 100/25 μg を 1 日 1 回 4 週間エリプタ®を用いて投与した。その後、無作為化時の基準を満たした被験者を、UMEC 62.5＋FF/VI 群、UMEC 125＋FF/VI 群又はプラセボ＋FF/VI 群に 1:1:1 の比で無作為に割り付け、12 週間の治療期間にわたりエリプタを用いていずれかの治療群の治験薬を 1 日 1 回投与した。

治療期間中、被験者は毎朝、非盲検治験薬を 1 回吸入した後に、二重盲検治験薬を 1 回吸入することとした。来院日には、FEV_1 トラフ値測定後かつ連続肺機能検査前に治験薬を吸入することとした。

ロット番号及びバッチ番号を表 1 に示す。

表 1　　ロット番号及びバッチ番号

Product Description	Lot Number	Manufacturing Batch Number
UMEC 62.5 µg	132372662	R624933
UMEC 125 µg	122369385 132376058	R600619 R645969
Placebo	122370074	R613673
FF/VI 100/25 µg	122369266 132371224	R605884 R617317

UMEC 62.5 µg、UMEC 125 µg 及びプラセボ、並びに FF/VI 吸入粉末剤エリプタの性状を以下に示す。

表 2　　UMEC 62.5 µg 吸入粉末剤エリプタの性状

UMEC 62.5	Single strip
	UMEC blended with lactose and magnesium stearate
Dosage Form	ELLIPTA with 30 doses (1 strip with 30 blisters)
Unit Dose Strengths	62.5 µg per blister
Physical Description	Dry white powder
Route of Administration	Inhaled

表 3　　UMEC 125 µg 吸入粉末剤エリプタの性状

UMEC 125	Single strip
	UMEC blended with lactose and magnesium stearate
Dosage Form	ELLIPTA with 30 doses (1 strip with 30 blisters)
Unit Dose Strengths	125 µg per blister
Physical Description	Dry white powder
Route of Administration	Inhaled

表 4　　プラセボ吸入粉末剤エリプタの性状

Formulation	First strip	Second strip
	lactose and magnesium stearate	lactose and magnesium stearate
Dosage Form	ELLIPTA with 30 doses (2 strips with 30 blisters per strip)	
Unit Dose Strengths	N/A	N/A
Physical Description	Dry white powder	Dry white powder
Route of Administration	Inhaled	

N/A=not applicable

表 5　　FF/VI 100/25 吸入粉末剤エリプタの性状

Formulation	First strip	Second strip
	fluticasone furoate micronized drug blended with lactose	vilanterol trifenatate micronized drug (as the 'M' salt triphenylacetate) blended with lactose and magnesium stearate[1]
Dosage Form	ELLIPTA with 30 doses (2 strips with 30 blisters per strip)	
Unit Dose Strengths	100 µg per blister	25 µg per blister
Physical Description	Dry white powder	Dry white powder
Route of Administration	Inhaled	Inhaled

1. Magnesium stearate 1% weight/weight (w/w) of total drug product

12. 評価基準

主要評価項目

- 投与 85 日目の FEV_1 トラフ値
  投与 85 日目の FEV_1 トラフ値は、投与 84 日目（投与 12 週目）の投与 23 時間後及び投与 24 時間後の FEV_1 平均値と定義した。

副次評価項目

- 投与 84 日目（投与 12 週目）の投与 0～6 時間後の FEV_1 加重平均値

その他の評価項目

- 救済薬（サルブタモール）の使用（救済薬未使用期間の割合及び 1 日当たりの吸入回数）
- 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
- その他の評価時点での FEV_1 トラフ値（投与 2、28、56 日目及び投与 84 日目）及び投与 0～6 時間後の FEV_1 加重平均値（投与 1 日目及び投与 28 日目）
- 投与 1 日目の投与 0～6 時間後のいずれかの時点で、FEV_1 値がベースラインから 12%以上かつ 200 mL 以上増加した被験者の割合
- 投与 0～6 時間後の連続 FEV_1 値（投与 1、28 日目及び投与 84 日目）
- FEV_1 ピーク値
- 投与 1 日目（Visit 2）の投与 0～6 時間後における気管支拡張薬の上乗せ効果の発現（FEV_1 値がベースラインを 100 mL 上回る）までの時間。本評価項目は治験実施計画書では規定していなかったが、治療に対する肺機能の反応をさらに明らかにするために評価項目に追加した。
- 連続 FVC 値及び FVC トラフ値

安全性評価項目

- 有害事象の発現割合
- バイタルサイン（脈拍数、収縮期血圧、拡張期血圧）
- COPD の増悪の発現割合

健康関連 QOL／ヘルスアウトカムズに関する評価項目

- SGRQ-C
- COPD アセスメントテスト（CAT）

13. 統計手法

13.1. 症例数の設定根拠

本治験の症例数は、主要評価項目である投与 85 日目の FEV_1 トラフ値に基づき算定し、検出力 90%、両側有意水準 5%、残差標準偏差の推定値 220 mL［COPD を対象とした過去の前期第 III 相試験 5 試験の反復測定混合モデル解析（MMRM）に基づく］、治療群間差 80 mL

と仮定した。このような仮定で、評価可能な症例として各治療群当たり 160 例が必要（合計 480 例）とされた。

副次評価項目である投与 84 日目の投与 0～6 時間後の FEV_1 加重平均値のばらつきはトラフ値のばらつきと同等であると予測される。本評価項目の治療群間差はトラフ値の群間差よりも大きいと予測されることから、主要評価項目のトラフ値の比較に必要な症例数は、副次評価項目の加重平均値の比較においても十分な検出力を確保できる数であった。

被験者の約 20%が投与 85 日目のトラフ値の測定を行わずに治療期間中に治験を中止すると推定された。MMRM では、Intent-to-Treat（ITT）集団の被験者から得られたベースライン後から最終時点までの全ての利用可能な評価データを解析に利用したが、早期中止例のデータは、明確に補完しなかった。従って、中止率を 20%と仮定し、約 600 例（各治療群当たり 200 例）を無作為化することとした。

13.2. 解析対象集団

全被験者（ASE）集団

ASE 集団は、本治験のデータベースに記録が存在する全ての被験者で構成され、被験者の内訳、有害事象、COPD の増悪の報告、及び誤って割り付けられた治療一覧の作成に用いられた。

Run-in（RI）集団

RI 集団は、ASE 集団のうち、前観察期間に非盲検治験薬を 1 回以上投与された全ての被験者で構成され、被験者の内訳、有害事象、及び前観察期間中の非盲検治験薬の服薬遵守の報告に用いられた。

ITT 集団

ITT 集団は、治療に無作為割付けされ、治験薬を治療期間中に 1 回以上投与された全ての被験者で構成され、全てのデータ解析及び提示の主要な解析対象集団とした。解析は無作為化された治療群に従って行った。治験中止例については、中止時までに予定されていた全ての収集データを ITT 解析に含めた。

Per Protocol（PP）集団

PP 集団は、ITT 集団のうち治験実施計画書からの完全逸脱が認められなかった全ての被験者で構成され、有効性の主要評価項目及び副次評価項目を検証する解析にのみ用いた。無作為化された治験薬以外の治験薬を投与された場合、誤った治験薬の投与以降は治験実施計画書からの逸脱とみなした。治験実施計画書からの部分逸脱が認められた被験者も PP 集団に含めたが、逸脱後のデータは PP 解析から除外した。特定の期間に治験実施計画書からの逸脱が認められた被験者も PP 集団に含めたが、逸脱の影響を受けるデータは PP 解析からは除外した。

13.3. 有効性の解析方法

主要解析として治療群間および評価項目の比較について以下の階層を設定した。

- 投与 85 日目の FEV_1 トラフ値について UMEC125＋FF/VI 群とプラセボ＋FF/VI 群を比較
- 投与 84 日目の投与 0～6 時間後の FEV_1 加重平均値について UMEC125＋FF/VI 群とプラセボ＋FF/VI 群を比較
- 投与 85 日目の FEV_1 トラフ値について UMEC 62.5＋FF/VI 群とプラセボ＋FF/VI 群を比較
- 投与 84 日目の投与 0～6 時間後の FEV_1 加重平均値について UMEC 62.5＋FF/VI 群とプラセボ＋FF/VI 群を比較

治療群間の比較で多重性を回避するためにステップダウン閉検定手順を用いた。ここで、事前に設定した階層内での検定における推定については、本階層内で先行する検定の統計学的な有意性の結果に依存した。事前に設定した階層内の検定の全てにおいて有意水準 5%が達成された場合は、その他の全ての統計学的検定は、多重性の調整を行わず、推定値を得ることとした。

主要評価項目である投与 85 日目の FEV_1 トラフ値は ITT 集団を対象として、投与 2、28、56、84 日目及び投与 85 日目に測定したそれぞれの FEV_1 トラフ値を含めた MMRM を用いて解析した。

治療群を説明変数、ベースラインの FEV_1 値及び喫煙状況を共変量とした。来院（名目上の）をカテゴリカル変数として、来院とベースライン値、及び来院と治療群の交互作用項をモデルに含め、各来院における治療効果を別々に推定した。分散―共分散行列は無構成であると仮定した。

FEV_1 トラフ値について、各用量の UMEC＋FF/VI 群とプラセボ＋FF/VI 群との治療群間差の 95%信頼区間（CI）を推定し、p 値とともに示した。

投与 84 日目の投与 0～6 時間後の FEV_1 加重平均値の解析も、FEV_1 トラフ値と同じ手法で解析した。投与 0～6 時間後の FEV_1 加重平均値について、各用量の UMEC＋FF/VI 群とプラセボ＋FF/VI 群の治療群間差の 95% CI を推定し、p 値とともに示した。救済薬の吸入回数の平均値は、ベースライン値、治療群、喫煙状況を共変量とした共分散分析（ANCOVA）を用いて解析した。救済薬の使用について、各用量の UMEC＋FF/VI 群とプラセボ＋FF/VI 群との治療群間差の 95% CI を推定し、p 値とともに示した。

13.4. 安全性の解析方法

有害事象は、国際医薬用語集（MedDRA_Ver.16.1）を用いてコード化し、器官別大分類（SOC）及び基本語に従って分類した。有害事象を発現した被験者の数及び発現割合、器官別大分類別の有害事象、及び基本語別の有害事象を治療群ごとに示した。また、全ての有害事象、治験薬と因果関係がある有害事象、重篤な有害事象、治験中止に至った有害事象、死亡に至った有害事象、よくみられた有害事象、及び注目すべき有害事象［心血管系事象（心不全、心筋虚血、脳血管発作及び不整脈）、肺炎並びに下気道感染］について集計した。

全ての重篤な有害事象を治療群ごとに一覧にした。死亡及び重篤な有害事象を症例の

叙述形式で記録した。バイタルサイン（脈拍数、収縮期血圧、及び拡張期血圧）を治療群ごとに集計した。COPD の増悪を治療群ごとに集計した。

14. 治験対象集団の結果

14.1. 被験者の内訳

被験者の内訳を表 6 に示す。合計 620 例が無作為割付けされ、619 例を ITT 集団とした。前観察期間後に無作為化基準を満たしていなかった 1 例が誤って無作為化されたが、二重盲検治療期に治験薬を投与されなかったため、本被験者は ITT 集団に含めなかった。

ITT 集団の 575 例（93%）が本治験を完了した。プラセボ＋FF/VI 群の 1 例で COPD の増悪発現後に盲検が解除された。

表 6　被験者の内訳（ITT）

Completion Status	Number (%) of Subjects			
	Placebo + FF/VI 100/25 N=206	UMEC 62.5 + FF/VI 100/25 N=206	UMEC 125 + FF/VI 100/25 N=207	Total N=619
Completed	180 (87)	195 (95)	200 (97)	575 (93)
Withdrawn	26 (13)	11 (5)	7 (3)	44 (7)
Primary/Sub-reason for Withdrawal[1]				
Adverse event	9 (4)	7 (3)	2 (<1)	18 (3)
Lack of efficacy	11 (5)	3 (1)	4 (2)	18 (3)
COPD exacerbation	11 (5)	2 (<1)	3 (1)	16 (3)
Lost to follow-up	2 (<1)	0	1 (<1)	3 (<1)
Withdrew consent	4 (2)	1 (<1)	0	5 (<1)
Other	4 (2)	1 (<1)	0	5 (<1)

Source: 200110 CSR Table 5.03

1. Subjects only recorded one primary reason for withdrawal and were not required to indicate sub-reasons.

14.2. 解析対象集団

解析対象集団の内訳を表 7 に示す。

表 7　解析対象集団（ASE）

Population	Number (%) of Subjects			
	Placebo + FF/VI 100/25	UMEC 62.5 + FF/VI 100/25	UMEC 125 + FF/VI 100/25	Total
All Subjects Enrolled (ASE)	—	—	—	730
Run-In (RI)[1, 2]	—	—	—	656 (92)
Randomized	206	206	208	620
Intent-to-Treat	206	206	207	619
Per Protocol[3]	198 (96)	204 (>99)	207 (100)	609 (98)

Source: 200110 CSR Table 5.01

1. Percentages are of the number of subjects who attended the Screening visit. Screen failures excludes those subjects who failed prior to Screening.
2. Twenty-six subjects entered the Run-In and were subsequently found to have failed a screening eligibility criterion, so are screen failures but also part of the RI Population.
3. Percentages are of the Intent-to-Treat Population.

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

人口統計学的特性を表 8 に示す。ITT 集団の人口統計学的特性は全治療群を通じて同様であった。また、ITT 集団と PP 集団で人口統計学的特性は同様であった。

表 8　人口統計学的特性（ITT）

Demographic Characteristic	Placebo + FF/VI 100/25 N=206	UMEC 62.5 + FF/VI 100/25 N=206	UMEC 125 + FF/VI 100/25 N=207	Total N=619
Age (years), n	206	206	207	619
Mean	62.6	62.6	63.4	62.9
SD	9.00	8.12	7.49	8.22
Median	63.0	62.0	64.0	63.0
Min, Max	4[redacted], 8[redacted]	4[redacted], 8[redacted]	4[redacted], 8[redacted]	4[redacted], 8[redacted]
Sex, n	206	206	207	619
Female, n (%)	81 (39)	71 (34)	76 (37)	228 (37)
Male, n (%)	125 (61)	135 (66)	131 (63)	391 (63)
Ethnicity, n	206	206	207	619
Hispanic/Latino, n (%)	1 (<1)	0	1 (<1)	2 (<1)
Not Hispanic/Latino, n (%)	205 (>99)	206 (100)	206 (>99)	617 (>99)
Race, n	206	206	207	619
White, n (%)	180 (87)	174 (84)	176 (85)	530 (86)
Asian[1], n (%)	19 (9)	25 (12)	25 (12)	69 (11)
African American/African Heritage, n (%)	6 (3)	6 (3)	6 (3)	18 (3)
African American/African Heritage & Asian, n (%)	1 (<1)	1 (<1)	0	2 (<1)
Height (cm), n	206	206	207	619
Mean	170.3	170.8	169.9	170.3
SD	9.34	9.46	9.82	9.54
Median	170.0	170.0	169.0	170.0
Min, Max	144, 198	149, 198	146, 198	144, 198
Weight (kg), n	206	206	207	619
Mean	78.91	81.01	79.25	79.72
SD	17.805	21.238	18.816	19.330
Median	77.00	78.75	76.90	77.50
Min, Max	44.3, 150.0	36.3, 172.7	42.0, 150.0	36.3, 172.7
Body Mass Index (kg/m^2), n	206	206	207	619
Mean	27.12	27.60	27.31	27.34
SD	5.376	6.176	5.343	5.639
Median	26.20	26.75	26.40	26.50
Min, Max	16.5, 50.5	15.1, 48.9	16.6, 45.9	15.1, 50.5

Source: 200110 CSR Table 5.09, Table 5.11
Max=maximum; Min=minimum; SD=standard deviation
1. Japanese/East Asian Heritage/South East Asian Heritage

14.3.2. 基準値の特性

14.3.2.1. 喫煙歴及び喫煙状況

全体的に、被験者はスクリーニング時に長期間の喫煙歴を有していた。各治療群の喫煙歴の平均値は、プラセボ＋FF/VI 群で 46.21 pack-years、UMEC 62.5＋FF/VI 群で 46.84 pack-years、UMEC125＋FF/VI 群で 45.60 pack-years であった。

14.3.2.2. COPD の病歴

スクリーニング時の COPD の病歴を表 9 に示す。被験者の大半は 1 年以上の COPD の病歴を有していた。

表 9 スクリーニング時の COPD の病歴（ITT）

	Number (%) of Subjects			
	Placebo + FF/VI 100/25 N=206	UMEC 62.5 + FF/VI 100/25 N=206	UMEC 125 + FF/VI 100/25 N=207	Total N=619
Duration of COPD, n	206	206	207	619
<1 year	6 (3)	7 (3)	7 (3)	20 (3)
≥1 to <5 years	74 (36)	71 (34)	80 (39)	225 (36)
≥5 to <10 years	66 (32)	86 (42)	71 (34)	223 (36)
≥10 to <15 years	37 (18)	25 (12)	39 (19)	101 (16)
≥15 to <20 years	10 (5)	8 (4)	6 (3)	24 (4)
≥20 to <25 years	9 (4)	6 (3)	2 (<1)	17 (3)
≥25 years	4 (2)	3 (1)	2 (<1)	9 (1)
COPD Type[1]				
Chronic bronchitis	150 (73)	146 (71)	137 (66)	433 (70)
Emphysema	101 (49)	117 (57)	110 (53)	328 (53)

Source: 200110 CSR Table 5.16

1. Subjects could select 'chronic bronchitis,' 'emphysema,' or 'both' for COPD type.

14.3.2.3. COPD の増悪歴

スクリーニング時の COPD の増悪歴を表 10 に示す。大半の被験者で、スクリーニング前 12 ヵ月間に COPD の増悪は認められなかった。COPD の増悪を認めた被験者の大半は、経口／全身ステロイド薬、及び／又は抗菌薬で管理されており、入院を必要とする COPD の増悪が認められたのは、全被験者のわずか 2%だった。

表 10 スクリーニング時の COPD の増悪歴（ITT）

	Number (%) of Subjects			
	Placebo + FF/VI 100/25 N=206	UMEC 62.5 + FF/VI 100/25 N=206	UMEC 125 + FF/VI 100/25 N=207	Total N=619
Managed without oral/systemic corticosteroids and/or antibiotics (not involving hospitalization)				
n	206	206	207	619
0	192 (93)	202 (98)	193 (93)	587 (95)
1	8 (4)	3 (1)	12 (6)	23 (4)
2	4 (2)	1 (<1)	2 (<1)	7 (1)
>2	2 (<1)	0	0	2 (<1)
Required oral/systemic corticosteroids and/or antibiotics (not involving hospitalization)				
n	206	206	207	619
0	178 (86)	180 (87)	176 (85)	534 (86)
1	21 (10)	22 (11)	23 (11)	66 (11)
2	7 (3)	4 (2)	7 (3)	18 (3)
>2	0	0	1 (<1)	1 (<1)
Required hospitalization				
n	206	206	207	619
0	204 (>99)	199 (97)	201 (97)	604 (98)
1	2 (<1)	7 (3)	5 (2)	14 (2)

	Number (%) of Subjects			
	Placebo + FF/VI 100/25 N=206	UMEC 62.5 + FF/VI 100/25 N=206	UMEC 125 + FF/VI 100/25 N=207	Total N=619
2	0	0	1 (<1)	1 (<1)
>2	0	0	0	0

Source: 200110 CSR Table 5.17
Note: Number of COPD exacerbations reported in the 12 months prior to Screening.

14.3.2.4. スクリーニング時の肺機能

スクリーニング時の肺機能を表 11 に示す。スクリーニング時の肺機能検査より、被験者は中等度から非常に重度の気流閉塞を有していたことが示された。

表 11 スクリーニング時の肺機能（ITT）

	Placebo + FF/VI 100/25 N=206	UMEC 62.5 + FF/VI 100/25 N=206	UMEC 125 + FF/VI 100/25 N=207	Total N=619
Pre-bronchodilator FEV_1 (L), n	206	206	207	619
Mean	1.287	1.240	1.271	1.266
SD	0.4650	0.4415	0.4758	0.4607
Median	1.250	1.170	1.210	1.200
Min, Max	0.28, 2.57	0.43, 2.64	0.43, 2.70	0.28, 2.70
Post-salbutamol FEV_1 (L), n	206	206	207	619
Mean	1.413	1.387	1.409	1.403
SD	0.4879	0.4601	0.4994	0.4821
Median	1.395	1.320	1.350	1.350
Min, Max	0.29, 2.74	0.50, 2.87	0.47, 2.87	0.29, 2.87
Post-ipratropium FEV_1 (L), n	206	205	207	618
Mean	1.470	1.473	1.484	1.476
SD	0.5031	0.4813	0.5136	0.4988
Median	1.430	1.420	1.400	1.420
Min, Max	0.36, 2.89	0.52, 2.89	0.44, 2.72	0.36, 2.89
Pre-bronchodilator FVC (L), n	206	206	207	619
Mean	2.681	2.629	2.685	2.665
SD	0.7845	0.6788	0.8159	0.7613
Median	2.605	2.485	2.570	2.550
Min, Max	0.72, 4.87	1.30, 4.46	1.09, 5.16	0.72, 5.16
Post-salbutamol FVC (L), n	206	206	207	619
Mean	2.884	2.890	2.893	2.889
SD	0.8018	0.7431	0.8528	0.7993
Median	2.805	2.785	2.830	2.800
Min, Max	0.76, 5.04	1.35, 4.63	1.18, 5.30	0.76, 5.30
Post-ipratropium FVC (L), n	206	205	207	618
Mean	2.960	2.988	2.996	2.981
SD	0.8066	0.7746	0.8611	0.8138
Median	2.925	2.900	2.960	2.930
Min, Max	1.04, 5.42	1.32, 4.99	1.13, 5.44	1.04, 5.44
Pre-bronchodilator FEV_1/FVC, n	206	206	207	619
Mean	47.89	46.96	47.24	47.37
SD	9.506	10.202	9.979	9.892
Median	48.65	47.25	47.50	47.60
Min, Max	24.7, 68.4	21.2, 69.9	21.9, 69.4	21.2, 69.9
Post-salbutamol FEV_1/FVC, n	206	206	207	619
Mean	49.00	48.06	48.80	48.62
SD	10.180	10.306	10.387	10.283
Median	50.10	48.35	48.40	49.20

	Placebo + FF/VI 100/25 N=206	UMEC 62.5 + FF/VI 100/25 N=206	UMEC 125 + FF/VI 100/25 N=207	Total N=619
Min, Max	21.4, 69.9	20.8, 68.7	21.6, 69.7	20.8, 69.9
Percent Predicted FEV_1 (%), n	206	206	207	619
Mean	47.4	46.3	47.9	47.2
SD	12.46	12.21	12.75	12.48
Median	48.6	48.6	49.3	48.8
Min, Max	15, 69	17, 69	17, 70	15, 70
Percent Reversibility to Salbutamol (%), n	206	206	207	619
Mean	11.1	13.2	12.1	12.1
SD	12.75	12.88	11.25	12.33
Median	9.9	11.8	11.4	10.6
Min, Max	-24, 78	-14, 86	-9, 60	-24, 86
Reversibility to Salbutamol (mL), n	206	206	207	619
Mean	126.0	147.4	138.6	137.4
SD	139.56	140.82	123.00	134.76
Median	120.0	130.0	130.0	130.0
Min, Max	-410, 760	-330, 670	-210, 580	-410, 760
Percent Reversibility to Salbutamol and Ipratropium (%), n	206	205	207	618
Mean	16.1	20.7	18.6	18.5
SD	15.74	16.29	13.26	15.24
Median	13.0	18.0	18.0	16.0
Min, Max	-15, 92	-11, 101	-12, 69	-15, 101
Reversibility to Salbutamol and Ipratropium (mL), n	206	205	207	618
Mean	183.1	232.9	213.2	209.7
SD	168.25	179.21	147.36	166.42
Median	170.0	220.0	210.0	195.0
Min, Max	-190, 920	-130, 870	-180, 750	-190, 920

Source: 200110 CSR Table 5.19

14.3.2.5. スクリーニング時の GOLD の分類及び可逆性が認められた被験者の割合

スクリーニング時における、サルブタモール投与後の FEV_1 予測値に対する割合に基づく Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease（GOLD）の病期分類及び可逆性の評価を表 12 に示す。被験者の大半が GOLD の分類において GOLD 2（48%）又は GOLD 3（41%）に分類された。可逆性（投与後の FEV_1 値が 12%以上かつ 200 mL 以上増加）が認められた被験者の割合は、サルブタモールのみを投与した被験者（29%）と比較して、サルブタモール投与後にイプラトロピウム臭化物水和物（以下、イプラトロピウム）を投与した被験者（48%）で高かった。サルブタモール投与に続きイプラトロピウムを投与した後に可逆性を認めた被験者の割合は、プラセボ＋FF/VI 群（39%）に比べて、UMEC 62.5＋FF/VI 群（52%）及び UMEC 125＋FF/VI 群で（51%）で高かった。

表 12　GOLD の分類及び可逆性（ITT）

	Number (%) of Subjects			
	Placebo + FF/VI 100/25 N=206	UMEC 62.5 + FF/VI 100/25 N=206	UMEC 125 + FF/VI 100/25 N=207	Total N=619
GOLD Stage (percent predicted FEV_1), n	206	206	207	619
Stage I (≥80%)	0	0	0	0
Stage II (≥50% to<80%)	94 (46)	99 (48)	103 (50)	296 (48)
Stage III (≥30% to<50%)	85 (41)	86 (42)	83 (40)	254 (41)
Stage IV (<30%)	27 (13)	21 (10)	21 (10)	69 (11)
Reversible to Salbutamol, n[1]	206	206	207	619
Reversible	51 (25)	65 (32)	64 (31)	180 (29)
Non-reversible	155 (75)	141 (68)	143 (69)	439 (71)
Reversible to Salbutamol and Ipratropium, n[2]	206	205	207	618
Reversible	81 (39)	107 (52)	106 (51)	294 (48)
Non-reversible	125 (61)	98 (48)	101 (49)	324 (52)

Source: 200110 CSR Table 5.20

1. Reversible to salbutamol was an increase in FEV_1 of ≥12% and ≥200 mL following administration of salbutamol. Non-reversible was an increase in FEV_1 of <200 mL or a ≥200 mL increase that was <12% from pre-salbutamol FEV_1.
2. Reversible to salbutamol and ipratropium was an increase in FEV_1 of ≥12% and ≥200 mL following administration of both salbutamol and ipratropium. Non-reversible was an increase in FEV_1 of <200 mL or a ≥200 mL increase that was <12% from pre-salbutamol FEV_1.

14.3.2.6.　mMRC 呼吸困難スケール

スクリーニング時（Visit 1）の mMRC 呼吸困難スケールの結果を表 13 に示す。スクリーニング時の mMRC 呼吸困難スケールに基づいて算出した呼吸困難スコアの平均値は、全治療群で 2.3 であった。全治療群において、被験者の大半（67～70%）で呼吸困難スコアが 2 であり、このことから、被験者が息切れのため同年齢と比べて歩行が遅いことや、自分のペースで歩行するときに立ち止まって息をつく必要があることが示唆された。各治療群において、歩行時により重度の息切れが認められる呼吸困難スコアが 3 の被験者の割合は低かった（29～32%）。

表 13　mMRC 呼吸困難スケール（ITT）

	Placebo + FF/VI 100/25 N=206	UMEC 62.5 + FF/VI 100/25 N=206	UMEC 125 + FF/VI 100/25 N=207	Total N=619
mMRC Score				
n	206	206	207	619
Mean	2.3	2.3	2.3	2.3
SD	0.51	0.48	0.50	0.50
Median	2.0	2.0	2.0	2.0
Min, Max	2, 4	2, 4	2, 4	2, 4
mMRC Score, n (%)				
Score 0	0	0	0	0
Score 1	0	0	0	0
Score 2	138 (67)	145 (70)	143 (69)	426 (69)
Score 3	65 (32)	59 (29)	61 (29)	185 (30)
Score 4	3 (1)	2 (<1)	3 (1)	8 (1)

Source: 200110 CSR Table 5.21
Score 0: Not troubled with breathlessness except with strenuous exercise.
Score 1: Troubled by shortness of breath when hurrying on the level or walking up a slight hill.
Score 2: Walks slower than people of the same age on the level because of breathlessness or has to stop for breath when walking at own pace on the level.
Score 3: Stops for breath after walking about 100 yards or after a few minutes on level.
Score 4: Too breathless to leave the house or breathless when dressing or undressing.
Note: mMRC assessed at Screening (Visit 1)

14.3.2.7.　合併症及び既往歴

被験者の 89%が COPD に加えて合併症を有しており、被験者の 58%で既往症が報告された。報告された全ての合併症／既往症の割合は、全治療群で同様であった。

被験者の 21%が心血管系疾患リスクの家族歴を有しており、全治療群で同様の割合であった（20～23%）。被験者の 8%は心血管系疾患リスク因子の家族歴が不明であった。

14.4.　前治療及び併用療法

14.4.1.　COPD 治療薬

14.4.1.1.　COPD の増悪以外で投与された COPD 治療薬

被験者の 94%が、本治験開始前に COPD の増悪以外で COPD 治療薬を服用していた。全体的に、二重盲検下の治療期間中に被験者の 10%が COPD の増悪以外で COPD 治療薬を服用していた。なお、最も多く使用されていた COPD 治療薬は粘液溶解薬であった［プラセボ＋FF/VI 群：14 例（7%）、UMEC 62.5＋FF/VI 群：12 例（6%）、UMEC 125＋FF/VI 群：15 例（7%）］。

14.4.1.2.　COPD の増悪のために投与した治療薬

治験開始前には COPD の増悪のために治療薬を必要とした被験者はいなかったが、治療期間中には全体で 13 例（2%）が COPD の増悪のために治療薬を使用した。

治療期間中に COPD の増悪のために治療薬を使用した被験者は、UMEC 125＋FF/VI 群（1 例、1%未満）と比較して、プラセボ＋FF/VI 群（8 例、4%）及び UMEC 62.5＋FF/VI 群（4 例、2%）に多くみられた。

治療期間終了後の期間中にCOPDの増悪のために治療薬を使用した被験者は21例（3%）であり、UMEC 62.5＋FF/VI群（2例、1%未満）及びUMEC 125＋FF/VI群（4例、2%）と比較して、プラセボ＋FF/VI群（15例、7%）に多くみられた。

14.5. 服薬遵守状況

服薬遵守状況の結果を表 14に示す。RI集団において、前観察期間中のFF/VIの服薬遵守率は高く、その平均値（SD：標準偏差）は 101.2%（39.61）であった。ITT 集団においても、前観察期間中の服薬遵守率の平均値は全体で99.6%であった（各治療群で99.4～99.7%）。

治療期間中の服薬遵守率も全ての治療群で高かった。FF/VIの服薬遵守率が80%未満の被験者は3例、120%超の被験者は2例であった。プラセボ及びUMECの服薬遵守率が80%未満の被験者は5例であり、120%超の被験者はいなかった。

表 14　服薬遵守状況（ITT）

	Placebo + FF/VI 100/25 N=206	UMEC 62.5 + FF/VI 100/25 N=206	UMEC 125 + FF/VI 100/25 N=207	Total N=619
Run-In: Ellipta Inhaler (FF/VI)				
n	206	206	207	619
Mean	99.6	99.7	99.4	99.6
SD	3.48	4.43	4.12	4.02
Median	100.0	100.0	100.0	100.0
Min, Max	85.7, 111.5	82.1, 115.4	81.5, 111.1	81.5, 115.4
Compliance Category, n (%)				
<80%	0	0	0	0
≥80% to <95%	13 (6)	20 (10)	16 (8)	49 (8)
≥95% to ≤105%	187 (91)	170 (83)	179 (86)	536 (87)
>105% to ≤120%	6 (3)	16 (8)	12 (6)	34 (5)
>120%	0	0	0	0
Missing	0	0	0	0
On-Treatment: Overall				
n	201	206	207	614
Mean	98.5	98.3	98.8	98.6
SD	4.93	5.64	2.64	4.58
Median	100.0	100.0	100.0	100.0
Min, Max	50.0, 106.8	49.1, 104.9	85.0, 105.0	49.1, 106.8
Compliance Category, n (%)				
<80%	1 (<1)	2 (<1)	0	3 (<1)
≥80% to <95%	16 (8)	11 (5)	17 (8)	44 (7)
≥95% to ≤105%	181 (88)	193 (94)	190 (92)	564 (91)
>105% to ≤120%	3 (1)	0	0	3 (<1)
>120%	0	0	0	0
Missing	5 (2)	0	0	5 (<1)
On-Treatment: ELLIPTA Inhaler (FF/VI)				
n	202	206	207	615
Mean	105.7	98.4	98.7	100.9
SD	98.75	5.61	2.71	56.71
Median	100.0	100.0	100.0	100.0
Min, Max	50.0, 1500.0	49.1, 104.9	85.0, 105.0	49.1, 1500.0
Compliance Category, n (%)				
<80%	1 (<1)	2 (<1)	0	3 (<1)
≥80% to <95%	15 (7)	10 (5)	18 (9)	43 (7)
≥95% to ≤105%	183 (89)	194 (94)	189 (91)	566 (91)
>105% to ≤120%	1 (<1)	0	0	1 (<1)
>120%	2 (<1)	0	0	2 (<1)
Missing	4 (2)	0	0	4 (<1)
On-Treatment: ELLIPTA (Placebo or UMEC)				
n	201	205	206	612
Mean	98.3	98.3	98.8	98.5
SD	5.29	5.85	2.64	4.79
Median	100.0	100.0	100.0	100.0
Min, Max	50.0, 109.1	49.1, 104.9	85.0, 105.0	49.1, 109.1
Compliance Category, n (%)				
<80%	2 (<1)	3 (1)	0	5 (<1)
≥80% to <95%	17 (8)	11 (5)	16 (8)	44 (7)
≥95% to ≤105%	180 (87)	191 (93)	190 (92)	561 (91)
>105% to ≤120%	2 (<1)	0	0	2 (<1)
>120%	0	0	0	0
Missing	5 (2)	0	0	5 (<1)

Source: 200110 CSR Table 5.29

15. 有効性の結果

事前に設定した階層の順序で主要評価項目及び副次評価項目について治療比較の解析を行った結果、全て有意水準 5%を達成したため、ステップダウン検定手順の制限に適合することが示された。従って、これ以降の全ての統計解析の結果は推定に基づくものとみなされる。

15.1. 主要評価項目

15.1.1. FEV_1 トラフ値

ITT 集団における各治療群のベースライン時の FEV_1 値を表 15 に、FEV_1 トラフ値の解析結果を表 16 に示す。本結果から、治療開始時のベースライン FEV_1 値は各治療群で同様であった。また、PP 集団のベースライン FEV_1 の値も ITT 集団と同様であった。

表 15　ベースラインの FEV_1 値（L）（ITT）

	Placebo + FF/VI 100/25 N=206	UMEC 62.5 + FF/VI 100/25 N=206	UMEC 125 + FF/VI 100/25 N=207
All Subjects, n	205	206	206
Mean	1.391	1.369	1.395
SD	0.5165	0.4688	0.5226
Median	1.350	1.348	1.345
Min, Max	0.35,3.52	0.34,2.79	0.46,2.81

Source: 200110 CSR Table 6.01
Note: Baseline is the mean of the 2 assessments made 30 and 5 minutes pre-dose on Day 1.

本治験の有効性の主要評価項目は、投与 85 日目の FEV_1 トラフ値のベースラインからの変化量であった。投与 2、28、56 日目及び投与 84 日目の FEV_1 トラフ値は、その他の有効性評価項目であった。

解析の結果、投与 85 日目における FEV_1 トラフ値のベースラインからの変化量は、プラセボ＋FF/VI 群と比較して、UMEC 62.5＋FF/VI 群及び UMEC 125＋FF/VI 群の両治療群で、統計学的に有意に改善することが示された。

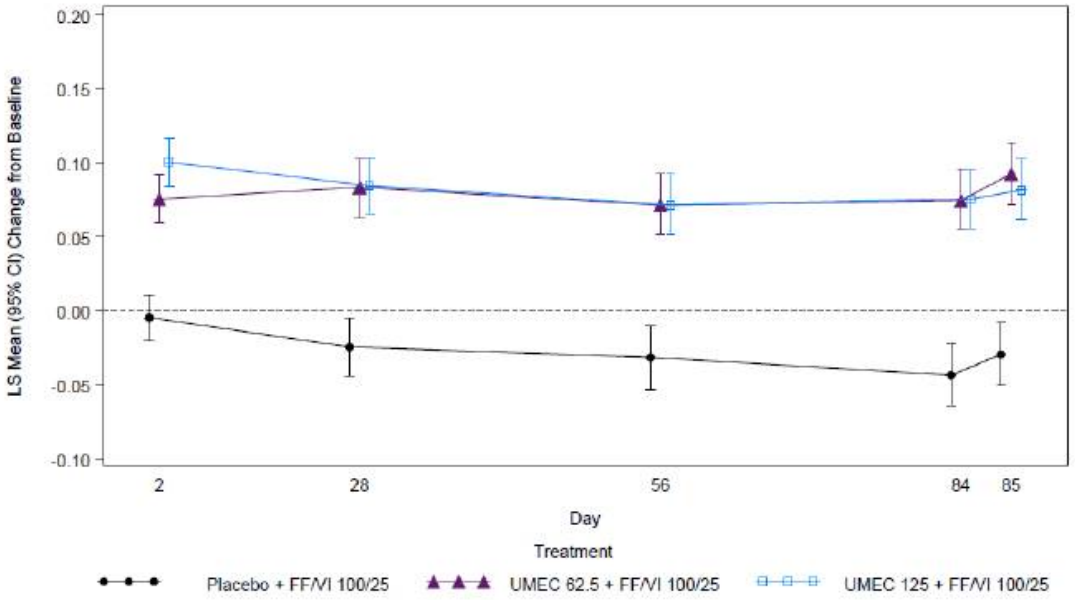
結果を検証するために、PP 集団を対象として主要評価項目の治療比較を再度実施した。PP 集団を対象とした結果は ITT 集団を対象とした結果と一致していた。

表 16　　FEV_1 トラフ値（L）の解析結果（ITT）

	Placebo + FF/VI 100/25 N=206	UMEC 62.5 + FF/VI 100/25 N=206	UMEC 125 + FF/VI 100/25 N=207
Day 85 (PRIMARY ENDPOINT)			
n[1]	205	205	206
n[2]	179	195	199
LS mean (SE)	1.355 (0.0110)	1.476 (0.0107)	1.466 (0.0106)
LS mean change (SE)	-0.030 (0.0110)	0.092 (0.0107)	0.081 (0.0106)
Column vs Placebo + FF/VI 100/25 Difference	-	0.122	0.111
95% CI	-	(0.091, 0.152)	(0.081, 0.141)
p-value	-	<0.001	<0.001

Source: 200110 CSR Table 6.03
CI=confidence interval; LS=least squares; SE=standard error
Note: Analysis performed using a repeated measures model with covariates of treatment, baseline (mean of the two assessments made 30 min and 5 min pre-dose on Day 1), smoking status, Day, Day by baseline and Day by treatment interactions.
1. Number of subjects with analyzable data for one or more time points
2. Number of subjects with analyzable data at the current time point.

投与 2、28、56 日目及び投与 84 日目において、プラセボ＋FF/VI 群と比較して、UMEC 62.5＋FF/VI 群及び UMEC125＋FF/VI 群の両治療群で、FEV_1 トラフ値のベースラインからの変化量の最小二乗平均値が統計学的に有意に改善した。各評価時点における FEV_1 トラフ値のベースラインからの変化量の最小二乗平均値を図 2 に示す。



Source: 200110 CSR Figure 6.03
Note: Analysis performed using a repeated measures model with covariates of treatment, baseline (mean of the two FEV_1 assessments made 30 min and 5 min pre-dose on Day 1), smoking status, Day, Day by baseline and Day by treatment interactions.

図 2　　FEV_1 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）

15.2. 副次評価項目

15.2.1. 投与 0～6 時間後の FEV_1 加重平均値

副次評価項目は、投与 84 日目の投与 0～6 時間後の FEV_1 加重平均値であった。投与 1 日目及び投与 28 日目における投与 0～6 時間後の FEV_1 加重平均値は、その他の有効性評価項目であった。

3 治療群の投与 84 日目における投与 0～6 時間後の FEV_1 加重平均値の解析結果を表 17 に、投与 1、28 日目及び投与 84 日目における投与 0～6 時間後の FEV_1 加重平均値のベースラインからの変化量の最小二乗平均値を図 3 に示す。

投与 84 日目における投与 0～6 時間後の FEV_1 加重平均値のベースラインからの変化量の最小二乗平均値において、プラセボ＋FF/VI 群と比較して、UMEC 62.5＋FF/VI 群及び UMEC 125＋FF/VI 群の両治療群で、統計学的に有意に改善することが示された（表 17）。

投与 1 日目及び投与 28 日目における投与 0～6 時間後の FEV_1 加重平均値のベースラインからの変化量の最小二乗平均値も、プラセボ＋FF/VI 群と比較して、UMEC 62.5＋FF/VI 群及び UMEC 125＋FF/VI 群の両治療群で統計学的に有意に改善することが示された。

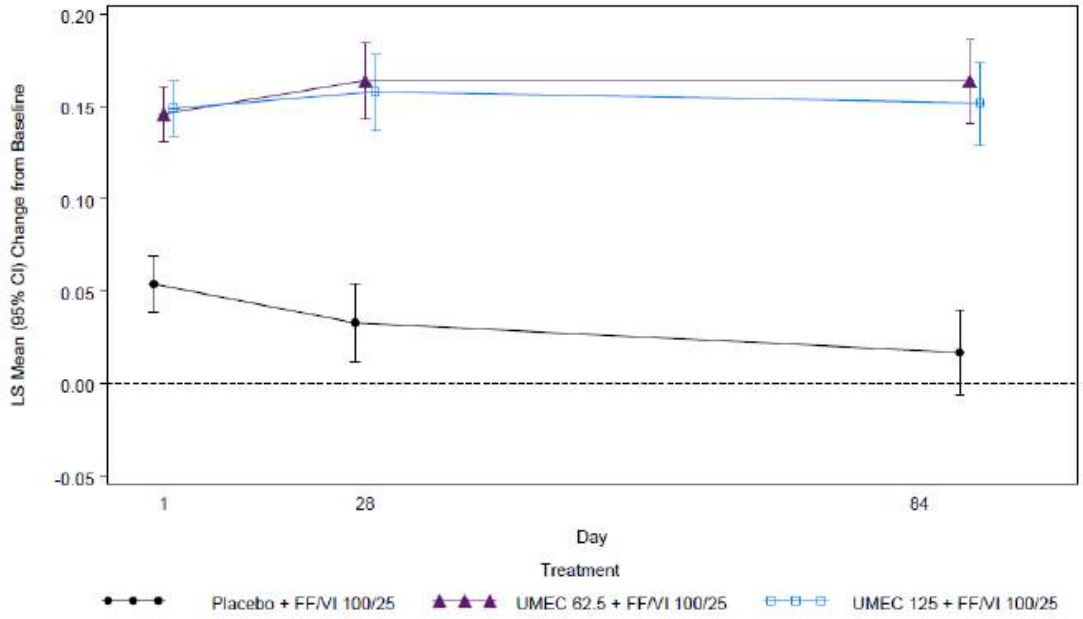
表 17　投与 0～6 時間後の FEV_1 加重平均値（L）の解析結果（ITT）

	Placebo + FF/VI 100/25 N=206	UMEC 62.5 + FF/VI 100/25 N=206	UMEC 125 + FF/VI 100/25 N=207
Day 84 (SECONDARY ENDPOINT)			
n[1]	205	206	206
n[2]	180	195	199
LS mean (SE)	1.402 (0.0118)	1.548 (0.0115)	1.537 (0.0114)
LS mean change (SE)	0.017 (0.0118)	0.164 (0.0115)	0.152 (0.0114)
Column vs Placebo + FF/VI 100/25 Difference	-	0.147	0.135
95% CI	-	0.114, 0.179	0.103, 0.167
p-value	-	<0.001	<0.001

Source: 200110 CSR Table 6.08

Note: Analysis performed using a repeated measures model with covariates of treatment, baseline (mean of the two assessments made 30 min and 5 min pre-dose on Day 1), smoking status, Day, Day by baseline and Day by treatment interactions

1. Number of subjects with analyzable data for one or more time points
2. Number of subjects with analyzable data at the current time point.



Source: 200110 CSR Figure 6.09
Note: Analysis performed using a repeated measures model with covariates of treatment, baseline (mean of the two FEV_1 assessments made 30 min and 5 min pre-dose on Day 1), smoking status, Day, Day by baseline and Day by treatment interactions.

図 3　投与 0～6 時間後 FEV_1 加重平均値（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）

15.3. その他の有効性評価項目

15.3.1. 救済薬（サルブタモール）の使用

15.3.1.1. 救済薬未使用期間の割合

救済薬未使用期間の割合のベースラインからの平均変化量は、投与 1～12 週目を通して、プラセボ＋FF/VI 群（2.3%、SD 21.62）と比較して、UMEC 62.5＋FF/VI 群（6.9%、SD 23.95）及び UMEC 125＋FF/VI 群（5.9%、SD 24.49）で大きかった。

15.3.1.2. 救済薬の 1 日当たりの吸入回数

ベースラインの救済薬（サルブタモール）の 1 日当たりの平均吸入回数を表 18 に示す。ベースラインの救済薬の 1 日当たりの平均吸入回数は、各治療群で 1.5～2.1 回／日であった。投与 1～12 週目を通して救済薬の吸入回数のベースラインからの変化量においてプラセボ＋FF/VI 群と比較して、UMEC 62.5＋FF/VI 群（-0.3 回／日）で有意な減少が認められたが、UMEC 125＋FF/VI 群（-0.2 回／日）で有意な減少は認められなかった（表 18）。

表 18　救済薬の 1 日当たりの平均吸入回数（ITT）

Weeks 1-12	Placebo + FF/VI 100/25 N=206	UMEC 62.5 + FF/VI 100/25 N=206	UMEC 125 + FF/VI 100/25 N=207
n	188	196	205
LS mean (SE)	1.6 (0.08)	1.3 (0.08)	1.4 (0.08)
LS mean change (SE)	-0.1 (0.08)	-0.4 (0.08)	-0.3 (0.08)
Column vs Placebo + FF/VI 100/25 Difference	-	-0.3	-0.2
95% CI	-	-0.5, -0.1	-0.4, 0.0
p-value	-	0.003	0.050

Source: 200110 CSR Table 6.32
Note: Analysis performed using an ANCOVA model with covariates of treatment, baseline (mean during the 4 weeks prior to Day 1) and smoking status.

15.3.2.　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 トラフ値についてベースラインから 100 mL 以上増加した被験者の割合と増加しなかった被験者の割合を比較した解析結果を表 19 に示す。

ベースライン値がある被験者を対象に実施した解析結果より、投与 2、28、56、84 日目及び投与 85 日目において、FEV_1 トラフ値がベースラインから 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オッズは、プラセボ＋FF/VI 群と比較して、UMEC 62.5＋FF/VI 群及び UMEC 125＋FF/VI 群で統計学的に有意に高かった。ベースライン値がありかつベースライン以降に測定値が 1 回以上ある被験者を対象に各評価時点において解析を実施したところ、両解析結果に一貫性がみられた。

表 19　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の解析結果（ITT）-ベースライン値がある被験者

	Placebo + FF/VI 100/25 N=206	UMEC 62.5 + FF/VI 100/25 N=206	UMEC 125 + FF/VI 100/25 N=207
Day 85			
n	205	206	206
Increase[1], n (%)	28 (14)	88 (43)	84 (41)
No Increase, n (%)	177 (86)	118 (57)	122 (59)
Column vs Placebo + FF/VI 100/25			
Odds Ratio	-	4.8	4.4
95% CI	-	2.9, 7.8	2.7, 7.2
p-value	-	<0.001	<0.001

Source: 200110 CSR Table 6.14
Note: Analysis performed using logistic regression with covariates of treatment, baseline (mean of the two assessments made 30 min and 5 min pre-dose on Day 1) and smoking status.
1. Increase is defined as a trough FEV_1 of ≥100 mL above baseline (the mean of the two values recorded 30 min and 5 min pre-dose on Day 1). No increase is defined as a trough FEV_1 <100 mL above baseline or a missing trough with no subsequent non-missing trough assessments. The classification was not derived if the trough FEV_1 value was missing but subsequent non-missing trough assessments were present.

15.3.3. 投与 1 日目の投与 0～6 時間後のいずれかの時点で、FEV_1 値がベースラインから 12%以上かつ 200 mL 以上増加した被験者の割合

投与 1 日目の投与 0～6 時間後のいずれかの時点で、FEV_1 値がベースラインから 12%以上かつ 200 mL 以上増加した被験者の割合の解析結果を表 20 に示す。

投与 1 日目の投与 0～6 時間後のいずれかの時点で、FEV_1 値がベースラインから 12%以上かつ 200 mL 以上増加した被験者の割合は、プラセボ＋FF/VI 群と比較して、UMEC 62.5＋FF/VI 群及び UMEC 125＋FF/VI 群で多かった。FEV_1 値においてベースラインから 12%以上かつ 200 mL 以上の増加が認められなかった被験者に対する増加が認められた被験者のオッズは、プラセボ＋FF/VI 群と比較して、UMEC 62.5＋FF/VI 群及び UMEC 125＋FF/VI 群で統計学的に有意に高かった（両治療群で $p<0.001$）。

表 20 投与 1 日目の投与 0～6 時間後のいずれかの時点で、FEV_1 値がベースラインから 12%以上かつ 200 mL 以上増加した被験者の割合の解析結果-ベースライン値がある被験者（ITT）

	Placebo + FF/VI 100/25 N=206	UMEC 62.5 + FF/VI 100/25 N=206	UMEC 125 + FF/VI 100/25 N=207
Day 1			
n	205	206	206
Increase[1], n (%)	29 (14)	93 (45)	95 (46)
No Increase, n (%)	176 (86)	113 (55)	111 (54)
Column vs Placebo + FF/VI 100/25			
Odds Ratio	-	5.0	5.3
95% CI	-	3.1, 8.1	3.2, 8.5
p-value	-	<0.001	<0.001

Source: 200110 CSR Table 6.12

Note: Analysis performed using logistic regression with covariates of treatment, baseline (mean of the two assessments made 30 min and 5 min pre-dose on Day 1) and smoking status.

1. Increase was defined as an FEV_1 of ≥12% and ≥200 mL above baseline (the mean of the two values recorded 30 min and 5 min pre-dose on Day 1) at any time during 0-6 hours post-dose on Day 1. No increase was defined as no FEV_1 ≥12% and ≥200 mL above baseline.

15.3.4. 連続 FEV_1

投与 1 日目の投与 15 分後から経時的に測定した 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、プラセボ＋FF/VI 群と比較して、UMEC 62.5＋FF/VI 群及び UMEC 125＋FF/VI 群で統計学的に有意に大きいことが示され、投与 1、28 日目及び投与 84 日目の全ての時点で有意差が認められた（いずれの比較でも<0.001）。

15.3.5. FEV_1 ピーク値

FEV_1 ピーク値の解析結果を表 21 に示す。投与 1、28 日目及び投与 84 日目における FEV_1 ピーク値のベースラインからの変化量の最小二乗平均値は、プラセボ＋FF/VI 群と比較して、UMEC 62.5＋FF/VI 群及び UMEC 125＋FF/VI 群の両治療群で統計学的に有意に大きいことが示された（いずれの比較及び測定時点でも $p<0.001$）。

表 21　　FEV_1 ピーク値（L）の解析結果（ITT）

	Placebo + FF/VI 100/25 N=206	UMEC 62.5 + FF/VI 100/25 N=206	UMEC 125 + FF/VI 100/25 N=207
Day 84			
n[1]	205	206	206
n[2]	180	195	199
LS mean (SE)	1.464 (0.0123)	1.620 (0.0120)	1.604 (0.0119)
LS mean change (SE)	0.079 (0.0123)	0.235 (0.0120)	0.219 (0.0119)
Column vs Placebo + FF/VI 100/25 Difference	-	0.156	0.140
95% CI	-	0.122, 0.190	0.107, 0.174
p-value	-	<0.001	<0.001

Source: 200110 CSR Table 6.21

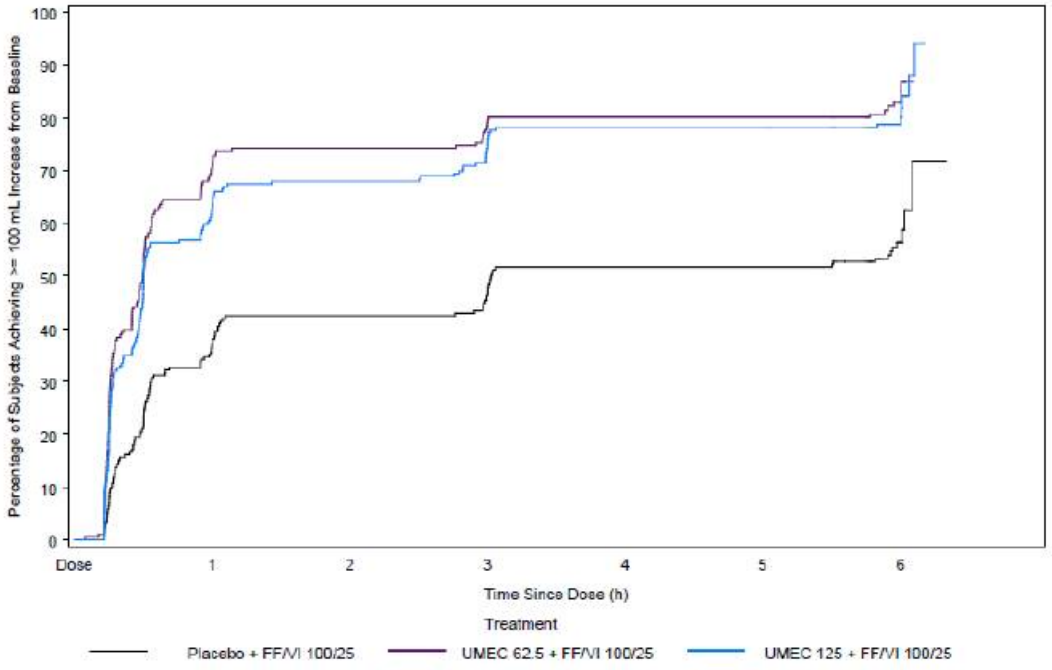
Note: Analysis performed using a repeated measures model with covariates of treatment, baseline (mean of the two assessments made 30 min and 5 min pre-dose on Day 1), smoking status, Day, Day by baseline and Day by treatment interactions.

1. Number of subjects with analyzable data for one or more time points.
2. Number of subjects with analyzable data at the current time point.

15.3.6.　投与 1 日目における気管支拡張薬の上乗せ効果発現までの時間

投与 1 日目における気管支拡張薬の上乗せ効果発現までの時間の Kaplan-Meier 推定値を図 4 に示す。FF/VI 投与の効果に対する気管支拡張薬の上乗せ効果発現までの時間は、投与 1 日目の投与 0～6 時間後において、FEV_1 値がベースラインから最初に 100 mL 以上増加するまでに要した時間と定義した。

気管支拡張薬の上乗せ効果発現までの時間の中央値は、プラセボ＋FF/VI 群で 182 分であったのに対して、UMEC 62.5＋FF/VI 群で 30 分［ハザード比：2.4（95% Cl：1.9, 3.0）、p<0.001］、UMEC 125＋FF/VI 群で 30 分［ハザード比：2.1（95% Cl：1.6, 2.6）、p<0.001］と統計学的に有意に短かった（Cox 比例ハザード解析）。



Source: 200110 CSR Figure 6.11
Note: Time to onset of additional bronchodilation was defined as the first time during the 0-6 hour post-dose period at which a scheduled post-dose FEV_1 was ≥100 mL above FF/VI baseline (the mean of the two FEV_1 assessments made 30 min and 5 min pre-dose on Day 1).

図 4　投与 1 日目における気管支拡張薬の上乗せ効果発現までの時間の Kaplan-Meier 推定値（ITT）

15.3.7.　連続 FVC 値及び FVC トラフ値

ベースラインの FVC 値を表 22 に示す。

表 22　ベースライン FVC 値（L）（ITT）

	Placebo + FF/VI 100/25 N=206	UMEC 62.5 + FF/VI 100/25 N=206	UMEC 125 + FF/VI 100/25 N=207
All Subjects, n	205	206	206
Mean	2.765	2.756	2.793
SD	0.8040	0.7350	0.8418
Median	2.680	2.680	2.760
Min, Max	0.86, 5.82	1.03, 4.70	1.09, 5.34

Source: 200110 CSR Table 6.22
Note: Baseline is the mean of the 2 assessments made 30 and 5 minutes pre-dose on Day 1.

15.3.7.1.　連続 FVC 値

投与 1、28 日目及び投与 84 日目の連続 FVC 値の解析結果から、連続 FVC 値のベースラインからの変化量の最小二乗平均値に、全測定時点でプラセボ＋FF/VI 群と比較して、UMEC 62.5＋FF/VI 群及び UMEC 125＋FF/VI 群で大きな差がみられ、統計学的に有意であった（いずれの比較でも $p<0.001$）。

15.3.7.2. FVC トラフ値

投与 2、28、56、84 日目及び投与 85 日目における 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は、プラセボ＋FF/VI 群と比較して、UMEC 62.5＋FF/VI 群及び UMEC 125＋FF/VI 群で統計学的に有意に大きいことが示された（いずれの比較及び測定時点でも $p<0.001$）。

16. 安全性の結果

16.1. 治験薬の曝露

治験実施計画書で規定された治療期間は 12 週間（84 日）であった。治験薬の曝露状況を表 23 に示す。治療期間の平均値はプラセボ＋FF/VI 群で 77.6 日、UMEC 62.5＋FF/VI 群で 80.7 日、及び UMEC 125＋FF/VI 群で 83.1 日であった。各治療群の曝露期間の中央値は全ての治療群で同様であり、プラセボ＋FF/VI 群及び UMEC 62.5＋FF/VI 群で 84.0 日、UMEC 125＋FF/VI 群で 85.0 日であった。

表 23 治験薬の曝露状況（ITT）

	Placebo + FF/VI 100/25 N=206	UMEC 62.5 + FF/VI 100/25 N=206	UMEC 125 + FF/VI 100/25 N=207
Exposure (days), n	206	206	207
Mean	77.6	80.7	83.1
SD	18.95	14.89	6.73
Median	84.0	84.0	85.0
Min, Max	2, 92	1, 93	24, 93
Length of Exposure (days), n (%)			
1-42	17 (8)	10 (5)	2 (<1)
43-84	93 (45)	96 (47)	96 (46)
>84	96 (47)	100 (49)	109 (53)

Source: 200110 CSR Table 7.01

16.2. 有害事象

本治験の有害事象の概略を表 24 に示す。治療期間中の有害事象の発現割合は、各治療群間で同程度であり（プラセボ＋FF/VI 群：39%、UMEC 62.5＋FF/VI 群：33%、UMEC 125＋FF/VI 群：30%）、各有害事象の発現割合は各治療群間で同程度であった。

表 24　有害事象の概略（ITT）

AE Category	Number (%) of Subjects		
	Placebo + FF/VI 100/25 N=206	UMEC 62.5 + FF/VI 100/25 N=206	UMEC 125 + FF/VI 100/25 N=207
Any on-treatment AEs	81 (39)	67 (33)	62 (30)
Any on-treatment drug related AEs	7 (3)	6 (3)	7 (3)
Any on-treatment AE leading to permanent discontinuation of study treatment or withdrawal from study	9 (4)	7 (3)	2 (<1)
Any on-treatment non-fatal SAE	7 (3)	7 (3)	3 (1)
Any on-treatment non-fatal drug related SAEs	1 (<1)	0	0
Any on-treatment fatal drug-related SAE	0	0	0
Any on-treatment fatal SAE	4 (2)	1 (<1)	0

Source: 200110 CSR Table 7.02
AE=adverse event; SAE=serious adverse event
Note: AEs with onset during the follow-up period were considered on-treatment and were assigned to the treatment previously received.

16.2.1.　治療期間中によくみられた有害事象

いずれかの治療群で 3%以上に発現した治験期間中の有害事象を表 25 に示す。器官別大分類（SOC）別でよくみられた有害事象は、「感染症および寄生虫症」、「筋骨格系および結合組織障害」、「胃腸障害」、並びに「呼吸器、胸郭および縦隔障害」、及び「神経系障害」であった。

治療期間中の有害事象及び治験薬と関連がある有害事象の要約を表 200110-1 に示す。

表 25　いずれかの治療群で 3%以上に発現した治験期間中の有害事象（ITT）

PT	有害事象発現例数（%）		
	プラセボ + FF/VI 100/25 N=206	UMEC 62.5 + FF/VI 100/25 N=206	UMEC 125 + FF/VI 100/25 N=207
鼻咽頭炎	22 (11)	11 (5)	19 (9)
頭痛	5 (2)	8 (4)	4 (2)
背部痛	4 (2)	8 (4)	2 (<1)

Source: 200110 CSR Table 7.04
MedDRA Ver. 16.1/MedDRA J Ver. 16.1
PT=Preferred Term
Note: AEs with onset during the follow-up period were considered on-treatment and were assigned to the treatment previously received.

16.2.2.　治療期間中の治験薬と因果関係がある有害事象

治療期間中に発現した治験薬と因果関係がある有害事象を表 26 に示す。

全体として、治療期間中の治験薬と因果関係がある有害事象は、全ての治療群で 3%の被験者に発現した。いずれかの治療群で 2 例以上に発現した治験薬と因果関係がある有害事象は、便秘［プラセボ＋FF/VI 群 2 例（1%未満）、UMEC 62.5＋FF/VI 群 1 例（1%未満）、UMEC 125＋FF/VI 群 0 例］及び味覚異常［プラセボ＋FF/VI 群 0 例、UMEC 62.5＋FF/VI 群 1 例（1%未満）、UMEC 125＋FF/VI 群 2 例（1%未満）］であった。

表 26　治療期間中に発現した治験薬と因果関係がある有害事象（ITT）

SOC PT	プラセボ ＋ FF/VI 100/25 N=206	UMEC 62.5 + FF/VI 100/25 N=206	UMEC 125 + FF/VI 100/25 N=207
有害事象発現例数（%）	7 (3)	6 (3)	7 (3)
胃腸障害	5 (2)	1 (<1)	0
便秘	2 (<1)	1 (<1)	0
上腹部痛	1 (<1)	0	0
口唇炎	1 (<1)	0	0
消化不良	1 (<1)	0	0
悪心	1 (<1)	0	0
口内炎	1 (<1)	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (<1)	4 (2)	1 (<1)
咳嗽	0	1 (<1)	1 (<1)
慢性閉塞性肺疾患	1 (<1)	0	0
発声障害	0	1 (<1)	0
呼吸困難	0	1 (<1)	0
湿性咳嗽	0	1 (<1)	0
上気道うっ血	0	1 (<1)	0
感染症および寄生虫症	1 (<1)	0	3 (1)
カンジダ感染	1 (<1)	0	1 (<1)
口腔カンジダ症	0	0	1 (<1)
咽頭炎	0	0	1 (<1)
神経系障害	0	1 (<1)	2 (<1)
味覚異常	0	1 (<1)	2 (<1)
一般・全身障害および投与部位の状態	1 (<1)	0	0
疲労	1 (<1)	0	0
精神障害	1 (<1)	0	0
パニック発作	1 (<1)	0	0
腎および尿路障害	0	0	1 (<1)
排尿困難	0	0	1 (<1)
夜間頻尿	0	0	1 (<1)
頻尿	0	0	1 (<1)
終末尿滴下	0	0	1 (<1)
生殖系および乳房障害	0	0	1 (<1)
良性前立腺肥大症	0	0	1 (<1)
皮膚および皮下組織障害	1 (<1)	0	0
痒疹	1 (<1)	0	0
発疹	1 (<1)	0	0

Source: 200110 CSR Table 7.06
MedDRA Ver. 16.1/MedDRA J Ver. 16.1
Note: AEs with onset during the follow-up period are considered on-treatment and have been assigned to the treatment previously received.

16.3. 死亡

治療期間中に発現した死亡に至った有害事象を表 27 に示す。本治験の前観察期間中に、死亡に至った有害事象（低酸素性虚血性脳症及び呼吸停止）が 1 例に発現した。治療期間中には 5 例の死亡が報告され、内訳は 4 例がプラセボ＋FF/VI 群、1 例が UMEC 62.5＋FF/VI 群であった。いずれも治験責任（分担）医師により治験薬との因果関係はないと判断された。

表 27　治療期間中に発現した死亡に至った有害事象（ITT）

SOC PT	プラセボ ＋ FF/VI 100/25 N=206	UMEC 62.5 ＋ FF/VI 100/25 N=206	UMEC 125 ＋ FF/VI 100/25 N=207
有害事象発現例数（%）	4 (2)	1 (<1)	0
心臓障害	3 (1)	1 (<1)	0
心筋梗塞	3 (1)	1 (<1)	0
心房細動	0	1 (<1)	0
心原性ショック	0	1 (<1)	0
胃腸障害	0	1 (<1)	0
出血性胃潰瘍	0	1 (<1)	0
感染症および寄生虫症	1 (<1)	0	0
肺炎	1 (<1)	0	0

Source: 200110 CSR Table 7.12
MedDRA Ver. 16.1/MedDRA J Ver. 16.1
Note: AEs with onset during the follow-up period were considered on-treatment and were assigned to the treatment previously received.

16.4. 重篤な有害事象

16.4.1. 治療期間中の死亡以外の重篤な有害事象

治療期間中の死亡以外の重篤な有害事象を表 28 に示す。治療期間中の死亡以外の重篤な有害事象は、プラセボ＋FF/VI 群で 7 例（3%）、UMEC 62.5＋FF/VI 群で 7 例（3%）及び UMEC 125＋FF/VI 群で 3 例（1%）に発現した。

慢性閉塞性肺疾患がプラセボ＋FF/VI 群及び UMEC 62.5＋FF/VI 群で各 3 例（1%）、UMEC 125＋FF/VI 群で 1 例（1%未満）に報告され、肺炎が UMEC 62.5＋FF/VI 群で 2 例（1%未満）に報告された。この他に、2 例以上に報告された死亡以外の重篤な有害事象はなかった。

治験責任（分担）医師が治験薬と因果関係があると判断した死亡以外の重篤な有害事象が、治療期間中にプラセボ＋FF/VI 群の 1 例で（慢性閉塞性肺疾患）発現した。本症例については症例の叙述の項に記載する。

表 28　治療期間中の死亡以外の重篤な有害事象（ITT）

SOC PT	プラセボ ＋ FF/VI 100/25 N=206	UMEC 62.5 ＋ FF/VI 100/25 N=206	UMEC 125 ＋ FF/VI 100/25 N=207
有害事象発現例数（%）	7 (3)	7 (3)	3 (1)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	3 (1)	3 (1)	1 (<1)
慢性閉塞性肺疾患 [1]	3 (1)	3 (1)	1 (<1)
感染症および寄生虫症	0	3 (1)	0
肺炎	0	2 (<1)	0
インフルエンザ	0	1 (<1)	0
傷害、中毒および処置合併症	1 (<1)	1 (<1)	0
大腿骨骨折	0	1 (<1)	0
上腕骨骨折	1 (<1)	0	0
神経系障害	1 (<1)	0	1 (<1)
脳梗塞	1 (<1)	0	0
頚腕症候群	0	0	1 (<1)
血管障害	2 (<1)	0	0

SOC PT	プラセボ + FF/VI 100/25 N=206	UMEC 62.5 + FF/VI 100/25 N=206	UMEC 125 + FF/VI 100/25 N=207
高血圧	1 (<1)	0	0
末梢動脈閉塞性疾患	1 (<1)	0	0
心臓障害	0	1 (<1)	0
心筋梗塞	0	1 (<1)	0
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	0	1 (<1)	0
肺新生物	0	1 (<1)	0
腎および尿路障害	0	0	1 (<1)
腎動脈瘤	0	0	1 (<1)

Source: 200110 CSR Table 7.13
MedDRA Ver. 16.1/MedDRA J Ver. 16.1
Note: AEs with onset during the follow-up period were considered on-treatment and were assigned to the treatment previously received.
1. COPD exacerbations recorded as SAEs. The table (表 31) provides an overview of COPD exacerbations recorded on the Exacerbation form, not all of which met the definition of an SAE.

16.5. 治験薬投与中止又は治験中止に至った有害事象

治療期間中に治験薬の投与中止又は治験中止に至った有害事象を表 29 に示す。

表 29　治療期間中の治験薬の投与中止又は治験中止に至った有害事象（ITT）

SOC PT	プラセボ + FF/VI 100/25 N=206	UMEC 62.5 + FF/VI 100/25 N=206	UMEC 125 + FF/VI 100/25 N=207
有害事象発現例数（%）	9 (4)	7 (3)	2 (<1)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	3 (1)	3 (1)	1 (<1)
慢性閉塞性肺疾患	3 (1)	2 (<1)	1 (<1)
咳嗽	0	1 (<1)	0
心臓障害	3 (1)	1 (<1)	0
心筋梗塞	3 (1)	1 (<1)	0
心房細動	0	1 (<1)	0
心原性ショック	0	1 (<1)	0
感染症および寄生虫症	1 (<1)	2 (<1)	1 (<1)
肺炎	1 (<1)	2 (<1)	1 (<1)
胃腸障害	2 (<1)	1 (<1)	0
唇炎	1 (<1)	0	0
便秘	1 (<1)	0	0
出血性胃潰瘍	0	1 (<1)	0
口内炎	1 (<1)	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態	1 (<1)	0	0
疲労	1 (<1)	0	0
傷害、中毒および処置合併症	0	1 (<1)	0
大腿骨骨折	0	1 (<1)	0
筋骨格系および結合組織障害	0	1 (<1)	0
関節痛	0	1 (<1)	0
精神障害	0	1 (<1)	0
パニック発作	0	1 (<1)	0
皮膚および皮下組織障害	1 (<1)	0	0
痒疹	1 (<1)	0	0
発疹	1 (<1)	0	0

Source: 200110 CSR Table 7.18
MedDRA Ver. 16.1/MedDRA J Ver. 16.1
Note: AEs with onset during the follow-up period were considered on-treatment and were assigned to the treatment previously received.

16.6. 注目すべき有害事象

治療期間中の注目すべき有害事象の要約を表 30 に示す。いずれの治療群でも 1%超の被験者で報告された注目すべき有害事象はみられず、プラセボ＋FF/VI 群と比較して、FF/VI への UMEC の追加投与による、注目すべき有害事象の発現頻度の増加は認められなかった。

肺炎は、プラセボ＋FF/VI 群及び UMEC 125＋FF/VI 群で各 1 例（1%未満）、及び UMEC 62.5＋FF/VI 群で 2 例（1%未満）の被験者に報告された。注目すべき有害事象グループの肺炎及び下気道感染に分類されたこの他の事象（PT）は、各治療群で 1 例以下（1%未満）に報告された。

表 30　　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 注目すべき有害事象サブグループ PT	有害事象発現例数（%）		
	プラセボ ＋ FF/VI 100/25 N=206	UMEC 62.5 + FF/VI 100/25 N=206	UMEC 125 + FF/VI 100/25 N=207
心血管系作用	6 (3)	2 (<1)	3 (1)
脳血管発作	1 (<1)	0	0
脳梗塞	1 (<1)	0	0
不整脈	2 (<1)	1 (<1)	2 (<1)
心房細動	1 (<1)	1 (<1)	0
動悸	1 (<1)	0	2 (<1)
心不全	0	1 (<1)	1 (<1)
心原性ショック	0	1 (<1)	0
末梢性浮腫	0	0	1 (<1)
心筋虚血	3 (1)	2 (<1)	0
心筋梗塞	3 (1)	2 (<1)	0
肺炎及び下気道感染	1 (<1)	2 (<1)	3 (1)
肺炎	1 (<1)	2 (<1)	1 (<1)
肺炎	1 (<1)	2 (<1)	1 (<1)
肺炎以外の下気道感染	0	0	2 (<1)
細気管支炎	0	0	1 (<1)
気管支炎	0	0	1 (<1)

Source: 200110 CSR Table 7.19
MedDRA Ver. 16.1/MedDRA J Ver. 16.1
Note: AEs with onset during the follow-up period were considered on-treatment and were assigned to the treatment previously received.

16.7. 臨床検査値の評価

スクリーニング時の臨床検査において、3 群間で臨床的に意義のある差は認められなかった。治療期間中は、血液学的検査及び血液生化学的検査等の臨床検査を実施しなかった。また、本治験では肝機能検査に基づく治験中止基準に該当した被験者はいなかった。

16.8. その他の安全性評価

16.8.1. 治療期間中の肺炎の評価

治療期間中の肺炎は、プラセボ＋FF/VI 群で 1 例、UMEC 62.5＋FF/VI 群で 2 例、UMEC 125＋FF/VI 群で 1 例に報告された（全治療群で 1%未満）。プラセボ＋FF/VI 群の 1 例で発現した肺炎は死亡に至った重篤な有害事象と記録された。UMEC 62.5＋FF/VI 群の 2 例に発現した肺炎は治験中止に至った死亡以外の重篤な有害事象であり、UMEC 125＋FF/VI 群の 1 例で発現した肺炎は治験中止に至った有害事象であった。

肺炎を発現し胸部 X 線検査を実施した 3 例の被験者のうち（UMEC 62.5＋FF/VI 群で 2 例、UMEC 125＋FF/VI 群で 1 例）、UMEC 62.5＋FF/VI 群の 2 例に浸潤が認められ、UMEC 125＋FF/VI 群の被験者には浸潤は認められなかった。UMEC 125＋FF/VI 群の 1 例に体温上昇が認められたが、UMEC 62.5＋FF/VI 群の 2 例には認められなかった。呼吸数が 30 回／分を超えた被験者はみられなかった。

UMEC 62.5＋FF/VI 群の 1 例で白血球数の増加が認められた。この他の被験者の白血球数のデータは得られていない。UMEC＋FF/VI 群の全 3 例に抗菌薬が投与された。

プラセボ＋FF/VI 群の被験者に胸部 X 線検査は実施せず、追加情報は得られていない。

16.8.2. COPD の増悪

治療期間中の COPD の増悪の要約を表 31 に示す。後観察期間に発現した COPD の増悪は治療期間中の COPD とし、発現前に投与した治療に含めた。COPD の増悪は、UMEC 62.5＋FF/VI 群（6 例、3%）及び UMEC 125＋FF/VI 群（4 例、2%）と比較して、プラセボ＋FF/VI 群（17 例、8%）で多くみられた。治療期間中に 2 件以上の増悪が認められた被験者はいなかった。治療期間中に COPD の増悪を発現した被験者の大半は治験を中止した（プラセボ＋FF/VI 群では 17 例中 14 例、UMEC 62.5＋FF/VI 群では 6 例中 4 例、UMEC 125＋FF/VI 群では 4 例中 4 例）。治験中止に至らなかった 5 例に発現した COPD の増悪は、治験薬の最終投与後に発現していた。この 5 例のうち 3 例は 14 日以内に回復し、2 例は最終連絡時に回復していなかった。

表 31　治療期間中の COPD の増悪（ITT）

	Placebo + FF/VI 100/25 N=206	UMEC62.5 + FF/VI 100/25 N=206	UMEC125 + FF/VI 100/25 N=207
Number of subjects with a COPD exacerbation, n (%)[1,3]	17 (8)	6 (3)	4 (2)
Number of COPD exacerbations[1]			
0	189 (92)	200 (97)	203 (98)
1	17 (8)	6 (3)	4 (2)
2	0	0	0
>2	0	0	0
Total number of exacerbations	17	6	4
Withdrawn due to an exacerbation, n (%)[2]	14 (82)	4 (67)	4 (100)
Treatment, n (%)[2]			
Took oral/systemic corticosteroids	10 (59)	4 (67)	4 (100)
Took antibiotics	15 (88)	6 (100)	3 (75)
Visited emergency room	4 (24)	3 (50)	1 (25)

	Placebo + FF/VI 100/25 N=206	UMEC62.5 + FF/VI 100/25 N=206	UMEC125 + FF/VI 100/25 N=207
Hospitalized	3 (18)	3 (50)	1 (25)
Outcome, n (%)[2]			
Resolved	13 (76)	6 (100)	3 (75)
Fatal	0	0	0
Not resolved	4 (24)	0	1 (25)
Duration of COPD exacerbation (days)			
n	13	6	3
Mean	15.5	10.8	16.3
SD	13.06	2.93	3.21
Median	8.0	9.5	15.0
Min, Max	5, 45	8, 15	14, 20

Source: 200110 CSR Table 7.23
Note: More than one treatment could be selected for a single exacerbation.
1. Percentages calculated using N as the denominator.
2. Percentages calculated using the number of subjects with a COPD exacerbation as the denominator.
3. COPD exacerbations recorded on the exacerbation form. These include the exacerbations classed as SAEs.

16.8.3. バイタルサイン

投与 84 日目の投与前に評価した脈拍数、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は小さく、全治療群で同様であった。臨床的に重要であると判断された変化はなかった。

16.8.4. 被験者から報告された治験薬の潜在的な不具合

プラセボ＋FF/VI 群の 3 例で吸入器の不具合が報告された。当該 3 例のいずれにおいても、マウスピースカバーを開くのが難しかった／作動に力を要した、及び、カウント数が実際の吸入数より少ない及びカウントされないといった不具合がみられた。

17. ヘルスアウトカムズ

17.1. 健康関連 QOL／ヘルスアウトカムズに関する評価項目

17.1.1. St. George's Respiratory Questionnaire for COPD（SGRQ-C）

SGRQ-C スコアをもとに、SGRQ スコアを算出した。ベースライン時（投与 1 日目の投与前スコア）の SGRQ 総スコアの平均値は全治療群で同様であった（範囲：41.78～44.14）。

全治療群において投与 28 日目に、及び UMEC＋FF/VI の両治療群において投与 84 日目に、ベースラインからの変化量の最小二乗平均値に改善が認められた［投与 28 日目（SE）：プラセボ＋FF/VI 群 -0.25（0.552）、UMEC 62.5＋FF/VI 群 -0.88（0.549）、UMEC 125＋FF/VI 群 -0.97（0.540）、投与 84 日目（SE）：プラセボ＋FF/VI 群 0.59（0.607）、UMEC 62.5＋FF/VI 群 -1.56（0.593）、UMEC 125＋FF/VI 群 -1.04（0.582）］。ベースラインからの変動はプラセボ＋FF/VI 群と比較して、UMEC＋FF/VI の両治療群で大きかった。UMEC＋FF/VI の両治療群とプラセボ＋FF/VI 群の比較では投与 84 日目に統計学的な有意差が認められた［投与 28 日目：UMEC 62.5＋FF/VI 群 -0.63（p=0.422）、UMEC 125＋FF/VI 群 -0.72（p=0.354)、投与 84 日目：UMEC 62.5＋FF/VI 群 -2.16（p=0.011）、UMEC 125＋FF/VI 群 -

1.63（p=0.052）］。この評価では、いずれの差も臨床的に意義のある最小差（MCID）である 4 点[Jones, 2005]を達成しなかった。

SGRQ 総スコアがベースラインから 4 点以上減少した場合を、SGRQ 奏功例と定義した。SGRQ の奏功例の割合は、投与 28 日目及び 84 日目のいずれにおいても、プラセボ＋FF/VI 群と比較して、UMEC＋FF/VI 群の両治療群で高かった［投与 28 日目：プラセボ＋FF/VI 群 51 例（25%）、UMEC 62.5＋FF/VI 群 65 例（32%）、UMEC 125＋FF/VI 群 63 例（31%）、投与 84 日目：プラセボ＋FF/VI 群 43 例（21%）、UMEC 62.5＋FF/VI 群 71 例（35%）、UMEC 125＋FF/VI 群 64 例（31%）］。SGRQ の非奏功例に対する奏功例のオッズは、プラセボ＋FF/VI 群と UMEC＋FF/VI 群の各治療群との比較では、投与 28 日目には有意差が認められなかったが［UMEC 62.5＋FF/VI 群：1.40（95% Cl：0.90, 2.18、p=0.132）、UMEC 125＋FF/VI 群：1.43（95% Cl：0.92, 2.22、p=0.115）］、投与 84 日目には統計学的な有意差が認められた［UMEC 62.5＋FF/VI 群：2.01（95% Cl：1.28, 3.14、p=0.002）、UMEC 125＋FF/VI 群：1.77（95% Cl：1.12, 2.78、p=0.014）］。

17.1.2. COPD アセスメントテスト（CAT）

ベースライン時の CAT スコアの平均値は全治療群で同様であった（範囲：17.4～17.8）。ベースラインは投与 1 日目の投与前のスコアとした。投与 84 日目の CAT スコアベースラインからの変化量の平均値について、UMEC＋FF/VI の両治療群で、プラセボ＋FF/VI 群を上回る改善がみられた［プラセボ＋FF/VI 群：0.1（SD 5.20）、UMEC 62.5＋FF/VI 群：-0.6（SD 4.84）、UMEC 125＋FF/VI 群：-0.5（SD 4.65）］。

18. 結論

FF/VI 100/25 μg に UMEC 62.5 μg 又は UMEC 125 μg を 12 週間にわたり追加投与した時、プラセボ＋FF/VI 100/25 μg 投与と比較して、肺機能の測定項目において統計学的に有意かつ臨床的に意味のあるベースラインからの改善が認められた。このことは、有効性の主要評価項目である投与 85 日目の FEV_1 トラフ値から示され、また副次評価項目、その他の肺機能の評価項目で統計学的に有意な改善がみられたことからも裏付けられた。

FF/VI 100/25 μg に UMEC 62.5 μg 又は UMEC 125 μg を 12 週間にわたり追加投与した時、プラセボ＋FF/VI 100/25 μg と比較して投与 28 日目には SGRQ に統計学的に有意な改善が認められなかったが、投与 84 日目に統計学的に有意な改善が認められた。しかし、これらの SGRQ スコアのベースラインからの減少の治療群間差は、MCID の 4 点を達成しなかった。

FF/VI 100/25 μg に UMEC 62.5 μg 又は UMEC 125 μg を 12 週間にわたり追加投与した時、プラセボ＋FF/VI 100/25 μg と比較して健康関連 QOL／ヘルスアウトカムに関する評価で臨床的に意味のある改善が認められなかった。ただし、CAT 及び SGRQ のベースライン値は、被験者が FF/VI の投与を受けているときに収集した値であることに留意する必要がある。

全治療群において忍容性は良好で、有害事象の発現又はバイタルサインの変化に治験薬と関連のある顕著な差は認められなかった。FF/VI 100/25 μg に対する UMEC の追加投与に伴う新たな安全性上の問題は認められなかった。

本治験の対象集団では、FF/VI 100/25 µg に追加投与した 2 用量の UMEC の有効性及び安全性は同様であった。

19. 報告書の日付

[redacted]年[redacted]月

参考文献

Jones PW. St. George's Respiratory Questionnaire: MCID. COPD. 2005 Mar;2(1):75-9.

表200110-1 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	Placebo + FF/VI 100/25 (N=206)	UMEC 62.5 + FF/VI 100/25 (N=206)	UMEC 125 + FF/VI 100/25 (N=207)	Placebo + FF/VI 100/25 (N=206)	UMEC 62.5 + FF/VI 100/25 (N=206)	UMEC 125 + FF/VI 100/25 (N=207)
有害事象発現例数 ANY EVENT	81 (39%)	67 (33%)	62 (30%)	7 (3%)	6 (3%)	7 (3%)
感染症および寄生虫症 Infections and infestations	40 (19%)	25 (12%)	32 (15%)	1 (<1%)	0	3 (1%)
鼻咽頭炎 Nasopharyngitis	22 (11%)	11 (5%)	19 (9%)	0	0	0
上気道感染 Upper respiratory tract infection	4 (2%)	5 (2%)	3 (1%)	0	0	0
副鼻腔炎 Sinusitis	4 (2%)	1 (<1%)	1 (<1%)	0	0	0
インフルエンザ Influenza	3 (1%)	1 (<1%)	0	0	0	0
肺炎 Pneumonia	1 (<1%)	2 (<1%)	1 (<1%)	0	0	0
胃腸炎 Gastroenteritis	0	3 (1%)	0	0	0	0
カンジダ感染 Candida infection	1 (<1%)	0	1 (<1%)	1 (<1%)	0	1 (<1%)
蜂巣炎 Cellulitis	1 (<1%)	1 (<1%)	0	0	0	0
耳感染 Ear infection	0	0	2 (<1%)	0	0	0

Source: 200110 CSR Table 7.03, Table 7.06
MedDRA Version 16.1/J Version 16.1
Population: Intent-to-treat
mid200110_table_ae.sas 1.827.628.080

表200110-1 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	Placebo + FF/VI 100/25 (N=206)	UMEC 62.5 + FF/VI 100/25 (N=206)	UMEC 125 + FF/VI 100/25 (N=207)	Placebo + FF/VI 100/25 (N=206)	UMEC 62.5 + FF/VI 100/25 (N=206)	UMEC 125 + FF/VI 100/25 (N=207)
口腔カンジダ症 Oral candidiasis	0	0	2 (<1%)	0	0	1 (<1%)
尿路感染 Urinary tract infection	1 (<1%)	1 (<1%)	0	0	0	0
ウイルス感染 Viral infection	1 (<1%)	0	1 (<1%)	0	0	0
細気管支炎 Bronchiolitis	0	0	1 (<1%)	0	0	0
気管支炎 Bronchitis	0	0	1 (<1%)	0	0	0
膀胱炎 Cystitis	0	1 (<1%)	0	0	0	0
せつ Furuncle	1 (<1%)	0	0	0	0	0
消化管感染 Gastrointestinal infection	1 (<1%)	0	0	0	0	0
喉頭炎 Laryngitis	0	1 (<1%)	0	0	0	0
中耳炎 Otitis media	0	1 (<1%)	0	0	0	0
咽頭炎 Pharyngitis	0	0	1 (<1%)	0	0	1 (<1%)

Source: 200110 CSR Table 7.03, Table 7.06
MedDRA Version 16.1/J Version 16.1
Population: Intent-to-treat
mid200110_table_ae.sas 1.827.628.080

表200110-1 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	Placebo + FF/VI 100/25 (N=206)	UMEC 62.5 + FF/VI 100/25 (N=206)	UMEC 125 + FF/VI 100/25 (N=207)	Placebo + FF/VI 100/25 (N=206)	UMEC 62.5 + FF/VI 100/25 (N=206)	UMEC 125 + FF/VI 100/25 (N=207)
鼻炎 Rhinitis	0	0	1 (<1%)	0	0	0
ウイルス性上気道感染 Viral upper respiratory tract infection	1 (<1%)	0	0	0	0	0
外陰部腟カンジダ症 Vulvovaginal candidiasis	1 (<1%)	0	0	0	0	0
外陰腟真菌感染 Vulvovaginal mycotic infection	0	0	1 (<1%)	0	0	0
筋骨格系および結合組織障害 Musculoskeletal and connective tissue disorders	14 (7%)	15 (7%)	7 (3%)	0	0	0
背部痛 Back pain	4 (2%)	8 (4%)	2 (<1%)	0	0	0
四肢痛 Pain in extremity	2 (<1%)	2 (<1%)	1 (<1%)	0	0	0
関節痛 Arthralgia	2 (<1%)	2 (<1%)	0	0	0	0
筋骨格痛 Musculoskeletal pain	2 (<1%)	1 (<1%)	1 (<1%)	0	0	0
頚部痛 Neck pain	1 (<1%)	0	1 (<1%)	0	0	0
脊椎障害 Spinal disorder	1 (<1%)	0	1 (<1%)	0	0	0

Source: 200110 CSR Table 7.03, Table 7.06
MedDRA Version 16.1/J Version 16.1
Population: Intent-to-treat
mid200110_table_ae.sas 1.827.628.080

表200110-1 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	Placebo + FF/VI 100/25 (N=206)	UMEC 62.5 + FF/VI 100/25 (N=206)	UMEC 125 + FF/VI 100/25 (N=207)	Placebo + FF/VI 100/25 (N=206)	UMEC 62.5 + FF/VI 100/25 (N=206)	UMEC 125 + FF/VI 100/25 (N=207)
腱痛 Tendon pain	1 (<1%)	1 (<1%)	0	0	0	0
外骨腫 Exostosis	1 (<1%)	0	0	0	0	0
足変形 Foot deformity	0	1 (<1%)	0	0	0	0
筋痙縮 Muscle spasms	0	1 (<1%)	0	0	0	0
筋骨格系胸痛 Musculoskeletal chest pain	1 (<1%)	0	0	0	0	0
筋硬化症 Myosclerosis	1 (<1%)	0	0	0	0	0
変形性関節症 Osteoarthritis	0	0	1 (<1%)	0	0	0
リウマチ性障害 Rheumatic disorder	1 (<1%)	0	0	0	0	0
腱炎 Tendonitis	0	0	1 (<1%)	0	0	0
胃腸障害 Gastrointestinal disorders	16 (8%)	12 (6%)	7 (3%)	5 (2%)	1 (<1%)	0
便秘 Constipation	2 (<1%)	3 (1%)	1 (<1%)	2 (<1%)	1 (<1%)	0

Source: 200110 CSR Table 7.03, Table 7.06
MedDRA Version 16.1/J Version 16.1
Population: Intent-to-treat
mid200110_table_ae.sas 1.827.628.080

表200110-1 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	Placebo + FF/VI 100/25 (N=206)	UMEC 62.5 + FF/VI 100/25 (N=206)	UMEC 125 + FF/VI 100/25 (N=207)	Placebo + FF/VI 100/25 (N=206)	UMEC 62.5 + FF/VI 100/25 (N=206)	UMEC 125 + FF/VI 100/25 (N=207)
下痢 Diarrhoea	1 (<1%)	4 (2%)	1 (<1%)	0	0	0
歯痛 Toothache	3 (1%)	2 (<1%)	0	0	0	0
上腹部痛 Abdominal pain upper	2 (<1%)	2 (<1%)	0	1 (<1%)	0	0
消化不良 Dyspepsia	2 (<1%)	0	1 (<1%)	1 (<1%)	0	0
胃食道逆流性疾患 Gastrooesophageal reflux disease	2 (<1%)	0	0	0	0	0
悪心 Nausea	2 (<1%)	0	0	1 (<1%)	0	0
口内炎 Stomatitis	1 (<1%)	0	1 (<1%)	1 (<1%)	0	0
歯の障害 Tooth disorder	1 (<1%)	0	1 (<1%)	0	0	0
腹痛 Abdominal pain	0	1 (<1%)	0	0	0	0
口唇炎 Cheilitis	1 (<1%)	0	0	1 (<1%)	0	0
齲歯 Dental caries	0	0	1 (<1%)	0	0	0

Source: 200110 CSR Table 7.03, Table 7.06
MedDRA Version 16.1/J Version 16.1
Population: Intent-to-treat
mid200110_table_ae.sas 1.827.628.080

表200110-1 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	Placebo + FF/VI 100/25 (N=206)	UMEC 62.5 + FF/VI 100/25 (N=206)	UMEC 125 + FF/VI 100/25 (N=207)	Placebo + FF/VI 100/25 (N=206)	UMEC 62.5 + FF/VI 100/25 (N=206)	UMEC 125 + FF/VI 100/25 (N=207)
口内乾燥 Dry mouth	1 (<1%)	0	0	0	0	0
出血性胃潰瘍 Gastric ulcer haemorrhage	0	1 (<1%)	0	0	0	0
胃炎 Gastritis	0	0	1 (<1%)	0	0	0
痔核 Haemorrhoids	1 (<1%)	0	0	0	0	0
口腔内痛 Oral pain	0	0	1 (<1%)	0	0	0
レッチング Retching	0	1 (<1%)	0	0	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害 Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	5 (2%)	14 (7%)	14 (7%)	1 (<1%)	4 (2%)	1 (<1%)
慢性閉塞性肺疾患 Chronic obstructive pulmonary disease	3 (1%)	4 (2%)	1 (<1%)	1 (<1%)	0	0
咳嗽 Cough	1 (<1%)	3 (1%)	3 (1%)	0	1 (<1%)	1 (<1%)
口腔咽頭痛 Oropharyngeal pain	0	2 (<1%)	3 (1%)	0	0	0
鼻漏 Rhinorrhoea	0	1 (<1%)	2 (<1%)	0	0	0

Source: 200110 CSR Table 7.03, Table 7.06
MedDRA Version 16.1/J Version 16.1
Population: Intent-to-treat
mid200110_table_ae.sas 1.827.628.080

表200110-1 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	Placebo + FF/VI 100/25 (N=206)	UMEC 62.5 + FF/VI 100/25 (N=206)	UMEC 125 + FF/VI 100/25 (N=207)	Placebo + FF/VI 100/25 (N=206)	UMEC 62.5 + FF/VI 100/25 (N=206)	UMEC 125 + FF/VI 100/25 (N=207)
呼吸困難 Dyspnoea	0	1 (<1%)	1 (<1%)	0	1 (<1%)	0
鼻出血 Epistaxis	0	0	2 (<1%)	0	0	0
アレルギー性鼻炎 Rhinitis allergic	0	1 (<1%)	1 (<1%)	0	0	0
副鼻腔うっ血 Sinus congestion	1 (<1%)	0	1 (<1%)	0	0	0
上気道の炎症 Upper respiratory tract inflammation	0	0	2 (<1%)	0	0	0
発声障害 Dysphonia	0	1 (<1%)	0	0	1 (<1%)	0
喀血 Haemoptysis	0	0	1 (<1%)	0	0	0
低酸素症 Hypoxia	0	0	1 (<1%)	0	0	0
上気道分泌増加 Increased upper airway secretion	0	1 (<1%)	0	0	0	0
湿性咳嗽 Productive cough	0	1 (<1%)	0	0	1 (<1%)	0
肺腫瘤 Pulmonary mass	0	0	1 (<1%)	0	0	0

Source: 200110 CSR Table 7.03, Table 7.06
MedDRA Version 16.1/J Version 16.1
Population: Intent-to-treat
mid200110_table_ae.sas 1.827.628.080

表200110-1 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	Placebo + FF/VI 100/25 (N=206)	UMEC 62.5 + FF/VI 100/25 (N=206)	UMEC 125 + FF/VI 100/25 (N=207)	Placebo + FF/VI 100/25 (N=206)	UMEC 62.5 + FF/VI 100/25 (N=206)	UMEC 125 + FF/VI 100/25 (N=207)
上気道うっ血 Upper respiratory tract congestion	0	1 (<1%)	0	0	1 (<1%)	0
神経系障害 Nervous system disorders	10 (5%)	10 (5%)	9 (4%)	0	1 (<1%)	2 (<1%)
頭痛 Headache	5 (2%)	8 (4%)	4 (2%)	0	0	0
頚腕症候群 Cervicobrachial syndrome	1 (<1%)	0	3 (1%)	0	0	0
味覚異常 Dysgeusia	0	1 (<1%)	2 (<1%)	0	1 (<1%)	2 (<1%)
坐骨神経痛 Sciatica	2 (<1%)	0	0	0	0	0
脳梗塞 Cerebral infarction	1 (<1%)	0	0	0	0	0
浮動性めまい Dizziness	1 (<1%)	0	0	0	0	0
末梢性ニューロパチー Neuropathy peripheral	1 (<1%)	0	0	0	0	0
副鼻腔炎に伴う頭痛 Sinus headache	0	1 (<1%)	0	0	0	0
傷害、中毒および処置合併症 Injury, poisoning and procedural complications	4 (2%)	3 (1%)	4 (2%)	0	0	0

Source: 200110 CSR Table 7.03, Table 7.06
MedDRA Version 16.1/J Version 16.1
Population: Intent-to-treat
mid200110_table_ae.sas 1.827.628.080

表200110-1 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	Placebo + FF/VI 100/25 (N=206)	UMEC 62.5 + FF/VI 100/25 (N=206)	UMEC 125 + FF/VI 100/25 (N=207)	Placebo + FF/VI 100/25 (N=206)	UMEC 62.5 + FF/VI 100/25 (N=206)	UMEC 125 + FF/VI 100/25 (N=207)
足骨折 Foot fracture	0	1 (<1%)	1 (<1%)	0	0	0
裂傷 Laceration	1 (<1%)	0	1 (<1%)	0	0	0
麻酔合併症 Anaesthetic complication	0	0	1 (<1%)	0	0	0
足関節部骨折 Ankle fracture	0	0	1 (<1%)	0	0	0
転倒 Fall	1 (<1%)	0	0	0	0	0
大腿骨骨折 Femur fracture	0	1 (<1%)	0	0	0	0
上腕骨骨折 Humerus fracture	1 (<1%)	0	0	0	0	0
靱帯断裂 Ligament rupture	0	1 (<1%)	0	0	0	0
肉離れ Muscle strain	0	0	1 (<1%)	0	0	0
脊椎骨折 Spinal fracture	0	0	1 (<1%)	0	0	0
胸椎骨折 Thoracic vertebral fracture	0	0	1 (<1%)	0	0	0

Source: 200110 CSR Table 7.03, Table 7.06
MedDRA Version 16.1/J Version 16.1
Population: Intent-to-treat
mid200110_table_ae.sas 1.827.628.080

表200110-1 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	Placebo + FF/VI 100/25 (N=206)	UMEC 62.5 + FF/VI 100/25 (N=206)	UMEC 125 + FF/VI 100/25 (N=207)	Placebo + FF/VI 100/25 (N=206)	UMEC 62.5 + FF/VI 100/25 (N=206)	UMEC 125 + FF/VI 100/25 (N=207)
創傷 Wound	1 (<1%)	0	0	0	0	0
心臓障害 Cardiac disorders	5 (2%)	2 (<1%)	2 (<1%)	0	0	0
心筋梗塞 Myocardial infarction	3 (1%)	2 (<1%)	0	0	0	0
動悸 Palpitations	1 (<1%)	0	2 (<1%)	0	0	0
心房細動 Atrial fibrillation	1 (<1%)	1 (<1%)	0	0	0	0
心原性ショック Cardiogenic shock	0	1 (<1%)	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	1 (<1%)	1 (<1%)	6 (3%)	1 (<1%)	0	0
発熱 Pyrexia	0	0	3 (1%)	0	0	0
無力症 Asthenia	0	0	1 (<1%)	0	0	0
胸痛 Chest pain	0	0	1 (<1%)	0	0	0
疲労 Fatigue	1 (<1%)	0	0	1 (<1%)	0	0

Source: 200110 CSR Table 7.03, Table 7.06
MedDRA Version 16.1/J Version 16.1
Population: Intent-to-treat
mid200110_table_ae.sas 1.827.628.080

表200110-1 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	Placebo + FF/VI 100/25 (N=206)	UMEC 62.5 + FF/VI 100/25 (N=206)	UMEC 125 + FF/VI 100/25 (N=207)	Placebo + FF/VI 100/25 (N=206)	UMEC 62.5 + FF/VI 100/25 (N=206)	UMEC 125 + FF/VI 100/25 (N=207)
倦怠感 Malaise	0	0	1 (<1%)	0	0	0
末梢性浮腫 Oedema peripheral	0	0	1 (<1%)	0	0	0
血管穿刺部位炎症 Vessel puncture site inflammation	0	1 (<1%)	0	0	0	0
代謝および栄養障害 Metabolism and nutrition disorders	1 (<1%)	2 (<1%)	3 (1%)	0	0	0
高血糖 Hyperglycaemia	0	2 (<1%)	1 (<1%)	0	0	0
低カリウム血症 Hypokalaemia	1 (<1%)	0	1 (<1%)	0	0	0
高脂血症 Hyperlipidaemia	0	0	1 (<1%)	0	0	0
低マグネシウム血症 Hypomagnesaemia	0	0	1 (<1%)	0	0	0
肥満 Obesity	1 (<1%)	0	0	0	0	0
精神障害 Psychiatric disorders	2 (<1%)	3 (1%)	1 (<1%)	1 (<1%)	0	0
不眠症 Insomnia	1 (<1%)	2 (<1%)	0	0	0	0

Source: 200110 CSR Table 7.03, Table 7.06
MedDRA Version 16.1/J Version 16.1
Population: Intent-to-treat
mid200110_table_ae.sas 1.827.628.080

表200110-1 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	Placebo + FF/VI 100/25 (N=206)	UMEC 62.5 + FF/VI 100/25 (N=206)	UMEC 125 + FF/VI 100/25 (N=207)	Placebo + FF/VI 100/25 (N=206)	UMEC 62.5 + FF/VI 100/25 (N=206)	UMEC 125 + FF/VI 100/25 (N=207)
パニック発作 Panic attack	1 (<1%)	1 (<1%)	0	1 (<1%)	0	0
うつ病 Depression	0	0	1 (<1%)	0	0	0
皮膚および皮下組織障害 Skin and subcutaneous tissue disorders	2 (<1%)	2 (<1%)	2 (<1%)	1 (<1%)	0	0
湿疹 Eczema	0	0	1 (<1%)	0	0	0
扁平苔癬 Lichen planus	1 (<1%)	0	0	0	0	0
神経皮膚炎 Neurodermatitis	0	0	1 (<1%)	0	0	0
痒疹 Prurigo	1 (<1%)	0	0	1 (<1%)	0	0
そう痒症 Pruritus	0	1 (<1%)	0	0	0	0
発疹 Rash	1 (<1%)	0	0	1 (<1%)	0	0
皮膚病変 Skin lesion	0	1 (<1%)	0	0	0	0
血管障害 Vascular disorders	4 (2%)	1 (<1%)	1 (<1%)	0	0	0

Source: 200110 CSR Table 7.03, Table 7.06
MedDRA Version 16.1/J Version 16.1
Population: Intent-to-treat
mid200110_table_ae.sas 1.827.628.080

表200110-1 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	Placebo + FF/VI 100/25 (N=206)	UMEC 62.5 + FF/VI 100/25 (N=206)	UMEC 125 + FF/VI 100/25 (N=207)	Placebo + FF/VI 100/25 (N=206)	UMEC 62.5 + FF/VI 100/25 (N=206)	UMEC 125 + FF/VI 100/25 (N=207)
高血圧 Hypertension	3 (1%)	1 (<1%)	1 (<1%)	0	0	0
末梢動脈閉塞性疾患 Peripheral arterial occlusive disease	1 (<1%)	0	0	0	0	0
腎および尿路障害 Renal and urinary disorders	2 (<1%)	1 (<1%)	2 (<1%)	0	0	1 (<1%)
腎結石症 Nephrolithiasis	1 (<1%)	1 (<1%)	0	0	0	0
頻尿 Pollakiuria	0	0	2 (<1%)	0	0	1 (<1%)
排尿困難 Dysuria	0	0	1 (<1%)	0	0	1 (<1%)
血尿 Haematuria	1 (<1%)	0	0	0	0	0
夜間頻尿 Nocturia	0	0	1 (<1%)	0	0	1 (<1%)
腎動脈瘤 Renal aneurysm	0	0	1 (<1%)	0	0	0
終末尿滴下 Terminal dribbling	0	0	1 (<1%)	0	0	1 (<1%)
耳および迷路障害 Ear and labyrinth disorders	2 (<1%)	0	2 (<1%)	0	0	0

Source: 200110 CSR Table 7.03, Table 7.06
MedDRA Version 16.1/J Version 16.1
Population: Intent-to-treat
mid200110_table_ae.sas 1.827.628.080

表200110-1 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	Placebo + FF/VI 100/25 (N=206)	UMEC 62.5 + FF/VI 100/25 (N=206)	UMEC 125 + FF/VI 100/25 (N=207)	Placebo + FF/VI 100/25 (N=206)	UMEC 62.5 + FF/VI 100/25 (N=206)	UMEC 125 + FF/VI 100/25 (N=207)
回転性めまい Vertigo	2 (<1%)	0	1 (<1%)	0	0	0
耳痛 Ear pain	0	0	1 (<1%)	0	0	0
血液およびリンパ系障害 Blood and lymphatic system disorders	0	1 (<1%)	1 (<1%)	0	0	0
貧血 Anaemia	0	1 (<1%)	0	0	0	0
ビタミンＢ１２欠乏性貧血 Anaemia vitamin B12 deficiency	0	0	1 (<1%)	0	0	0
眼障害 Eye disorders	1 (<1%)	0	0	0	0	0
眼乾燥 Dry eye	1 (<1%)	0	0	0	0	0
臨床検査 Investigations	0	1 (<1%)	0	0	0	0
血圧上昇 Blood pressure increased	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)	0	1 (<1%)	0	0	0	0
肺新生物 Lung neoplasm	0	1 (<1%)	0	0	0	0

Source: 200110 CSR Table 7.03, Table 7.06
MedDRA Version 16.1/J Version 16.1
Population: Intent-to-treat
mid200110_table_ae.sas 1.827.628.080

表200110-1 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	Placebo + FF/VI 100/25 (N=206)	UMEC 62.5 + FF/VI 100/25 (N=206)	UMEC 125 + FF/VI 100/25 (N=207)	Placebo + FF/VI 100/25 (N=206)	UMEC 62.5 + FF/VI 100/25 (N=206)	UMEC 125 + FF/VI 100/25 (N=207)
生殖系および乳房障害 Reproductive system and breast disorders	0	0	1 (<1%)	0	0	1 (<1%)
良性前立腺肥大症 Benign prostatic hyperplasia	0	0	1 (<1%)	0	0	1 (<1%)

Source: 200110 CSR Table 7.03, Table 7.06
MedDRA Version 16.1/J Version 16.1
Population: Intent-to-treat
mid200110_table_ae.sas 1.827.628.080