2.7.6 個々の試験のまとめ

目次

目次 2
略号一覧 3
用語の定義一覧 7
1 生物薬剤学試験 9
1.1 バイオアベイラビリティ（BA）試験 9
1.2 比較 BA 試験及び生物学的同等性（BE）試験 10
1.2.1 E2101 試験（評価資料） 10
2 臨床薬物動態（PK）試験 30
2.1 健康被験者における PK 及び初期忍容性試験 30
2.1.1 E1101 試験（評価資料） 30
2.1.2 E2102 試験（評価資料） 48
2.2 患者における PK 及び初期忍容性試験 65
2.3 内因性要因を検討した PK 試験 65
2.4 外因性要因を検討した PK 試験 65
3 臨床薬力学（PD）試験 66
3.1 健康被験者における PD 試験及び PK/PD 試験 66
3.2 患者における PD 試験及び PK/PD 試験 67
3.2.1 E2203 試験（評価資料） 67
3.2.2 QVA149A2210 試験（参考資料） 89
3.2.3 B2357 試験（参考資料） 104
3.2.4 B2203 試験（評価資料） 118
3.2.5 D2301 試験（参考資料） 135
3.2.6 E2201 試験（評価資料） 146
3.2.7 B2209 試験（評価資料） 172
4 有効性及び安全性試験 188
4.1 申請する適応症に関する比較対照試験 188
4.1.1 B2301 試験（評価資料） 188
4.1.2 B2303 試験（評価資料） 288
4.1.3 B2302 試験（評価資料） 314
4.2 非対照試験 431
4.2.1 B1305 試験（評価資料） 431
4.3 その他の臨床試験 452
5 死亡及びその他の重篤な有害事象の叙述 453

略号一覧

略号	略していない表現 (英)	略していない表現 (日)
ACQ	Asthma Control Questionnaire	—
AE	adverse event	有害事象
AESI	adverse event of special interest	臨床的に注目すべき有害事象
ALP	alkaline phosphatase	アルカリホスファターゼ
ALT	alanine aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
ANCOVA	analysis of covariance	共分散分析
AQLQ	Asthma Quality of Life Questionnaire	—
AST	aspartate aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
ATS	American Thoracic Society	—
AUC	area under the curve	曲線下面積
AUC0-t	area under the drug plasma concentration-time curve (time 0 to t)	0 時間から投与後時間 t までの血漿中濃度-時間曲線下面積
AUC0-t,ss	steady state area under the drug plasma concentration-time curve (time 0 to t)	定常状態での 0 時間から投与後時間 t までの血漿中濃度-時間曲線下面積
AUCall	area under the drug plasma concentration-time curve (time 0 to the time of the last observation regardless of whether the last concentration is measureable or not)	0 時間から最終定量時点までの曲線下面積
AUCinf	area under the drug plasma concentration-time curve (time 0 to infinity)	0 時間から無限大時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積
AUClast	area under the drug plasma concentration-time curve (time 0 to the last measurable concentration sampling time)	0 時間から最終定量可能時点までの曲線下面積
AUCtau	area under the drug plasma concentration-time curve during a dosing interval	0 時間から投与間隔終了時 tau までの血漿中濃度-時間曲線下面積
AUCtau,ss	steady state area under the drug plasma concentration-time curve during a dosing interval	定常状態での 0 時間から投与間隔終了時 tau までの血漿中濃度-時間曲線下面積
BA	bioavailability	バイオアベイラビリティ
BE	bioequivalence	生物学的同等性
BL	baseline	ベースライン
BMI	body mass index	体格指数［体重 kg / (身長 m)^2］
BUN	blood urea nitrogen	血中尿素窒素
CABG	coronary artery bypass grafting	冠動脈バイパス術
CCV	cerebro-/cardiovascular event	脳心血管事象
CI	confidence interval	信頼区間
CK	creatine kinase	クレアチンキナーゼ
Cmax	maximal drug plasma concentration	最高血漿中薬物濃度
Cmax,ss	steady state maximal drug plasma concentration	定常状態での最高血漿中薬物濃度
CMQ	customized MedDRA queries	—
COPD	chronic obstructive pulmonary disease	慢性閉塞性肺疾患
CTD	Common Technical Document	国際共通化資料
CV	coefficient of variation	変動係数
CYP	cytochrome P450	チトクローム P450
DALY	disability-adjusted life years	障害調整生存年

略号	略していない表現 (英)	略していない表現 (日)
DPI	dry powder inhaler	ドライパウダー吸入器
ECG	electrocardiogram	心電図
eCRF	electronic case report form	電子症例報告書
EMA	European Medicines Agency	欧州医薬品庁
ERS	European Respiratory Society	—
EU	European Union	欧州連合
FAS	full analysis set	最大の解析対象集団
FEF	forced expiratory flow	努力呼気流量
$FEF_{25-75\%}$	forced expiratory flow between 25% and 75% of forced vital capacity	FVC の 25%から 75%の間の努力呼気流量
FeNO	fractional exhaled nitric oxide	呼気一酸化窒素
FEV_1	forced expiratory volume in 1 second	1 秒量
Fgi	fraction of systemic bioavailability due to gastrointestinal absorption	全身バイオアベイラビリティに対する消化管吸収の割合
Flung	fraction of systemic bioavailability due to pulmonary absorption	全身バイオアベイラビリティに対する肺吸収の割合
FPM	fine particle mass	気管支へ到達可能な微粒子量
Frel	relative bioavailability	相対的バイオアベイラビリティ
Frel,cc	relative bioavailability in the presence of activated charcoal	活性炭併用下での相対的バイオアベイラビリティ
FVC	forced vital capacity	努力肺活量
GCP	good clinical practice	医薬品の臨床試験の実施の基準
GINA	Global Initiative for Asthma	—
hCG	human chorionic gonadotropin	ヒト絨毛性ゴナドトロピン
HIV	human immunodeficiency virus	ヒト免疫不全ウイルス
HLT	high level term	高位用語
IAC	independent adjudication committee	独立判定委員会
ICH	International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use	医薬品規制調和国際会議
ICS	inhaled corticosteroid	吸入ステロイド
IEC	independent ethics committee	独立倫理委員会
IL	interleukin	インターロイキン
IR	exposure adjusted incidence rate	曝露期間で調整した有害事象発現被験者数
IRB	institutional review board	治験審査委員会
ITT	intention-to-treat	—
JGL	Asthma Prevention and Management Guideline	喘息予防・管理ガイドライン
LABA	long acting β_2 agonist	長時間作用性 β_2 刺激薬
LAMA	long acting muscarinic antagonist	長時間作用性抗コリン薬
LDH	lactate dehydrogenase	乳酸脱水素酵素
LMM	linear mixed model	線形混合モデル
LS mean	least square mean	最小二乗平均
LTRA	leukotriene receptor antagonist	ロイコトリエン受容体拮抗薬
MACE	major adverse cardiovascular event	主要な心血管イベント
MAR	missing at random	—

略号	略していない表現 (英)	略していない表現 (日)
MCID	minimal clinically important difference	臨床的に意味のある最小の差
MDI	metered dose inhaler	定量噴霧式吸入器
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities	ICH 国際医薬用語集
MedDRA/J	Medical Dictionary for Regulatory Activities /Japanese edition	ICH 国際医薬用語集 日本語版
MF	mometasone furoate	モメタゾンフランカルボン酸エステル
MMRM	mixed model for repeated measure	反復測定混合
NA	not applicable	該当なし
NE	not evaluated	未評価
NMQ	Novartis MedDRA queries	―
OccR	exposure adjusted occurrence rate	曝露期間で調整した有害事象発現件数
PCI	percutaneous coronary intervention	経皮的冠動脈形成術
PD	pharmacodynamics	薬力学
PDCO	Paediatric Committee of the European Medicines Agency	欧州医薬品庁小児用医薬品委員会
PEF	peak expiratory flow	ピークフロー
PK	pharmacokinetics	薬物動態
PMDA	Pharmaceuticals and Medical Devices Agency	独立行政法人 医薬品医療機器総合機構
PPS	per protocol set	治験実施計画書に適合した対象集団
PT	preferred term	基本語
QOL	quality of life	生活の質
Racc	accumulation ratio	累積係数
RAN	randomized population	ランダム化された対象集団
REB	Research Ethics Board	研究倫理委員会
RMP	Risk Management Plan	医薬品リスク管理計画
SABA	short acting β_2 agonist	短時間作用性 β_2 刺激薬
SAE	serious adverse event	重篤な有害事象
SAF	safety set	安全性解析対象集団
SCE	Summary of Clinical Efficacy	臨床的有効性
SCS	Summary of Clinical Safety	臨床的安全性
SD	standard deviation	標準偏差
SE	standard error	標準誤差
SGOT	serum glutamic-oxaloacetic transaminase	血清グルタミン酸オキサロ酢酸トランスアミナーゼ
SGPT	serum glutamic pyruvic transaminase	血清グルタミン酸ピルビン酸トランスアミナーゼ
SMQ	standardised MedDRA queries	MedDRA 標準検索式
SOC	system organ class	器官別大分類
T1/2	elimination half life	消失半減期
TBL	total bilirubin	総ビリルビン
Tmax	time to reach the maximum drug plasma concentration following drug administration	最高血漿中薬物濃度到達時間
Tmax,ss	steady state time to reach the maximum drug plasma concentration following drug administration	定常状態での最高血漿中薬物濃度到達時間

略号	略していない表現 (英)	略していない表現 (日)
ULN	upper limit normal	基準値上限
WHO	World Health Organization	世界保健機関
γ-GT，γ-GTP	gamma-glutamyl-transferase	γ-グルタミルトランスフェラーゼ

用語の定義一覧

用語	定義
薬剤名の表記	薬剤名は以下のとおり表記した。 • グリコピロニウム臭化物：グリコピロニウム • モメタゾンフランカルボン酸エステル：モメタゾン又は MF • モメタゾン／インダカテロール酢酸塩の配合剤：QMF149 又は QMF • モメタゾン／インダカテロール酢酸塩／グリコピロニウムの配合剤：QVM149 又は QVM • フルチカゾンプロピオン酸エステル／サルメテロールキシナホ酸塩の配合剤：F/S
吸入器	各薬剤の投与に用いる吸入器（いずれもドライパウダー吸入器）を以下に示す。 • Concept1（販売名 Breezhaler）：QMF 及び QVM の吸入器 • Accuhaler（販売名 Diskus）：アドエア（F/S 市販製剤）の吸入器 • Twisthaler：アズマネックス（モメタゾン市販製剤）の吸入器
用量の表記	以下の薬剤はフリー体の用量として表記した。 • インダカテロール酢酸塩，インダカテロールマレイン酸塩，インダカテロールキシナホ酸塩（フリー体：インダカテロール） • グリコピロニウム臭化物（フリー体：グリコピロニウム） • サルメテロールキシナホ酸塩（フリー体：サルメテロール） 以下の薬剤はエステル体の用量として表記した。 • モメタゾンフランカルボン酸エステル • フルチカゾンプロピオン酸エステル 製剤中の有効成分 X 及び Y の含量がそれぞれ x μg 及び y μg である配合剤及び用量は，X/Y x/y μg と表記した。 QMF 及び QVM の有効成分の用量は，それぞれ ICS/LABA 及び ICS/LABA/LAMA の順に表記した。 以下の薬剤は，1 日投与量に応じて低用量，中用量，又は高用量と表記した。

	1 日投与量（μg）		
	QMF	QVM	モメタゾン
低用量	80/150	なし	200
中用量	160/150	80/150/50	400
高用量	320/150	160/150/50	800

QMF の申請用法用量及び各有効成分の製品情報：

	QMF			国内の各有効成分の製品情報		
	有効成分	各有効成分の申請用量	QMF の申請用法/吸入器	有効成分/適応症	承認用量	承認用法/吸入器
LABA	インダカテロール酢酸塩	150 μg	1 日 1 回，Breezhaler	インダカテロールマレイン酸塩/COPD	150 μg	1 日 1 回，Breezhaler
ICS	モメタゾン	80 μg，160 μg，320 μg [a)]		モメタゾン/喘息	200 μg/日，400 μg/日，800 μg/日	1 日 2 回，Twisthaler

a) Twisthaler 使用時のモメタゾンの用量（200 μg/日，400 μg/日，800 μg/日）は，Breezhaler 使用時の QMF に装填されるモメタゾンの用量（それぞれ 80 μg，160 μg，320 μg）と同等

用語	定義			
投与群の表記	各試験の投与群は以下のとおり表記した。			
	試験番号	本文	図表	説明
	B2301	QMF 中用量群	QMF 160/150 又は QMF medium	
		QMF 高用量群	QMF 320/150 又は QMF high	
		QMF 中高用量併合群	QMF medium + high	QMF 中用量群と高用量群の試験内の併合
		MF 中用量群	MF 400 又は MF medium	
		MF 高用量群	MF 800 又は MF high	
		MF 中高用量併合群	MF medium + high	MF 中用量群と高用量群の試験内の併合
		F/S 群	F/S 500/50 又は F/S	
	B2303	QMF 低用量群	QMF 80/150 又は QMF low	
		MF 低用量群	MF 200 又は MF low	
	B1305	QMF 高用量群	QMF 320/150 又は QMF high	
	併合解析	QMF 全用量併合群	QMF all	B2301 の QMF 中用量群と高用量群と B2303 の QMF 低用量群の併合
		QMF 中高用量併合群	QMF medium + high	B2301 の QMF 中用量群と高用量群の試験内の併合
		QMF 高用量併合群	QMF high	B2301 と B2302 の QMF 高用量群の併合
		MF 全用量併合群	MF all	B2301 の MF 中用量群と高用量群と B2303 の MF 低用量群の併合
		MF 中高用量併合群	MF medium + high	B2301 の MF 中用量群と高用量群の試験内の併合
		F/S 併合群	F/S 500/50	B2301 と B2302 の F/S 群の併合

試験の表記	QVA149A2210 試験及び QMF149A2210 試験は治験実施計画書番号を示し，その他の試験は治験実施計画書番号の下 5 字で示した。 例）QVM149B2301 試験→B2301 試験

1 生物薬剤学試験

1.1 バイオアベイラビリティ（BA）試験

該当なし

1.2 比較 BA 試験及び生物学的同等性（BE）試験

1.2.1 E2101 試験（評価資料）

添付資料番号：5.3.1.2-1-E2101 試験

試験の標題

An open-label, single-dose, two-part study to compare systemic exposure to mometasone furoate when delivered by oral inhalation via the Concept1 and Twisthaler® devices and to determine the effect of activated charcoal on the absorption of mometasone furoate delivered via the Concept1 device

治験実施医療機関

1 医療機関（スウェーデン）

試験期間

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（最初の被験者の初回来院日）～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（最後の被験者の最終来院日）

開発の相

第 I 相

目的

主要目的

パート 1

- 以下の 2 つの用法で単回吸入投与したときのモメタゾンフランカルボン酸エステル（以下，MF）の全身曝露を，相対的バイオアベイラビリティに着目して比較する。
  - Concept1 による MF の用量漸増投与
  - ツイストヘラーによる MF 400 μg の投与

パート 2

- 活性炭の併用又は非併用下で Concept1 により単回投与したときの，MF の全身曝露に対する肺吸収／消化管吸収の寄与を評価する。

副次目的

- Concept1 又はツイストヘラーにより MF を単回吸入投与したときの安全性及び忍容性を評価する。

探索目的

- 薬物代謝及び薬物標的経路に関連する遺伝子変異が，MF に対して異なる反応をもたらすのかどうかを検討するため，同意が得られたすべての健康被験者を対象として探索的な薬理遺伝学評価を実施する。

試験方法

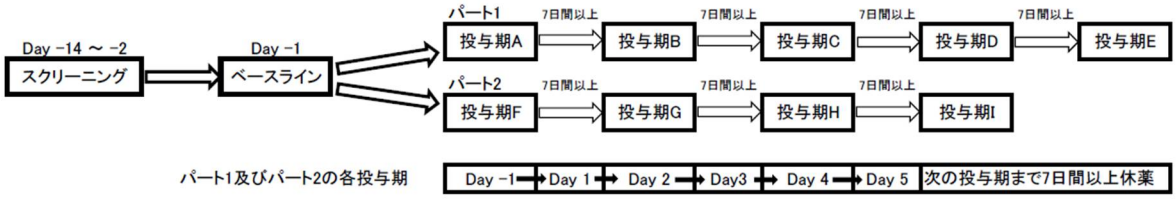
本試験は，健康被験者を対象とする非盲検，単回投与，2 パート試験である。試験デザインを Figure 1-1 に示す。本試験は，スクリーニング期（14 日間），ベースライン来院（Day −1），パート 1（5 投与期，1 投与順序クロスオーバー試験），及びパート 2（最長 4 投与期，1 投与順序クロスオーバー試験）から構成された。治験薬は各パートの各期の Day 1 の午前 7～10 時に絶食下で単回吸入投与し，次の投与期まで 7 日間以上休薬した。

パート 1 では，投与期 A に MF 400 µg をツイストヘラーで単回吸入投与し，投与期 B，C，D，及び E に MF 50 µg，100 µg，200 µg，及び 400 µg の漸増用量をそれぞれ Concept1 で単回吸入投与した。

パート 2 は 2 期で終了となり，投与期 F 及び G に MF 800 µg（活性炭非併用），MF 800 µg（活性炭併用）をそれぞれ経口投与した。続く投与期 H 及び I には，活性炭の非併用又は併用下で Concept1 により MF を単回吸入投与する計画であった。治験実施計画書の規定に従い，投与期 G の終了後に実施した PK データの中間評価の結果，MF の消化管吸収の活性炭による完全阻害* が示されなかったことから，投与期 H 及び I は実施しなかった。

*活性炭併用下で MF を経口投与したときの全身曝露（AUC0-24h）が，活性炭非併用下の全身曝露と比べて平均で 85%以上低下した場合に，完全阻害されるとした。

Figure 1-1　　試験デザイン（E2101 試験）



Source：Figure 9-1

被験者はパート 1 又はパート 2 のいずれかに割付けられた。パート 2 の投与期 H 及び I は，計画したが実施しなかった。

目標被験者数

目標組入れ被験者数：32 名（パート 1：24 名，パート 2：8 名）

被験者数設定の根拠

パート 1 の被験者数は，Concept1 で投与した MF（以下，MF Concept1）には線形モデルを適用することができず，各用量の相対的バイオアベイラビリティを解析するというシナリオに基づき算出した。なお，MF Concept1 の薬物動態（pharmacokinetics，PK）パラメータに線形モデルを適用可能な場合には，ばらつきは小さくなり十分な検出力が得られる。被験者数を 18 名とした場合，MF の AUClast の幾何平均値の比［MF Concept1（test）／ツイストヘラーで投与した MF（以下，MF ツイストヘラー）（standard）］を 1.0，対数変換後の差の標準偏差を 0.391 と仮定すると，2 つの帰無仮説「MF の AUClast の幾何平均値の比（MF Concept1／MF ツイストヘラー）が 0.75

未満である」及び「MF の AUClast の幾何平均値の比（MF Concept1／MF ツイストヘラー）が 1.33 を超える」は，いずれも検出力 80%で棄却される（p □ 0.05，片側）。被験者の脱落を考慮し，パート 1 の被験者数を 24 名と設定した。

パート 2 では，被験者数を 6 名として，AUClast の幾何平均値の比［活性炭併用下で MF を経口投与したとき（test）／活性炭非併用下で MF を経口投与したとき（standard）］を 0.90，対数変換後の差の標準偏差を 0.390 と仮定すると（QMF149A2206 試験の結果に基づく），帰無仮説「MF の AUClast の幾何平均値の比（活性炭併用／活性炭非併用）が 0.50 未満である」は，検出力 80%でいずれも棄却される（p □ 0.05，片側）。被験者の脱落を考慮し，パート 2 の被験者数を 8 名と設定した。

対象疾患及び主要な組入れ基準

主な選択基準

- スクリーニング時に既往歴，診察，バイタルサイン，心電図，及び臨床検査で健康状態が良好であると判断された 18～45 歳の男女
- 組入れ時の体重が 50 kg 以上で，体格指数（body mass index，BMI）が 18～32.0 kg/m^2 の者

用量及び投与方法

パート 1

投与期 A，B，C，D，及び E の Day 1 に，午前 0 時から絶食後，午前 7～10 時に以下の治験薬を吸入投与し，投与約 4 時間後まで絶食した。

- 投与期 A：MF 200 μg をツイストヘラーで 2 回吸入（MF 400 μg ツイストヘラー投与）
- 投与期 B：MF 50 μg を Concept1 で 1 回吸入（MF 50 μg Concept1 投与）
- 投与期 C：MF 50 μg を Concept1 で 2 回吸入（MF 100 μg Concept1 投与）
- 投与期 D：MF 200 μg を Concept1 で 1 回吸入（MF 200 μg Concept1 投与）
- 投与期 E：MF 200 μg を Concept1 で 2 回吸入（MF 400 μg Concept1 投与）

なお，治験薬単回吸入投与後，水 30 mL で口腔内を 2 回洗浄し，飲み込まず吐き出した。

パート 2

投与期 F 及び G の Day 1 に，午前 0 時から絶食後，午前 7～10 時に以下の治験薬を単回経口投与し，投与約 4 時間後まで絶食した。

- 投与期 F：MF 200 μg カプセル 4 個の粉末を水 200 mL とともに経口投与［MF 800 μg（活性炭非併用）投与］
- 投与期 G：MF 200 μg カプセル 4 個の粉末を水と混和した活性炭とともに経口投与［MF 800 μg（活性炭併用）投与］

投与（観察）期間

パート 1：単回投与（5 回，次の投与まで 7 日間以上休薬）

パート 2：単回投与（2 回，次の投与まで 7 日間以上休薬）

評価項目

有効性

該当なし

安全性

有害事象，臨床検査［血液学的検査，血液生化学的検査（血清カリウム及び血糖値を含む），尿検査］，バイタルサイン，心電図，スパイロメトリー

PK

血漿中 MF 濃度

PD

該当なし

統計手法

（1）解析対象集団

- 安全性解析対象集団（safety set，SAF）：治験薬が 1 回以上投与されたすべての被験者
- PK 解析対象集団：評価可能な PK パラメータを有するすべての被験者

（2）有効性

該当なし

（3）安全性

有害事象の標準化に際し ICH 国際医薬用語集（Medical Dictionary for Regulatory Activities，MedDRA）を使用した。また，有害事象の和訳には，MedDRA の日本語版（MedDRA/Japanese edition，MedDRA/J）version 14.0 を用いた。有害事象は特に記載のない限り，基本語（preferred term，PT）を記載した。有害事象は発現被験者数とその割合を投与別，器官別大分類（system organ class，SOC）別，PT 別，重症度別，及び治験薬との関連別に要約した。

臨床検査，バイタルサイン，及び心電図は，被験者ごとの一覧を作成し，各投与期及び各評価時点の実測値の記述統計量を算出した。また，CK 値及び心電図は，注目すべき異常値の基準に該当した被験者数を集計した。スパイロメトリーは，被験者ごとの一覧を作成した。その他の安全性評価項目の統計手法は第 5 部に添付した総括報告書に示した。

（4）PK

各期の投与前及び投与 72 時間後までの血漿中 MF 濃度の測定値から，ノンコンパートメント法により以下の PK パラメータを算出した：AUClast，AUCinf，AUC0-24h，Cmax，Tmax，T1/2。

なお，定量下限未満の MF 濃度は，0 として取り扱った。各 PK パラメータの記述統計量として平均値，幾何平均値，標準偏差，変動係数，中央値，最小値，及び最大値を算出した。

パート 1

主要解析として，対数変換した AUClast について線形混合効果モデルを用いて解析した。Concept1 により投与した MF の AUClast について対数変換し，用量を固定効果，被験者を変量効果として含めたパワーモデルにより解析し，傾き（β）の推定値及び 90%信頼区間を算出した。MF ツイストヘラーについて，AUClast の幾何平均値及び 90%信頼区間を算出し，MF Concept1 をあてはめたモデルとの切片を，平均等価用量の推定値とした。さらに，その他の主要な PK パラメータである AUCinf，AUC0-24h，及び Cmax について，AUClast と同じ方法で解析した。

パート 2

MF を活性炭併用（test）及び活性炭非併用下（reference）で経口投与したときの曝露量（AUC0-24h，AUClast，及び AUCinf）を比較して，活性炭併用下で経口投与したときの MF の相対的バイオアベイラビリティ（Frel,cc）を算出した。MF の消化管吸収に対する活性炭の阻害効果を 1−Frel,cc とした。

主要解析として，対数変換した AUClast について線形混合効果モデルを用いて解析した。モデルには，投与を固定効果，被験者を変量効果として含めた。解析結果を逆変換し，幾何平均値の比（活性炭併用／活性炭非併用）及び信頼区間を算出した。

試験成績

被験者の内訳

パート 1 の被験者の内訳を Table 1-1 に，パート 2 の被験者の内訳を Table 1-2 に示す。

本試験では，32 名の被験者が登録され（パート 1 に 24 名，パート 2 に 8 名），すべての被験者が治験薬を投与された。パート 1 では 16 名が試験を完了し，8 名が中止した。試験の中止理由は，同意撤回が 7 名，治験実施計画書からの逸脱が 1 名であった。

パート 2 では，すべての被験者が投与期 F 及び G を完了した。

Table 1-1　被験者の内訳（E2101 試験パート 1，すべての被験者）

投与	MF 400 µg via Twisthaler n (%)	MF 50 µg via Concept1 n (%)	MF 100 µg via Concept1 n (%)	MF 200 µg via Concept1 n (%)	MF 400 µg via Concept1 n (%)	Total n (%)
投与された被験者	24	24	22	20	20	24
完了	24 (100.0)	22 (91.7)	20 (90.9)	20 (100.0)	16 (80.0)	16 (66.7)
中止	0	2 (8.3)	2 (9.1)	0	4 (20.0)	8 (33.3)
中止理由						
治験実施計画書からの逸脱	0	1 (4.2)	0	0	0	1 (4.2)
同意撤回	0	1 (4.2)	2 (9.1)	0	4 (20.0)	7 (29.2)

Source：Table 14.1-1.1a，Table 14.1-1.1.1a

Table 1-2　被験者の内訳（E2101 試験パート 2，すべての被験者）

投与	MF 800 µg（活性炭非併用） n (%)	MF 800 µg（活性炭併用） n (%)	Total n (%)
投与された被験者	8	8	8
完了	8 (100.0)	8 (100.0)	8 (100.0)
中止	0	0	0

Source：Table 14.1-1.1b，Table 14.1-1.1.1.b

解析したデータセット

解析対象集団を Table 1-3 に示す。

治験薬が投与されたパート 1 の 24 名及びパート 2 の 8 名を，すべて SAF 及び PK 解析対象集団に含めた。

Table 1-3　解析対象集団（E2101 試験，すべての被験者）

	パート 1	パート 2
ランダム化された被験者	24	8
SAF	24	8
PK 解析対象集団	24	8

Source：Table 14.1-2.1a，Table 14.1-2.1b

人口統計学的データ及び他の基準値の特性

パート 1 とパート 2 の被験者の人口統計学的特性に不均衡はみられなかった。全体での年齢の平均値（標準偏差）は，パート 1 が 22.8（2.80）歳，パート 2 が 26.4（6.14）歳（以下同順）であった。体重の平均値（標準偏差）は 76.4（7.98）kg 及び 78.7（4.11）kg，BMI の平均値（標準

偏差）は 23.2（1.70）kg/m^2 及び 23.4（1.51）kg/m^2 であった。人種はすべて白人であった（Table 14.1-3.1a，Table 14.1-3.1b）。

有効性の結果

該当なし

安全性の結果

（1）治験薬の曝露状況

パート 1 の SAF（24 名）のうち，2 名で投与期 B の治験薬投与（MF 50 µg Concept1）の調剤ミスのため，実際の投与量は明確ではなかった。また，試験を中止した被験者 8 名のうち，投与期 B 及び C の治験薬投与後に試験を中止した被験者が各 2 名であり，残りの 4 名はすべての投与期の治験薬を投与されたが，最終評価の前に中止したため，治験薬投与回数は，被験者 2 名で 2 回（MF 400 µg ツイストヘラー，MF 50 µg Concept1），被験者 2 名で 3 回（MF 400 µg ツイストヘラー，MF 50 µg Concept1，MF 100 µg Concept1）となった。その他の被験者は，治験実施計画書の規定に従い治験薬が投与された（Listing 16.2.5-1.1）。

パート 2 の SAF（8 名）では，すべての被験者が治験実施計画書に規定に従い，全 2 回の MF 投与（投与期 F，G）を受けた（Listing 16.2.5-1.1）。

（2）有害事象

パート 1 の有害事象の概要を Table 1-4 に，パート 2 の有害事象の概要を Table 1-5 に示す。

Table 1-4　有害事象の概要（E2101 試験パート 1，SAF）

	MF 400 µg via Twisthaler N=24 n (%)	MF 50 µg via Concept1 N=24 n (%)	MF 100 µg via Concept1 N=22 n (%)	MF 200 µg via Concept1 N=20 n (%)	MF 400 µg via Concept1 N=20 n (%)	Total N=24 n (%)
有害事象	3 (12.5)	5 (20.8)	3 (13.6)	3 (15.0)	2 (10.0)	12 (50.0)
副作用	0	0	0	0	0	0
死亡	0	0	0	0	0	0
重篤な有害事象	0	0	0	0	0	0
投与中止に至った有害事象	0	0	0	0	0	0

Source：Table 14.3.1-1.1a，Listing 16.2.7-1.1

Table 1-5　　有害事象の概要（E2101 試験パート 2，SAF）

	MF 800 µg（活性炭非併用）N=8 n (%)	MF 800 µg（活性炭併用）N=8 n (%)	Total N=8 n (%)
有害事象	0	1 (12.5)	1 (12.5)
副作用	0	0	0
死亡	0	0	0
重篤な有害事象	0	0	0
投与中止に至った有害事象	0	0	0

Source：Table 14.3.1-1.1b，Listing 16.2.7-1.1

1）有害事象

パート 1

SAF での投与別の有害事象発現被験者数及び発現率を Table 1-6 に示す。

パート 1 での有害事象発現率は，全体で 50.0%（12/24 名）であった。投与別では，MF 400 µg ツイストヘラー投与時で 12.5%（3/24 名），MF 50 µg Concept1 投与時で 20.8%（5/24 名），MF 100 µg Concept1 投与時で 13.6%（3/22 名），MF 200 µg Concept1 投与時で 15.0%（3/20 名），MF 400 µg Concept1 投与時で 10.0%（2/20 名）であり，投与間で同程度であった。

SOC 別で，全体での発現率が最も高かった有害事象は，「皮膚および皮下組織障害」及び「神経系障害」が各 12.5%（3/24 名）であった。これらの有害事象（SOC）の投与別の発現率は，「皮膚および皮下組織障害」が，MF 400 µg ツイストヘラー投与時で 8.3%（2/24 名），MF 50 µg Concept1 投与時で 0.0%（0/24 名），MF 100 µg Concept1 投与時で 0.0%（0/22 名），MF 200 µg Concept1 投与時で 5.0%（1/20 名），MF 400 µg Concept1 投与時で 0.0%（0/20 名）（以下同順）及び「神経系障害」が，4.2%（1/24 名），4.2%（1/24 名），4.5%（1/22 名），0.0%（0/20 名），0.0%（0/20 名）であった。

PT 別では，全体の 5%以上でみられた有害事象は，頭痛及び発疹が各 12.5%（3/24 名），鼻咽頭炎が 8.3%（2/24 名）であった。これらの有害事象の投与別の発現率は，頭痛が，MF 400 µg ツイストヘラー投与時で 4.2%（1/24 名），MF 50 µg Concept1 投与時で 4.2%（1/24 名），MF 100 µg Concept1 投与時で 4.5%（1/22 名），MF 200 µg Concept1 投与時で 0.0%（0/20 名），MF 400 µg Concept1 投与時で 0.0%（0/20 名）（以下同順），発疹が，8.3%（2/24 名），0.0%（0/24 名），0.0%（0/22 名），5.0%（1/20 名），0.0%（0/20 名）及び鼻咽頭炎が，0.0%（0/24 名），0.0%（0/24 名），4.5%（1/22 名），0.0%（0/20 名），10.0%（2/20 名）であった。

有害事象の発現率は低く，用量に依存して発現率が上昇した事象は認められなかった。

パート 2

投与別の有害事象発現被験者数及び発現率を Table 1-7 に示す。

パート 2 の SAF で発現した有害事象は MF 800 μg（活性炭併用）投与時の 1 名（12.5%）のみであった（SOC：「胃腸障害」，PT：便秘）。

Table 1-6　有害事象発現被験者数・発現率（E2101 試験パート 1，SAF）

SOC PT	MF 400 μg via Twisthaler N=24 n (%)	MF 50 μg via Concept1 N=24 n (%)	MF 100 μg via Concept1 N=22 n (%)	MF 200 μg via Concept1 N=20 n (%)	MF 400 μg via Concept1 N=20 n (%)	Total N=24 n (%)
合計	3 (12.5)	5 (20.8)	3 (13.6)	3 (15.0)	2 (10.0)	12 (50.0)
耳および迷路障害	0 (0.0)	1 (4.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.2)
回転性めまい	0 (0.0)	1 (4.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.2)
胃腸障害	0 (0.0)	1 (4.2)	0 (0.0)	1 (5.0)	0 (0.0)	1 (4.2)
歯痛	0 (0.0)	1 (4.2)	0 (0.0)	1 (5.0)	0 (0.0)	1 (4.2)
一般・全身障害および投与部位の状態	0 (0.0)	1 (4.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.2)
医療機器使用部位反応	0 (0.0)	1 (4.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.2)
免疫系障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.0)	0 (0.0)	1 (4.2)
季節性アレルギー	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.0)	0 (0.0)	1 (4.2)
感染症および寄生虫症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.5)	0 (0.0)	2 (10.0)	2 (8.3)
鼻咽頭炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.5)	0 (0.0)	2 (10.0)	2 (8.3)
傷害、中毒および処置合併症	0 (0.0)	1 (4.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.2)
挫傷	0 (0.0)	1 (4.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.2)
筋骨格系および結合組織障害	0 (0.0)	1 (4.2)	1 (4.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (8.3)
背部痛	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.2)
筋骨格痛	0 (0.0)	1 (4.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.2)
神経系障害	1 (4.2)	1 (4.2)	1 (4.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (12.5)
頭痛	1 (4.2)	1 (4.2)	1 (4.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (12.5)
皮膚および皮下組織障害	2 (8.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.0)	0 (0.0)	3 (12.5)
発疹	2 (8.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.0)	0 (0.0)	3 (12.5)

Source：Table 14.3.1-1.1a

Table 1-7　有害事象発現被験者数・発現率（E2101 試験パート 2，SAF）

SOC PT	MF 800 μg（活性炭非併用） N=8 n (%)	MF 800 μg（活性炭併用） N=8 n (%)	Total N=8 n (%)
合計	0 (0.0)	1 (12.5)	1 (12.5)
胃腸障害	0 (0.0)	1 (12.5)	1 (12.5)
便秘	0 (0.0)	1 (12.5)	1 (12.5)

Source：Table 14.3.1-1.1b

2）治験薬との関連が否定できない有害事象（副作用）

パート 1 及びパート 2 ともに，治験薬との関連が否定されなかった有害事象はなかった（Listing 16.2.7-1.1）。

3）重症度別の有害事象

パート 1

パート 1 で発現した有害事象の重症度は，ほとんどが軽度であり，高度な有害事象はみられなかった。中等度の有害事象は，歯痛，挫傷，回転性めまいであった（それぞれ MF 50 µg Concept1 投与時の各 1 名）。鼻咽頭炎 1 件（MF 400 µg Concept1 投与時）を除き，すべての有害事象は試験期間中に消失した（Listing 16.2.7-1.1）。

パート 2

パート 2 で発現した便秘 1 件［MF 800 µg（活性炭併用）投与時］の重症度は軽度であり，試験期間中に消失した（Listing 16.2.7-1.1）。

（3）死亡及び重篤な有害事象

1）死亡

本試験で，死亡の報告はなかった。

2）重篤な有害事象

パート 1 及びパート 2 ともに，重篤な有害事象はみられなかった（Listing 16.2.7-1.1）。

（4）重要な有害事象

1）投与中止に至った有害事象

パート 1 及びパート 2 ともに，投与中止に至った有害事象はみられなかった（Listing 16.2.7-1.1）。

（5）臨床検査

1）血液学的検査

パート 1 及びパート 2 ともに，血液学的検査のいずれの項目でも，臨床的に重要な変化及び用量に関連した傾向は示されなかった（Table 14.3-2.1a，Table 14.3-2.2a，Table 14.3-2.1b，Table 14.3-2.2b）

2）血液生化学的検査

パート 1 及びパート 2 ともに，血液生化学的検査のいずれの項目でも，臨床的に重要な変化及び用量に関連した傾向は示されなかった（Table 14.3-1.1a～Table 14.3-1.4a，Table 14.3-1.1b～Table 14.3-1.4b）。パート 2 では，投与 1 時間後の血清カリウム値は，MF 800 µg（活性炭非併用）投与時で，MF 800 µg（活性炭併用）投与時よりも低かったが，投与 2 時間後では投与間差はみられなかった（Figure 14.3-1.5b）。パート 1 で血清カリウム値 5 mmol/L 超を示した被験者はなく，3 mmol/L 以下を示した被験者は 3 名（投与期 A のベースラインで 2 名，投与期 B の MF 50 □g Concept1 投与 2 時間後で 1 名）であった。パート 1 のその他の被験者及びパート 2 のすべての被験者の血清カリウム値は，3 mmol/L 超かつ 5.5 mmol/L 以下の範囲内であった（Table

14.3-1.6a，Table 14.3-1.6b，Listing 16.2.8-2.1）。血糖値はいずれのパートでも，すべての被験者で 10 mmol/L 以下であった（Table 14.3-1.7a，Table 14.3-1.7b）。

パート 1 及びパート 2 のすべての被験者に，試験期間中のいずれかの測定時点で基準範囲外の血液生化学的検査値が 1 回以上示されたが，いずれも臨床的に問題はないと判断された。有害事象として報告された異常値はなかった（Listing 14.3.4-1.1，Listing 16.2.7-1.1）。CK 値は，試験期間を通してばらつきが大きく，投与期 A のベースライン時の平均値及び範囲が最大であった。その主な要因として，被験者 1 名（被験者番号 1/5112）でみられた外れ値が影響していた［スクリーニング時：132.0 □kat/L（基準範囲 0.0～197.3 kat/L），投与期 A のベースライン時：8157.3 kat/L，投与期 A の Day 4：317.9 □kat/L，以後は 108.0 □kat/L（試験終了時）～353.9 kat/L（投与期 C のベースライン時）］（Listing 14.3.4-1.1）。また，その他の被験者の CK 値の評価では，すべての測定時点で基準範囲内を示した被験者の割合が 38.7%（12/31 名），スクリーニング時又は投与期 A のベースライン時（治験薬投与開始前）に異常値を示した被験者の割合が 41.9%（13/31 名）であった。CK の高値を示した被験者で，心臓障害を示唆する徴候，心電図異常所見，又は腎機能に関連する事象は示されなかった。したがって，CK の高値は臨床的に重要な変化ではないと判断された（Listing 16.2.8-2.1，Listing 16.2.7-1.1）。

3）尿検査

パート 1 及びパート 2 ともに，いずれの尿検査パラメータも基準範囲外への変動はみられなかった（Listing 16.2.8-2.3）。

（6）その他の安全性評価項目

1）バイタルサイン

パート 1 及びパート 2 ともに，バイタルサインのいずれのパラメータも時間経過に伴う平均値の変動はごくわずかであり，投与別の明らかな傾向や投与間差はみられなかった（Table 14.3-3.1a，Table 14.3-3.1b）。

2）心電図

パート 1 及びパート 2 で，心電図検査のいずれのパラメータも時間経過に伴う平均値の変動はごくわずかであり，投与別の明らかな傾向や投与間差はみられなかった（Table 14.3-4.1a，Table 14.3-4.1b）。また，臨床的に重要な変化と判断された心電図の異常所見はなかった（Listing 16.2.9-1.2.1）。

パート 1 では，QTcF 450 ms 超及び QTcF のベースラインからの 60 ms 超の延長を示した被験者数は，MF 100 µg Concept1 投与時に 1 名（被験者番号 1/5102）であった［ベースラインで 400.2 ms，投与 1 時間後に 470 ms 超（実測値は 485.1 ms，ベースラインからの 84.8 ms の延長）］。他の測定時点の QTcF は，426.3 ms 以下であった。QTcF のベースラインからの 30 ms 超かつ 60 ms 未満の延長を示した被験者数は，MF 100 µg Concept1 投与時に 2 名（投与 0.5 時間後に 1 名，投与 1 時間後に 1 名），MF 200 µg Concept1 投与時に 4 名（投与 0.5 時間後に 2 名，投与

1 時間後に 1 名，投与 2 時間後に 1 名），及び MF 400 µg Concept1 投与時に 1 名（投与 2 時間後）であった（Listing 16.2.9-1.2.2，Table 14.3-4.2a，Table 14.3-4.3a）。

パート 2 では，QTcF 500 ms 超及び QTcF のベースラインからの 60 ms 超の延長が示された被験者数は，MF 800 µg（活性炭併用）投与時に 1 名（被験者番号 1/5207）であった［ベースラインで 402.6 ms，投与 1 時間後に 510.7 ms（ベースラインからの 108.1 ms の延長）］。投与 1 時間後には，心拍数も他の測定時点より低く，37 bpm であり（ベースラインでは 64 bpm），QT 間隔はベースラインでの 394 ms と比較して 600 ms に延長していた。他の測定時点の QTcF は 409.2 ms 以下であった。関連する症状又は有害事象はみられず，試験期間を通して血圧は基準範囲内であった。QTcF の延長と MF の最高血漿中濃度又は活性炭併用の有無との関連はみられず，当該被験者の QTcF の延長は，臨床的に重要な変化ではないと判断された。QTcF が 450 ms 超を示した被験者は他にいなかった。QTcF のベースラインからの 30 ms 超かつ 60 ms 未満の延長を示した被験者数は，MF 800 µg（活性炭非併用）投与時に 2 名（投与 1 時間後に 1 名，投与 24 時間後に 1 名）及び MF 800 µg（活性炭併用）投与時に 2 名（投与 1 時間後に 1 名，投与 2 時間後に 1 名）であった（Listing 16.2.9-1.2.2，Table 14.3-4.2b，Table 14.3-4.3b）。

3）スパイロメトリー

スパイロメトリーのいずれのパラメータでも，個々の被験者のデータに特記すべき変化はみられなかった。治験薬投与後の気管支収縮の発現は認められなかった（Listing 16.2.9-1.3）。

PK の結果

（1）PK プロファイル（パート 1）

血漿中 MF 濃度の投与 72 時間後までの推移を Figure 1-2 に，MF の PK パラメータを Table 1-8 に示す。

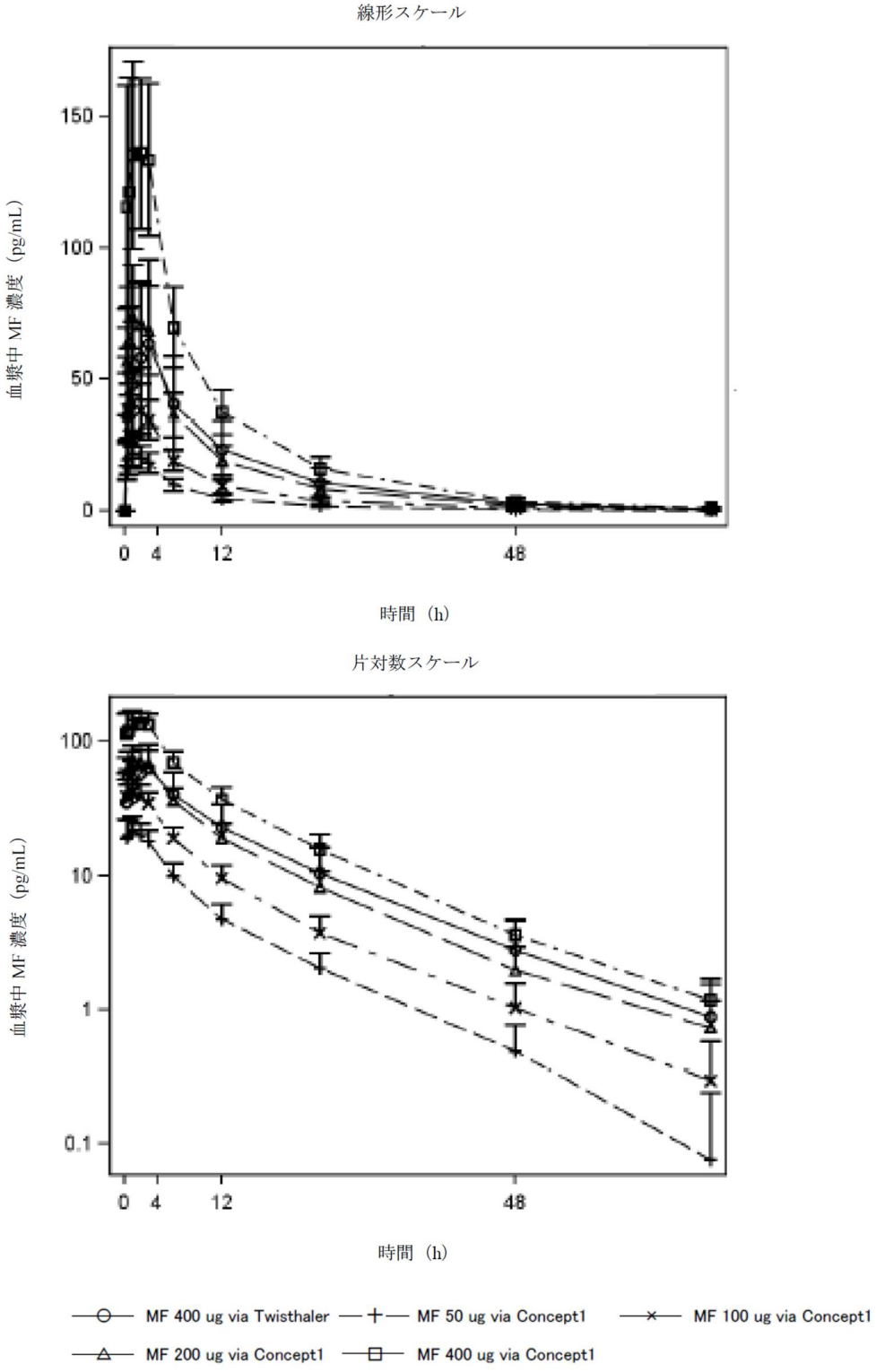
MF は，Concept1 及びツイストヘラーのいずれで投与したときも，投与後 3 時間以内に最高血漿中濃度に達した。MF Concept1 投与時の Tmax の中央値は，MF ツイストヘラー投与時よりも短かった（MF 400 µg ツイストヘラー投与時：3.00 時間，MF Concept1 50 µg 投与時：1.00 時間，MF Concept1 100 µg 投与時：0.375 時間，MF Concept1 200 µg 投与時：1.00 時間，MF Concept1 400 µg 投与時：2.00 時間）。T1/2 の平均値は，投与間で同程度であった（MF 400 µg ツイストヘラー投与時：13.2 時間，MF Concept1 50 µg 投与時：11.5 時間，MF Concept1 100 µg 投与時：12.6 時間，MF Concept1 200 µg 投与時：13.0 時間，MF Concept1 400 µg 投与時：12.1 時間）。Cmax 及び AUC パラメータの変動係数は，MF ツイストヘラー投与時が 47.3%～49.8%，MF Concept1 投与時が 20.5%～26.7%であり，MF Concept1 投与時は MF ツイストヘラー投与時よりも PK パラメータのばらつきが小さかった。

MF Concept1 投与時の全身曝露（AUClast）は，50～400 µg の用量範囲で，用量に比例して増加した。AUCinf 及び AUC0-24h の解析でも，同様の結果が示された。Cmax も概ね用量に比例して

増加したが，傾きの推定値の 90%信頼区間が 1 を含まなかったため（0.83～0.96），統計学的な用量比例性は示されなかった（Table 1-9，Figure 1-3）。

主要解析の結果，MF 400 μg ツイストヘラーと同等の全身曝露（AUClast）が得られる MF Concept1 での平均投与量（平均等価用量）は，195.04 μg［90%信頼区間：175.421，214.653（μg），変動係数：9.03%］と推定された（Table 1-10）。

Figure 1-2　健康被験者に空腹時に単回吸入投与したときの血漿中 MF 濃度の平均値の推移（E2101 試験パート 1，PK 解析対象集団）



Source：Table 14.2-1.3a，Figure 14.2-1.2

血漿中 MF 濃度は，平均値 ± 標準偏差（線形スケール）又は平均値 + 標準偏差（片対数スケール）で示した。

Table 1-8　健康被験者に空腹時に単回吸入投与したときの MF の PK パラメータ（E2101 試験パート 1，PK 解析対象集団）

PK パラメータ（単位）	要約統計量	MF 400 µg via Twisthaler N=24	MF 50 µg via Concept1 N=24	MF 100 µg via Concept1 N=22	MF 200 µg via Concept1 N=20	MF 400 µg via Concept1 N=20
AUC0-24h (hr*pg/mL)	n	24	21	22	20	20
	Mean (SD)	699 (330)	185 (40.2)	357 (80.5)	687 (171)	1330 (272)
	CV (%)	47.3	21.7	22.5	25.0	20.5
AUCinf (hr*pg/mL)	n	24	21	22	20	20
	Mean (SD)	924 (450)	226 (56.2)	439 (109)	862 (231)	1630 (343)
	CV (%)	48.7	24.9	24.7	26.7	21.0
AUClast (hr*pg/mL)	n	24	21	22	20	20
	Mean (SD)	904 (440)	217 (56.0)	430 (105)	847 (224)	1600 (340)
	CV (%)	48.7	25.8	24.5	26.4	21.3
Cmax (pg/mL)	n	24	21	22	20	20
	Mean (SD)	64.8 (32.3)	23.4 (5.80)	44.1 (10.4)	76.5 (19.5)	148 (38.4)
	CV (%)	49.8	24.7	23.7	25.5	25.9
Tmax (h)	n	24	21	22	20	20
	Median (Min, Max)	3.00 (0.500, 3.00)	1.00 (0.250, 3.00)	0.375 (0.250, 3.00)	1.00 (0.250, 3.00)	2.00 (0.250, 3.00)
T1/2 (h)	n	24	21	22	20	20
	Mean (SD)	13.2 (1.92)	11.5 (3.30)	12.6 (2.47)	13.0 (2.01)	12.1 (2.28)
	CV (%)	14.5	28.5	19.6	15.5	18.8

Source：Table 14.2-1.2.1a，PT-Table 14.2-1.2.2a

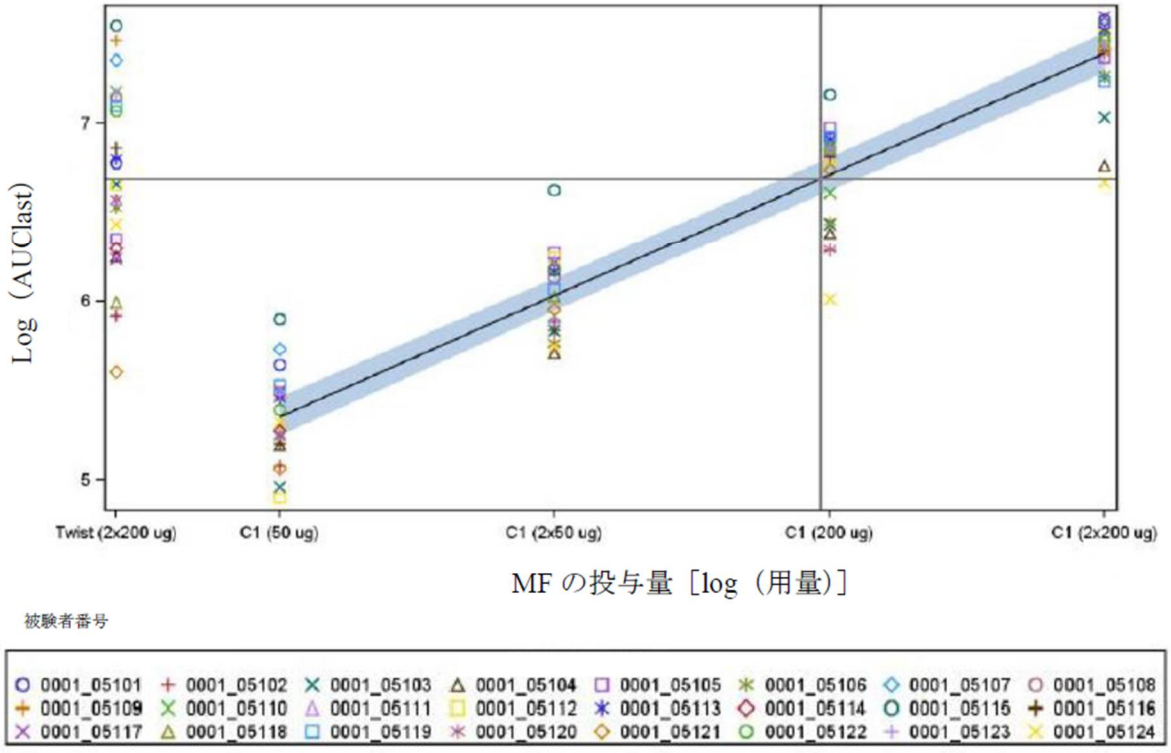
SD = 標準偏差，CV = 変動係数

Table 1-9　Concept1 を用いたときの MF の PK パラメータと用量の線形回帰の傾きの推定値（E2101 試験パート 1，PK 解析対象集団）

PK パラメータ（単位）	傾きの推定値	傾きの 90%信頼区間	
		下限	上限
AUClast (hr*pg/mL)	0.98	0.92	1.04
AUCinf (hr*pg/mL)	0.97	0.91	1.03
AUC0-24h (hr*pg/mL)	0.96	0.90	1.02
Cmax (pg/mL)	0.90	0.83	0.96

Source：Table14.2-1.4a

Figure 1-3　Concept1 を用いたときの各被験者の MF の AUClast の用量に対するプロット（E2101 試験パート 1，PK 解析対象集団）



Source：Figure 14.2-1.1

Twist = MF ツイストヘラー，C1 = MF Concept1

各シンボルは個々の被験者の AUClast を，影付きの領域は用量比例性の解析（被験者を変量効果として含めた線形混合効果モデル）であてはめた直線の傾きの 90%信頼区間を示す。水平線はツイストヘラー400 µg の AUClast の推定幾何平均を，垂直線は水平線との交点（MF Concept1 の平均等価用量の推定値，195.04 µg）を示す。

Table 1-10　MF Concept1 の MF ツイストヘラーに対する平均等価用量の解析結果（E2101 試験パート 1，PK 解析対象集団）

PK パラメータ（単位）	推定値	CV%	90%信頼区間
AUClast (hr*pg/mL)	195.04	9.03	175.421, 214.653
AUCinf (hr*pg/mL)	195.13	8.85	175.809, 214.454
AUC0-24h (hr*pg/mL)	181.37	9.25	162.931, 199.807
Cmax (pg/mL)	139.94	10.56	123.872, 156.012

Source：Table 14.2-1.5a，Table 14.2-1.7a

CV = 変動係数

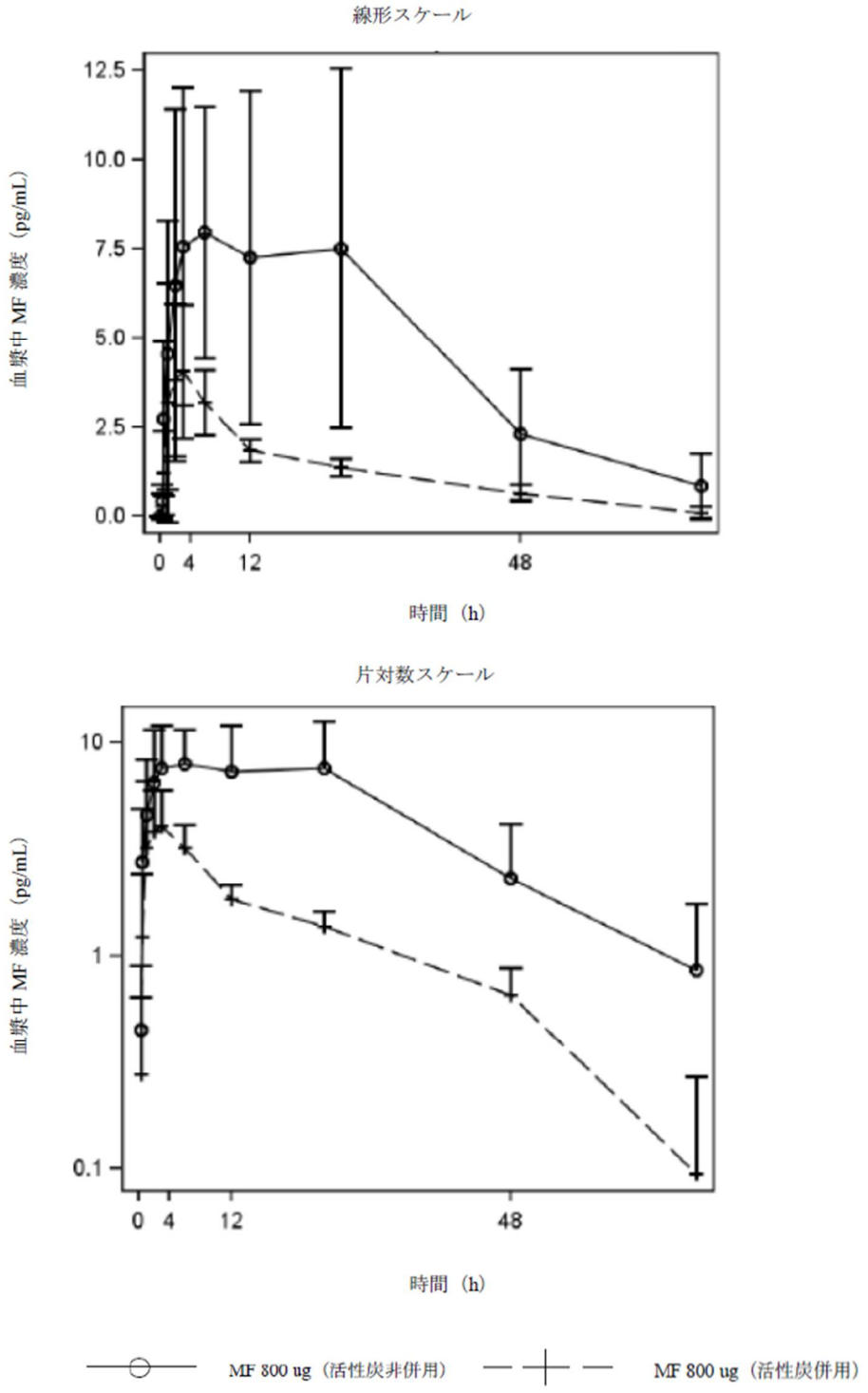
（2）PK プロファイル（パート 2）

活性炭併用又は非併用下で経口投与したときの血漿中 MF 濃度の推移を Figure 1-4 に，MF の PK パラメータを Table 1-11 に示す。

MF 800 µg（活性炭非併用）投与時の MF の吸収は遅く，ばらつきが大きく，投与 2～24 時間後に最高血漿中濃度に達した（Tmax の中央値は 9.00 時間）。Tmax は，MF 800 µg（活性炭非併

用）投与時と比べて MF 800 µg（活性炭併用）投与時（中央値：3.00 時間，最小値～最大値：1.00～6.00 時間）で早かった。T1/2 の平均値は両投与時で同程度であった［MF 800 µg（活性炭併用）投与時：21.5 時間，MF 800 µg（活性炭非併用）投与時：18.9 時間］。活性炭併用により，MF の全身曝露（AUClast）は，すべての被験者で低下し，AUCinf 及び AUC0-24h でも同様の結果が示された（Figure 14.2-1.3）。

Figure 1-4　健康被験者に活性炭の併用又は非併用により空腹時に単回経口投与したときの血漿中 MF 濃度の平均値の推移（E2101 試験パート 2，PK 解析対象集団）



Source：Figure 14.2-1.5

血漿中 MF 濃度は，平均値 ± 標準偏差（線形スケール）又は平均値 + 標準偏差（片対数スケール）で示した。

Table 1-11　健康被験者に活性炭併用又は非併用により空腹時に単回経口投与したときの MF の PK パラメータ（E2101 試験パート 2，PK 解析対象集団）

PK パラメータ（単位）	要約統計量	MF 800 µg（活性炭非併用）N=8	MF 800 µg（活性炭併用）N=8
AUC0-24h (hr*pg/mL)	n	8	8
	Mean (SD)	172 (87.0)	54.0 (11.8)
	CV (%)	50.5	21.9
AUCinf (hr*pg/mL)	n	7	7
	Mean (SD)	386 (196)	96.7 (22.8)
	CV (%)	50.8	23.5
AUClast (hr*pg/mL)	n	8	8
	Mean (SD)	320 (183)	76.6 (25.8)
	CV (%)	57.3	33.7
Cmax (pg/mL)	n	8	8
	Mean (SD)	10.6 (5.64)	4.85 (3.15)
	CV (%)	53.2	65.0
Tmax (h)	n	8	8
	Median (Min, Max)	9.00 (2.00, 24.00)	3.00 (1.00, 6.00)
T1/2 (h)	n	7	8
	Mean (SD)	18.9 (10.1)	21.5 (4.72)
	CV (%)	53.6	22.0

Source：Table 14.2-1.1b，Table 14.2-1.2b
SD = 標準偏差，CV = 変動係数

MF 800 µg（活性炭非併用）投与時の曝露量に対する MF 800 µg（活性炭併用）投与時の曝露量から，活性炭併用下で経口投与したときの MF の相対的バイオアベイラビリティ（Frel,cc）を算出した（Table 1-12）。MF の消化管吸収に対する活性炭の阻害効果を示す 1−Frel,cc の平均値は，AUCinf，AUClast，及び AUC0-24h で，それぞれ 0.72，0.71，及び 0.63 であった。

線形混合効果モデルを用いた Frel,cc の解析の結果，Frel,cc の推定値（90%信頼区間）は，AUCinf，AUClast，及び AUC0-24h で同程度であり［0.27（0.209，0.347），0.26（0.192，0.355），0.34（0.270，0.440）］，1−Frel,cc は，AUClast に基づいて 0.74 と推定された（Table 1-13）。活性炭併用下で経口投与したとき，活性炭により MF の消化管吸収は 74%阻害されたが，治験実施計画書で規定された完全阻害（85%以上の阻害）は示されなかったため，投与期 H 及び I は実施されなかった。

Table 1-12　活性炭併用又は非併用下で単回経口投与したときの MF の相対的バイオアベイラビリティ（E2101 試験パート 2，PK 解析対象集団）

PK パラメータ（単位）	要約統計量	Frel,cc	1−Frel,cc [a)]
AUC0-24h (hr*pg/mL)	n	8	8
	Mean (SD)	0.37 (0.140)	0.63 (0.140)
	CV (%)	38.25	22.06
AUCinf (hr*pg/mL)	n	6	6
	Mean (SD)	0.28 (0.092)	0.72 (0.092)
	CV (%)	32.57	12.79
AUClast (hr*pg/mL)	n	8	8
	Mean (SD)	0.29 (0.148)	0.71 (0.148)
	CV (%)	51.27	20.78

Source：Table 14.2-1.5b

Frel,cc = 活性炭併用下で経口投与したときの MF の相対的バイオアベイラビリティ，SD = 標準偏差，CV = 変動係数

a) 1−Frel,cc は，MF の消化管吸収に対する活性炭の阻害効果を示す。

Table 1-13　活性炭併用又は非併用下で単回経口投与したときの MF の相対的バイオアベイラビリティの解析結果（E2101 試験パート 2，PK 解析対象集団）

PK パラメータ（単位）	最小二乗幾何平均		比 [a)] (Frel,cc)	90%信頼区間	1-Frel,cc [b)]
	MF 800 µg（活性炭非併用）	MF 800 µg（活性炭併用）			
AUC0-24h (hr*pg/mL)	153.51	52.89	0.34	0.270, 0.440	0.66
AUCinf (hr*pg/mL)	347.09	93.48	0.27	0.209, 0.347	0.73
AUClast (hr*pg/mL)	279.42	73.01	0.26	0.192, 0.355	0.74

Source：Table 14.2-1.4b

Frel,cc = 活性炭併用下で経口投与したときの MF の相対的バイオアベイラビリティ

a) 各 AUC パラメータの幾何平均値の比［MF 800 µg（活性炭併用）／MF 800 µg（活性炭非併用）］

b) 1−Frel,cc は，MF の消化管吸収に対する活性炭の阻害効果を示す。

2 臨床薬物動態（PK）試験

2.1 健康被験者における PK 及び初期忍容性試験

2.1.1 E1101 試験（評価資料）

添付資料番号：5.3.3.1-1-E1101 試験

試験の標題

An open-label, randomized, two-treatment, cross-over study to assess pharmacokinetics of indacaterol acetate and mometasone furoate in Japanese and Caucasian healthy subjects following multiple inhaled doses of QMF149 via Concept1

治験実施医療機関

1 医療機関（日本）

試験期間

2012 年 7 月 5 日（最初の被験者の初回来院日）～2012 年 10 月 10 日（最後の被験者の最終来院日）

開発の相

第 I 相

目的

主要目的

モメタゾンフランカルボン酸エステル（以下，MF）及びインダカテロール酢酸塩（以下，インダカテロール）の 2 剤配合剤（以下，QMF）の低用量（MF/インダカテロール：80/150 μg）及び QMF 高用量（MF/インダカテロール：320/150 μg）を，Concept1 を用いて 1 日 1 回反復吸入投与したときの定常状態における MF 及びインダカテロールの薬物動態（pharmacokinetics，PK）を，日本人及び白人の健康男性被験者間で比較する。

副次目的

- QMF 低用量及び QMF 高用量を，Concept1 を用いて 1 日 1 回反復吸入投与したときの Day 1 における MF 及びインダカテロールの PK を，日本人及び白人の健康男性被験者間で比較する。
- QMF 低用量及び QMF 高用量を，Concept1 を用いて反復吸入投与したときの安全性及び忍容性を，日本人及び白人の健康男性被験者間で評価する。

探索目的

薬物代謝及び薬物標的経路に関連する遺伝子の変異が，QMF に対して異なる反応をもたらすのかどうか検討するため，探索的な薬理遺伝学的評価を実施する。

試験方法

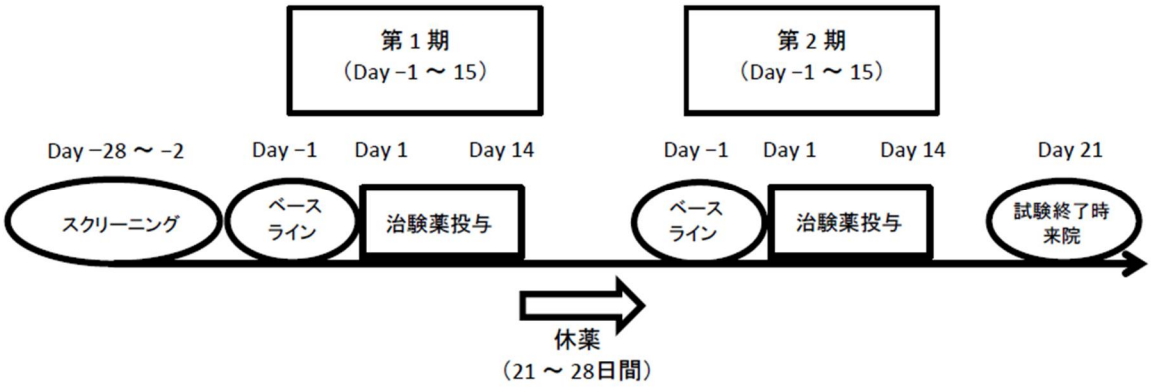
本試験は，日本人及び白人の健康男性被験者を対象とする単施設，ランダム化，非盲検，反復投与，2 投与期から成るクロスオーバー試験である。試験デザインを Figure 2-1 に示す。本試験では，QMF 低用量及び QMF 高用量を Concept1 で 1 日 1 回 14 日間吸入投与したときの，MF 及びインダカテロールの PK 及び安全性を評価した。本試験は，スクリーニング期，投与期（第 1 期及び第 2 期各 14 日間）から構成された。

被験者の同意取得後，スクリーニング検査を実施し，第 1 期の治験薬初回投与前日にベースライン評価を実施した。適格被験者を，年齢（± 5 歳）と体重［± 20%（kg）］を対応させた日本人及び白人各 1 名のペアにして，以下に示す投与順序 A 又は B に 1:1 の比でランダム化した。

- 投与順序 A：第 1 期に QMF 低用量を投与，第 2 期に QMF 高用量を投与
- 投与順序 B：第 1 期に QMF 高用量を投与，第 2 期に QMF 低用量を投与

第 1 期の治験薬を，Concept1 を用いて 1 日 1 回午前 8～11 時に非盲検で吸入投与し，第 1 期終了後 21～28 日間休薬した。休薬期間終了後，第 2 期の治験薬初回投与前日にベースライン評価を実施し，第 2 期の治験薬を，Concept1 を用いて 1 日 1 回午前 8～11 時に非盲検で吸入投与した。第 2 期の治験薬初回投与 21 日目（治験薬最終投与 7 日 ± 1 日後）に最終評価を実施した。

Figure 2-1　　試験デザイン（E1101 試験）



Source：Figure 9-1

第 1 期：Day −2～Day 15 に入院し Day 1～Day 14 に治験薬を投与

第 2 期：Day −2～Day 15 に入院し Day 1～Day 14 に治験薬を投与

目標被験者数

目標ランダム化被験者数：48 名（日本人及び白人被験者各 24 名）

目標完了被験者数：40 名（日本人及び白人被験者各 20 名）

被験者数設定の根拠

本試験の被験者ペア内の変動係数を 42%と仮定すると，日本人及び白人被験者各 20 名の場合，各用量での日本人／白人比の推定値の 90%信頼区間は 80%～125%の範囲内であった。脱落又は評価不能となる被験者を 20%未満と仮定して，各民族の被験者数を 24 名と設定した。

対象疾患及び主要な組入れ基準

主な選択基準

- スクリーニング時に既往歴，診察，バイタルサイン，心電図，及び臨床検査で健康状態が良好であると判断された 20～45 歳の日本人及び白人の健康な男性
- 日本人及び白人は，年齢（± 5 歳）と体重［± 20%（kg）］を対応させたペアにする。
- 体重が 50 kg 以上，体格指数（body mass index，BMI）［体重 kg / (身長 m)^2］が 18～30 kg/m^2 である者

用量及び投与方法

本試験では，QMF 低用量（モメタゾンフランカルボン酸エステル/インダカテロール酢酸塩：80/150 µg）及び QMF 高用量（モメタゾンフランカルボン酸エステル/インダカテロール酢酸塩：320/150 µg）を使用した。治験薬は，第 1 期に低用量，第 2 期に高用量（投与順序 A），又は第 1 期に高用量，第 2 期に低用量（投与順序 B）の投与順序で，各投与期の Day 1～Day 14 に 1 日 1 回（午前 8～11 時），Concept1 を用いて吸入投与した。なお，各投与期の PK 検体採取日（Day 1 及び Day 14）は，治験薬を空腹時投与し（投与前 10 時間以上の夜間絶食），投与 4 時間後まで絶食を継続した。その他の投与日（Day 2～Day 13）は，朝食前に治験薬を投与し，夜間は絶食しなかった。

投与（観察）期間

第 1 期，第 2 期各 14 日間

評価項目

有効性

該当なし

安全性

バイタルサイン，身体測定，心電図，血液学的検査，血液生化学的検査，尿検査，尿中コルチゾール，有害事象

PK

血漿中 MF 及びインダカテロール濃度

PD

該当なし

統計手法

（1）解析対象集団

- 安全性解析対象集団（safety analysis population，SAF）：安全性評価に影響を及ぼすような治験実施計画書からの逸脱がなく，治験薬を投与されたすべての被験者
- PK 解析対象集団：治験薬を投与され，評価可能な適切な薬物濃度測定値が 1 つ以上得られ，PK データに影響を及ぼす治験実施計画書からの逸脱が認められなかったすべての被験者

（2）有効性

該当なし

（3）安全性

安全性評価項目は SAF を対象に解析した。有害事象の標準化に際し ICH 国際医薬用語集（Medical Dictionary for Regulatory Activities，MedDRA）を使用した。また，有害事象の和訳には，MedDRA の日本語版（MedDRA/Japanese edition，MedDRA/J）Version 15.1 を用いた。有害事象は特に記載のない限り，基本語（preferred term，PT）を記載した。有害事象は，発現被験者数及び割合を民族別に投与別，器官別大分類（system organ class，SOC）別，PT 別，重症度別，及び治験薬との関連別に集計した。

臨床検査，バイタルサイン，及び心電図は，臨床的に注目すべき異常値の基準に該当した被験者数を集計した。その他の安全性評価項目の統計手法は第 5 部に添付した総括報告書に示した。

（4）PK

各投与期の Day 1 及び Day 14 に，血漿中 MF 及びインダカテロール濃度をもとに PK 解析を行った。定量下限未満の測定値はゼロとして扱った。ノンコンパートメント法により，Day 1 及び Day 14 の MF 及びインダカテロールの PK パラメータ［AUC0-24h（AUCtau），AUCall，Cmax，Tmax］を算出し，その記述統計量を示した。AUC0-24h 及び Cmax の比に基づく累積係数（accumulation ratio，Racc）］も算出した。

Day 1 及び Day 14 の MF 及びインダカテロールの対数変換した主要な PK パラメータ（AUC0-24h 及び Cmax）を，線形混合効果モデルを用いて解析した。モデルには，民族，投与順序，投与時期，用量，及び民族と用量の交互作用を固定効果，日本人及び白人の対応するペア及び対応するペアにネスト化した被験者を変量効果として含めた。解析結果を指数変換し，各用量で，MF 及びインダカテロールの AUC0-24h，Cmax について，白人に対する日本人の幾何平均値の比の点推定値及び両側 90%信頼区間を算出した。さらに，年齢及び体重を共変量として含めた探索的解析を実施した。

同じモデルを用いて，MF の用量比例性を探索的に評価した。各民族で，MF の主要な PK パラメータ（AUC0-24h 及び Cmax）について，低用量に対する高用量の幾何平均値の比の点推定値

及び両側 90%信頼区間を算出した。さらに，AUC0-24h，Cmax の用量間の幾何平均値の比について，白人に対する日本人の幾何平均値の比の点推定値及び両側 90%信頼区間を算出し，用量比例性の民族間差も探索的に評価した。

特に，混合モデルはすべての利用可能なデータを解析できるため，利用可能な PK パラメータが 1 期のみの被験者も解析に含めた。

試験成績

被験者の内訳

被験者の内訳を Table 2-1 に示す。

本試験では，48 名（日本人及び白人被験者各 24 名，投与順序 A 及び B に各民族 12 名ずつ）がランダム化された。日本人被験者 24 名，白人被験者 23 名が試験を完了し，白人被験者 1 名が試験を中止した。中止理由は同意撤回であった。試験を中止した被験者では，QMF 低用量及び高用量がいずれも投与され，すべての検査が実施された。

Table 2-1　被験者の内訳（E1101 試験，すべての被験者）

	日本人被験者			白人被験者			合計
	投与順序 A n (%)	投与順序 B n (%)	日本人合計 n (%)	投与順序 A n (%)	投与順序 B n (%)	白人合計 n (%)	n (%)
ランダム化	12 (100)	12 (100)	24 (100)	12 (100)	12 (100)	24 (100)	48 (100)
完了	12 (100)	12 (100)	24 (100)	11 (91.7)	12 (100)	23 (95.8)	47 (97.9)
中止	0	0	0	1 (8.3)	0	1 (4.2)	1 (2.1)
中止理由							
同意撤回	0	0	0	1 (8.3)	0	1 (4.2)	1 (2.1)

Source：Table 14.1-1.1
投与順序 A：第 1 期に QMF 80/150 µg，第 2 期に QMF 320/150 µg
投与順序 B：第 1 期に QMF 320/150 µg，第 2 期に QMF 80/150 µg

解析したデータセット

解析対象集団を Table 2-2 に示す。

ランダム化された 48 名を，SAF 及び PK 解析対象集団に含めた。

Table 2-2　解析対象集団（E1101 試験）

	日本人被験者数			白人被験者数			合計
	投与順序 A	投与順序 B	日本人合計	投与順序 A	投与順序 B	白人合計	
ランダム化	12	12	24	12	12	24	48
SAF	12	12	24	12	12	24	48
PK 解析対象集団	12	12	24	12	12	24	48

Source：Table 14.1-2.1
投与順序 A：第 1 期に QMF 80/150 µg，第 2 期に QMF 320/150 µg
投与順序 B：第 1 期に QMF 320/150 µg，第 2 期に QMF 80/150 µg

人口統計学的データ及び他の基準値の特性

ランダム化された男性被験者の年齢［平均値（標準偏差），以下同様］は，30.8（6.02）歳［日本人被験者 30.9（6.37）歳，白人被験者 30.7（5.79）歳，以下同順］であり，身長は，174.4（5.54）cm［173.6（4.53）cm，175.2（6.40）cm］であった。体重は，69.6（8.37）kg［65.1（6.01）kg，74.2（8.00）kg］であり，BMI は，22.88（2.43）kg/m^2［21.60（1.99）kg/m^2，24.16（2.17）kg/m^2］であった。日本人及び白人被験者間で，年齢と身長は同程度であったが，体重と BMI は日本人被験者で白人被験者より低かった。既往歴及び合併症を有する被験者は，白人被験者 2 名（食物アレルギーの既往歴）のみであった（Table 14.1-3.1，Listing 16.2.4-1.2）。

有効性の結果

該当なし

安全性の結果

（1）治験薬の曝露状況

スクリーニングを完了したすべての適格な被験者は，ランダム化された投与順序に従って，第 1 期及び第 2 期に QMF の低用量及び高用量を各 14 日間 1 日 1 回反復吸入投与された（Listing 16.2.5-1.1.1，Listing 16.2.5-1.1.2）。

（2）有害事象

有害事象の概要を Table 2-3 に示す。

Table 2-3　　有害事象の概要（E1101 試験，SAF）

	日本人			白人			合計
	QMF 80/150 µg N = 24 n (%)	QMF 320/150 µg N = 24 n (%)	日本人 合計 N = 24 n (%)	QMF 80/150 µg N = 24 n (%)	QMF 320/150 µg N = 24 n (%)	白人 合計 N = 24 n (%)	N = 48 n (%)
有害事象	1 (4.2)	5 (20.8)	6 (25.0)	1 (4.2)	2 (8.3)	3 (12.5)	9 (18.8)
副作用	0	1 (4.2)	1 (4.2)	0	0	0	1 (2.1)
死亡	0	0	0	0	0	0	0
重篤な有害事象	0	1 (4.2)	1 (4.2)	0	0	0	1 (2.1)
投与中止に至った有害事象	0	0	0	0	0	0	0

Source：Table 14.3.1-1.1，Table 14.3.1-1.3，Listing 14.3.2-1.1，Listing 16.2.7-1.1

1）有害事象

SAF での投与別の有害事象発現被験者数及び発現率を Table 2-4 に示す。

有害事象発現率は，日本人被験者の QMF 低用量で 4.2%（1/24 名），QMF 高用量で 20.8%（5/24 名），白人被験者の QMF 低用量で 4.2%（1/24 名），QMF 高用量で 8.3%（2/24 名）であった。SOC 別で発現率が高かった有害事象は，日本人被験者では「臨床検査」［QMF 低用量：4.2%（1/24 名），QMF 高用量：12.5%（3/24 名），以下同順］及び「胃腸障害」［0.0%（0/24

名），8.3%（2/24 名）］であり，白人被験者では「胃腸障害」［0.0%（0/24 名），8.3%（2/24 名）］及び「皮膚および皮下組織障害」［4.2%（1/24 名），0.0%（0/24 名）］であった。

PT 別では，日本人被験者全体の 5%以上でみられた有害事象は，アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加［QMF 低用量：4.2%（1/24 名），QMF 高用量：8.3%（2/24 名），以下同順］，血中クレアチンホスホキナーゼ増加［4.2%（1/24 名），4.2%（1/24 名）］であった。白人被験者全体の 5%以上でみられた有害事象はなかった。両民族でみられた有害事象は，下痢のみであった（日本人被験者の QMF 高用量及び白人被験者の QMF 高用量に各 1 名）。

Table 2-4　有害事象発現被験者数・発現率（E1101 試験，SAF）

SOC PT	日本人						白人						合計	
	QMF 80/150 µg N = 24 n (%)		QMF 320/150 µg N = 24 n (%)		日本人合計 N = 24 n (%)		QMF 80/150 µg N = 24 n (%)		QMF 320/150 µg N = 24 n (%)		白人合計 N = 24 n (%)		N = 48 n (%)	
合計	1	(4.2)	5	(20.8)	6	(25.0)	1	(4.2)	2	(8.3)	3	(12.5)	9	(18.8)
胃腸障害	0	(0.0)	2	(8.3)	2	(8.3)	0	(0.0)	2	(8.3)	2	(8.3)	4	(8.3)
便秘	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(4.2)	1	(4.2)	1	(2.1)
下痢	0	(0.0)	1	(4.2)	1	(4.2)	0	(0.0)	1	(4.2)	1	(4.2)	2	(4.2)
嘔吐	0	(0.0)	1	(4.2)	1	(4.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.1)
臨床検査	1	(4.2)	3	(12.5)	4	(16.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	4	(8.3)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0	(0.0)	1	(4.2)	1	(4.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.1)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1	(4.2)	2	(8.3)	3	(12.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(6.3)
血中ビリルビン増加	0	(0.0)	1	(4.2)	1	(4.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.1)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	1	(4.2)	1	(4.2)	2	(8.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(4.2)
血中乳酸脱水素酵素増加	1	(4.2)	0	(0.0)	1	(4.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.1)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	0	(0.0)	1	(4.2)	1	(4.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.1)
皮膚および皮下組織障害	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(4.2)	0	(0.0)	1	(4.2)	1	(2.1)
そう痒症	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(4.2)	0	(0.0)	1	(4.2)	1	(2.1)

Source：Table 14.3.1-1.1

第 1 期で発現した事象が第 2 期まで継続した場合，第 1 期のみでカウントした。

2）治験薬との関連が否定できない有害事象（副作用）

本試験では，日本人被験者（QMF 高用量）1 名で発現した嘔吐が，副作用と判断された（Table 14.3.1-1.3）。

3）重症度別の有害事象

有害事象の重症度は，日本人及び白人被験者のいずれにおいても軽度又は中等度であり，高度の有害事象は認められなかった。中等度の有害事象は，いずれも日本人被験者（QMF 低用量 1 名，QMF 高用量 2 名）で発現した（Table 14.3.1-1.2）。

（3）死亡及び重篤な有害事象

1）死亡

本試験で，死亡の報告はなかった。

2）重篤な有害事象

重篤な有害事象は，日本人被験者 1 名のみでみられた。当該被験者は，既往歴及び関連する併用薬の使用はなく，投与順序 B にランダム化され，第 1 期（QMF 高用量）終了後，第 2 期のベースライン評価時（投与開始前日）にアラニンアミノトランスフェラーゼ増加，アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加，γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加を発現した。試験期間を通して無症候性であり，黄疸及び肝疾患の徴候はみられず，ビリルビン値を含む他の肝機能検査値は基準範囲内であった。いずれの事象も中等度であり，治験薬との関連性は否定され，治験薬の投与中止や薬物治療なしで消失した（Table 2-5）。

Table 2-5　　重篤な有害事象一覧（E1101 試験，SAF）

被験者番号	投与期/Day/用量	事象名（PT）	発現日（day）[a]	持続期間（h:min）	重症度	関連	処置	継続
1/5211[b]	1/42/2	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	42	480:11	中等度	否定できる	0	No
	1/42/2	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	42	480:11	中等度	否定できる	0	No
	1/42/2	γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	42	480:11	中等度	否定できる	0	No

Source：Listing 14.3.2-1.1

投与期：1＝第 1 期，用量：2＝QMF 320/150 µg，処置：0＝なし

a) 第 1 期の投与開始日を Day 1 とした。

b) 38 歳，日本人

（4）重要な有害事象

1）投与中止に至った有害事象

本試験で，投与中止に至った有害事象はなかった（Listing 16.2.7-1.1）。

（5）臨床検査

1）血液学的検査

いずれの民族でも臨床的に重要な異常値はみられなかった（Table 14.3-2.1，Table 14.3-2.2）。

2）血液生化学的検査

日本人被験者 4 名で，以下のとおり AST，ALT，γ-GTP，CK，LDH，又はビリルビンの臨床的に重要な異常値がみられた。いずれの異常値も有害事象として報告されたが，治験薬との関連は否定された（Listing 14.3.4-1.1，Listing 16.2.7-1.1）。

- 被験者番号 1/5211：本被験者は，第 2 期のベースライン評価時（投与開始前日）に AST，ALT，及び γ-GTP の高値が示され，いずれも重篤な有害事象と判断された。試験終了時の最終評価では基準範囲内に回復していた。
- 被験者番号 1/5218：本被験者は，スクリーニング時から第 2 期の投与 1 日目まで総ビリルビン高値を示し，第 2 期のベースライン評価時及び投与 1 日目の検査では，直接ビリルビン，間接ビリルビンともに上昇していた。ヘモグロビン及び他の肝機能検査値は基準範囲内であり，ビリルビン値は試験終了時の最終評価で基準範囲内に回復していた。
- 被験者番号 1/5219：本被験者は，試験終了時の最終評価で AST 及び CK の高値を示した。胸痛の有害事象，心臓障害を示唆する心電図異常，及び横紋筋融解症を示唆する腎臓障害はみられなかった。AST，CK 値ともに，追跡調査で基準範囲内に回復したことが確認された。
- 被験者番号 1/5222：本被験者は，試験終了時の最終評価で AST，CK，及び LDH の高値を示した。いずれも追跡調査で基準範囲内に回復したことが確認された。

3）尿検査

日本人及び白人被験者間で，尿中コルチゾール濃度のプロファイルは類似していた（Table 14.3-6.1，Figure 14.3-6.2）。

（6）その他の安全性評価項目

1）バイタルサイン

2 名以上に異常が認められた項目は，心拍数の増加（日本人被験者 2 名）であった［第 2 期の治験薬投与 14 日目及び試験終了（最終評価）時に各 1 名］。バイタルサインの臨床的に重要な異常値はみられなかった（Listing 16.2.9-1.1）。

2）心電図

各評価時点で，QTcF のベースラインからの変動が 30 ms 以上かつ 60 ms 以下を示した被験者数は，日本人被験者で QMF 高用量投与 14 日目の投与 1 時間後に 1 名，白人被験者で QMF 低用量投与 14 日目の投与 2 時間後及び投与 3 時間後に各 1 名，並びに QMF 高用量投与 14 日目の投与 0.5 時間後に 1 名であった。QTcF のベースラインからの 60 ms 超の延長及び QTcF 450 ms 超は，いずれもみられなかった（Table 14.3-5.1.2）。

PK の結果

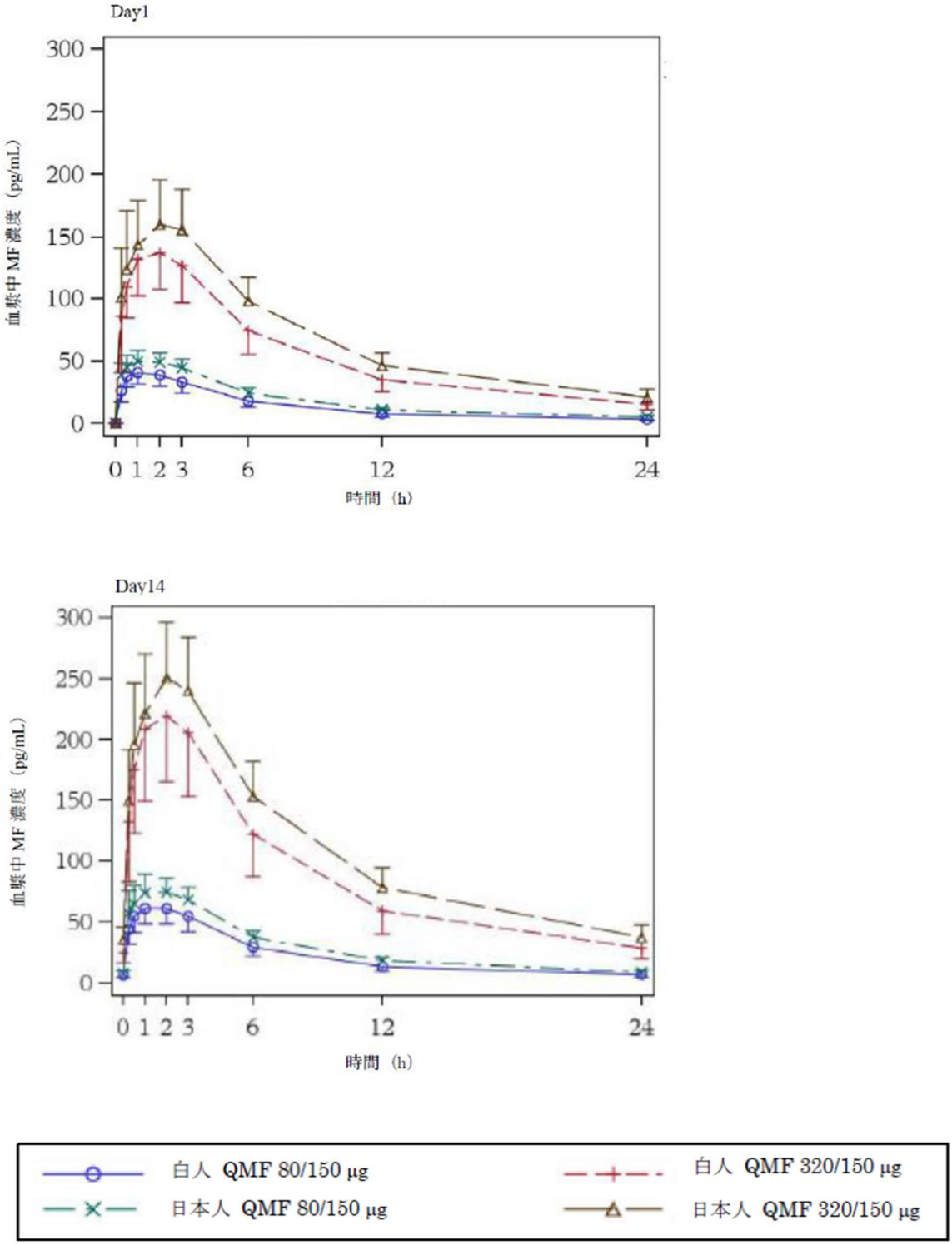
（1）MF の PK

Day 1 及び Day 14 の血漿中 MF 濃度の投与 24 時間後までの推移を Figure 2-2 に，MF の PK パラメータを Table 2-6 に示す。

Concept1 を用いて QMF 低用量，QMF 高用量を 1 日 1 回 14 日間反復吸入投与したときの Day 1 及び Day 14 の MF の血漿中濃度推移について，日本人及び白人ともに，投与後 3 時間以内に Cmax に達した（Tmax の中央値：QMF 低用量で 1.00～2.00 時間，QMF 高用量で 2.00 時間）。血漿中濃度-時間プロファイルは日本人と白人で類似していたが，白人と比較して日本人で血漿中

濃度が高かった。日本人で，血漿中 MF 濃度の幾何平均値の比（Day 7 投与前／Day 14 投与前）は，QMF 低用量では 1.03，QMF 高用量では 1.00 であった。また，白人被験者では，血漿中 MF 濃度の幾何平均値の比（Day 7 投与前／Day 14 投与前）は，0.92 及び 1.07 であった。したがって，いずれの民族でも血漿中 MF 濃度は Day 14 に定常状態に達していた（Table 14.2-1.8）。Day 14 の Racc（AUC）及び Racc（Cmax）の平均値は，両民族で用量にかかわらず 1.61～1.71 及び 1.49～1.58 であった。

Figure 2-2　1 日 1 回 14 日間反復吸入投与したときの Day 1 又は Day 14 の血漿中 MF 濃度の平均値の推移（E1101 試験，PK 解析対象集団）



Source：Figure 14.2-1.2

血漿中 MF 濃度は，平均値＋標準偏差（日本人）又は平均値－標準偏差（白人）で示した。

Table 2-6 Day 1 及び Day 14 の MF の PK パラメータ（E1101 試験，PK 解析対象集団）

用量	統計量	Day 1		Day 14	
PK パラメータ（単位）		日本人	白人	日本人	白人
QMF 80/150 µg					
AUC0-24h (h*pg/mL)	n	24	24	24	24
	Mean ± SD	438 ± 68.5	326 ± 74.7	694 ± 94.0	543 ± 121
	(CV%)	(15.7)	(22.9)	(13.5)	(22.3)
AUCall (h*pg/mL)	n	24	24	24	24
	Mean ± SD	438 ± 68.5	326 ± 74.6	694 ± 94.0	543 ± 121
	(CV%)	(15.6)	(22.9)	(13.5)	(22.3)
Cmax (pg/mL)	n	24	24	24	24
	Mean ± SD	52.5 ± 8.11	42.4 ± 8.59	77.4 ± 14.1	63.0 ± 12.8
	(CV%)	(15.5)	(20.2)	(18.3)	(20.4)
Tmax (h)	n	24	24	24	24
	Median	1.00	1.00	1.03	2.00
	[Min; Max]	[0.250; 2.00]	[0.500; 3.00]	[0.250; 2.00]	[0.500; 2.07]
Racc（AUC）[a)]	n	—	—	24	24
	Mean ± SD			1.61 ± 0.275	1.71 ± 0.355
	(CV%)			(17.0)	(20.8)
Racc（Cmax）[a)]	n	—	—	24	24
	Mean ± SD			1.49 ± 0.268	1.52 ± 0.312
	(CV%)			(17.9)	(20.6)
QMF 320/150 µg					
AUC0-24h (h*pg/mL)	n	24	24	24	24
	Mean ± SD	1640 ± 316	1290 ± 290	2630 ± 482	2140 ± 590
	(CV%)	(19.3)	(22.5)	(18.3)	(27.5)
AUCall (h*pg/mL)	n	24	24	24	24
	Mean ± SD	1630 ± 316	1290 ± 290	2630 ± 482	2140 ± 590
	(CV%)	(19.3)	(22.5)	(18.3)	(27.5)
Cmax (pg/mL)	n	24	24	24	24
	Mean ± SD	165 ± 36.7	146 ± 39.9	254 ± 45.7	222 ± 56.8
	(CV%)	(22.2)	(27.3)	(18.0)	(25.6)
Tmax (h)	n	24	24	24	24
	Median	2.00	2.00	2.00	2.00
	[Min; Max]	[0.500; 3.00]	[0.250; 3.00]	[2.00; 3.00]	[1.00; 3.00]
Racc（AUC）[a)]	n	—	—	24	24
	Mean ± SD			1.65 ± 0.315	1.67 ± 0.366
	(CV%)			(19.2)	(21.9)
Racc（Cmax）[a)]	n	—	—	24	24
	Mean ± SD			1.58 ± 0.304	1.56 ± 0.354
	(CV%)			(19.2)	(22.8)

Source：Table 14.2-1.10

SD = 標準偏差，CV = 変動係数，—：該当なし

a) Racc は Day 1 の PK パラメータに対する Day 14 の PK パラメータの比として算出した。Racc（AUC）の算出には AUC0-24h（AUC0-24h が欠測の場合は AUCall）を使用した。

MF の主要な PK パラメータ（Cmax 及び AUC0-24h）の白人に対する日本人の幾何平均値の比を Table 2-7 に，低用量に対する高用量の幾何平均値の比を Table 2-8 に，用量比に対する曝露の増加の民族間比較の解析結果を Table 2-9 に示す。

QMF を 1 日 1 回 14 日間反復吸入投与したときの Day 14 の主要な PK パラメータの幾何平均値の比（日本人／白人）（90%信頼区間）は，Cmax が QMF 低用量では 1.24（1.11，1.38），QMF 高用量では 1.17（1.05，1.30）（以下同順）であり，AUC0-24h が，1.30（1.18，1.44）及び 1.26（1.14，1.39）であった。また，共変量として年齢及び体重を含めた解析では，Day 14 の幾何平均値の比（日本人／白人）（90%信頼区間）は，Cmax が 1.15（1.02，1.30）及び 1.09（0.97，1.23），AUC0-24h が 1.20（1.07，1.35）及び 1.16（1.03，1.31）であった（Table 14.2-1.6）。

QMF を 1 日 1 回 14 日間反復吸入投与したとき，MF の Cmax 及び AUC0-24h は用量に依存して増加した。Day 14 の AUC0-24h の幾何平均値の比（QMF 高用量／QMF 低用量）は，いずれの民族でも用量比に応じた増加を示した［幾何平均値の比（90%信頼区間）：日本人 3.77（3.55，4.00），白人 3.89（3.66，4.12）］が，Cmax の増加は用量比を下回った［幾何平均値の比（90%信頼区間）：日本人 3.28（3.10，3.48），白人 3.47（3.28，3.67）］。MF の Cmax 及び AUC0-24h の用量比に対する曝露の増加は，民族間で同様の傾向を示した。

Table 2-7　MF の Cmax 及び AUC0-24h の幾何平均値の比（日本人／白人）（E1101 試験，PK 解析対象集団）

Day	用量	Adjusted geometric mean [a]		幾何平均値の比 [a]（日本人／白人）		
	PK パラメータ（単位）	日本人	白人	推定値	90% CI 下限	90% CI 上限
Day 1	QMF 80/150 µg					
	Cmax (pg/mL)	51.8	41.6	1.25	1.12	1.38
	AUC0-24h (h*pg/mL)	433	317	1.36	1.23	1.51
	QMF 320/150 µg					
	Cmax (pg/mL)	161	141	1.14	1.03	1.26
	AUC0-24h (h*pg/mL)	1600	1260	1.27	1.15	1.41
Day 14	QMF 80/150 µg					
	Cmax (pg/mL)	76.1	61.6	1.24	1.11	1.38
	AUC0-24h (h*pg/mL)	688	529	1.30	1.18	1.44
	QMF 320/150 µg					
	Cmax (pg/mL)	250	214	1.17	1.05	1.30
	AUC0-24h (h*pg/mL)	2590	2060	1.26	1.14	1.39

Source：Table 14.2-1.2

CI = 信頼区間

対数変換した主要な PK パラメータを，混合効果モデルで解析した。モデルには，民族，投与順序，投与時期，用量，及び民族と用量の交互作用を固定効果，日本人及び白人の対応するペア及び対応するペアにネスト化した被験者を変量効果として含めた。

a) 対数変換値で求めた解析結果を逆変換して算出した。

Table 2-8 MF の Cmax 及び AUC0-24h の幾何平均値の比（高用量／低用量）（E1101 試験，PK 解析対象集団）

Day 民族	PK パラメータ（単位）	Adjusted geometric mean [a)]		幾何平均値の比 [a)]（QMF 320/150 µg／QMF 80/150 µg）		
		QMF 320/150 µg	QMF 80/150 µg	推定値	90% CI 下限	90% CI 上限
Day 1						
日本人	Cmax (pg/mL)	161	51.8	3.10	2.89	3.33
	AUC0-24h (h*pg/mL)	1600	433	3.70	3.49	3.93
白人	Cmax (pg/mL)	141	41.6	3.40	3.16	3.65
	AUC0-24h (h*pg/mL)	1260	317	3.96	3.73	4.21
Day 14						
日本人	Cmax (pg/mL)	250	76.1	3.28	3.10	3.48
	AUC0-24h (h*pg/mL)	2590	688	3.77	3.55	4.00
白人	Cmax (pg/mL)	214	61.6	3.47	3.28	3.67
	AUC0-24h (h*pg/mL)	2060	529	3.89	3.66	4.12

Source：Table 14.2-1.3

CI = 信頼区間

対数変換した主要な PK パラメータを，混合効果モデルで解析した。モデルには，民族，投与順序，投与時期，用量，及び民族と用量の交互作用を固定効果，日本人及び白人の対応するペア及び対応するペアにネスト化した被験者を変量効果として含めた。

a) 対数変換値で求めた解析結果を逆変換して算出した。

Table 2-9 MF の Cmax 及び AUC0-24h の用量比に対する曝露増加の民族間比較（E1101 試験，PK 解析対象集団）

PK パラメータ （単位）	Dose-proportionality constants [a)]の幾何平均値の比 [b)]（日本人／白人）					
	Day 1			Day 14		
	推定値	90% CI 下限	90% CI 上限	推定値	90% CI 下限	90% CI 上限
Cmax (pg/mL)	0.91	0.83	1.01	0.95	0.87	1.03
AUC0-24h (h*pg/mL)	0.93	0.86	1.02	0.97	0.89	1.05

Source：Table 14.2-1.4

CI = 信頼区間

対数変換した主要な PK パラメータを，混合効果モデルで解析した。モデルには，民族，投与順序，投与時期，用量，及び民族と用量の交互作用を固定効果，日本人及び白人の対応するペア及び対応するペアにネスト化した被験者を変量効果として含めた。

a) dose-proportionality constants：QMF 低用量に対する QMF 高用量の幾何平均値の比

b) 対数変換値で求めた解析結果を逆変換して算出した。

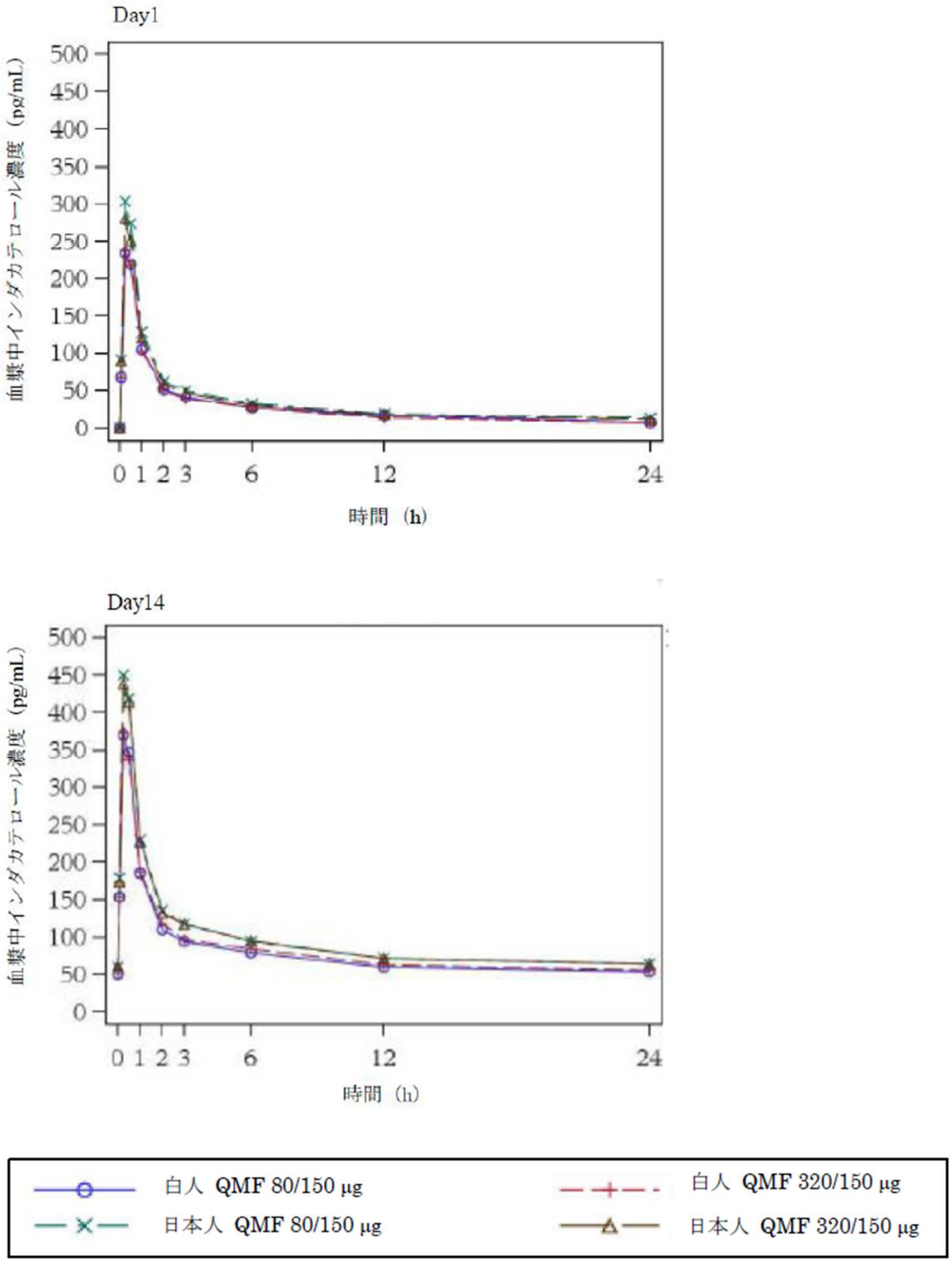
（2）インダカテロールの PK

Day 1 及び Day 14 の血漿中インダカテロール濃度の投与 24 時間後までの推移を Figure 2-3 に，インダカテロールの PK パラメータを Table 2-10 に示す。

Concept1 を用いて QMF 低用量，QMF 高用量を 1 日 1 回 14 日間反復吸入投与したときの Day 1 及び Day 14 のインダカテロールの血漿中濃度推移について，すべての被験者で投与後 0.25～0.5

時間で Cmax に達した（Tmax の中央値：Day 1 及び Day 14 ともに 0.250 時間）。いずれの QMF 用量でも，血漿中濃度-時間プロファイルは日本人と白人で同様の傾向を示し，類似していたが，白人と比較して日本人で血漿中濃度が高かった。

Figure 2-3　1 日 1 回 14 日間反復吸入投与したときの Day 1 又は Day 14 の血漿中インダカテロール濃度の平均値の推移（E1101 試験，PK 解析対象集団）



Source：Figure 14.2-1.1

Table 2-10 Day 1 及び Day 14 のインダカテロールの PK パラメータ（E1101 試験, PK 解析対象集団）

用量	統計量	Day 1		Day 14	
PK パラメータ（単位）		日本人	白人	日本人	白人
QMF 80/150 µg					
AUC0-24h (h*pg/mL)	n	23	22	24	24
	Mean ± SD	840 ± 195	673 ± 185	2290 ± 391	1900 ± 405
	(CV%)	(23.2)	(27.5)	(17.1)	(21.3)
AUCall (h*pg/mL)	n	24	24	24	24
	Mean ± SD	839 ± 191	678 ± 181	2290 ± 391	1900 ± 405
	(CV%)	(22.7)	(26.7)	(17.1)	(21.3)
Cmax (pg/mL)	n	24	24	24	24
	Mean ± SD	307 ± 68.7	239 ± 44.4	456 ± 74.1	374 ± 86.2
	(CV%)	(22.4)	(18.6)	(16.3)	(23.1)
Tmax (h)	n	24	24	24	24
	Median	0.250	0.250	0.250	0.250
	[Min; Max]	[0.250; 0.500]	[0.250; 0.500]	[0.250; 0.500]	[0.250; 0.500]
Racc（AUC）[a)]	n	—	—	24	24
	Mean ± SD			2.80 ± 0.511	2.91 ± 0.655
	(CV%)			(18.2)	(22.5)
Racc（Cmax）[a)]	n	—	—	24	24
	Mean ± SD			1.53 ± 0.319	1.58 ± 0.319
	(CV%)			(20.9)	(20.2)
QMF 320/150 µg					
AUC0-24h (h*pg/mL)	n	21	20	24	24
	Mean ± SD	794 ± 186	672 ± 220	2280 ± 447	1970 ± 575
	(CV%)	(23.5)	(32.8)	(19.6)	(29.2)
AUCall (h*pg/mL)	n	24	24	24	24
	Mean ± SD	775 ± 181	648 ± 212	2280 ± 447	1970 ± 575
	(CV%)	(23.4)	(32.7)	(19.6)	(29.2)
Cmax (pg/mL)	n	24	24	24	24
	Mean ± SD	282 ± 76.0	241 ± 67.3	440 ± 94.5	377 ± 107
	(CV%)	(26.9)	(27.9)	(21.5)	(28.3)
Tmax (h)	n	24	24	24	24
	Median	0.250	0.250	0.250	0.250
	[Min; Max]	[0.250; 0.500]	[0.250; 0.500]	[0.250; 0.500]	[0.250; 0.500]
Racc（AUC）[a)]	n	—	—	24	24
	Mean ± SD			3.03 ± 0.583	3.16 ± 0.728
	(CV%)			(19.3)	(23.0)
Racc（Cmax）[a)]	n	—	—	24	24
	Mean ± SD			1.61 ± 0.342	1.60 ± 0.396
	(CV%)			(21.2)	(24.7)

Source：Table 14.2-1.9

SD = 標準偏差，CV = 変動係数，—：該当なし

a) Racc は Day 1 の PK パラメータに対する Day 14 の PK パラメータの比として算出した。Racc（AUC）の算出には AUC0-24h（AUC0-24h が欠測の場合は AUCall）を使用した。

インダカテロールの主要な PK パラメータ（Cmax 及び AUC0-24h）の白人に対する日本人の幾何平均値の比を Table 2-11 に示す。

QMF を反復吸入投与したとき（Day 14），Cmax の幾何平均値の比（日本人／白人）（90%信頼区間）は，QMF 低用量で 1.23（1.11，1.38）及び QMF 高用量で 1.19（1.07，1.33）（以下同順）であり，AUC0-24h の幾何平均値の比（日本人／白人）（90%信頼区間）は，1.22（1.09，1.36）及び 1.19（1.06，1.33）であった。共変量として年齢及び体重を含めた解析では，Day 14 の幾何平均値の比（日本人／白人）（90%信頼区間）は，Cmax が 1.13（1.00，1.28）及び 1.09（0.96，1.24），AUC0-24h が 1.13（1.00，1.28）及び 1.10（0.97，1.25）であった（Table 14.2-1.5）。

Table 2-11　インダカテロールの Cmax 及び AUC0-24h の幾何平均値の比（日本人／白人）（E1101 試験，PK 解析対象集団）

Day	用量	Adjusted geometric mean [a]		幾何平均値の比 [a]（日本人／白人）		
	PK パラメータ（単位）	日本人	白人	推定値	90% CI 下限	90% CI 上限
Day 1	QMF 80/150 µg					
	Cmax (pg/mL)	300	235	1.28	1.14	1.43
	AUC0-24h (h*pg/mL)	822	651	1.26	1.10	1.45
	QMF 320/150 µg					
	Cmax (pg/mL)	273	232	1.18	1.05	1.32
	AUC0-24h (h*pg/mL)	758	626	1.21	1.05	1.39
Day 14	QMF 80/150 µg					
	Cmax (pg/mL)	450	364	1.23	1.11	1.38
	AUC0-24h (h*pg/mL)	2260	1860	1.22	1.09	1.36
	QMF 320/150 µg					
	Cmax (pg/mL)	431	362	1.19	1.07	1.33
	AUC0-24h (h*pg/mL)	2240	1890	1.19	1.06	1.33

Source：Table 14.2-1.1

CI = 信頼区間

対数変換した主要な PK パラメータを，混合効果モデルで解析した。モデルには，民族，投与順序，投与時期，用量，及び民族と用量の交互作用を固定効果，日本人及び白人の対応するペア及び対応するペアにネスト化した被験者を変量効果として含めた。

a) 対数変換値で求めた解析結果を逆変換して算出した。

2.1.2 E2102 試験（評価資料）

添付資料番号：5.3.3.1-2-E2102 試験

試験の標題

A randomized, open-label, four-way complete crossover study to evaluate the potential for pharmacokinetic interaction following multiple inhaled doses of indacaterol acetate and mometasone furoate delivered in free or in fixed combination (QMF149) via the Concept1 device in healthy subjects

治験実施医療機関

2 医療機関（英国，ドイツ）

試験期間

2012 年 8 月 24 日（最初の被験者の初回来院日）～2013 年 1 月 8 日（最後の被験者の最終来院日）

開発の相

第 I 相

目的

主要目的

- 以下の 2 つの用法で吸入投与したときのモメタゾンフランカルボン酸エステル（以下，MF）及びインダカテロール酢酸塩（以下，インダカテロール）の薬物動態学（pharmacokinetics, PK）的相互作用の可能性を，定常状態での全身曝露量を指標として評価する。
  - Concept1 を用いた MF 320 µg 及びインダカテロール 150 µg の 2 剤配合剤（以下，QMF 320/150 µg）の投与
  - Concept1 を用いた MF 320 µg 又はインダカテロール 150 µg の単剤投与

副次目的

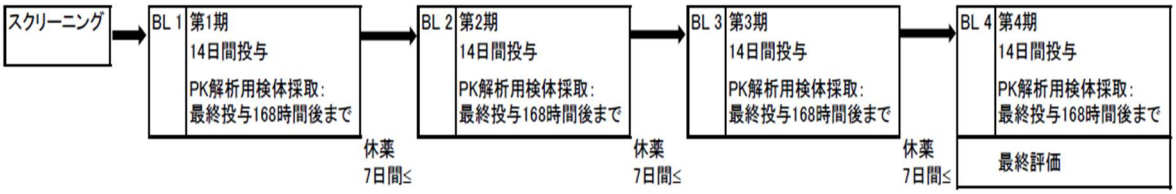
- 以下の 2 つの用法で吸入投与したときの MF 及びインダカテロールの定常状態での全身曝露量を比較する。
  - Concept1 を用いた MF 320 µg とインダカテロール 150 µg の単剤併用投与（以下，MF 320 µg + インダカテロール 150 µg）
  - Concept1 を用いた MF 320 µg 又はインダカテロール 150 µg の単剤投与
- 以下の 2 つの用法で吸入投与したときの MF 及びインダカテロールの定常状態での全身曝露量を比較する。
  - Concept1 を用いた QMF 320/150 µg の投与
  - Concept1 を用いた MF 320 µg + インダカテロール 150 µg の投与

- 健康被験者を対象として MF 320 µg，インダカテロール 150 µg，MF 320 µg + インダカテロール 150 µg，及び QMF 320/150 µg を反復吸入投与したときの安全性及び忍容性を評価する。

試験方法

本試験は，健康被験者を対象とするランダム化，非盲検，反復投与，4 投与期から成る完全クロスオーバー，検証的試験である。試験デザインを Figure 2-1 に示す。本試験は，スクリーニング期（21 日間），ベースライン来院（各投与期の Day −1），投与期（第 1 期～第 4 期，各 14 日間）から構成された。被験者を投与順序 1～4 のいずれかに 1:1:1:1 の比でランダム化し（Table 2-1），各投与期の Day 1～Day 14 に 1 日 1 回（午前 7～10 時），インダカテロール 150 µg（投与 A），MF 320 µg（投与 B），MF 320 µg + インダカテロール 150 µg（投与 C），QMF 320/150 µg（投与 D）のいずれかを反復吸入投与した。各投与期の間に 7 日間以上休薬した。

Figure 2-1　　試験デザイン（E2102 試験）



Source：Figure 9-1
BL = ベースライン

Table 2-1　　投与順序（E2102 試験）

	第 1 期	第 2 期	第 3 期	第 4 期
投与順序 1	投与 A	投与 B	投与 C	投与 D
投与順序 2	投与 B	投与 D	投与 A	投与 C
投与順序 3	投与 C	投与 A	投与 D	投与 B
投与順序 4	投与 D	投与 C	投与 B	投与 A

Source：Table 9-2
投与 A：インダカテロール 150 µg，投与 B：MF 320 µg，投与 C：MF 320 µg + インダカテロール 150 µg，投与 D：QMF 320/150 µg

目標被験者数

目標組入れ被験者数：64 名

目標完了被験者数：48 名

被験者数設定の根拠

被験者数は，CQMF149A2102（以下，A2102）試験で得られた被験者内変動の推定最大値に基づき設定した。A2102 試験で，ツイストヘラーを用いて QMF を投与したときのインダカテロールの Cmax,ss の被験者内変動は，38%であった（MF の Cmax,ss と比較して，変動が大きかった）。

被験者数を 48 名として，投与間（test 及び reference）の差がなく，Cmax,ss 及び AUC0-24h,ss の被験者内変動をともに 38%と仮定した場合，MF，インダカテロールとも検出力 80%以上で，Cmax,ss 及び AUC0-24h,ss の投与間の幾何平均値の比（test / reference）の 90%信頼区間が 0.80～1.25 の範囲内となった。被験者の脱落率を 25%とし，目標被験者数を 64 名と設定した。

対象疾患及び主要な組入れ基準

主な選択基準

- スクリーニング時に既往歴，診察，バイタルサイン，心電図，及び臨床検査で健康状態が良好であると判断された 18～45 歳の男女
- 組入れ時の体重が男性 50 kg 以上，女性 45 kg 以上で，体格指数（body mass index，BMI）が 18～29.9 kg/m^2 の者
- スクリーニング時の 1 秒量（forced expiratory volume in one second，FEV_1）が予測基準値の 90%超である者

用量及び投与方法

以下の用法用量で，ランダム化された投与順序 1～4 に従い，第 1 期～第 4 期の Day 1～Day 14 に 1 日 1 回（午前 7～10 時），Concept1 を用いてそれぞれ反復吸入投与した。各投与期の Day 1 及び Day 14 では，一晩絶食の後に治験薬を吸入投与した。Day 1 では，投与後の検査が終了するまで，Day 14 では投与約 4 時間後まで絶食した。Day 2～Day 13 では，非絶食下で治験薬を吸入投与した。なお，治験薬の吸入投与後，水 30 mL で口腔内を 2 回洗浄し，飲み込まず吐き出した。

- Concept1 を用いたインダカテロール 150 µg の単剤投与
- Concept1 を用いた MF 320 µg の単剤投与
- Concept1 を用いた MF 320 µg + インダカテロール 150 µg の単剤併用投与（MF を吸入後にインダカテロールを吸入）
- Concept1 を用いた QMF 320/150 µg［固定用量配合剤（fixed dose combination，FDC）］の投与

投与（観察）期間

第 1 期～第 4 期：各期 14 日間（各投与期の間に 7 日間以上休薬）

評価項目

有効性

該当なし

安全性

有害事象，臨床検査（血液学的検査，血液生化学的検査，尿検査），バイタルサイン，心電図

PK

血漿中 MF 及びインダカテロール濃度

PD

該当なし

統計手法

（1）解析対象集団

- 安全性解析対象集団（safety set，SAF）：治験薬を 1 回以上投与されたすべての被験者
- PK 解析対象集団：治験薬が投与され，評価可能な適切な薬物濃度測定値が 1 つ以上得られ，PK データに影響を及ぼす治験実施計画書からの逸脱が認められなかったすべての被験者

（2）有効性

該当なし

（3）安全性

有害事象の標準化に際し ICH 国際医薬用語集（Medical Dictionary for Regulatory Activities，MedDRA）version 16.0 を使用した。また，有害事象の和訳には，標準化に使用した MedDRA の日本語版（MedDRA/Japanese edition，MedDRA/J）version 16.0 を用いた。有害事象は特に記載のない限り，基本語（preferred term，PT）を記載した。有害事象は発現被験者数とその割合を投与別，器官別大分類（system organ class，SOC）別，PT 別，重症度別，及び治験薬との関連別に要約した。

臨床検査は，基準範囲外を示した測定値の一覧を作成した。また，バイタルサインは，被験者ごとの測定値の一覧を作成した。心電図は，被験者ごとの一覧を作成し，注目すべき異常値の基準に該当した被験者数を集計した。

その他の安全性評価項目の統計手法は第 5 部に添付した総括報告書に示した。

（4）PK

Day 14 に，血漿中 MF 及びインダカテロール濃度をもとに PK 解析を行った。定量下限未満の濃度値はゼロとして扱った。ノンコンパートメント法により，Day 14 の PK パラメータ（AUC0-24h,ss，Cmax,ss，Tmax,ss，AUClast 等）を算出し，その記述統計量を示した。主要な PK パラメータは AUC0-24h,ss，副次的 PK パラメータは Cmax,ss とした。

主要解析として，対数変換した MF 及びインダカテロールの AUC0-24h,ss 並びに Cmax,ss について，分散分析モデルを用いて解析した。モデルには，投与順序，投与順序にネスト化した被験者，投与期，及び投与を固定効果として含めた。解析結果（最小二乗平均の投与間差の推定値と 90%信頼区間）を逆変換し，QMF 投与時（test treatment）と単剤投与時［MF 320 µg 又はインダカテロール 150 µg（reference treatment）］の全身曝露量の比（test / reference）及び 90%信頼区間を算出した。

副次的解析として，単剤併用投与時（test treatment）と単剤投与時［MF 320 µg 又はインダカテロール 150 µg（reference treatment）］及び QMF 投与時（test treatment）と単剤併用投与時（reference treatment）の比較について，主要解析と同じモデルを用いて解析した。

試験成績

被験者の内訳

被験者の内訳を Table 2-2 に示す。

本試験では，64 名がランダム化され，57 名が試験を完了し，7 名が試験を中止した。

Table 2-2　　被験者の内訳（E2102 試験，すべての被験者）

投与順序	投与順序 1 N = 16 n (%)	投与順序 2 N = 16 n (%)	投与順序 3 N = 16 n (%)	投与順序 4 N = 16 n (%)	Total N = 64 n (%)
完了	14 (87.5)	15 (93.8)	13 (81.3)	15 (93.8)	57 (89.1)
中止	2 (12.5)	1 (6.3)	3 (18.8)	1 (6.3)	7 (10.9)
中止理由					
有害事象	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (6.3)	1 (6.3)	2 (3.1)
治験薬の投与継続不要	1 [a)] (6.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 [a)] (1.6)
治験実施計画書からの逸脱	0 (0.0)	1 (6.3)	1 (6.3)	0 (0.0)	2 (3.1)
被験者又は代諾者の申し出	1 (6.3)	0 (0.0)	1 (6.3)	0 (0.0)	2 (3.1)

Source：Table 14.1-1.1a

N = 登録された被験者数

投与順序 1：インダカテロール 150 µg（投与 A）→MF 320 µg（投与 B）→MF 320 µg + インダカテロール 150 µg（投与 C）→QMF 320/150 µg（投与 D）

投与順序 2：投与 B→投与 D→投与 A→投与 C

投与順序 3：投与 C→投与 A→投与 D→投与 B

投与順序 4：投与 D→投与 C→投与 B→投与 A

a) 被験者（被験者番号 1001026）の申し出により試験を中止した。中止理由は「治験薬の投与継続不要」と記録された。

解析したデータセット

解析対象集団を Table 2-3 に示す。

ランダム化されたすべての被験者（64 名）を SAF に含めた。そのうち 62 名を PK 解析対象集団に含めた。

Table 2-3　　解析対象集団（E2102 試験，すべての被験者）

投与	Ind 150 µg N = 61	MF 320 µg N = 60	MF 320 µg + Ind 150 µg N = 61	QMF 320/150 µg N = 60	Total N = 64
登録された被験者	61	60	61	60	64
ランダム化された被験者	61	60	61	60	64
SAF	61	60	61	60	64
PK 解析対象集団	60	60	61	59	62

Source：Table 14.1-2.1
Ind = インダカテロール

人口統計学的データ及び他の基準値の特性

被験者 64 名が登録され，全員治験薬を投与された。登録された被験者の人口統計学的特性に投与間で不均衡はみられなかった。年齢の平均値（標準偏差）は，33.1（7.66）歳であり，性別は，男性が 54 名（84.4%），女性が 10 名（15.6%）であった。人種は，白人が 63 名（98.4%）であった。体重の平均値（標準偏差）は，78.90（12.872）kg，BMI の平均値（標準偏差）は，24.898（2.8720）kg/m^2 であった（Table 14.1-3.1，Table 14.1-3.1a）。

有効性の結果

該当なし

安全性の結果

（1）治験薬の曝露状況

登録された被験者（64 名）のうち，試験を中止した被験者 7 名を除き，第 1 期から第 4 期まで治験薬が投与された（それぞれ 14 日間の反復投与）。試験を中止した被験者の治験薬の曝露状況を以下に示す（Listing 16.2.5-1.1）。

- 被験者番号 1001017：インダカテロール 150 µg を 5 日間投与
- 被験者番号 1001026：インダカテロール 150 µg を 14 日間及び MF 320 µg を 8 日間投与
- 被験者番号 1001058：単剤併用を 14 日間投与
- 被験者番号 1002020：単剤併用を 14 日間投与
- 被験者番号 1002059：単剤併用を 14 日間，インダカテロール 150 µg を 14 日間，QMF 320/150 µg を 14 日間，及び MF 320 µg を 12 日間投与
- 被験者番号 1002001：QMF 320/150 µg を 12 日間投与
- 被験者番号 1002028：MF 320 µg を 14 日間，QMF 320/150 µg を 14 日間，インダカテロール 150 µg を 14 日間，単剤併用を 9 日間投与

また，PK 解析に影響を及ぼす可能性があると判断された誤投与が 6 名に認められ，当該被験者の誤投与時のデータは，PK 解析から除外された。これらの被験者 6 名の誤投与の状況を以下に示す（Listing 16.2.5-1.1）。

- 被験者番号 1001012：第 4 期 Day 14 のインダカテロール 150 µg 投与（投与不十分）
- 被験者番号 1001015：第 4 期 Day 14 のインダカテロール 150 µg 投与（投与不十分）
- 被験者番号 1001067：第 1 期 Day 14 のインダカテロール 150 µg 投与（投与不十分）
- 被験者番号 1001070：第 1 期 Day 14 の MF 320 µg 投与（投与不十分）
- 被験者番号 1002015：第 2 期（誤投与日不明）の単剤併用投与（MF を 2 回投与）。第 2 期の MF 及びインダカテロールの両 PK データを除外
- 被験者番号 1002025：第 1 期（誤投与日不明）の単剤併用投与（MF 又はインダカテロールの投与不十分）。第 1 期の MF 及びインダカテロールの両 PK データを除外

（2）有害事象

投与別の有害事象の概要を Table 2-4 に示す。

Table 2-4　　有害事象の概要（E2102 試験，SAF）

	Ind 150 µg N = 61 n (%)	MF 320 µg N = 60 n (%)	MF 320 µg + Ind 150 µg N = 61 n (%)	QMF 320/150 µg N = 60 n (%)	Total N = 64 n (%)
有害事象	20 (32.8)	24 (40.0)	26 (42.6)	28 (46.7)	53 (82.8)
副作用	6 (9.8)	5 (8.3)	10 (16.4)	8 (13.3)	18 (28.1)
死亡	0	0	0	0	0
重篤な有害事象	0	0	0	0	0
投与中止に至った有害事象	0	1	0	1	2

Source：Table 14.3.1-1.1，Table 14.3.1-1.3，Listing 14.3.2-1.1，Listing 16.2.7-1.1
Ind = インダカテロール

1）有害事象

SAF での投与別の有害事象発現被験者数及び発現率を Table 2-5 に示す。

全体の有害事象発現率は 82.8%（53/64 名）であった。投与別の有害事象発現率は，インダカテロール 150 µg 投与時で 32.8%（20/61 名），MF 320 µg 投与時で 40.0%（24/60 名），単剤併用投与時で 42.6%（26/61 名），QMF 投与時で 46.7%（28/60 名）であった。MF 320 µg 投与時，単剤併用投与時，及び QMF 投与時の発現率は同程度であり，インダカテロール 150 µg 投与時と比べて高かった。

SOC 別で，全体での発現率が最も高かった有害事象は，「呼吸器，胸郭および縦隔障害」50.0%であり，次いで「神経系障害」32.8%，「感染症および寄生虫症」29.7%，及び「胃腸障害」28.1%であった。これらの有害事象（SOC）の投与別の発現率は，「呼吸器，胸郭および縦隔障害」が，インダカテロール 150 µg 投与時で 8.2%，MF 320 µg 投与時で 11.7%，単剤併用投与時で 21.3%，QMF 投与時で 21.7%（以下同順），「神経系障害」が 6.6%，11.7%，8.2%，16.7%，

「感染症および寄生虫症」が 6.6%，11.7%，9.8%，13.3%，及び「胃腸障害」が 9.8%，8.3%，13.1%，10.0%であった。

PT 別で，全体での発現率が高かった有害事象（発現率 5%以上）は，頭痛（29.7%），口腔咽頭痛（29.7%），鼻咽頭炎（17.2%），咳嗽（15.6%），下痢（9.4%），消化不良（7.8%），鼻炎（6.3%），口腔ヘルペス（6.3%），外傷性血腫（6.3%），筋骨格系胸痛（6.3%），鼻漏（6.3%）であった。これらの有害事象（PT）の投与別の発現率は，頭痛が，インダカテロール 150 µg 投与時で 6.6%，MF 320 µg 投与時で 10.0%，単剤併用投与時で 8.2%，及び QMF 投与時で 15.0%（以下同順），口腔咽頭痛が 3.3%，5.0%，13.1%，11.7%，鼻咽頭炎が 4.9%，10.0%，3.3%，5.0%，咳嗽が 3.3%，3.3%，6.6%，3.3%，下痢が 6.6%，0.0%，3.3%，0.0%，消化不良が 1.6%，1.7%，1.6%，5.0%，鼻炎が 0.0%，1.7%，1.6%，5.0%，口腔ヘルペスが 1.6%，1.7%，1.6%，1.7%，外傷性血腫が 3.3%，1.7%，1.6%，0.0%，筋骨格系胸痛が 1.6%，1.7%，1.6%，1.7%，鼻漏が 1.6%，1.7%，1.6%，1.7%であった。

Table 2-5　有害事象発現被験者数・発現率（E2102 試験，SAF）

	Ind 150 µg		MF 320 µg		MF 320 µg + Ind 150 µg		QMF 320/150 µg		Total	
SOC	N = 61		N = 60		N = 61		N = 60		N = 64	
PT	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
合計	20	(32.8)	24	(40.0)	26	(42.6)	28	(46.7)	53	(82.8)
心臓障害	0	(0.0)	1	(1.7)	1	(1.6)	0	(0.0)	2	(3.1)
動悸	0	(0.0)	1	(1.7)	1	(1.6)	0	(0.0)	2	(3.1)
眼障害	1	(1.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(3.3)	2	(3.1)
結膜炎	1	(1.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.7)	2	(3.1)
眼そう痒症	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.7)	1	(1.6)
胃腸障害	6	(9.8)	5	(8.3)	8	(13.1)	6	(10.0)	18	(28.1)
下痢	4	(6.6)	0	(0.0)	2	(3.3)	0	(0.0)	6	(9.4)
消化不良	1	(1.6)	1	(1.7)	1	(1.6)	3	(5.0)	5	(7.8)
口腔内潰瘍形成	0	(0.0)	1	(1.7)	0	(0.0)	2	(3.3)	3	(4.7)
嘔吐	2	(3.3)	1	(1.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(4.7)
歯痛	1	(1.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.7)	2	(3.1)
口内乾燥	0	(0.0)	2	(3.3)	1	(1.6)	0	(0.0)	2	(3.1)
上腹部痛	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(3.3)	0	(0.0)	2	(3.1)
悪心	0	(0.0)	1	(1.7)	1	(1.6)	0	(0.0)	2	(3.1)
腹痛	0	(0.0)	1	(1.7)	1	(1.6)	0	(0.0)	2	(3.1)
腹部不快感	0	(0.0)	1	(1.7)	1	(1.6)	0	(0.0)	2	(3.1)
アフタ性口内炎	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.6)	0	(0.0)	1	(1.6)
歯肉腫脹	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.6)	0	(0.0)	1	(1.6)
一般・全身障害および投与部位の状態	0	(0.0)	1	(1.7)	1	(1.6)	3	(5.0)	5	(7.8)
口渇	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.7)	1	(1.6)
末梢性浮腫	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.6)	0	(0.0)	1	(1.6)

SOC	Ind 150 µg N = 61		MF 320 µg N = 60		MF 320 µg + Ind 150 µg N = 61		QMF 320/150 µg N = 60		Total N = 64	
PT	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
非心臓性胸痛	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.7)	1	(1.6)
注射部位疼痛	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.7)	1	(1.6)
疲労	0	(0.0)	1	(1.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.6)
感染症および寄生虫症	4	(6.6)	7	(11.7)	6	(9.8)	8	(13.3)	19	(29.7)
鼻咽頭炎	3	(4.9)	6	(10.0)	2	(3.3)	3	(5.0)	11	(17.2)
鼻炎	0	(0.0)	1	(1.7)	1	(1.6)	3	(5.0)	4	(6.3)
口腔ヘルペス	1	(1.6)	1	(1.7)	1	(1.6)	1	(1.7)	4	(6.3)
麦粒腫	0	(0.0)	1	(1.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.6)
胃腸炎	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.7)	1	(1.6)
毛包炎	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.6)	0	(0.0)	1	(1.6)
蜂巣炎	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.6)	0	(0.0)	1	(1.6)
傷害、中毒および処置合併症	3	(4.9)	1	(1.7)	3	(4.9)	1	(1.7)	7	(10.9)
外傷性血腫	2	(3.3)	1	(1.7)	1	(1.6)	0	(0.0)	4	(6.3)
口唇損傷	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.6)	0	(0.0)	1	(1.6)
四肢損傷	1	(1.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.6)
擦過傷	1	(1.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.6)
挫傷	1	(1.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.6)
橈骨骨折	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.7)	1	(1.6)
肉離れ	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.6)	0	(0.0)	1	(1.6)
筋骨格系および結合組織障害	2	(3.3)	1	(1.7)	3	(4.9)	1	(1.7)	6	(9.4)
筋骨格系胸痛	1	(1.6)	1	(1.7)	1	(1.6)	1	(1.7)	4	(6.3)
四肢痛	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.6)	0	(0.0)	1	(1.6)
筋痙縮	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.6)	0	(0.0)	1	(1.6)
凧径部痛	1	(1.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.6)
神経系障害	4	(6.6)	7	(11.7)	5	(8.2)	10	(16.7)	21	(32.8)
頭痛	4	(6.6)	6	(10.0)	5	(8.2)	9	(15.0)	19	(29.7)
失神	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.7)	1	(1.6)
浮動性めまい	0	(0.0)	1	(1.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.6)
精神障害	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.7)	1	(1.6)
気分変化	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.7)	1	(1.6)
生殖系および乳房障害	1	(1.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.6)
不正子宮出血	1	(1.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.6)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	5	(8.2)	7	(11.7)	13	(21.3)	13	(21.7)	32	(50.0)
口腔咽頭痛	2	(3.3)	3	(5.0)	8	(13.1)	7	(11.7)	19	(29.7)
咳嗽	2	(3.3)	2	(3.3)	4	(6.6)	2	(3.3)	10	(15.6)
鼻漏	1	(1.6)	1	(1.7)	1	(1.6)	1	(1.7)	4	(6.3)
発声障害	0	(0.0)	1	(1.7)	1	(1.6)	1	(1.7)	3	(4.7)
副鼻腔うっ血	1	(1.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.7)	2	(3.1)
鼻閉	1	(1.6)	0	(0.0)	1	(1.6)	0	(0.0)	2	(3.1)

SOC	Ind 150 µg N = 61		MF 320 µg N = 60		MF 320 µg + Ind 150 µg N = 61		QMF 320/150 µg N = 60		Total N = 64	
PT	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
鼻出血	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.6)	1	(1.7)	2	(3.1)
咽喉乾燥	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(3.3)	2	(3.1)
咽喉刺激感	0	(0.0)	1	(1.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.6)
鼻乾燥	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.7)	1	(1.6)
皮膚および皮下組織障害	0	(0.0)	1	(1.7)	0	(0.0)	2	(3.3)	3	(4.7)
発疹	0	(0.0)	1	(1.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.6)
多汗症	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.7)	1	(1.6)
水疱	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.7)	1	(1.6)
血管障害	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.6)	0	(0.0)	1	(1.6)
ほてり	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.6)	0	(0.0)	1	(1.6)

Source：Table 14.3.1-1.1
Ind＝インダカテロール

2）治験薬との関連を否定できない有害事象（副作用）

SAF での投与別の副作用発現被験者数及び発現率を Table 2-6 に示す。

全体の副作用発現率は 28.1%（18/64 名）であった。投与別の副作用発現率は，インダカテロール 150 µg 投与時で 9.8%（6/61 名），MF 320 µg 投与時で 8.3%（5/60 名），単剤併用投与時で 16.4%（10/61 名），QMF 投与時で 13.3%（8/60 名）であった。単剤併用投与時では QMF 投与時と比べて高く，単剤併用投与時及び QMF 投与時では，インダカテロール 150 µg 投与時及び MF 320 µg 投与時と比べて高かった。インダカテロール 150 µg 投与時及び MF 320 µg 投与時では同程度であった。

全体で 2 名以上にみられた副作用は，口腔咽頭痛 6 名，頭痛 5 名，下痢 3 名，発声障害 3 名，口内乾燥 2 名，消化不良 2 名，及び咳嗽 2 名であった。これらの副作用の投与別の発現被験者数は，口腔咽頭痛が，インダカテロール 150 µg 投与時で 0 名，MF 320 µg 投与時で 1 名，単剤併用投与時で 4 名，及び QMF 投与時で 2 名（以下同順），頭痛が 1 名，0 名，2 名，2 名，下痢が 2 名，0 名，1 名，0 名，発声障害が 0 名，1 名，1 名，1 名，口内乾燥が 0 名，2 名，1 名，0 名，消化不良が 1 名，0 名，0 名，2 名，咳嗽が 1 名，0 名，1 名，0 名であった。

Table 2-6　副作用発現被験者数・発現率（E2102 試験，SAF）

SOC	Ind 150 µg N = 61		MF 320 µg N = 60		MF 320 µg + Ind 150 µg N = 61		QMF 320/150 µg N = 60		Total N = 64	
PT	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
合計	6	(9.8)	5	(8.3)	10	(16.4)	8	(13.3)	18	(28.1)
胃腸障害	3	(4.9)	2	(3.3)	3	(4.9)	3	(5.0)	6	(9.4)
アフタ性口内炎	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.6)	0	(0.0)	1	(1.6)
下痢	2	(3.3)	0	(0.0)	1	(1.6)	0	(0.0)	3	(4.7)

SOC PT	Ind 150 µg N = 61 n	(%)	MF 320 µg N = 60 n	(%)	MF 320 µg + Ind 150 µg N = 61 n	(%)	QMF 320/150 µg N = 60 n	(%)	Total N = 64 n	(%)
口内乾燥	0	(0.0)	2	(3.3)	1	(1.6)	0	(0.0)	2	(3.1)
消化不良	1	(1.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(3.3)	2	(3.1)
口腔内潰瘍形成	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.7)	1	(1.6)
感染症および寄生虫症	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.6)	0	(0.0)	1	(1.6)
口腔ヘルペス	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.6)	0	(0.0)	1	(1.6)
筋骨格系および結合組織障害	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.6)	0	(0.0)	1	(1.6)
筋骨格系胸痛	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.6)	0	(0.0)	1	(1.6)
神経系障害	1	(1.6)	0	(0.0)	2	(3.3)	2	(3.3)	5	(7.8)
頭痛	1	(1.6)	0	(0.0)	2	(3.3)	2	(3.3)	5	(7.8)
生殖系および乳房障害	1	(1.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.6)
不正子宮出血	1	(1.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.6)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1	(1.6)	3	(5.0)	6	(9.8)	4	(6.7)	11	(17.2)
咳嗽	1	(1.6)	0	(0.0)	1	(1.6)	0	(0.0)	2	(3.1)
咽喉乾燥	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.7)	1	(1.6)
発声障害	0	(0.0)	1	(1.7)	1	(1.6)	1	(1.7)	3	(4.7)
鼻出血	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.7)	1	(1.6)
鼻乾燥	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.7)	1	(1.6)
口腔咽頭痛	0	(0.0)	1	(1.7)	4	(6.6)	2	(3.3)	6	(9.4)
咽喉刺激感	0	(0.0)	1	(1.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.6)
皮膚および皮下組織障害	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.7)	1	(1.6)
多汗症	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.7)	1	(1.6)

Source：Table 14.3.1-1.3

Ind = インダカテロール

3）重症度別の有害事象

発現した有害事象の重症度は，ほとんどが軽度又は中等度であった。高度の有害事象は，MF 320 µg 投与時の 1 名で発現した鼻咽頭炎のみであった。当該事象は，治験薬の投与中止に至ったが，治験薬との関連は否定され，薬物治療を受けることなく消失した（Table 14.3.1-1.2，Listing 16.2.7-1.1）。

（3）死亡及び重篤な有害事象

1）死亡

本試験で，死亡の報告はなかった（Listing 14.3.2-1.1）。

2）重篤な有害事象

発現した有害事象は，いずれも非重篤と判断された（Listing 14.3.2-1.1）。

（4）重要な有害事象

1）投与中止に至った有害事象

投与中止に至った有害事象は，2 名（MF 320 µg 投与時及び QMF 投与時各 1 名）で認められた。1 名（被験者番号 1002059）は，MF 320 µg を 12 日間投与後に高度の鼻咽頭炎を発現し，試験を中止した。また，1 名（被験者番号 1002001）は，QMF 320/150 µg を 12 日間投与後に中等度の胃腸炎を発現し，試験を中止した。いずれの事象も治験薬との因果関係は否定され，投与中止後に消失した（Listing 16.2.5-1.1，Listing 16.2.7-1.1）。

（5）臨床検査

1）血液学的検査

血液学的検査では，基準範囲外の検査値は認められたが，有害事象として報告された又は臨床的に重要な異常値はなかった（Listing 14.3.4-1.1）。

2）血液生化学的検査

血液生化学的検査では，基準範囲外の検査値は認められたが，有害事象として報告された又は臨床的に重要な異常値はなかった（Listing 14.3.4-1.1）。

3）尿検査

尿検査パラメータでは，基準範囲外の変化は認められたが，有害事象として報告された又は臨床的に重要な変化はなかった（Listing 16.2.8-2.3）。

（6）その他の安全性評価項目

1）バイタルサイン

バイタルサイン（体温，血圧，脈拍数）の異常値は，いずれも，その後の評価で基準範囲内に回復し，臨床的に重要な異常値はなかった（Listing 16.2.9-1.1）。

2）心電図

臨床的に重要な心電図の異常所見は示されなかった。

QTcF が 480 ms 超を示した被験者はなかった。1 名（被験者番号 1002042）は，第 1 期の Day 14，MF 320 µg 投与 4 時間後に QTcF 450 ms 超（465.96 ms）を示した。当該被験者の QTcF は，スクリーニング時に 426 ms，試験終了時に 413.68 ms であり，その他のすべての測定時点も 450 ms 未満であった。

QTcF がベースラインからの 60 ms 超の延長を示した被験者はいなかった。各評価時点で，ベースラインからの 30 ms 超の延長を示した被験者数は，インダカテロール 150 µg 投与時では，Day 1 の投与前に 1 名，Day 14 の投与 0.5，1，4 時間後に各 1 名，MF 320 µg 投与時では，Day 14 の投与 0.5 時間後に 3 名，2，4 時間後に各 1 名，試験終了時に 1 名，単剤併用投与時では，Day 1 の投与前に 1 名，投与 0.5 時間後に 1 名，Day 14 の投与 0.5 時間後に 1 名，投与 1 時間後に 2 名，投与 4 時間後に 1 名，QMF 投与時では，Day 1 の投与 0.5 時間後に 1 名，Day 14 の投与 4 時間後に 1 名であった（Table 14.3-4.2，Listing 16.2.9-1.2.2）。

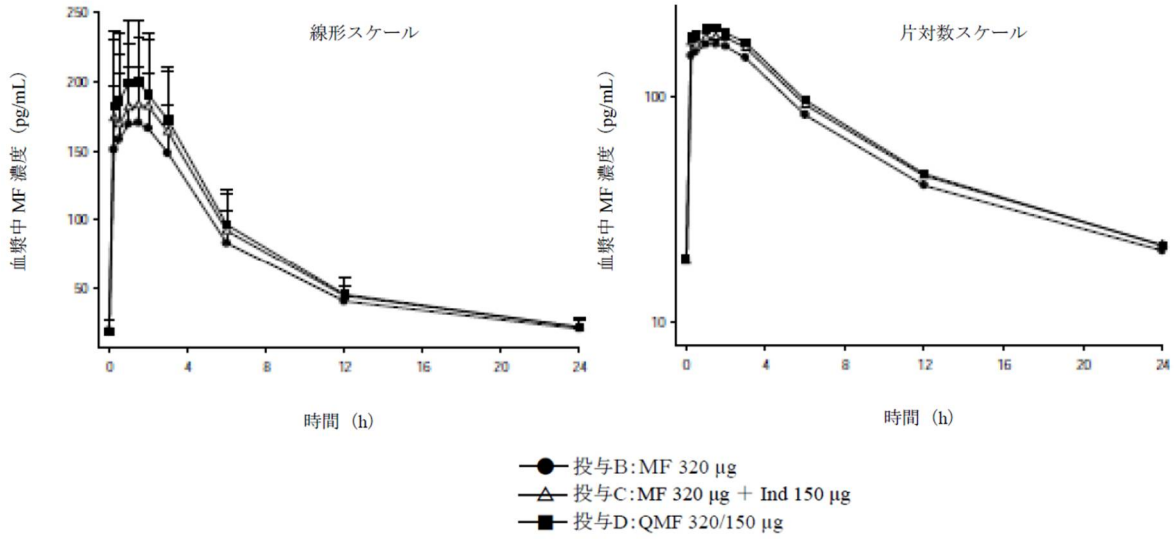
PK の結果

（1）MF

Day 14 の血漿中 MF 濃度の推移を Figure 2-2 に，MF の PK パラメータを Table 2-7 に示す。

血漿中 MF 濃度は，いずれの投与時でも投与約 1 時間後に Cmax,ss に達した（Tmax,ss の中央値，MF 320 µg 投与時：1.23 時間，単剤併用投与時：1.00 時間，QMF 投与時：1.00 時間）。単剤併用投与時及び QMF 投与時の血漿中 MF 濃度は，MF 320 µg 投与時に比べ高かった。MF の曝露量（AUC0-24h,ss 及び Cmax,ss）の平均値は，単剤併用投与時及び QMF 投与時で MF 320 µg 投与時よりも高かった。

Figure 2-2　1 日 1 回 14 日間反復吸入投与したときの Day 14 の血漿中 MF 濃度の平均値の推移（E2102 試験，PK 解析対象集団）



Source：Figure 14.2-1.2a

Ind＝インダカテロール

線形スケールの血漿中 MF 濃度は，平均値＋標準偏差で示した。

Table 2-7　　1 日 1 回 14 日間反復吸入投与したときの Day 14 の MF の PK パラメータ（E2102 試験，PK 解析対象集団）

PK パラメータ（単位）	統計量	MF 320 µg N = 60	MF 320 µg + Ind 150 µg N = 61	QMF 320/150 µg N = 59
AUC0-24h,ss (h*pg/mL)	n	58	58	59
	Mean (SD)	1560 (377)	1710 (431)	1780 (402)
	CV (%)	24.2	25.2	22.5
AUClast (h*pg/mL)	n	58	58	59
	Mean (SD)	1980 (885)	2040 (965)	1970 (709)
	CV (%)	44.6	47.3	36.1
Cmax,ss (pg/mL)	n	58	58	59
	Mean (SD)	183 (44.5)	202 (50.9)	217 (45.6)
	CV (%)	24.3	25.2	21.0
Tmax,ss (h)	n	58	58	59
	Median	1.23	1.00	1.00
	Min; Max	0.23; 3.00	0.23; 3.00	0.25; 3.00

Source：Table 14.2-1.5，Table 14.2-1.6

Ind = インダカテロール，CV = 変動係数，SD = 標準偏差

1 日 1 回 14 日間反復吸入投与したときの MF の曝露量の投与間比較の解析結果を Table 2-8 に示す。

主要解析の結果，QMF 投与時における MF の AUC0-24h,ss 及び Cmax,ss は，MF 320 µg 投与時と比べてそれぞれ 14%及び 19%高かった。MF の AUC0-24h,ss の幾何平均値の比（QMF 投与時／MF 320 µg 投与時）の 90%信頼区間（1.09，1.20）は，生物学的同等性の許容域 0.80～1.25 の範囲内であり，MF の Cmax,ss の幾何平均値の比（QMF 投与時／MF 320 µg 投与時）の 90%信頼区間は（1.13，1.26）であった。

副次的解析の結果，単剤併用投与時における MF の AUC0-24h,ss 及び Cmax,ss は，MF 320 µg 投与時と比べていずれも 11%高かった。MF の AUC0-24h,ss 及び Cmax,ss の幾何平均値の比（単剤併用投与時／MF 320 µg 投与時）の 90%信頼区間は，いずれも 0.80～1.25 の範囲内であった［AUC0-24h,ss：（1.06，1.17），Cmax,ss：（1.05，1.17）］。また，QMF 投与時における MF の AUC0-24h,ss 及び Cmax,ss は，単剤併用投与時と比べてそれぞれ 3%及び 7%高かった。MF の AUC0-24h,ss 及び Cmax,ss の幾何平均値の比（QMF 投与時／単剤併用投与時）の 90%信頼区間は，いずれも 0.80～1.25 の範囲内であった［AUC0-24h,ss：（0.98，1.08），Cmax,ss：（1.01，1.13）］。

Table 2-8　1 日 1 回 14 日間反復吸入投与したときの MF の曝露量の投与間比較の解析結果（E2102 試験，PK 解析対象集団）

PK パラメータ（単位）	比較	Adjusted geometric means [a)]			幾何平均値の比［90%信頼区間］[a)]
		MF 320 µg	MF 320 µg + Ind 150 µg	QMF 320/150 µg	
AUC0-24h,ss (h*pg/mL)	QMF 320/150 µg vs. MF 320 µg	1499.965	—	1713.210	1.14 [1.09, 1.20]
	MF 320 µg + Ind 150 µg vs. MF 320 µg	1499.965	1665.027	—	1.11 [1.06, 1.17]
	QMF 320/150 µg vs MF 320 µg + Ind 150 µg	—	1665.027	1713.210	1.03 [0.98, 1.08]
Cmax,ss (pg/mL)	QMF 320/150 µg vs. MF 320 µg	177.557	—	211.051	1.19 [1.13, 1.26]
	MF 320 µg + Ind 150 µg vs. MF 320 µg	177.557	197.175	—	1.11 [1.05, 1.17]
	QMF 320/150 µg vs MF 320 µg + Ind 150 µg	—	197.175	211.051	1.07 [1.01, 1.13]

Source：Table 14.2-1.10

Ind＝インダカテロール，—：該当なし

対数変換した AUC0-24h,ss 及び Cmax,ss について，固定効果モデルで解析した。モデルには，投与順序，投与順序にネスト化した被験者，投与期，及び投与を固定効果として含めた。

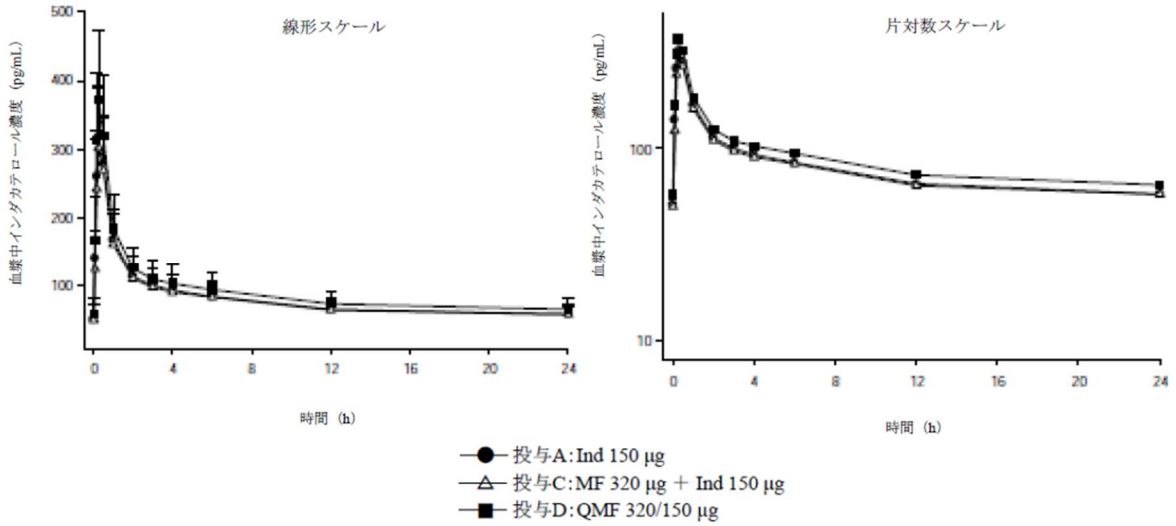
a) 対数変換値で求めた解析結果を逆変換して算出した。

（2）インダカテロール

Day 14 の血漿中インダカテロール濃度の推移を Figure 2-3 に，インダカテロールの PK パラメータを Table 2-9 に示す。

血漿中インダカテロール濃度は，いずれの投与でも投与後速やかに上昇し，0.25 時間後に Cmax,ss に達した（Tmax,ss の中央値は，いずれの投与でも 0.25 時間）。PK プロファイルはインダカテロール 150 µg 投与時，単剤併用投与時，及び QMF 投与時で類似していた。インダカテロールの曝露量（AUC0-24h,ss 及び Cmax,ss）の平均値は，インダカテロール 150 µg 投与時及び単剤併用投与時で同程度であったが，QMF 投与時でインダカテロール 150 µg 投与時及び単剤併用投与時と比べ高かった。

Figure 2-3　1 日 1 回 14 日間反復吸入投与したときの Day 14 の血漿中インダカテロール濃度の平均値の推移（E2102 試験，PK 解析対象集団）



Source：Figure 14.2-1.1a

Ind = インダカテロール

線形スケールの血漿中インダカテロール濃度は，平均値 + 標準偏差で示した。

Table 2-9　1 日 1 回 14 日間反復吸入投与したときの Day 14 のインダカテロールの PK パラメータ（E2102 試験，PK 解析対象集団）

PK パラメータ（単位）	統計量	Ind 150 µg N = 60	MF 320 µg + Ind 150 µg N = 61	QMF 320/150 µg N = 59
AUC0-24h,ss (h*pg/mL)	n	57	58	59
	Mean (SD)	1950 (418)	1910 (480)	2180 (511)
	CV (%)	21.4	25.1	23.4
AUClast (h*pg/mL)	n	57	58	59
	Mean (SD)	8080 (1670)	7970 (1970)	8640 (2160)
	CV (%)	20.7	24.7	24.9
Cmax,ss (pg/mL)	n	57	58	59
	Mean (SD)	317 (72.5)	307 (89.7)	374 (105)
	CV (%)	22.9	29.2	27.9
Tmax,ss (h)	n	57	58	59
	Median	0.25	0.25	0.25
	Min; Max	0.23; 0.50	0.17; 0.53	0.17; 0.50

Source：Table 14.2-1.3，Table 14.2-1.4

Ind = インダカテロール，CV = 変動係数，SD = 標準偏差

1 日 1 回 14 日間反復吸入投与したときのインダカテロールの曝露量の投与間比較の解析結果を Table 2-10 に示す。

主要解析の結果，QMF 投与時におけるインダカテロールの AUC0-24h,ss 及び Cmax,ss は，インダカテロール 150 µg 投与時と比べてそれぞれ 13%及び 18%高かった。インダカテロールの AUC0-24h,ss 及び Cmax,ss の幾何平均値の比（QMF 投与時／インダカテロール 150 µg 投与時）の 90%信頼区間は，生物学的同等性の許容域 0.80～1.25 の範囲内であった［AUC0-24h,ss：（1.09，1.17），Cmax,ss：（1.12，1.25）］。

副次的解析の結果，単剤併用投与時におけるインダカテロールの AUC0-24h,ss 及び Cmax,ss は，インダカテロール 150 µg 投与時と同程度であった。インダカテロールの AUC0-24h,ss 及び Cmax,ss 幾何平均値の比（単剤併用投与時／インダカテロール 150 µg 投与時）の 90%信頼区間は，いずれも 0.80～1.25 の範囲内であった［AUC0-24h,ss：（0.96，1.04），Cmax,ss：（0.94，1.04）］。また，QMF 投与時におけるインダカテロールの AUC0-24h,ss 及び Cmax,ss は，単剤併用投与時と比べてそれぞれ 13%及び 20%高かった。インダカテロールの AUC0-24h,ss の幾何平均値の比（QMF 投与時／単剤併用投与時）の 90%信頼区間は，0.80～1.25 の範囲内（1.09，1.17）であり，インダカテロールの Cmax,ss の幾何平均値の比（QMF 投与時／単剤併用投与時）の 90%信頼区間は（1.14，1.26）であった。

Table 2-10　1 日 1 回 14 日間反復吸入投与したときのインダカテロールの曝露量の投与間比較の解析（E2102 試験，PK 解析対象集団）

PK パラメータ（単位）	比較	Adjusted geometric means [a]			幾何平均値の比［90%信頼区間］[a]
		Ind 150 µg	MF 320 µg + Ind 150 µg	QMF 320/150 µg	
AUC0-24h,ss (h*pg/mL)	QMF 320/150 µg vs. Ind 150 µg	1868.650	—	2110.511	1.13 [1.09, 1.17]
	MF 320 µg + Ind 150 µg vs. Ind 150 µg	1868.650	1868.346	—	1.00 [0.96, 1.04]
	QMF 320/150 µg vs MF 320 µg + Ind 150 µg	—	1868.346	2110.511	1.13 [1.09, 1.17]
Cmax,ss (pg/mL)	QMF 320/150 µg vs. Ind 150 µg	303.208	—	358.890	1.18 [1.12, 1.25]
	MF 320 µg + Ind 150 µg vs. Ind 150 µg	303.208	299.844	—	0.99 [0.94, 1.04]
	QMF 320/150 µg vs MF 320 µg + Ind 150 µg	—	299.844	358.890	1.20 [1.14, 1.26]

Source: Table 14.2-1.9

Ind = インダカテロール，— : 該当なし

対数変換した AUC0-24h,ss 及び Cmax,ss について，固定効果モデルで解析した。モデルには，投与順序，投与順序にネスト化した被験者，投与期，及び投与を固定効果として含めた。

a) 対数変換値で求めた解析結果を逆変換して算出した。

2.2 患者における PK 及び初期忍容性試験

該当なし

2.3 内因性要因を検討した PK 試験

該当なし

2.4 外因性要因を検討した PK 試験

該当なし

3 臨床薬力学（PD）試験

3.1 健康被験者における PD 試験及び PK/PD 試験

該当なし

3.2 患者における PD 試験及び PK/PD 試験

3.2.1 E2203 試験（評価資料）

添付資料番号：5.3.4.2-1-E2203 試験

試験の標題

A multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, 12-week treatment, parallel-group study to assess the efficacy, safety and pharmacokinetics of indacaterol acetate (75 and 150 µg o.d.) in patients with persistent asthma

治験実施医療機関

計 81 医療機関（ドイツ，ブルガリア，カナダ，日本，韓国，オランダ，ポーランド，スロバキア）

試験期間

2012 年 8 月 29 日（最初の被験者の初回来院日）～2013 年 7 月 5 日（最後の被験者の最終来院日）

開発の相

第 II 相

目的

主要目的

吸入ステロイド（inhaled corticosteroids，ICS）による標準治療でコントロール不十分な持続型喘息患者を対象に，Week 12 のトラフ 1 秒量（forced expiratory volume in one second，FEV_1）*を指標に，インダカテロール酢酸塩（以下，インダカテロール）75 µg 又は 150 µg のプラセボに対する優越性を検証する。

*投与 23 時間 10 分後及び 23 時間 45 分後に測定した FEV_1 の平均値

主要な副次目的

Week 12 の Asthma Control Questionnaire（ACQ）-5 スコアを指標に，インダカテロール 75 µg 又は 150 µg のプラセボに対する優越性を検証する。

副次目的

- 以下の評価変数を指標に，プラセボと比較したインダカテロール 75 µg 又は 150 µg の気管支拡張作用を評価する。
  - Day 2，Day 15，Day 29，Day 57 のトラフ FEV_1（又は pre-dose FEV_1）
  - Day 1，Day 14，Day 84 の FEV_1 area under the curve（AUC）（5 min − 4 h），（5 min − 1 h）及び（1 h − 4 h）
  - Day 1，Day 14，Day 84 のピーク FEV_1

  - 各評価時点での努力肺活量（forced vital capacity，FVC），FEV_1/FVC，及び FVC の 25%～75%の努力呼気流量（forced expiratory flow，FEF）（以下，$FEF_{25-75\%}$）
- Day 29，Day 57 の ACQ-5 スコアを指標に，プラセボと比較したインダカテロール 75 µg 又は 150 µg の有効性を評価する。
- 投与 12 週間の朝（投与前）及び夜のピークフロー（peak expiratory flow，PEF）を指標に，プラセボと比較したインダカテロール 75 µg 又は 150 µg の有効性を評価する。
- 投与 12 週間のレスキュー薬［短時間作用型 β_2 刺激薬（short-acting β_2 agonist，SABA）］の使用回数，使用量，及び使用日数を指標に，プラセボと比較したインダカテロール 75 µg 又は 150 µg の有効性を評価する。
- Day 29，Day 85 の Asthma Quality of Life Questionnaire（AQLQ）スコアを指標に，プラセボと比較したインダカテロール 75 µg 又は 150 µg の健康関連 QOL の変化を評価する。
- Day 1，Day 14 の全身曝露量を指標に，インダカテロール 75 µg 又は 150 µg の薬物動態（pharmacokinetic，PK）を評価する。
- 投与 12 週間の喘息増悪に関する以下の評価項目を指標に，プラセボと比較したインダカテロール 75 µg 又は 150 µg の有効性を評価する。
  - 喘息増悪の初回発現までの期間*
  - 喘息増悪の年間発現率*
  - 喘息増悪の持続期間*
  - 喘息増悪が認められた被験者の割合*
  - 喘息増悪により試験を中止するまでの期間
  - 喘息増悪により試験を中止した被験者の割合
  - 喘息増悪治療時の全身性ステロイド（錠剤，懸濁液又は注射剤）（以下，全身性ステロイド）の総投与量

  * 軽度，中等度，重度，中等度又は重度，若しくは重症度を問わないすべての喘息増悪を評価した。（喘息増悪の重症度の定義は「評価項目」の項参照）
- 投与 12 週間の有害事象，臨床検査，バイタルサイン，及び心電図（electrocardiogram，ECG）を指標として，インダカテロール 75 µg 及び 150 µg の安全性及び忍容性を評価する。

試験方法

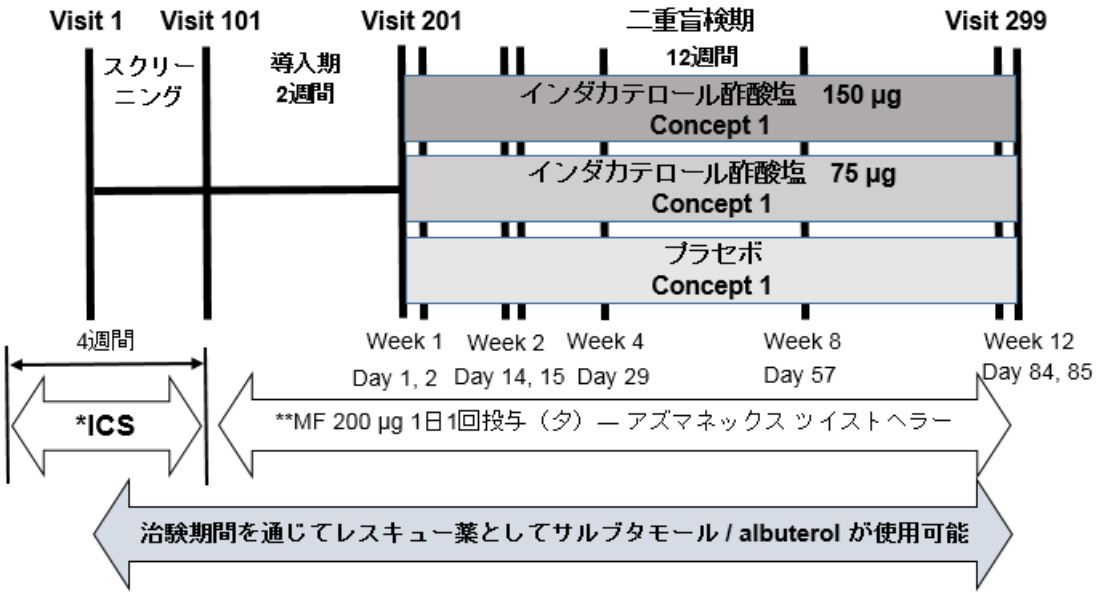
本試験は，ICS による標準治療でコントロール不十分な持続型喘息患者を対象とした，多施設共同，ランダム化，二重盲検，並行群間，プラセボ対照比較試験である。本試験では，ICS にインダカテロール（75 µg 又は 150 µg，1 日 1 回投与）を上乗せした時のプラセボに対する有効性，安全性，忍容性，及び薬物動態を評価した。本試験はスクリーニング期，導入期（2 週間），二重盲検期（12 週間）の 3 期で構成された（Figure 3-1）。

スクリーニング期では，被験者の適格性を確認した。標準治療として，添付文書に記載されている最高 1 日投与量までの ICS を，導入期開始前 4 週間以上にわたり一定の用法用量で毎日投与されていることを確認した。

導入期では，スクリーニング期に服用していた ICS を，ICS のモメタゾンフランカルボン酸エステル（以下，MF）に切り替えた。被験者は，試験終了まで MF 200 µg を 1 日 1 回（夕）吸入投与した。

二重盲検期では，Day 1 に，被験者をインダカテロール 75 µg 群，150 µg 群，又はプラセボ群のいずれかに 1：1：1 の比でランダム化し，二重盲検下で 1 日 1 回（朝）12 週間吸入投与した。

Figure 3-1　　試験デザイン（E2203 試験）



Source：Figure 9-1

*：標準治療として，添付文書に記載されている最高 1 日投与量までの ICS を，導入期開始前 4 週間以上にわたり一定の用法用量で毎日投与

**：導入期に ICS を MF 200 µg に切り替える

目標被験者数

目標ランダム化被験者数：330 名（各群 110 名）

目標完了被験者数：279 名（各群 93 名）

被験者数設定の根拠

目標被験者数は主要評価項目に基づき算出した。Week 12 のトラフ FEV_1 のベースラインからの変化量に対する投与群間差（インダカテロール－プラセボ）を 130 mL，標準偏差を 270 mL（QAB149B2357 試験の結果に基づき設定）と仮定し，投与群間差 130 mL を有意水準 5%，検出力 90%で検出するために必要な評価可能被験者数は 1 群あたり 93 名となった。本試験の脱落率を 15%と仮定し，目標被験者数を計 330 名（各群 110 名）と設定した。

1群あたりの評価可能被験者数を93名とした場合，主要な副次評価項目であるWeek 12のACQ-5 スコアのベースラインからの変化量は，投与群間差 0.5（臨床的に意味のある差），標準偏差 0.8 を検出力 90%超で検出することができる。

対象疾患及び主要な組入れ基準

- 本治験に関わるすべての手順の開始前に，文書による同意が得られた患者
- 18 歳以上 75 歳以下の男女
- スクリーニング期開始時（Visit 1）の 1 ヵ月以上前に持続型喘息（2011 年改訂の GINA ガイドラインに基づく）と診断された患者
- ICS が添付文書に記載されている最高 1 日投与量までの用量で投与され，導入期開始時（Visit 101）前 4 週間以上にわたって ICS の用法用量が一定している患者
- 導入期開始時（Visit 101）に，サルブタモール 400 µg 又は albuterol 360 µg（又は相当量）の投与後 30 分以内に FEV_1 が 12%以上かつ 200 mL 以上増加した患者
- 導入期開始時（Visit 101）に，気管支拡張薬中断後の FEV_1 が予測正常値の 40%以上 80%以下の患者
- 導入期開始時（Visit 101）及び Day 1 に，ACQ-5 スコアが 1.5 以上の患者
- Body mass index（BMI）が 18 kg/m^2 以上 40 kg/m^2 以下の患者

用量及び投与方法

本試験では，導入期及び二重盲検期に以下の治験薬を用いた。

導入期

導入期開始時点で ICS を MF（商品名：アズマネックスツイストヘラー）に切り替え，試験終了まで MF 200 µg を 1 日 1 回（夕）吸入投与した。

二重盲検期

concept 1 を用いインダカテロール 75 µg，150 µg 又はプラセボを 1 日 1 回（朝）吸入投与した。

投与（観察）期間

二重盲検期：12 週間

評価項目

有効性

（1）主要評価項目

Week 12 のトラフ FEV_1 のベースラインからの変化量

（2）主要な副次評価項目

Week 12 の ACQ-5 スコアのベースラインからの変化量

（3）副次評価項目

- トラフ FEV_1（又は pre-dose FEV_1）の推移（Day 2，Day 15，Day 29，Day 57，Day 85
- ACQ-5 スコアの推移（Day 29，Day 57，Day 85）
- 朝及び夜の PEF
- 夜間レスキュー薬の使用回数及び使用量
- レスキュー薬を使用しなかった日数の割合
- Week 12 の AQLQ スコアのベースラインからの変化量
- 中等度又は重度の喘息増悪を発現した被験者数

喘息増悪の重症度を以下のとおり定義した。

重度：全身性ステロイド投与を要し，さらに入院又は救急受診（24 時間超）を要した喘息症状の悪化，若しくは喘息による死亡

中等度：3 日以上の全身性ステロイド投与を要した喘息症状の悪化

軽度：3 日未満の全身性ステロイド投与，吸入又は噴霧 β_2 刺激薬，若しくは吸入ステロイドの増量にて対応可能であった喘息症状の悪化

なお，ステロイドの単回デポ注射を投与した場合，3 日以上の全身性ステロイド投与と同等とみなし，重症度を判定した。

安全性

有害事象，臨床検査（血液学的検査，血液生化学的検査，尿検査），バイタルサイン，心電図

PK

血漿中インダカテロール濃度（トラフ濃度を含む），Day 1 及び Day 14 のインダカテロールの PK パラメータ

統計手法

（1）解析対象集団

- ランダム化集団（randomized set，RAN）：ランダム化されたすべての被験者
- 最大の解析対象集団（full analysis set，FAS）：RAN のうち，治験薬が 1 回以上投与されたすべての被験者。Intention-to-treat（ITT）の原則に従い，ランダム化された群に基づき解析した。
- Per-protocol 集団（PPS）：FAS のうち，治験実施計画書からの重大な逸脱がみられなかったすべての被験者。
- 安全性解析対象集団（safety set，SAF）：治験薬が 1 回以上投与されたすべての被験者。実際に投与された治験薬に基づき解析した。
- PK プロファイル及び追加呼吸機能評価集団：ランダム化されたすべての被験者で追加の PK 及び呼吸機能を評価した集団。実際に投与された治験薬に基づき解析した。

（2）有効性

有効性評価項目は，FAS を主要な解析対象集団として解析した。本試験では検定の多重性の調整は行わなかった。

主要評価項目

Week 12（Day 85）のトラフ FEV_1（投与 23 時間 10 分後及び 23 時間 45 分後の FEV_1 の平均値）のベースラインからの変化量に対し，インダカテロール 75 µg，150 µg のプラセボに対する優越性を検証した。ベースラインは Day 1 の投与前 50 分及び投与前 10 分の FEV_1 の平均値とした。反復測定混合（mixed model for repeated measure，MMRM）モデルを用い解析し，モデルには，固定効果として投与群，地域，Visit（Day 2，15，29，57，及び 85），Visit と投与群の交互作用を，共変量としてベースラインの FEV_1，投与前の FEV_1，SABA 投与後 30 分以内の FEV_1（気道可逆性の構成要素）を，変量効果として地域でネストされた実施医療機関を含めた。欠測値は補完しなかった。

投与群間（インダカテロール－プラセボ）の比較には，Visit（Day 85）と投与群の交互作用の調整平均（最小二乗平均）の変化量を用い，投与群間差（最小二乗平均）とその 95%信頼区間を算出した。両側有意水準が 0.05 を下回る場合に，プラセボに対するインダカテロールの優越性が示されるとした。

感度分析として，PPS を対象に主要評価項目に対して同様の解析を実施し，結果の頑健性を評価した。

主要な副次評価項目

Week 12（Day 85）の ACQ-5 スコアのベースラインからの変化量に対し，インダカテロール 75 µg，150 µg のプラセボに対する優越性を検証した。ベースラインは Day 1 の投与前の ACQ-5 スコアとした。主要評価項目と同じ MMRM モデルを用い，共変量をベースラインの FEV_1 からベースラインの ACQ-5 スコアに変えて解析した。欠測値は補完しなかった。

投与群間（インダカテロール－プラセボ）の比較には，Visit（Day 85）と投与群の交互作用の調整平均（最小二乗平均）の変化量を用い，投与群間差（最小二乗平均）とその 95%信頼区間を算出した。

副次評価項目

本試験では，トラフ FEV_1 と pre-dose FEV_1 の 2 種類のトラフ値を測定した。トラフ FEV_1 は，投与 23 時間 10 分後及び 23 時間 45 分後の FEV_1 の平均値と定義し（Day 2，Day 15，及び Day 85），pre-dose FEV_1 は，投与 50 分前及び投与 15 分前の FEV_1 の平均値と定義した（Day 14，Day 29，Day 57，及び Day 84）。各評価時点のトラフ FEV_1（又は pre-dose FEV_1）は，主要評価項目と同じ MMRM モデルを用いて解析した。投与群間の比較には，投与群間差（最小二乗平均）とその

95%信頼区間を算出した。全身性ステロイドの使用後 7 日以内又はレスキュー薬の使用後 6 時間以内に測定された FEV_1 は欠測値として取り扱い，補完は行わなかった。

PEF は，朝と夜（朝の測定から約 12 時間後）1 日 2 回，投与前に測定した。全身性ステロイドの使用又はレスキュー薬の使用後に測定されたデータは欠測値とし，4 週ごとに平均値を算出した。PEF の平均値は，該当期間の PEF の合計を評価可能日数で除して算出した。PEF（平均値）のベースラインからの変化量は，主要評価項目と同じ MMRM モデルを用い，共変量をベースラインの FEV_1 からベースライン（スクリーニング期）の PEF に変えて解析した。投与群間の比較には，投与群間差（最小二乗平均）とその 95%信頼区間を算出した。

過去 12 時間以内のレスキュー薬の使用回数を，朝と夜 1 日 2 回記録した。ベースラインは導入期に記録した使用回数の平均値とし，Week 12 までに使用したレスキュー薬の 1 日平均使用回数は，総使用回数を評価可能日数で除して算出した。レスキュー薬の 1 日平均使用回数のベースラインからの変化量（最小二乗平均）は，投与群，地域を固定効果，ベースラインの使用回数，投与前の FEV_1，SABA 投与後 30 分以内の FEV_1 を共変量とした共分散分析（analysis of covariance, ANCOVA）を用い解析した。投与群間の比較には，投与群間差（最小二乗平均）とその 95%信頼区間を算出した。レスキュー薬を使用しなかった日数は，患者日誌に基づき，被験者がレスキュー薬を使用しなかった日数及びその割合を要約した。レスキュー薬を使用しなかった日数の割合のベースラインからの変化量は，使用回数と同じ ANCOVA モデルを用い，共変量をベースラインのレスキュー薬を使用しなかった日数の割合に変えて解析した。投与群間の比較には，投与群間差（最小二乗平均）とその 95%信頼区間を算出した。

AQLQ では，Week 12 の AQLQ のベースラインからの変化量を，主要評価項目と同じ MMRM モデルを用い，共変量をベースラインの FEV_1 からベースラインの AQLQ に変えて解析した。投与群間の比較には，投与群間差（最小二乗平均）とその 95%信頼区間を算出した。

喘息増悪では，中等度又は重度の喘息増悪を発現した被験者数及びその割合を集計した。

（3）安全性

安全性評価項目は SAF を対象に解析した。有害事象の標準化に際し ICH 国際医薬用語集（Medical Dictionary for Regulatory Activities，MedDRA）を使用した。また，有害事象の和訳には，標準化に使用した MedDRA の日本語版（MedDRA/Japanese edition，MedDRA/J）Version 16.0 を用いた。有害事象は特に記載のない限り，基本語（preferred term，PT）を記載した。有害事象は，発現被験者数及び割合を投与群別，器官別大分類（system organ class，SOC）別，PT 別，重症度別，及び治験薬との関連別に集計した。

臨床検査，バイタルサイン，及び心電図は，臨床的に注目すべき異常値の基準に該当した被験者数とその割合を集計した。その他の安全性評価項目の統計手法は第 5 部に添付した治験総括報告書に示した。

（4）PK

血漿中インダカテロール濃度の記述統計量を提示した。PK プロファイル及び追加呼吸機能評価集団で，血漿中インダカテロール濃度からノンコンパートメント解析法により Day 1 及び Day 14 の PK パラメータ（AUC0-23h35 min，AUClast，Cmax 及び Tmax）を算出し，その記述統計量を提示した。

試験成績

被験者の内訳

被験者の内訳を Table 3-1 に示す。

本試験には，777 名がスクリーニングされ，このうち 335 名がインダカテロール 75 µg 群，150 µg 群，又はプラセボ群のいずれかにランダム化され（インダカテロール 75 µg 群：111 名，150 µg 群：108 名，プラセボ群：116 名，以下同順），333 名（110 名，108 名，115 名）に治験薬が投与された。335 名中 317 名（94.6%）が試験を完了し，18 名が試験を中止した。試験を中止した被験者の割合は，いずれの投与群でも 10%以下であり，インダカテロール 150 µg 群で最も低かった（6.3%，1.9%，7.8%）。

全体で最も多くみられた試験の中止理由は有害事象であった。有害事象により試験を中止した被験者の割合はインダカテロール 150 µg 群で最も低かった（2.7%，0.9%，4.3%）。

＜日本人部分集団＞

日本人は 74 名がランダム化され（25 名，24 名，25 名），このうち 71 名（95.9%）が試験を完了し，3 名（各群 1 名）が中止した。中止理由は有害事象及び治験担当医師の判断であった（Table 14.1-1.1.3j）。

Table 3-1　　被験者の内訳（E2203 試験，RAN）

	Indacaterol 75 µg N=111 n (%)	Indacaterol 150 µg N=108 n (%)	Placebo N=116 n (%)	Total N=335 n (%)
ランダム化された被験者	111 (100)	108 (100)	116 (100)	335 (100)
完了	104 (93.7)	106 (98.1)	107 (92.2)	317 (94.6)
中止	7 (6.3)	2 (1.9)	9 (7.8)	18 (5.4)
中止理由				
有害事象	3 (2.7)	1 (0.9)	5 (4.3)	9 (2.7)
治験実施計画書からの逸脱	0	1 (0.9)	1 (0.9)	2 (0.6)
服薬の不遵守	1 (0.9)	0	0	1 (0.3)
治験担当医師の判断	1 (0.9)	0	1 (0.9)	2 (0.6)
被験者又は代諾者の申し出による中止	2 (1.8)	0	2 (1.7)	4 (1.2)

Source: Table 14.1-1.1.3, Table 14.1-3.1

解析したデータセット

解析対象集団を Table 3-2 に示す。

ランダム化された 335 名のうち，治験薬が投与されなかった 2 名を除く 333 名を FAS 及び SAF に含めた。また，治験実施計画書から逸脱した 63 名を除く 270 名を PPS に含めた。PPS から除外した主な理由は，導入期開始前に，ICS を一定の用法用量で 4 週間以上投与していないことであった（Table 14.1-2.3）。FAS，PPS に含めた被験者数は投与群間で同程度であった。

＜日本人部分集団＞

ランダム化された日本人は，74 名全員を FAS 及び SAF に，24 名（インダカテロール 75 µg 群：12 名，150 µg 群：10 名）を PK プロファイル及び追加呼吸機能評価集団に含めた。

Table 3-2　　解析対象集団（E2203 試験）

解析対象集団	Indacaterol 75 µg	Indacaterol 150 µg	Placebo	Total
RAN	111	108	116	335
FAS	110	108	115	333
SAF	110	108	115	333
PPS	94	89	87	270
PK プロファイル及び追加呼吸機能評価集団	30	26	31	87

Source: Table 14.1-3.1

人口統計学的データ及び他の基準値の特性

RAN での人口統計学的特性及び疾患特性に投与群間で不均衡はみられなかった。全体での年齢の平均値は 49.6 歳で，性別は女性（53.7%）の割合が男性（46.3%）と比較してわずかに高かった。人種は白人が全体の 67.5%を占め，アジア人は 31.9%であった（Table 14.1-4.1）。全体での喘息の罹病期間［中央値（最小値～最大値）］は 12.19（0.1～71.4）年であり，ベースラインの ACQ-5 スコアの平均値（標準偏差）は 2.28（0.652）であった。いずれの投与群も 7 割以上の被験者で喫煙歴がなかった（Table 14.1-4.2）。

FAS でのベースラインの呼吸機能でも，投与群間で不均衡はみられなかった。全体での FEV_1 の予測正常値に対する割合（平均値）は 62.0%であり，FEV_1 の可逆性（平均値）は 28.2%であった（Table 14.1-4.3）。

＜日本人部分集団＞

ランダム化された 74 名の年齢の平均値は 51.5 歳であり，男性の割合は 54.1%であった（Table 14.1-4.1j）。喘息の罹病期間の中央値は 15.92 年，喫煙歴がある被験者の割合は 39.2%であった。ACQ-5 スコアの平均値は 1.97［各群の値（以下同）：1.92～2.02］であった（Table 14.1-4.2j）。FEV_1 の平均値は 1.79（1.70～1.92）L，FEV_1 の予測正常値に対する割合の平均値は 63.4%（62.8%～64.3%），FEV_1 の可逆性の平均値は 24.4%（21.7%～26.5%）であった（Table 14.1-4.3j）。

全体集団と比べて日本人部分集団では，喘息の罹病期間がやや長かった。FEV_1 は全体集団（平均値 1.88 L）よりもやや低く，FEV_1 の予測正常値に対する割合は全体集団と同程度であった。ACQ-5 スコアは全体集団よりもやや低かった。

有効性の結果

（1）主要評価項目

Week 12 のトラフ FEV_1 を Table 3-3 に示す。

主要評価項目である Week 12 のトラフ FEV_1 についてプラセボに対するインダカテロールの優越性が示され，主要目的が達成された。

FAS を対象とした，Week 12 のトラフ FEV_1 のベースラインからの変化量（最小二乗平均）は，インダカテロール 75 µg 群で 0.157 L，インダカテロール 150 µg 群で 0.183 L であった。変化量の投与群間差（インダカテロール－プラセボ）の最小二乗平均（95%信頼区間）は，インダカテロール 75 µg 群で 0.08（0.0133，0.1471） L，インダカテロール 150 µg 群で 0.106（0.0403，0.1722） L であり，いずれのインダカテロール群もプラセボ群に比べ変化量が大きく，有意差がみられた（それぞれ $p = 0.019$，$p = 0.002$，MMRM モデル）。

PPS を対象とした，Week 12 のトラフ FEV_1 のベースラインからの変化量（最小二乗平均）は，インダカテロール 75 µg 群で 0.154 L，インダカテロール 150 µg 群で 0.184 L であった。変化量の投与群間差（インダカテロール－プラセボ）の最小二乗平均（95%信頼区間）は，インダカテロール 75 µg 群で 0.066（−0.0092，0.1413） L，インダカテロール 150 µg 群で 0.096（0.0210，0.1713） L であり，プラセボ群に比べインダカテロール 75 µg 群で有意差はみられなかったが，インダカテロール 150 µg 群で有意差がみられた（それぞれ $p = 0.085$，$p = 0.012$，MMRM モデル）。

Table 3-3　　Week 12 のトラフ FEV_1（L）（E2203 試験，FAS 及び PPS）

		ベースライン		Week 12		投与群間差				
Treatment	n	Mean	SE	LS Mean change	SE	Comparison	LS Mean	SE	95% CI	p-value
FAS										
Ind75 µg	107	1.932	0.0641	0.157	0.0283	IND75-Placebo	0.080	0.0340	(0.0133, 0.1471)	0.019
Ind150 µg	104	2.115	0.0631	0.183	0.0281	IND150-Placebo	0.106	0.0335	(0.0403, 0.1722)	0.002
						IND150-IND75	0.026	0.0343	(-0.0414, 0.0936)	0.448
Placebo	111	2.021	0.0624	0.077	0.0275	—	—	—	—	—
PPS										
Ind75 µg	94	1.902	0.0697	0.154	0.0313	IND75-Placebo	0.066	0.0382	(-0.0092, 0.1413)	0.085
Ind150 µg	89	2.118	0.0684	0.184	0.0316	IND150-Placebo	0.096	0.0381	(0.0210, 0.1713)	0.012
						IND150-IND75	0.030	0.0381	(-0.0450, 0.1052)	0.430
Placebo	87	1.976	0.0718	0.088	0.0318	—	—	—	—	—

Source: Table 14.2-1.11a2，Table 14.2-1.11a4

n = 評価可能被験者数，LS Mean = 最小二乗平均，SE = 標準誤差，CI = 信頼区間，—：該当なし

Ind = インダカテロール

MMRM モデル：トラフ FEV_1 のベースラインからの変化量 = 投与群，地域，Visit（Day 2，15，29，57，及び 85），Visit と投与群の交互作用を固定効果，ベースラインの FEV_1，投与前の FEV_1，SABA 投与後 30 分以内に測定した FEV_1 を共変量，地域のネストとなる実施医療機関を変量効果とした。

MMRM モデルに含めたすべての被験者を対象に，ベースラインの記述統計量を算出した。

トラフ FEV_1（又は pre-dose FEV_1）の推移（副次評価項目）

FAS を対象とした，インダカテロール群の Day 2，15，29，57 のトラフ FEV_1（又は pre-dose FEV_1）のプラセボ群との投与群間差（最小二乗平均）は，75 µg 群で 0.082～0.123 L，150 µg 群で 0.128～0.153 L であり，いずれの評価時点でもインダカテロールの 2 用量群のトラフ FEV_1（又は pre-dose FEV_1）はプラセボ群より大きく，その変化量はインダカテロール 75 µg 群に比べインダカテロール 150 µg 群でより大きかった（Table 14.2-1.11a1）。

（2）主要な副次評価項目

ACQ-5 スコア

Week 12 の ACQ-5 スコアを Table 3-4 に示す。

FAS を対象とした，Week 12 の ACQ-5 スコアのベースラインからの変化量（最小二乗平均）は，インダカテロール 75 µg 群で−0.96，インダカテロール 150 µg 群で−0.85，プラセボ群で−0.95 であり，いずれの投与群も臨床的に意味のある改善（−0.5）がみられた。変化量の投与群間差（インダカテロール − プラセボ）の最小二乗平均（95%信頼区間）は，インダカテロール 75 µg 群で −0.01（−0.220，0.203），インダカテロール 150 µg 群で 0.10（−0.104，0.311）であり，いずれの

インダカテロール群でも有意差はみられなかった（それぞれ p = 0.936，p = 0.329，MMRM モデル）。

Table 3-4　　Week 12 の ACQ-5 スコア（E2203 試験，FAS）

		ベースライン		Week 12		投与群間差				
Treatment	n	Mean	SE	LS Mean change	SE	Comparison	LS Mean	SE	95% CI	p-value
Ind75 µg	103	2.27	0.058	-0.96	0.094	IND75 – Placebo	-0.01	0.108	(-0.220, 0.203)	0.936
Ind150 µg	104	2.26	0.066	-0.85	0.093	IND150 – Placebo	0.10	0.105	(-0.104, 0.311)	0.329
						IND150 - IND75	0.11	0.108	(-0.101, 0.324)	0.301
Placebo	108	2.31	0.068	-0.95	0.092					

Source: Table 14.2-2.2.2

n = 評価可能被験者数，LS Mean = 最小二乗平均，SE = 標準誤差，CI = 信頼区間，—：該当なし
Ind = インダカテロール

MMRM モデル：ACQ-5 スコアのベースラインからの変化量 = 投与群，地域，Visit（Day 29，57，及び 85），Visit と投与群の交互作用を固定効果，ベースラインの ACQ-5 スコア，投与前の FEV_1，SABA 投与後 30 分以内に測定した FEV_1 を共変量，地域のネストとなる実施医療機関を変量効果とした。

ベースラインは，Day 1 に治験薬（インダカテロール 75 µg，150 µg 又はプラセボ）を初回投与する前に測定した ACQ-5 スコアとした。

MMRM モデルに含めたすべての被験者を対象に，ベースラインの記述統計量を算出した。

ACQ-5 スコアの推移（副次評価項目）

FAS を対象とした，インダカテロール群の ACQ-5 スコア（最小二乗平均）は，Day 29 で 1.5 未満まで低下（改善）し，Day 85 までほぼ一定に推移した。プラセボ群では Day 57 で 1.5 未満まで低下し，Day 85 までほぼ一定に推移した（Table 14.2-2.2.1）。

（3）副次評価項目

- **PEF**

朝の PEF

FAS を対象とした，二重盲検期終了前 4 週間の朝の PEF（平均値）のベースラインからの変化量（最小二乗平均）は，インダカテロール 75 µg 群で 22.79 L/min，インダカテロール 150 µg 群で 22.77 L/min，プラセボ群で 9.97 L/min であり，その変化量はインダカテロール群でより大きかった。変化量の投与群間差（インダカテロール － プラセボ）の最小二乗平均（95%信頼区間）は，インダカテロール 75 µg 群で 12.82（0.564，25.076） L/min，150 µg 群で 17.80（5.513，30.085） L/min であり，いずれのインダカテロール群もプラセボ群と比べて有意差がみられた（それぞれ p = 0.040，p = 0.005，MMRM モデル）（Table 14.2-4.2a2）。

夜の PEF

FAS を対象とした，二重盲検期終了前 4 週間の夜の PEF（平均値）のベースラインからの変化量（最小二乗平均）は，インダカテロール 75 µg 群で 22.79 L/min，インダカテロール 150 µg 群で

32.76 L/min，プラセボ群で 6.63 L/min であり，その変化量は 150 µg 群でより大きかった。変化量の投与群間差（インダカテロール － プラセボ）の最小二乗平均（95%信頼区間）は，インダカテロール 75 µg 群で 16.34（4.085，28.593） L/min，インダカテロール 150 µg 群で 26.13（13.853，38.399） L/min であり，いずれのインダカテロール群もプラセボ群と比べて有意差がみられた（それぞれ p =0.009，p < 0.001，MMRM モデル）（Table 14.2-4.2b2）。

- **レスキュー薬**

FAS を対象とした，Week 12 までの夜間レスキュー薬の 1 日平均使用回数のベースラインからの変化量（最小二乗平均）は，インダカテロール 75 µg 群で−0.47 回，インダカテロール 150 µg 群で−0.55 回，プラセボ群で−0.39 回であり，その変化量は 150 µg 群でより大きかった。変化量の投与群間差（インダカテロール － プラセボ）の最小二乗平均（95%信頼区間）は，インダカテロール 75 µg 群で−0.09（−0.249，0.078）回，インダカテロール 150 µg 群で−0.17（−0.331，0.000）回であり，インダカテロール 150 µg 群ではプラセボ群と比べて有意差がみられた（p=0.050，ANCOVA モデル）（Table 14.2-5.2c2）。Week 12 までにレスキュー薬を使用しなかった日数の割合のベースラインからの変化量（最小二乗平均）は，インダカテロール 75 µg 群で 23.91%，インダカテロール 150 µg 群で 26.01%，プラセボ群で 18.76%であり，インダカテロール 150 µg 群ではプラセボ群と比べて有意差がみられた（p=0.048，ANCOVA モデル）（Table 14.2-5.4.2）。

- **AQLQ**

FAS を対象とした，Week 12 の AQLQ スコアのベースラインからの変化量（最小二乗平均）は，インダカテロール 75 µg 群で 0.67，インダカテロール 150 µg 群で 0.50，プラセボ群で 0.63 であり，投与群間に有意差はみられなかった（Table 14.2-8.2a2）。

- **喘息増悪**

Week 12 までに中等度又は重度の喘息増悪を発現した被験者数はいずれの投与群でも少なく（各群 6 名），投与群間で同程度であった（Table 14.2-6.2a）

＜日本人部分集団における有効性の概要＞

FAS の日本人部分集団では，ベースラインのトラフ FEV_1 の平均値は，インダカテロール酢酸塩 75 µg 群，150 µg 群，プラセボ群の順に 1.796 L，2.035 L，1.875 L であり，主要評価項目である Week 12 のトラフ FEV_1 の最小二乗平均はそれぞれ 2.168 L，2.086 L，2.054 L であった。全体集団と同様に，Week 12 のトラフ FEV_1 は，いずれのインダカテロール群でもプラセボ群に比べて大きかった（Table 14.2-1.11a1j）。

ベースラインの ACQ-5 スコアの平均値は，インダカテロール群 75 µg 群，150 µg 群，プラセボ群の順に 2.02，1.92，1.98 であり，Week 12 の ACQ-5 スコアの最小二乗平均はそれぞれ 0.99，1.16，1.14 であった（Table 14.2-2.2.1j）。

安全性の結果

（1）治験薬の曝露状況

SAF での治験薬投与期間を Table 3-5 に示す。

治験薬投与期間は，投与群間で同程度であった［平均値（標準偏差）：インダカテロール 75 µg 群 82.7（10.98）日，インダカテロール 150 µg 群 83.7（9.74）日，プラセボ群 81.3（14.70）日］。

Table 3-5　　治験薬投与期間（E2203 試験，SAF）

	Indacaterol 75 µg N = 110	Indacaterol 150 µg N = 108	Placebo N = 115
投与期間（日）			
mean ± SD	82.7 ± 10.98	83.7 ± 9.74	81.3 ± 14.70
median (min – max)	85.0 (17 – 91)	85.0 (1 – 96)	85.0 (2 – 92)
投与期間（日）- n（%）			
< 2 weeks	0	1 (0.9)	2 (1.7)
2~ < 4weeks	2 (1.8)	0	2 (1.7)
4~< 8weeks	2 (1.8)	1 (0.9)	1 (0.9)
8~< 12weeks	35 (31.8)	43 (39.8)	41 (35.7)
≥ 12weeks	71 (64.5)	63 (58.3)	69 (60.0)

Source：Table 12-1

（2）有害事象

有害事象，死亡，重篤な有害事象，投与中止に至った有害事象の発現状況を Table 3-6 に示す。

Table 3-6　　有害事象の概要（E2203 試験，SAF）

	Indacaterol 75 µg N = 110 n (%)	Indacetrol 150 µg N = 108 n (%)	Placebo N = 115 n (%)
有害事象	39 (35.5)	30 (27.8)	45(39.1)
副作用	2 (1.8)	3 (2.8)	5(4.3)
死亡	0	0	0
重篤な有害事象	2 (1.8)	0	2(1.7)
投与中止に至った有害事象	3 (2.7)	1 (0.9)	5(4.3)

Source：Table 14.3.1-1.1, Table 14.3.1-1.3, Table 14.3.1-2.1, Table 14.3.1-2.2

1）有害事象

SAF での投与群別の有害事象発現被験者数及び発現率を Table 3-7 に示す。

有害事象発現率は，インダカテロール 75 µg 群で 35.5%，150 µg 群で 27.8%，プラセボ群で 39.1%であり，プラセボ群に比べてインダカテロール群で低く，インダカテロールの 2 用量間では 150 µg 群で低かった。

SOC 別で発現率が最も高かった有害事象は，いずれの投与群でも「感染症および寄生虫症」（インダカテロール 75 µg 群：18.2%，150 µg 群：16.7%，プラセボ群：26.1%，以下同順）であり，次いで「呼吸器，胸郭および縦隔障害」（13.6%，12.0%，13.9%）であった。

PT 別で発現率が高かった有害事象（いずれかの投与群で発現率 5%以上）は，喘息（8.2%，8.3%，10.4%），鼻咽頭炎（6.4%，5.6%，7.8%）であった。いずれの事象の発現率も，プラセボ群に比べてインダカテロール群で低かった。PT 別でプラセボ群と比べインダカテロール群で 2%以上発現率が高かった有害事象は，鼻炎（0.0%，2.8%，0.0%），筋肉痛（2.7%，0.0%，0.0%）であった。PT 別でインダカテロール 75 µg 群と比べて 150 µg 群で 2%以上発現率が高かった事象は鼻炎であった。

Table 3-7　　有害事象発現被験者数・発現率（E2203 試験，SAF）

SOC	Indacaterol 75 µg N=110		Indacaterol 150 µg N=108		Placebo N=115	
PT	n	(%)	n	(%)	n	(%)
合計	39	(35.5)	30	(27.8)	45	(39.1)
血液およびリンパ系障害	1	(0.9)	0	(0.0)	0	(0.0)
好酸球増加症候群	1	(0.9)	0	(0.0)	0	(0.0)
心臓障害	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.9)
心房粗動	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.9)
耳および迷路障害	1	(0.9)	0	(0.0)	1	(0.9)
耳そう痒症	1	(0.9)	0	(0.0)	0	(0.0)
回転性めまい	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.9)
眼障害	2	(1.8)	0	(0.0)	0	(0.0)
アレルギー性結膜炎	2	(1.8)	0	(0.0)	0	(0.0)
胃腸障害	9	(8.2)	4	(3.7)	1	(0.9)
上腹部痛	1	(0.9)	2	(1.9)	0	(0.0)
アフタ性口内炎	0	(0.0)	1	(0.9)	0	(0.0)
歯肉出血	0	(0.0)	1	(0.9)	0	(0.0)
下痢	1	(0.9)	0	(0.0)	0	(0.0)
消化不良	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.9)
胃炎	2	(1.8)	0	(0.0)	0	(0.0)
歯肉腫脹	1	(0.9)	0	(0.0)	0	(0.0)
口腔そう痒症	2	(1.8)	0	(0.0)	0	(0.0)
歯痛	1	(0.9)	0	(0.0)	0	(0.0)
臍ヘルニア	1	(0.9)	0	(0.0)	0	(0.0)
一般・全身障害および投与部位の状態	1	(0.9)	0	(0.0)	(0.0)	(0.9)
無力症	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.9)
非心臓性胸痛	1	(0.9)	0	(0.0)	0	(0.0)
末梢性浮腫	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.9)

SOC PT	Indacaterol 75 µg N=110 n	(%)	Indacaterol 150 µg N=108 n	(%)	Placebo N=115 n	(%)
肝胆道系障害	0	(0.0)	(0.0)	(1.9)	0	(0.0)
肝機能異常	0	(0.0)	1	(0.9)	0	(0.0)
肝障害	0	(0.0)	1	(0.9)	0	(0.0)
免疫系障害	0	(0.0)	(0.0)	(0.9)	0	(0.0)
動物アレルギー	0	(0.0)	1	(0.9)	0	(0.0)
感染症および寄生虫症	20	(18.2)	18	(16.7)	30	(26.1)
鼻咽頭炎	7	(6.4)	6	(5.6)	9	(7.8)
鼻炎	0	(0.0)	3	(2.8)	0	(0.0)
インフルエンザ	2	(1.8)	2	(1.9)	1	(0.9)
副鼻腔炎	0	(0.0)	2	(1.9)	2	(1.7)
急性副鼻腔炎	0	(0.0)	1	(0.9)	2	(1.7)
気管支炎	3	(2.7)	1	(0.9)	2	(1.7)
咽頭炎	1	(0.9)	1	(0.9)	4	(3.5)
気道感染	1	(0.9)	1	(0.9)	0	(0.0)
上気道感染	1	(0.9)	1	(0.9)	4	(3.5)
細菌性上気道感染	1	(0.9)	1	(0.9)	1	(0.9)
ウイルス感染	0	(0.0)	1	(0.9)	1	(0.9)
ウイルス性上気道感染	0	(0.0)	1	(0.9)	1	(0.9)
膀胱炎	1	(0.9)	0	(0.0)	0	(0.0)
胃腸炎	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.9)
下気道感染	1	(0.9)	0	(0.0)	2	(1.7)
中耳炎	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.9)
肺炎	1	(0.9)	0	(0.0)	0	(0.0)
ウイルス性気道感染	1	(0.9)	0	(0.0)	0	(0.0)
股部白癬	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.9)
歯膿瘍	1	(0.9)	0	(0.0)	0	(0.0)
気管炎	1	(0.9)	0	(0.0)	0	(0.0)
ウイルス性鼻炎	1	(0.9)	0	(0.0)	0	(0.0)
傷害，中毒および処置合併症	2	(1.8)	2	(1.9)	0	(0.0)
外傷後疼痛	0	(0.0)	1	(0.9)	0	(0.0)
熱傷	0	(0.0)	1	(0.9)	0	(0.0)
第 2 度熱傷	1	(0.9)	0	(0.0)	0	(0.0)
靭帯捻挫	1	(0.9)	0	(0.0)	0	(0.0)
臨床検査	2	(1.8)	0	(0.0)	0	(0.0)
肝機能検査異常	1	(0.9)	0	(0.0)	0	(0.0)
好中球数減少	1	(0.9)	0	(0.0)	0	(0.0)
代謝および栄養障害	2	(1.8)	0	(0.0)	0	(0.0)
糖尿病	1	(0.9)	0	(0.0)	0	(0.0)
痛風	1	(0.9)	0	(0.0)	0	(0.0)

SOC PT	Indacaterol 75 µg N=110 n	(%)	Indacaterol 150 µg N=108 n	(%)	Placebo N=115 n	(%)
筋骨格系および結合組織障害	5	(4.5)	1	(0.9)	5	(4.3)
関節痛	1	(0.9)	1	(0.9)	2	(1.7)
背部痛	1	(0.9)	0	(0.0)	1	(0.9)
筋骨格痛	1	(0.9)	0	(0.0)	0	(0.0)
筋肉痛	3	(2.7)	0	(0.0)	0	(0.0)
骨端症	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.9)
四肢痛	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.9)
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	(0.9)	0	(0.0)	0	(0.0)
メラノサイト性母斑	1	(0.9)	0	(0.0)	0	(0.0)
神経系障害	6	(5.5)	4	(3.7)	7	(6.1)
浮動性めまい	0	(0.0)	2	(1.9)	1	(0.9)
頭痛	5	(4.5)	2	(1.9)	4	(3.5)
脳梗塞	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.9)
錯感覚	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.9)
傾眠	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.9)
失神	1	(0.9)	0	(0.0)	0	(0.0)
呼吸器，胸郭および縦隔障害	15	(13.6)	13	(12.0)	16	(13.9)
喘息	9	(8.2)	9	(8.3)	12	(10.4)
咳嗽	1	(0.9)	1	(0.9)	1	(0.9)
咽喉乾燥	0	(0.0)	1	(0.9)	0	(0.0)
口腔咽頭不快感	0	(0.0)	1	(0.9)	0	(0.0)
アレルギー性鼻炎	2	(1.8)	1	(0.9)	0	(0.0)
発声障害	2	(1.8)	0	(0.0)	1	(0.9)
鼻閉塞	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.9)
口腔咽頭痛	2	(1.8)	0	(0.0)	1	(0.9)
皮膚および皮下組織障害	1	(0.9)	0	(0.0)	(0.0)	(3.5)
接触性皮膚炎	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.9)
そう痒症	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.9)
全身性そう痒症	1	(0.9)	0	(0.0)	0	(0.0)
小水疱性皮疹	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.9)
蕁麻疹	1	(0.9)	0	(0.0)	1	(0.9)
血管障害	2	(1.8)	1	(0.9)	1	(0.9)
静脈血栓症	0	(0.0)	1	(0.9)	0	(0.0)
高血圧	2	(1.8)	0	(0.0)	1	(0.9)

Source：Table 14.3.1-1.1

2）治験薬との関連が否定できない有害事象（副作用）

SAF での投与群別の副作用発現被験者数及び発現率を Table 3-8 に示す。

副作用発現率は，インダカテロール 75 μg 群で 1.8%，150 μg 群で 2.8%，プラセボ群で 4.3%であり，プラセボ群に比べてインダカテロール群で低く，インダカテロールの 2 用量間では同程度であった。

いずれかの投与群で 2 名以上にみられた副作用は，喘息であった。喘息はプラセボ群のみに発現し［4 名（3.5%）］，インダカテロール 75 μg 群及び 150 μg 群で発現しなかった。

Table 3-8　副作用発現被験者数・発現率（E2203 試験，SAF）

SOC / PT	Indacaterol 75 μg N=110 n	(%)	Indacaterol 150 μg N=108 n	(%)	Placebo N=115 n	(%)
合計	2	(1.8)	3	(2.8)	5	(4.3)
心臓障害	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.9)
心房粗動	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.9)
胃腸障害	0	(0.0)	1	(0.9)	0	(0.0)
アフタ性口内炎	0	(0.0)	1	(0.9)	0	(0.0)
感染症および寄生虫症	0	(0.0)	1	(0.9)	0	(0.0)
咽頭炎	0	(0.0)	1	(0.9)	0	(0.0)
臨床検査	1	(0.9)	0	(0.0)	0	(0.0)
好中球数減少	1	(0.9)	0	(0.0)	0	(0.0)
呼吸器，胸郭および縦隔障害	1	(0.9)	1	(0.9)	4	(3.5)
咳嗽	0	(0.0)	1	(0.9)	0	(0.0)
喘息	0	(0.0)	0	(0.0)	4	(3.5)
発声障害	1	(0.9)	0	(0.0)	0	(0.0)

Source：Table 14.3.1-1.3

3）重症度別の有害事象

有害事象の重症度は，いずれの投与群でもほとんどが軽度又は中等度であった。高度の有害事象発現率はインダカテロール 75 μg 群で 1.8%（2/110 名），プラセボ群で 1.7%（2/115 名）であり，インダカテロール 150 μg 群では高度の有害事象を発現した被験者はいなかった。2 名以上に発現した高度な有害事象はなかった（Table 14.3.1-1.4）。

（3）死亡及び重篤な有害事象

1）死亡

本試験で，死亡の報告はなかった（Table 14.3.1-2.2）。

2）重篤な有害事象

重篤な有害事象発現率は，インダカテロール 75 µg 群で 1.8%（2/110 名），プラセボ群で 1.7%（2/115 名）であり，インダカテロール 150 µg 群では重篤な有害事象は報告されなかった。2 名以上に発現した重篤な有害事象はなかった（Table 14.3.1-2.3）。

重篤な有害事象は，心房細動（1 名，プラセボ群）を除き治験薬との関連が否定された。治験薬の投与中止に至った重篤な有害事象は，喘息（1 名，インダカテロール 75 µg 群），脳梗塞（1 名，プラセボ群）であった。重篤な有害事象は，脳梗塞（1 名）を除き，いずれも治験薬の投与中止，薬物治療により消失した（Table 3-9）。

Table 3-9　　重篤な有害事象一覧（E2203 試験，SAF）

	被験者番号	年齢/性別/人種	事象名（PT）	発現日（day）[a]	持続期間（日）	重症度	関連	治験薬	処置	転帰
IND 75 µg	SVK/9352004	64/F/CA	臍ヘルニア	59	2	SEV	1	1	10	2
IND 75 µg	SVK/9364001	51/F/CA	喘息	19	7	SEV	4	4	10	2
IND 75 µg	SVK/9364001	51/F/CA	気管支炎	19	7	SEV	1	1	10	2
Placebo	DEU/9093013	58/F/CA	喘息	43	17	SEV	1	1	10	2
Placebo	DEU/9093013	58/F/CA	心房粗動	49	1	MOD	5	1	10	2
Placebo	JPN/9163003	64/F/AS	脳梗塞	39	－	SEV	1	4	10	1

Source：Listing 16.2.7-1.1

IND = インダカテロール

性別：F = 女性，人種：CA = 白人，AS = アジア人，持続期間：－ = 継続中
重症度：MOD = 中等度，SEV = 高度，関連：1 = 治験薬との関連を否定できる，4 = 治験薬以外の薬剤との関連を否定できない，5 = 治験薬又は治験薬以外の薬剤との関連を否定できない
治験薬：1 = 処置なし，4 = 治験薬の投与中止
処置：10 = 薬物治療あり又は 薬物以外の治療あり
転帰：1 = 未回復／未消失，2 = 回復／消失
a) 投与開始日を Day 1 とした

（4）重要な有害事象

1）投与中止に至った有害事象

投与中止に至った有害事象発現率は，インダカテロール 75 µg 群で 2.7%（3/110 名），インダカテロール 150 µg 群 0.9%（1/108 名），プラセボ群で 4.3%（5/115 名）であった（Table 14.3.1-2.5）。

いずれかの投与群で 2 名以上に発現した投与中止に至った有害事象は，喘息［インダカテロール 75 µg 群：2 名（1.8%），インダカテロール 150 µg 群：1 名（0.9%），プラセボ群：4 名（3.5%）］であった。

投与中止に至った有害事象は，喘息（3 名，いずれもプラセボ群）を除き治験薬との関連が否定された。投与中止に至った有害事象は，喘息（3 名，うちインダカテロール 150 µg 群 1 名，プラセボ群 2 名）及び脳梗塞（1 名）を除き，投与中止後に軽快又は消失した。

（5）臨床検査

1）血液学的検査

血液学的検査の臨床的に注目すべき異常値のうち，いずれかの投与群で 5%以上にみられた項目はなく，異常値に該当した被験者の割合は投与群間で同程度であった（Table 14.3-3.2a）。

2）血液生化学的検査

血液生化学的検査及び肝機能検査の臨床的に注目すべき異常値のうち，いずれかの投与群で 5%以上にみられた項目はなく，異常値に該当した被験者の割合は投与群間で同程度であった（Table 14.3-3.2b，Table 14.3-3.4）。

3）尿検査

いずれの投与群でも臨床的に重要な変動はみられなかった（Table 14.3-3.1c，Table 14.3-3.1d）。

（6）その他の安全性評価項目

1）バイタルサイン

バイタルサイン（脈拍数，収縮期血圧，拡張期血圧）の臨床的に注目すべき異常値のうち，いずれかの投与群で 2 名以上にみられた項目はなかった（Table 14.3-4.2.2）。

2）心電図

QTcF が 500 msec 超を示した被験者は，インダカテロール 75 µg 群 1 名（被験者番号 93570002），QTcF のベースラインからの変動が 60 ms 超を示した被験者はインダカテロール 75 µg 群で 1 名（被験者番号 9010007），プラセボ群で 1 名（被験者番号 9351010）であった。いずれも一過性の変動であり，これら 3 名に QTc に関連する有害事象の発現はなかった（Table 14.3-5.2，Listing 14.3-2.1，Listing 16.2.7-1.1）。

＜日本人部分集団における安全性の概要＞

SAF の日本人部分集団における安全性プロファイルは全体集団と同様であった。

治験薬投与期間は，投与群間で同程度であった［平均値（標準偏差）：インダカテロール 75 µg 群 84.4（2.34）日，インダカテロール 150 µg 群 83.0（10.74）日，プラセボ群 83.1（9.75）日，以下同順］（Table 14.3-1.1.1j）。

有害事象の発現率は，それぞれ 40.0%（10/25 名），37.5%（9/24 名），32.0%（8/25 名）であった（Table 14.3.1-1.1j）。有害事象の多くは軽度又は中等度であり，高度の事象はプラセボ群の脳梗塞（1 名）であった（Table 14.3.1-1.4j）。治験薬との関連ありと判断された有害事象は発声障害（インダカテロール 75 µg 群 1 名）及びアフタ性口内炎（インダカテロール 150 µg 群 1 名）であった（Table 14.3.1-1.3j）。

死亡は報告されなかった。重篤な有害事象はプラセボ群の 1 名に報告された（脳梗塞）。投与中止に至った有害事象はインダカテロール 150 µg 群 1 名（喘息）及びプラセボ群 1 名（脳梗塞）に認められ，いずれも治験薬との関連は否定された（Table 14.3.1-2.3j，Listing 14.3.2-1.3）。

臨床的に問題となる臨床検査，バイタルサイン，ECG の変化もほとんどみられず，全体集団の傾向と同様であった（Table 14.3-3.2aj，Table 14.3-3.2bj，Table 14.3-4.2.2j，Table 14.3-5.2j）。

PK の結果

PK

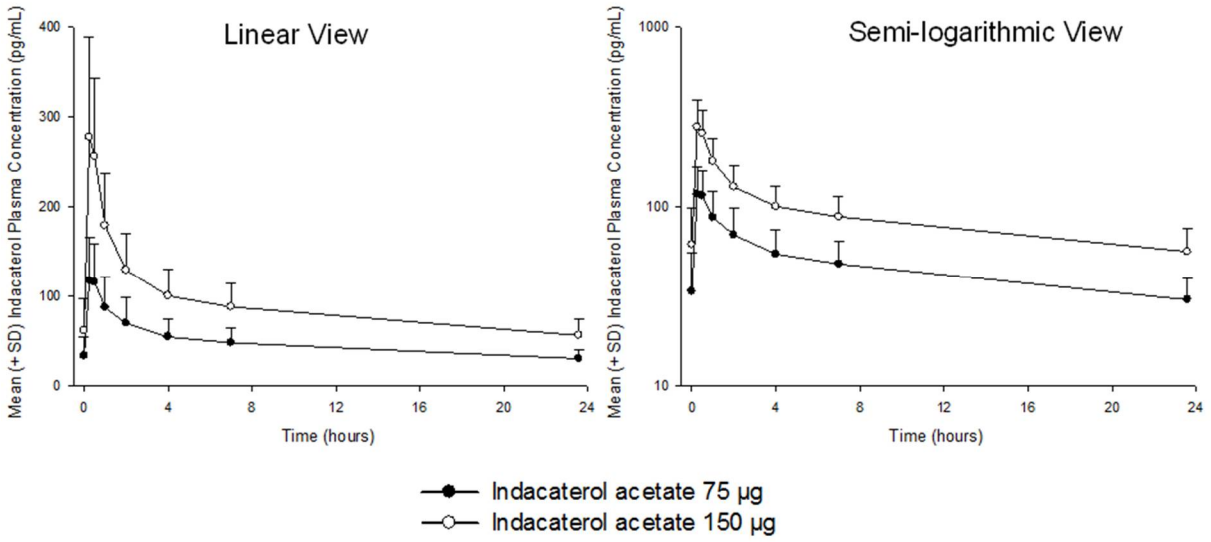
1）PK プロファイル（PK プロファイル及び追加呼吸機能評価集団）

Day 14 の血漿中インダカテロール濃度の投与後 24 時間までの推移を Figure 3-2 に，インダカテロールの Day 1 及び Day 14 の PK パラメータを Table 3-10 に示す。

インダカテロールの平均血漿中濃度はいずれの用量とも投与後速やかに上昇し，Tmax の中央値は 0.250～0.309 時間であった。Day1 及び Day 14 共に，インダカテロール 150 µg 群はインダカテロール 75 µg 群に対して用量に依存した曝露（AUC0-23h35 min，AUClast 及び Cmax）の増加を示した。

Day 1 及び Day 14 におけるインダカテロールの曝露はいずれの用量でも日本人と非日本人の間でほぼ同様であった（Table 14.2-9.1j1）。

Figure 3-2　1 日 1 回反復投与したときの Day 14 の血漿中インダカテロール濃度の平均値の推移（E2203 試験，PK プロファイル及び追加呼吸機能評価集団）



Source: Figure 14.2-9.1，Table 14.2-9.2

Table 3-10　Day 1 及び Day 14 のインダカテロールの PK パラメータ（E2203 試験, PK プロファイル及び追加呼吸機能評価集団）

PK パラメータ（単位）	Statistics	Treatment			
		Indacaterol 75 µg		Indacaterol150 µg	
		Day 1 (n=20)	Day 14 (n=21)	Day 1 (n=20)	Day 14 (n=21)
AUClast (h*pg/mL)	Mean (CV%)	274 (53.0)	1090 (31.5)	728 (28.9)	2060 (29.9)
AUC0-23h35 min (h*pg/mL)	Mean (CV%)	310 (40.6)	1090 (31.3)	731 (27.9)	2060 (29.9)
Cmax (pg/mL)	Mean (CV%)	70.7 (41.1)	129 (37.7)	164 (42.3)	285 (37.8)
Tmax (h)	Median	0.292	0.250	0.309	0.283
	[Min;Max]	[0.22;0.60]	[0.02;1.00]	[0.17;0.87]	[0.00;0.52]

Source：Table 14.2-9.1.

2）トラフ濃度（FAS）

血漿中インダカテロールのトラフ濃度の推移は Day 14 から Day 84 にかけてほぼ同様で，インダカテロール 150 µg 群はインダカテロール 75 µg 群に対して約 2 倍の血漿中濃度を示した（Figure 11-7）。

血漿中インダカテロールのトラフ濃度は日本人と非日本人の間でほぼ同様であった（Listing 16.2.6-7.3）。

3.2.2 QVA149A2210 試験（参考資料）

添付資料番号：5.3.4.2-2-QVA149A2210 試験

試験の標題

A multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, crossover study to evaluate the efficacy, safety and tolerability of five different doses of inhaled indacaterol (QAB149) delivered via the single dose dry powder inhaler (SDDPI) in patients with persistent asthma

治験実施医療機関

12 医療機関（米国）

試験期間

2013 年 11 月 2 日（最初の被験者の初回来院日）～2014 年 3 月 23 日（最後の被験者の最終来院日）

開発の相

第 II 相

目的

主要目的

気管支喘息患者（以下，喘息患者）を対象に，インダカテロールマレイン酸塩（以下，インダカテロール）の 5 用量（27.5 µg 1 日 2 回，並びに 37.5 µg，55 µg，75 µg，及び 150 µg をそれぞれ 1 日 1 回）での急性気管支拡張効果（24 時間）を，1 秒量（forced expiratory volume in one second, FEV_1）の 24 時間までの曲線下面積（FEV_1 AUC0-24h）を指標としてプラセボと比較し評価する。

副次目的

- 以下を指標としてインダカテロールの気管支拡張効果を評価する。
  - FEV_1 AUC0-12h 及び FEV_1 AUC12-24h
  - ピーク FEV_1
  - トラフ FEV_1*
  - 努力肺活量（forced vital capacity，FVC）［FVC AUC0-24h，FVC AUC0-12h，FVC AUC12-24h，ピーク FVC，及びトラフ FVC］
- インダカテロールの安全性及び忍容性を評価する。

*投与 23 時間 15 分後及び 23 時間 45 分後に測定した FEV_1 の平均値

さらに，本試験では，インダカテロール 55 µg 1 日 1 回及び 27.5 µg 1 日 2 回の有効性及び忍容性を 75 µg 1 日 1 回と比較する。

試験方法

本試験は，喘息患者を対象とした，多施設共同，二重盲検，プラセボ対照，6 投与順序，6 期クロスオーバー試験である。治験薬投与時にはコントローラーとしてフルチカゾンプロピオン酸エステルを併用投与した。本試験は，スクリーニング期，導入期，及び 14 日間の休薬期間を挟んだ 6 つの投与期（投与期 1～6，各 24 時間）から構成された。

スクリーニング期（Visit 1）に，吸入ステロイド（inhaled corticosteroid，ICS）若しくは長時間作用性 β_2 刺激薬（long acting beta-2 agonist，LABA）/ICS 併用投与を実施しており，スクリーニング前 4 週間は用量が一定であることを確認した。当該 ICS 又は LABA/ICS をフルチカゾンプロピオン酸エステル 250 µg の 1 日 2 回に切り替え，試験期間を通じて吸入投与した。

適格な被験者は 2 週間の導入期に移行した。導入期開始時（Visit 101）及び導入期終了時（Visit 102）に，FEV_1 が予測正常値の 50%以上 90%以下であることを確認した。

導入期終了後，Day 1 に被験者を投与順序 1～6 のいずれかに 1:1:1:1:1:1 の比でランダム化し（Table 3-1），各投与期に移行した。各投与期の Day 1 に，単容量型ドライパウダー吸入器（single dose dry powder inhaler，SDDPI）を用いて，Table 3-1 に従い，インダカテロール又はプラセボを 2 回（朝及び夕）吸入投与した。各投与期の間に 14 日間の休薬期間を設けた。

Table 3-1　投与順序（A2210 試験）

	投与期 1	投与期 2	投与期 3	投与期 4	投与期 5	投与期 6
投与順序 1 (n=15)	投与 A	投与 B	投与 F	投与 C	投与 E	投与 D
投与順序 2 (n=15)	投与 B	投与 C	投与 A	投与 D	投与 F	投与 E
投与順序 3 (n=15)	投与 C	投与 D	投与 B	投与 E	投与 A	投与 F
投与順序 4 (n=15)	投与 D	投与 E	投与 C	投与 F	投与 B	投与 A
投与順序 5 (n=15)	投与 E	投与 F	投与 D	投与 A	投与 C	投与 B
投与順序 6 (n=15)	投与 F	投与 A	投与 E	投与 B	投与 D	投与 C

Source：Table 9-2

投与 A = インダカテロール 37.5 µg を朝投与，プラセボを夕投与
投与 B = インダカテロール 55 µg を朝投与，プラセボを夕投与
投与 C = インダカテロール 75 µg を朝投与，プラセボを夕投与
投与 D = インダカテロール 150 µg を朝投与，プラセボを夕投与
投与 E = インダカテロール 27.5 µg を朝及び夕投与
投与 F = プラセボを朝及び夕投与

目標被験者数

目標ランダム化被験者数：90 名
目標完了被験者数：72 名

対象疾患及び主要な組入れ基準

主な選択基準

- スクリーニングの 6 ヵ月以上前に持続型喘息と診断された 18 歳以上の男女
- 導入期開始時（Visit 101）及び導入期終了時（Visit 102）に FEV_1 が予測正常値の 50%以上 90%以下の患者
- アルブテロール 360 µg 投与後 30 分以内の可逆性検査で 12%以上かつ 200 mL 以上の FEV_1 増加が認められる患者
- ICS を一定の用法・用量でスクリーニング前の 4 週間にわたって投与されており，スクリーニング期開始時（Visit 1）に Flovent Diskus inhaler を用いてフルチカゾンプロピオン酸エステル 250 µg を 1 日 2 回投与に切り替え可能である患者

主な除外基準

- スクリーニング前 6 ヵ月以内に喫煙した患者又は喫煙歴が 10 pack-year 超の患者
- スクリーニング前 6 週間以内に，全身性ステロイド（錠剤，混濁液，又は注射剤）（以下，全身性ステロイド）の使用，救命救急室の受診，又は入院のいずれかを必要とする喘息増悪を来した患者，及び生命を脅かす喘息発作の既往を有する患者
- スクリーニング前 4 週間以内に気道感染又は喘息悪化を来した患者
- 喘息以外の慢性肺疾患（慢性閉塞性肺疾患等）の既往を有する患者
- 1 型糖尿病患者又はコントロール不良の 2 型糖尿病患者
- 導入期開始時（Visits 101）に臨床的に問題となる心電図異常を有する患者及び導入期開始時（Visits 101）及び導入期終了時（Visits 102）にスパイロメトリーの結果が不適格の患者

用量及び投与方法

SDDPI を用いて，Table 3-1 に従い，各投与期の Day 1 に以下の治験薬（インダカテロール又はプラセボ）を 2 回（朝及び夕）吸入投与した。

投与 A：インダカテロール 37.5 µg を朝投与，プラセボを夕投与

投与 B：インダカテロール 55 µg を朝投与，プラセボを夕投与

投与 C：インダカテロール 75 µg を朝投与，プラセボを夕投与

投与 D：インダカテロール 150 µg を朝投与，プラセボを夕投与

投与 E：インダカテロール 27.5 µg を朝及び夕投与

投与 F：プラセボを朝及び夕投与

なお，Flovent Diskus inhaler を用いて，フルチカゾンプロピオン酸エステル 250 µg を併用投与した。

投与（観察）期間

スクリーニング期：7 日間

導入期：14 日間

投与期 1～6：各 1 日間，次の投与期まで 14 日間休薬

評価項目

有効性

本書で示した有効性評価項目のみを以下に示す。なお，その他の有効性評価項目は第 5 部に添付した総括報告書に示した。

（1）主要評価項目

FEV_1 AUC0-24h

（2）副次評価項目

- FEV_1 AUC0-12h 及び FEV_1 AUC12-24h
- ピーク FEV_1
- トラフ FEV_1
- FVC AUC0-24h

安全性

有害事象，臨床検査（血液学的検査，血液生化学的検査，尿検査），バイタルサイン，心電図

統計手法

（1）解析対象集団

- ランダム化された対象集団（randomized population，RAN）：ランダム化されたすべての被験者
- 最大の解析対象集団（full analysis set，FAS）：RAN のうち，治験薬を 1 回以上投与されたすべての被験者。Intention-to-treat の原則に従い，割り当てられた投与順序内のランダム化された投与に基づき解析した。
- 治験実施計画書に適合した対象集団（per protocol set，PPS）：FAS のうち，主要解析に影響を及ぼす治験実施計画書からの重大な逸脱が認められなかったすべての被験者。実際に投与された治験薬に基づき解析した。
- 安全性解析対象集団（safety set，SAF）：治験薬を 1 回以上投与されたすべての被験者。実際に投与された治験薬に基づき解析した。

（2）有効性

主要評価項目の解析は FAS を用いて実施し，PPS は主要評価項目の補助的解析に用いた。また，FAS は他のすべての有効性評価項目の解析に用いた。本試験では検定の多重性の調整は行わなかった。

主要評価項目

主要評価項目の FEV_1 AUC0-24h は台形公式を用いて算出した。各投与期のベースライン値は，各投与期の最初の治験薬投与の 45 分前及び 15 分前に測定した 2 回の FEV_1 の平均値と定義した。

インダカテロールとプラセボの比較は，以下の帰無仮説（H_0）を対立仮説（H_a）に対して，5%の両側有意水準で検定することによって評価した：

- H_0：インダカテロール投与時とプラセボ投与時の FEV_1 AUC0-24h（平均値）に差はない。
- H_a：インダカテロール投与時とプラセボ投与時の FEV_1 AUC0-24h（平均値）には差がある。

線形混合効果モデルを用いて主要評価項目を解析した。投与期及び投与を固定効果，被験者を変量効果としてモデルに含めた。被験者を変量効果としたモデルでの cross-level バイアスを調整するため，ベースラインの FEV_1 の平均値及び投与期で調整したベースラインの FEV_1 をモデルに含めた。 無構造共分散行列を用いて，被験者内相関をモデル化した。制限付き最尤法を用いた。Kenward-Roger 近似を用いて，分母の自由度を推定した。

補助的解析として，主要解析と同じモデルを用いた解析を PPS でも実施した。

副次評価項目

各副次評価項目の解析には，主要解析と同じモデルを使用した。

（3）安全性

安全性評価項目は SAF を対象に解析した。有害事象の標準化に際し ICH 国際医薬用語集（Medical Dictionary for Regulatory Activities，MedDRA）Version 17.0 を使用した。また，有害事象の和訳には，標準化に使用した MedDRA の日本語版（MedDRA/Japanese edition，MedDRA/J）を用いた。有害事象は特に記載のない限り，基本語（preferred term，PT）を記載した。有害事象は，発現被験者数及び割合を投与別，器官別大分類（system organ class，SOC）別，PT 別，重症度別，及び治験薬との関連別に集計した。

臨床検査，バイタルサイン，及び心電図は投与別に記述統計量で要約し，一覧を作成した。さらに，臨床的に注目すべき異常値の基準に該当するかどうかを判定した。

試験成績

被験者の内訳

被験者の内訳を Table 3-2 に示す。

本試験では 138 名がスクリーニングされ，うち 129 名が導入期に移行し（Table 14.1-1.1，Table 14.1-1.2），91 名がランダム化された。このうち 84 名（92.3%）は試験を完了し，7 名（7.7%）は試験を中止した。試験中止理由は，治験実施計画書からの逸脱（6 名）及び有害事象（1 名）であった。

Table 3-2　　被験者の内訳（A2210 試験，全被験者）

	Total n (%)
スクリーニング	138
ランダム化	91 (100)
投与期を完了	84 (92.3)
中止	7 (7.7)
中止理由	
治験実施計画書からの逸脱	6 (6.6)
有害事象	1 (1.1)
中止時の投与期	
投与期 1	2 (2.2)
投与期 2	0
投与期 3	1 (1.1)
投与期 4	1 (1.1)
投与期 5	3 (3.3)
投与期 6	0
中止時の投与薬剤	
インダカテロール 150 µg 1 日 1 回	3 (3.3)
インダカテロール 75 µg 1 日 1 回	1 (1.1)
インダカテロール 55 µg 1 日 1 回	0
インダカテロール 37.5 µg 1 日 1 回	0
インダカテロール 27.5 µg 1 日 2 回	3 (3.3)
プラセボ	0

Source：Table 14.1-1.1，Table 14.1-1.2，Table 14.1-1.3，Listing 14.1-1.1
%はランダム化された被験者数を分母として算出した。
中止時の投与期は，投与期直後の休薬期間も含む。

解析したデータセット

解析対象集団を Table 3-3 に示す。

ランダム化されたすべての被験者を FAS 及び SAF に含めた。また，治験実施計画書から逸脱した 2 名を除く 89 名を PPS に含めた。PPS 除外理由の内訳は，「導入期開始時（Visit 101）の心電図異常」及び「スクリーニング前 4 週間以上の期間，ICS を使用していなかった」が各 1 名であった（Table 14.1-1.6，Listing 14.1-1.2.）。

Table 3-3　　解析対象集団（A2210 試験，RAN）

解析対象集団	Ind 150 µg o.d. N=91 n (%)	Ind 75 µg o.d. N=91 n (%)	Ind 55 µg o.d. N=91 n (%)	Ind 37.5 µg o.d. N=91 n (%)	Ind 27.5 µg b.i.d. N=91 n (%)	Placebo N=91 n (%)	Total n (%)
RAN	91 (100)	91 (100)	91 (100)	91 (100)	91 (100)	91 (100)	91 (100)
SAF	88 (96.7)	87 (95.6)	86 (94.5)	85 (93.4)	90 (98.9)	88 (96.7)	91 (100)
FAS	84 (92.3)	86 (94.5)	85 (93.4)	84 (92.3)	88 (96.7)	86 (94.5)	91 (100)
PPS	82 (90.1)	85 (93.4)	82 (90.1)	82 (90.1)	86 (94.5)	85 (93.4)	89 (97.8)

Source：Table 14.1-2.1，Listing 14.1-1.2

Ind＝インダカテロール，o.d.＝1 日 1 回投与，b.i.d.＝1 日 2 回投与

人口統計学的データ及び他の基準値の特性

ランダム化された被験者（91 名）の年齢の平均値は 47.4 歳であり，男性に比べ女性（58.2%）の割合が高かった。人種は Caucasian が全体の 91.2%を占めた（Table 14.1-3.1）。喘息の罹病期間の平均値（標準偏差）は 31.1（12.24）年であり，罹病期間が 20 年超の被験者が 81.3%を占めた（Table 14.1-3.2）。スクリーニング期の FEV_1（気管支拡張薬吸入前）の平均値は 2.140 L（予測正常値の 68.6%），気管支拡張薬吸入後の FEV_1 の平均値は 2.642 L であった。FEV_1 の増加量の平均値は 0.502 L，気道可逆性の平均値（標準偏差）は 23.9（10.67）%であった（Table 14.1-3.5）。

有効性の結果

（1）主要評価項目

各投与の FEV_1 AUC0-24h を Table 3-4 に示す。

FEV_1 AUC0-24h の各投与期のベースラインからの変化量は，インダカテロールの 5 用量ともにプラセボに比べ有意に改善した（いずれも $p < 0.001$）。

また，主要評価項目の補助的解析（PPS を対象とした線形混合モデルによる解析，Emax モデルによる解析，FAS を対象としたベースライン値で調整しない解析及び誤投与を除外した解析）でも，FAS を対象とした主要解析結果と同様の傾向であった（Table 14.2-1.3，Table 14.2-1.1b，Table 14.2-1.1a）。

Table 3-4　　各投与の FEV_1 AUC0-24h（L）（A2210 試験，FAS）

Treatment	n	Baseline mean	Change from period baseline LS mean (SE)	Treatment difference Comparison	LS mean (SE)	95% CI	p-value
All	—	2.275	—	—	—	—	—
Ind 150 µg o.d.	84	2.243	0.209 (0.0153)	Ind 150 µg o.d. − Ind 75 µg o.d.	0.043 (0.0151)	(0.014, 0.073)	0.004
—	—	—	—	Ind 150 µg o.d. − Ind 37.5 µg o.d.	0.088 (0.0152)	(0.058, 0.118)	<0.001
—	—	—	—	Ind 150 µg o.d. − Placebo	0.187 (0.0151)	(0.157, 0.216)	<0.001
Ind 75 µg o.d.	86	2.277	0.165 (0.0152)	Ind 75 µg o.d. − Ind 55 µg o.d.	0.011 (0.0150)	(−0.018, 0.041)	—
—	—	—	—	Ind 75 µg o.d. − Ind 37.5 µg o.d.	0.045 (0.0150)	(0.015, 0.074)	0.003
—	—	—	—	Ind 75 µg o.d. − Ind 27.5 µg b.i.d.	0.022 (0.0150)	(−0.007, 0.051)	—
—	—	—	—	Ind 75 µg o.d. − Placebo	0.143 (0.0149)	(0.114, 0.173)	<0.001
Ind 55 µg o.d.	85	2.269	0.154 (0.0152)	Ind 55 µg o.d. − Placebo	0.132 (0.0150)	(0.103, 0.162)	<0.001
Ind 37.5 µg o.d.	84	2.282	0.121 (0.0153)	Ind 37.5 µg o.d. − Placebo	0.099 (0.0150)	(0.069, 0.128)	<0.001
Ind 27.5 µg b.i.d.	87	2.298	0.143 (0.0151)	Ind 27.5 µg b.i.d. − Placebo	0.121 (0.0150)	(0.092, 0.151)	<0.001
Placebo	86	2.279	0.022 (0.0152)	—	—	—	—

Source：Table 14.2-1.1

Ind = インダカテロール，o.d. = 1 日 1 回投与，b.i.d. = 1 日 2 回投与，LS mean = 最小二乗平均，SE = 標準誤差，CI = 信頼区間，— = 該当なし

線形混合効果モデル：各投与期のベースラインからの変化量 = 投与 + 投与期 + 全投与期（投与期 1～6）のベースラインの FEV_1 の平均値 + 投与期でのベースライン値の調整 + 変量効果として被験者

各投与期のベースラインの FEV_1 は，Day 1 の投与 45 分前及び 15 分前に測定された FEV_1 の平均値とした。

投与期でのベースライン値の調整は，各被験者の全投与期のベースラインの FEV_1 の平均値と各投与期のベースラインの FEV_1 の偏差とした。

（2）副次評価項目

1）FEV_1 AUC0-12h 及び FEV_1 AUC12-24h

FEV_1 AUC0-12h 及び FEV_1 AUC12-24h の各投与期のベースラインからの変化量の最小二乗平均の投与間差（インダカテロール投与時 − プラセボ投与時）はそれぞれ 0.090～0.193 L 及び 0.103～0.177 L であり，インダカテロールの 5 用量ともにプラセボに比べ有意に改善した（いずれも $p < 0.001$，線形混合効果モデル）（Table 14.2-1.5，Table 14.2-1.7）。

2）ピーク FEV_1

ピーク FEV_1 の各投与期のベースラインからの変化量の最小二乗平均の投与間差（インダカテロール投与時－プラセボ投与時）は 0.091～0.189 L であり，インダカテロールの 5 用量ともにプラセボに比べ有意に改善した（いずれも $p < 0.001$，線形混合効果モデル）（Tables 14.2-1.11）。

3）トラフ FEV_1

トラフ FEV_1 の各投与期のベースラインからの変化量の最小二乗平均の投与間差（インダカテロール投与時－プラセボ投与時）は 0.105～0.184 L であり，インダカテロールの 5 用量ともにプラセボに比べ有意に改善した（いずれも $p < 0.001$，線形混合効果モデル）（Tables 14.2-1.9）。

4）FVC AUC0-24h

FVC AUC0-24h の各投与期のベースラインからの変化量の最小二乗平均の投与間差（インダカテロール投与時－プラセボ投与時）は 0.069～0.131 L であり，インダカテロールの 5 用量ともにプラセボに比べ有意に改善した（いずれも $p < 0.001$，線形混合効果モデル）（Table 14.2-2.1）。

（3）Arcapta Neohaler を用いたインダカテロール 55 µg と 75 µg の比較

FEV_1 AUC0-24h の各投与期のベースラインからの変化量の投与間差（75 µg 投与時 － 55 µg 投与時）は 0.011 L であり，両者間で大きな差はみられなかった。また，27.5 µg 1 日 2 回投与時の比較では，投与間差（75 µg 投与時 － 27.5 µg1 日 2 回投与時）は 0.022 L であり，両者間で大きな差はみられなかった（Table 3-4）。

FEV_1 AUC0-12h，FEV_1 AUC12-24h，ピーク FEV_1，トラフ FEV_1，及び FVC AUC0-24h の各投与期のベースラインからの変化量についても，75 µg 投与時と 55 µg 投与時及び 75 µg 投与時と 27.5 µg 1 日 2 回投与時で，各投与期のベースラインからの変化量に大きな差はみられなかった（Table 14.2-1.5，Table 14.2-1.7，Table 14.2-1.11，Table 14.2-1.9，Table 14.2-2.1）。

（4）インダカテロール用量間の反応性の検討

FEV_1 AUC0-24h の各投与期のベースラインからの変化量の最小二乗平均は，インダカテロール 37.5 µg，75 µg，及び 150 µg 投与時の間で明確な分離が示され（Figure 14.2-1.1），プラセボ投与時との差（インダカテロール投与時－プラセボ投与時）に用量依存性がみられた（Figure 14.2-1.2）。

FEV_1 AUC0-24h の各投与期のベースラインからの変化量の最小二乗平均は，75 µg 投与時と 150 µg 投与時，75 µg 投与時と 37.5 µg 投与時の間で，いずれも有意な差がみられた（それぞれ $p = 0.004$，$p = 0.003$）（Table 3-4）。

これらの結果から，気管支拡張効果について用量間の明確な分離が示された。

安全性の結果

（1）治験薬の曝露状況

治験薬投与期間の中央値は，いずれの投与時も 1.0 日であった。治験薬投与期間の平均値は，1.2～1.7 日であった（Table 14.3-1.1）。

（2）有害事象

有害事象の概要を Table 3-5 に示す。

Table 3-5　有害事象の概要（A2210 試験，SAF）

	Ind 150 µg o.d. N=88 n (%)	Ind 75 µg o.d. N=87 n (%)	Ind 55 µg o.d. N=86 n (%)	Ind 37.5 µg o.d. N=85 n (%)	Ind 27.5 µg b.i.d. N=90 n (%)	Placebo N=88 n (%)
有害事象	21 (23.9)	19 (21.8)	15 (17.4)	14 (16.5)	15 (16.7)	14 (15.9)
死亡	0	0	0	0	0	0
重篤な有害事象	0	1 (1.1)	1 (1.2)	1 (1.2)	0	0
投与中止に至った有害事象	0	0	0	0	0	0
治療を要した有害事象	6 (6.8)	7 (8.0)	5 (5.8)	4 (4.7)	2 (2.2)	6 (6.8)

Source：Table 14.3.1-1.1，Table 14.3.1-2.1，Table 14.3.1-2.3，Listing 14.3.2-1.1，Listing 14.3.2-1.2，Listing 14.3.2-1.3，Listing 16.2.7-1.1

Ind＝インダカテロール，o.d.＝1 日 1 回投与，b.i.d.＝1 日 2 回投与

治験薬の投与開始時点から最終投与 7 日後（死亡及び重篤な有害事象は 30 日後）までを集計した。

1）有害事象

有害事象発現被験者数及び発現率を Table 3-6 に示す。

有害事象発現率は，インダカテロール 150 µg 投与時で 23.9%（21/88 名），75 µg 投与時で 21.8%（19/87 名），55 µg 投与時で 17.4%（15/86 名），37.5 µg 投与時で 16.5%（14/85 名），27.5 µg 1 日 2 回投与時で 16.7%（15/90 名），プラセボ投与時で 15.9%（14/88 名）であった。インダカテロール 150 µg 及び 75 µg 投与時で発現率がわずかに高かったものの，投与間でほぼ同程度であった。

SOC 別では，インダカテロール投与時に発現率が最も高かった事象は「呼吸器，胸郭および縦隔障害」であった。発現率は 75 µg 投与時で 10.3%，37.5 µg 投与時で 9.4%，150 µg 投与時で 9.1%であり，用量依存性はみられなかった。次いでインダカテロール投与時に発現率が高かった事象は「傷害，中毒および処置合併症」であったが，これは誤投与（PT：不適切な投与計画での薬剤の使用）によるものであった。

PT 別では，インダカテロール投与時に発現率が最も高かった有害事象は咳嗽（5.8%～9.4%）であり，発現率に用量依存性はみられなかった。次いでインダカテロール投与時に発現率が高かった有害事象は，不適切な投与計画での薬剤の使用であったが，これは誤投与が有害事象と報告されたものであった。3 番目に発現率が高かった有害事象は，鼻咽頭炎（150 µg 投与時：2.3%，75 µg 投与時：3.4%）であった。上気道感染は，150 µg 投与時以外のすべての投与時（プラセボ投与時を含む）で発現したが，発現率は 1.1%～2.3%と低かった。

Table 3-6 有害事象発現被験者数・発現率（A2210 試験，SAF）

SOC PT	Ind 150 µg o.d. N=88 n (%)	Ind 75 µg o.d. N=87 n (%)	Ind 55 µg o.d. N=86 n (%)	Ind 37.5 µg o.d. N=85 n (%)	Ind 27.5 µg b.i.d. N=90 n (%)	Placebo N=88 n (%)
合計	21 (23.9)	19 (21.8)	15 (17.4)	14 (16.5)	15 (16.7)	14 (15.9)
心臓障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)
動悸	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)
胃腸障害	1 (1.1)	0 (0.0)	2 (2.3)	1 (1.2)	0 (0.0)	0 (0.0)
嘔吐	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
小腸閉塞	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.2)	0 (0.0)	0 (0.0)
歯痛	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (2.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
一般・全身障害および投与部位の状態	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
疼痛	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
感染症および寄生虫症	4 (4.5)	7 (8.0)	2 (2.3)	3 (3.5)	4 (4.4)	6 (6.8)
鼻咽頭炎	2 (2.3)	3 (3.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (2.3)
結膜炎	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
ウイルス性胃腸炎	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.2)	0 (0.0)	1 (1.1)
急性副鼻腔炎	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
気管支炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.2)	0 (0.0)	1 (1.1)
ウイルス性消化管感染	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)
麦粒腫	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
インフルエンザ	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
口腔カンジダ症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)
外耳炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)
副鼻腔炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
上気道感染	0 (0.0)	1 (1.1)	1 (1.2)	1 (1.2)	2 (2.2)	2 (2.3)
ウイルス感染	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)
傷害，中毒および処置合併症	6 (6.8)	2 (2.3)	3 (3.5)	3 (3.5)	5 (5.6)	4 (4.5)
不適切な投与計画での薬剤の使用	5 (5.7)	2 (2.3)	2 (2.3)	2 (2.4)	4 (4.4)	3 (3.4)
肉離れ	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)
擦過傷	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.2)	0 (0.0)	0 (0.0)
裂傷	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)
靭帯捻挫	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
臨床検査	2 (2.3)	1 (1.1)	1 (1.2)	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
血圧上昇	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
肝酵素上昇	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)
肝機能検査異常	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

SOC PT	Ind 150 µg o.d. N=88 n (%)	Ind 75 µg o.d. N=87 n (%)	Ind 55 µg o.d. N=86 n (%)	Ind 37.5 µg o.d. N=85 n (%)	Ind 27.5 µg b.i.d. N=90 n (%)	Placebo N=88 n (%)
代謝および栄養障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.2)	0 (0.0)	0 (0.0)
ビタミン D 欠乏	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.2)	0 (0.0)	0 (0.0)
筋骨格系および結合組織障害	1 (1.1)	2 (2.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
椎間板線維輪断裂	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
側腹部痛	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
横紋筋融解症	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
神経系障害	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)
頭痛	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)
呼吸器，胸郭および縦隔障害	8 (9.1)	9 (10.3)	6 (7.0)	8 (9.4)	6 (6.7)	4 (4.5)
咳嗽	8 (9.1)	8 (9.2)	5 (5.8)	8 (9.4)	6 (6.7)	2 (2.3)
喘息	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.2)	0 (0.0)	1 (1.1)
鼻出血	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
口腔咽頭痛	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)
鼻漏	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
血管障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)
血腫	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)

Source：Table 14.3.1-1.1

Ind＝インダカテロール，o.d.＝1 日 1 回投与，b.i.d.＝1 日 2 回投与

2）治験薬との関連ありの有害事象（副作用）

副作用発現被験者数及び発現率を Table 3-7 に示す。

副作用発現率は，インダカテロール 150 µg 投与時で 14.8%（13/88 名），75 µg 投与時で 10.3%（9/87 名），55 µg 投与時で 8.1%（7/86 名），37.5 µg 投与時で 9.4%（8/85 名），27.5 µg 1 日 2 回投与時で 11.1%（10/90 名），プラセボ投与時で 5.7%（5/88 名）であった。

インダカテロール投与時で発現率が高かった副作用は咳嗽であり，インダカテロール投与時で 5.6%～9.1%，プラセボ投与時で 2.3%であった。

Table 3-7　副作用発現被験者数・発現率（A2210 試験，SAF）

SOC PT	Ind 150 µg o.d. N=88 n (%)	Ind 75 µg o.d. N=87 n (%)	Ind 55 µg o.d. N=86 n (%)	Ind 37.5 µg o.d. N=85 n (%)	Ind 27.5 µg b.i.d. N=90 n (%)	Placebo N=88 n (%)
合計	13 (14.8)	9 (10.3)	7 (8.1)	8 (9.4)	10 (11.1)	5 (5.7)
心臓障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)
動悸	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)
感染症および寄生虫症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)
口腔カンジダ症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)
傷害，中毒および処置合併症	5 (5.7)	2 (2.3)	2 (2.3)	2 (2.4)	4 (4.4)	3 (3.4)
不適切な投与計画での薬剤の使用	5 (5.7)	2 (2.3)	2 (2.3)	2 (2.4)	4 (4.4)	3 (3.4)
呼吸器，胸郭および縦隔障害	8 (9.1)	7 (8.0)	5 (5.8)	6 (7.1)	5 (5.6)	2 (2.3)
咳嗽	8 (9.1)	7 (8.0)	5 (5.8)	6 (7.1)	5 (5.6)	2 (2.3)

Source：Table 14.3.1-1.4

Ind = インダカテロール，o.d. = 1 日 1 回投与，b.i.d. = 1 日 2 回投与

3）重症度別の有害事象

有害事象の重症度は，ほとんどが軽度又は中等度であった。高度の有害事象として，椎間板線維輪断裂（インダカテロール 150 µg 投与時），肝機能検査異常（55 µg 投与時），及び小腸閉塞（37.5 µg 投与時）が各 1 名に発現したが（Table 14.3.1-1.3），すべて治験薬との関連なしと判断され，投与中止には至らなかった。また，肝機能検査異常及び小腸閉塞は，重篤な有害事象として報告された（Listing 16.2.7-1.1）。

（3）死亡及び重篤な有害事象

1）死亡

本試験では，死亡の報告はなかった（Table 14.3.1-2.3）。

2）重篤な有害事象

重篤な有害事象として，小腸閉塞（インダカテロール 37.5 µg 投与時），肝機能検査異常（55 µg 投与時），及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加（75 µg 投与時）が各 1 名に発現した。重篤な有害事象はすべて，治験薬との関連なしと判断され，投与中止には至らなかった（Table 3-8）。

Table 3-8 重篤な有害事象一覧（A2210 試験，SAF）

	被験者番号	年齢/性別/人種	事象名（PT）	発現日（day）	持続期間（日）	重症度	関連	治験薬	処置	転帰
Ind 75 µg o.d.	5001012	47/F/Ca	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	15		MOD	No	1	No	未回復/未消失
Ind 55 µg o.d.	5009002	35/M/Ca	肝機能検査異常	15		SEV	No	1	No	回復中/消失中
Ind 37.5 µg o.d.	5009011	29/M/Ca	小腸閉塞	9	8	SEV	No	1	Yes	回復/消失

Source：Listing 14.3.2-1.2

Ind = インダカテロール，o.d. = 1 日 1 回投与

性別：M = 男性，F = 女性，人種：Ca = Caucasian，重症度：MOD = 中等度，SEV = 高度，治験薬：1 = 治験薬の用量変更なし

発現日は当該投与期の投与開始日を Day 1 とした。

（4）投与中止に至った有害事象

1 名が投与 5 期（インダカテロール 27.5 µg 1 日 2 回）終了 11 日後に発現した中等度の帯状疱疹のため治験薬の投与を中止した。本事象は治験薬との関連なしと判断され，薬物治療等の処置が取られたが，中止時に未回復であった。インダカテロール 150 µg 投与時，75 µg 投与時，55 µg 投与時，37.5 µg 投与時，及びプラセボ投与時には投与中止に至った有害事象はみられなかった。（Table 14.3.1-1.5，Listing 14.3.2-1.3）。

（5）臨床検査

1）血液学的検査

血液学的検査では，いずれの投与時においても一定の傾向は認められず，有害事象として報告された異常値はなかった（Table 14.3-3.1，Listing 16.2.8-1.1，Listing 16.2.8-1.2，Listing 16.2.8-1.3）。

2）血液生化学的検査

血液生化学的検査では，いずれの投与時においても，一部の肝機能検査値を除き，一定の傾向は認められなかった。肝事象の発現により一部の肝機能検査値の平均値に投与間で不均衡がみられたが，肝機能検査値の中央値では不均衡はみられなかった（Table 14.3-3.2，Listing 14.3.4-1.2，Listing 16.2.8-1.4，Listing 16.2.8-1.5，Listing 16.2.8-1.6，Listing 16.2.8-1.7，Listing 16.2.8-1.8）。

肝機能検査値について臨床的に注目すべき異常値に該当した被験者は，AST 高値が 4 名（インダカテロール 150 µg 投与時，55 µg 投与時，及び 37.5 µg 投与時に各 1 名，並びに規定外来院時に 2 名，重複する被験者を含む），ALT 高値が 3 名（150 µg 投与時及び 37.5 µg 投与時に各 1 名，並

びに規定外来院時に 2 名，重複する被験者を含む），及び総ビリルビン高値が 1 名（プラセボ投与時）に認められた（Listing 14.3.4-1.3）。

3）尿検査

尿検査では，臨床的に重要な変動はみられなかった（Table 14.3-3.3，Table 14.3-3.4，Listing 16.2.8-1.9，Listing 16.2.8-1.10，Listing 16.2.8-1.11）。

（6）その他の安全性評価項目

1）バイタルサイン

バイタルサインの注目すべき異常は報告されなかった（Listing 14.3-1.1，Listing 16.2.9-1.1）。

2）心電図

QTcF450 ms 超に該当した被験者は 2 名（インダカテロール 150 µg 投与時及び 75 µg 投与時に各 1 名）であった。QTcF のベースラインから 30～60 ms の上昇が認められた被験者は 2 名（75 µg 投与時及び 37.5 µg 投与時に各 1 名）であり，うち 1 名は試験終了時の QTcF が 450 超であったが，当該被験者は QT 延長リスクのある併用薬を使用していた。（Listing 14.3-2.1，Listing 16.2.5-2.2）。

3.2.3 B2357 試験（参考資料）

添付資料番号：5.3.4.2-3-B2357 試験

試験の標題

A randomized, double-blind, double-dummy, placebo-controlled, parallel-group study to assess the efficacy and safety of different doses of indacaterol in adult patients with persistent asthma, using salmeterol as an active control

治験実施医療機関

73 医療機関（米国）

試験期間

2010 年 2 月 22 日（最初の被験者の初回来院日）～2010 年 7 月 14 日（最後の被験者の最終来院日）

開発の相

第 III 相

目的

主要目的

持続型喘息を有する成人患者を対象に，4 用量（18.75，37.5，75，及び 150 µg，1 日 1 回投与）のインダカテロール酢酸塩（以下，インダカテロール），プラセボ，及びサルメテロールキシナホ酸塩（以下，サルメテロール）（50 µg，1 日 2 回投与）の用量反応関係を，14 日間投与後のトラフ 1 秒量（forced expiratory volume in one second，FEV_1）*を指標に評価する。

*投与 23 時間 10 分後及び 23 時間 45 分後に測定した FEV_1 の平均値

副次目的

- 以下の評価変数を指標に，4 用量のインダカテロールの気管支拡張作用をプラセボと比較する。
  - 1 日間投与後のトラフ FEV_1
  - Day 1 のピーク FEV_1
  - Day 1 及び Day 14 の投与 5 分後～11 時間 45 分後の FEV_1 area under the curve（AUC）
  - Day 1 及び Day 14 の投与 5 分後～4 時間後の FEV_1 AUC
- 投与 14 日間の朝及び夜の投与前のピークフロー（peak expiratory flow，PEF）を指標に，患者日誌より得られたデータを用いて，4 用量のインダカテロール及びプラセボの有効性を評価する。

- 投与 14 日間の日中及び夜間のレスキュー薬（albuterol）の使用回数を指標に，プラセボと比較した 4 用量のインダカテロールの有効性を評価する。

投与期間中のインダカテロールの安全性（有害事象，心電図，臨床検査，バイタルサイン等）及び忍容性を評価する。

探索目的

4 用量（18.75，37.5，75，及び 150 µg，1 日 1 回投与）のインダカテロール，プラセボ，及びサルメテロールを 14 日間投与後の FEV_1 及び努力肺活量（forced vital capacity，FVC）の 24 時間プロファイルを評価する。

試験方法

本試験は，持続型喘息患者を対象とした，多施設共同，ランダム化，二重盲検，並行群間，ダブルダミー，プラセボ対照比較試験である。本試験では，4 用量（18.75，37.5，75，及び 150 µg，1 日 1 回投与）のインダカテロールを投与したときのプラセボ及びサルメテロールに対する有効性，安全性，及び忍容性を評価した。本試験はスクリーニング期／導入期（14 日間），二重盲検期（14 日間）の 2 期で構成された。

スクリーニング期／導入期では，被験者の適格性を確認し，ベースライン時の疾患特性データを収集した。

二重盲検期では，Day 1 に被験者をインダカテロール 18.75 µg 群，37.5 µg 群，75 µg 群，150 µg 群，プラセボ群，又はサルメテロール群のいずれかに 1 : 1 : 1 : 1 : 1 : 1 の比でベースライン時の持続型喘息の重症度（軽度，中等度，重度）を層別因子としてランダム化し，二重盲検下でインダカテロールは 1 日 1 回（朝），サルメテロールは 1 日 2 回（朝夕）14 日間吸入投与した。試験期間を通してレスキュー薬（albuterol）の使用を可能とした。

目標被験者数

目標ランダム化被験者数：558 名（各群 93 名）
目標完了被験者数：474 名（各群 79 名）

対象疾患及び主要な組入れ基準

- 試験開始前に文書による同意取得を得た 18 歳以上の男女
- Global Initiative for Asthma（GINA）2008 ガイドラインに基づき持続型喘息と診断され，かつ以下の基準を満たす患者
  - 吸入ステロイド（inhaled corticosteroid，ICS）が各添付文書に示されている 1 日最高投与量までの用量で投与され，かつプレスクリーニング来院前 1 ヵ月にわたって ICS の用法用量が一定の患者
  - スクリーニング時の FEV_1 が予測正常値の 50%以上かつ 90%以下である者

- albuterol 360 μg の吸入後 30 分以内の FEV_1 が，気管支拡張薬投与前の値から 12%以上かつ 200 mL 以上増加した患者

用量及び投与方法

本試験では，二重盲検期に以下の治験薬（ダブルダミーのためのプラセボ含む）を用いた。

二重盲検期

- Concept1 を用いてインダカテロール 18.75，37.5，75，又は 150 μg を 1 日 1 回（朝）吸入投与
- ディスカスを用いてプラセボ又はサルメテロール 50 μg を 1 日 2 回（朝夕）吸入投与

投与（観察）期間

二重盲検期：14 日間

評価項目

本書で示した有効性評価項目のみを以下に示す。なお，その他の有効性評価項目は第 5 部に添付した総括報告書に示した。

有効性

（1）主要評価項目

Day 15 のトラフ FEV_1

（2）副次評価項目

- Day 2 のトラフ FEV_1
- Day 1 のピーク FEV_1
- Day 1 及び Day 14 の FEV_1 AUC5min-4h
- Day 1 及び Day 14 の FEV_1 AUC5min-11h45min
- レスキュー薬の使用（1 日平均使用回数，日中及び夜間の使用回数，及びレスキュー薬を使用しなかった日数の割合）
- 喘息症状

安全性

有害事象，臨床検査（血液学的検査，血液生化学的検査，尿検査），バイタルサイン，心電図

統計手法

（1）解析対象集団

- ランダム化対象集団（randomized population，RAN）：ランダム化されたすべての被験者。ランダム化された投与群に基づき解析した。

- 最大の解析対象集団（full analysis set，FAS）：治験薬を 1 回以上投与されたすべてのランダム化された被験者。ランダム化された投与群に基づき解析した。
- 治験実施計画書に適合した対象集団（per protocol set，PPS）：FAS のうち，治験実施計画書からの重大な逸脱及び治験実施計画書以外の逸脱が認められなかったすべての被験者。実際に投与された治験薬に基づき解析した。2 種類以上の治験薬を投与された被験者は，PPS から除外した。
- 安全性解析対象集団（safety set，SAF）：治験薬を 1 回以上投与されたすべての被験者。被験者は，誤って 2 種類以上の治験薬を投与された場合を除き，実際に投与された治験薬に基づき解析した。2 種類以上の治験薬を投与された被験者は，ランダム化された投与群に基づき解析した。

（2）有効性

有効性評価項目は，FAS を主要な解析対象集団として解析した。

主要評価項目

主要評価項目である Day 15 のトラフ FEV_1 は混合モデルを用いて解析し，欠測値は last observation carried forward 法により補完した。混合モデルには，固定効果として投与群を，共変量としてベースラインの FEV_1（Day 1 の投与前 50 分及び投与前 15 分の FEV_1 の平均値），投与前の FEV_1，スクリーニング時の短時間作用性 β_2 刺激薬（short acting beta-2 agonist，SABA）投与後 30 分以内の FEV_1（気道可逆性の構成要素）を含めた。また，ランダム化時の層別因子を考慮するため，固定効果として持続型喘息の重症度（軽度，中等度，重度），変量効果として実施医療機関もモデルに含めた。投与群間（インダカテロール群－プラセボ群，サルメテロール群－プラセボ群）の比較には，投与群間差（最小二乗平均）とその 95%信頼区間を算出した。

補助的解析として，PPS を対象に FAS での解析と同じ混合モデルを用いて主要評価項目を解析した。

副次評価項目

副次評価項目は，主要評価項目と同じ混合モデルを用いて解析し，投与群間差（最小二乗平均）とその 95%信頼区間を要約した。

（3）安全性

安全性評価項目は SAF を対象に解析した。有害事象の標準化に際し ICH 国際医薬用語集（Medical Dictionary for Regulatory Activities，MedDRA）Version 13.0 を使用した。また，有害事象の和訳には，標準化に使用した MedDRA の日本語版（MedDRA/Japanese edition，MedDRA/J）を用いた。有害事象は特に記載のない限り，基本語（preferred term，PT）を記載した。有害事象は発現被験者数及び割合を投与群別，器官別大分類（system organ class，SOC）別，PT 別，重症度別，及び治験薬との関連別に要約した。

臨床検査，バイタルサイン，及び心電図は，各評価時点の実測値及びベースラインからの変化量の記述統計量を算出した。また，臨床的に注目すべき異常値の基準に該当した被験者数とその割合を集計した。

試験成績

被験者の内訳

被験者の内訳を Table 3-1 に示す。

本試験には，1200 名がスクリーニングされ，このうち適格な被験者 511 名がランダム化された（インダカテロール 18.75 µg 群：85 名，37.5 µg 群：85 名，75 µg 群：84 名，150 µg 群：86 名，サルメテロール群：86 名，プラセボ群：85 名，以下同順）。511 名中 483 名（94.5%）が試験を完了し，28 名が試験を中止した。試験を中止した被験者の割合は，いずれの投与群でも 10%以下であった（2.4%，8.2%，1.2%，5.8%，9.3%，5.9%）。

全体で最も多くみられた試験の中止理由は有害事象であり，有害事象により試験を中止した被験者の割合はサルメテロール群でわずかに高かった（1.2%，1.2%，0%，1.2%，5.8%，1.2%）。

Table 3-1　被験者の内訳（B2357 試験，全被験者集団）

	Ind 18.75 µg n (%)	Ind 37.5 µg n (%)	Ind 75 µg n (%)	Ind 150 µg n (%)	Salm n (%)	Placebo n (%)	Total n (%)
スクリーニング							1200
ランダム化	85 (100.0)	85 (100.0)	84 (100.0)	86 (100.0)	86 (100.0)	85 (100.0)	511 (100.0)
投与	84 (98.8)	81 (95.3)	84 (100.0)	85 (98.8)	84 (97.7)	84 (98.8)	502 (98.2)
完了	83 (97.6)	78 (91.8)	83 (98.8)	81 (94.2)	78 (90.7)	80 (94.1)	483 (94.5)
中止	2 (2.4)	7 (8.2)	1 (1.2)	5 (5.8)	8 (9.3)	5 (5.9)	28 (5.5)
中止理由							
有害事象	1 (1.2)	1 (1.2)	0	1 (1.2)	5 (5.8)	1 (1.2)	9 (1.8)
治験管理上の問題	1 (1.2)	3 (3.5)	0	0	0	1 (1.2)	5 (1.0)
同意撤回	0	1 (1.2)	0	0	1 (1.2)	3 (3.5)	5 (1.0)
治験実施計画書からの逸脱	0	2 (2.4)	1 (1.2)	2 (2.3)	0	0	5 (1.0)
異常所見	0	0	0	0	1 (1.2)	0	1 (0.2)
効果不十分	0	0	0	2 (2.3)	0	0	2 (0.4)
追跡不能	0	0	0	0	1 (1.2)	0	1 (0.2)

Source：Table 14.1-1.1, Table 14.1-1.2, Table 14.1-2.1

Ind = インダカテロール，Salm = サルメテロール

解析したデータセット

解析対象集団を Table 3-2 に示す。

ランダム化された 511 名のうち，治験薬が投与されなかった 9 名を除く 502 名を SAF に含めた。そのうち，2 回以上ランダム割付けされた 2 名を除く 500 名を FAS に含め，治験実施計画書から逸脱した 116 名を除く 384 名を PPS に含めた。

PPS から除外した主な理由と被験者数は，「スクリーニング時の気管支拡張薬投与後の FEV_1 の増加が，気管支拡張薬投与前の値から 12%未満又は 200 mL 未満」が 25 名（5.0%），「主要評価項目評価時点の朝の治験薬服薬方法の不遵守」が 20 名（4.0%），「プレスクリーニング来院前の ICS 療法が 1 ヵ月未満」が 19 名（3.8%），及び「主要評価項目の評価前までに治験薬の投与量が 80%未満」が 17 名（3.4%）であった（Table 14.1-1.3a）。

Table 3-2　　解析対象集団（B2357 試験）

	Ind 18.75 µg n (%)	Ind 37.5 µg n (%)	Ind 75 µg n (%)	Ind 150 µg n (%)	Salm n (%)	Placebo n (%)	Total n (%)
RAN	85 (100.0)	85 (100.0)	84 (100.0)	86 (100.0)	86 (100.0)	85 (100.0)	511 (100.0)
SAF	84 (98.8)	81 (95.3)	84 (100.0)	85 (98.8)	84 (97.7)	84 (98.8)	502 (98.2)
FAS	84 (98.8)	80 (94.1)	83 (98.8)	85 (98.8)	84 (97.7)	84 (98.8)	500 (97.8)
FAS, subset with 24 hour serial spirometry	49 (57.6)	46 (54.1)	47 (56.0)	44 (51.2)	45 (52.3)	48 (56.5)	279 (54.6)
PPS	65 (76.5)	65 (76.5)	62 (73.8)	61 (70.9)	63 (73.3)	68 (80.0)	384 (75.1)

Source：Table 14.1-2.1

Ind = インダカテロール，Salm = サルメテロール

人口統計学的データ及び他の基準値の特性

SAF での人口統計学的特性及び疾患特性に投与群間で不均衡はみられなかった。全体での年齢の平均値（範囲）は 41.1（18～82）歳で，性別は女性（55.4%）の割合が男性（44.6%）と比較してわずかに高かった。人種は白人が全体の 78.9%を占めた。BMI の平均値（標準偏差）は，28.6（5.58）kg/m^2 であり，30 kg/m^2 超であった被験者の割合は 38.4%であった（Table 14.1-3.1）。持続型喘息の重症度別の被験者の割合は，重度が 7.2%，中等度が 68.3%，軽度が 24.5%であった。全体での喘息の罹病期間の中央値（最小値～最大値）は 23.8（0.5～68.7）年であり，被験者の過半数（61.4%）が喘息の罹病期間は 20 年超であった。被験者全員がベースライン時に ICS を投与されていた。喫煙歴では，いずれの投与群でも 7 割以上の被験者が喫煙歴がなく，喫煙歴を有する被験者（17.7%）の喫煙数は平均 3.6 pack-year であった（Table 14.1-3.2）。

SAF でのベースラインの呼吸機能でも，投与群間で不均衡はみられなかった。気管支拡張薬投与前の FEV_1 の予測正常値に対する割合（平均値）は 68.9%～71.4%であり，気管支拡張薬投与後の FEV_1 の予測正常値に対する割合（平均値）は 83.7%～86.9%であった。全体での気管支拡張薬投与後の FEV_1/FVC（平均値）は 71.3%であり，FEV_1 の可逆性（平均値）は 22.4%であった。全体でのベースラインの FEV_1（平均値）は 2.36 L，FVC（平均値）は 3.55 L であった（Table 14.1-3.3，Table 14.1-3.4）。

有効性の結果

（1）主要評価項目

Day 15 のトラフ FEV_1 を Table 3-3 に示す。

FAS での，Day 15 のトラフ FEV_1（最小二乗平均）のプラセボ群との投与群間差が最も大きかった実薬群はインダカテロール 75 µg 群であり，投与群間差（インダカテロール 75 µg 群－プラセボ群）は 0.17 L であった。プラセボ群とインダカテロール 150 µg 群及びサルメテロール群の投与群間差（インダカテロール 150 µg 群－プラセボ群，サルメテロール群－プラセボ群）は，それぞれ 0.12 L 及び 0.13 L であり同程度であった。プラセボ群とインダカテロール 18.75 µg 群及び 37.5 µg 群の投与群間差（インダカテロール 18.75 µg 群－プラセボ群，37.5 µg 群－プラセボ群）は小さく，それぞれ 0.09 L 及び 0.11 L であった。プラセボ群と各実薬群との投与群間差は，いずれも臨床的に意味のある最小差（0.20 L）未満であった。

PPS を対象とした Day 15 のトラフ FEV_1 の解析では，FAS を対象とした解析と同様の結果が認められた（Table 14.2-1.1a）。

Table 3-3　　Day 15 のトラフ FEV_1（L）（B2357 試験，FAS）

				投与群間差				
投与群	n	LS mean	SE	比較	LS mean	SE	95% CI	p-value
Ind 18.75 µg	82	2.50	0.036	Ind 18.75 µg – Placebo	0.09	0.044	[0.00, 0.17]	0.048*
Ind 37.5 µg	77	2.52	0.037	Ind 37.5 µg – Placebo	0.11	0.045	[0.02, 0.19]	0.020*
Ind 75 µg	82	2.59	0.036	Ind 75 µg – Placebo	0.17	0.045	[0.08, 0.26]	< 0.001*
Ind 150 µg	80	2.54	0.037	Ind 150 µg – Placebo	0.12	0.045	[0.04, 0.21]	0.006*
Salm	78	2.54	0.037	Salm – Placebo	0.13	0.045	[0.04, 0.21]	0.005*
Placebo	81	2.42	0.036	—	—	—	—	—

Source：Table 14.2-1.1

—：該当なし，CI＝信頼区間，Ind＝インダカテロール，LS mean＝最小二乗平均，n＝評価可能被験者数，Salm＝サルメテロール，SE＝標準誤差

混合モデル：トラフ FEV_1＝投与群＋ベースラインの FEV_1＋FEV_1（気道可逆性の構成要素）＋喘息の重症度＋実施医療機関（変量効果）。

* 本解析の仮説検定では，第一種の過誤率をコントロールしておらず，実薬対照比較のための検出力はない。そのため，すべての p 値は記述的指標とみなし，本文脈上で解釈すること。

Day 15 のトラフ FEV_1 は，Day 14 の投与 23 時間 10 分後及び 23 時間 45 分後に測定した FEV_1 の平均値とし，欠測値は Day 14 のトラフ FEV_1 で補完した。

（2）副次評価項目

- Day 2 のトラフ FEV_1

Day 2 のトラフ FEV_1（最小二乗平均）のプラセボ群との投与群間差（実薬群－プラセボ群）について，インダカテロール群（18.75 µg 群，37.5 µg 群，75 µg 群，及び 150 µg 群）で用量反応関係が認められた。プラセボ群との投与群間差が最も大きかったインダカテロール 150 µg 群では，投与群間差（インダカテロール 150 µg 群－プラセボ群）は 0.16 L であり，サルメテロール群での投与群間差（サルメテロール群－プラセボ群）（0.21 L）に比べ小さかった（Table 14.2-2.1）。

- Day 1 のピーク FEV_1

Day 1 のピーク FEV_1（最小二乗平均）のプラセボ群との投与群間差（実薬群－プラセボ群）について，インダカテロール群（37.5 µg 群，75 µg 群，及び 150 µg 群）で用量反応関係が認められた。プラセボ群との投与群間差が最も大きかったインダカテロール 150 µg 群では，投与群間差（インダカテロール 150 µg 群－プラセボ群）は 0.15 L であり，サルメテロール群での投与群間差（サルメテロール群－プラセボ群）（0.23 L）に比べ小さかった。Day 14 のピーク FEV_1（最小二乗平均）のプラセボ群との投与群間差（実薬群－プラセボ群）は，インダカテロール 75 µg 群で 0.23 L，150 µg 群で 0.20 L，サルメテロール群で 0.22 L であり，臨床的に意味のある差が認められた。プラセボ群との投与群間差は，Day 1 ではインダカテロール 18.75 µg 群及び 37.5 µg 群，Day 14 ではインダカテロール 18.75 µg 群で最も小さかった（Table 14.2-3.1）。

Day 1 の投与 5 分後の FEV_1 のベースラインからの変化量（最小二乗平均）は，インダカテロール 150 µg 群で 0.15 L，75 µg 群で 0.11 L，37.5 µg 群で 0.08 L，18.75 µg 群で 0.06 L であり，インダカテロール群で用量反応関係が示唆された（Table 14.2-5.2）。

- Day 1 及び Day 14 の FEV_1 AUC

Day 1 の FEV_1 AUC5min-4h 及び FEV_1 AUC5min-11h45min の最小二乗平均について，インダカテロール群（37.5 µg 群，75 µg 群，及び 150 µg 群）で用量反応関係が認められた。FEV_1 AUC のプラセボ群との投与群間差が最も大きかったインダカテロール 150 µg 群では，FEV_1 AUC5min-4h 及び FEV_1 AUC5min-11h45min の投与群間差（インダカテロール 150 µg 群－プラセボ群）はいずれも 0.18 L であり，サルメテロール群での投与群間差（サルメテロール群－プラセボ群）（それぞれ，0.26 L 及び 0.23 L）に比べ小さかった。プラセボ群との投与群間差は，インダカテロール 18.75 µg 群及び 37.5 µg 群で最も小さかった（Table 14.2-4.1，Table 14.2-4.3）。

Day 14 の FEV_1 AUC5min-4h（最小二乗平均）のプラセボ群との投与群間差（実薬群－プラセボ群）は，インダカテロール 75 µg 群，150 µg 群，及びサルメテロール群で同程度（それぞれ，0.26 L，0.24 L，及び 0.24 L）であり，FEV_1 AUC5min-11h45min（最小二乗平均）のプラセボ群との投与群間差（実薬群－プラセボ群）も，インダカテロール 75 µg 群，150 µg 群，及びサルメテロール群で同程度（それぞれ，0.22 L，0.19 L，及び 0.21 L）であった。プラセボ群との投与群間差は，インダカテロール 18.75 µg 群で最も小さかった（Table 14.2-4.1，Table 14.2-4.3）。

- レスキュー薬の使用

投与 14 日間のレスキュー薬使用の指標（1 日平均使用回数，日中及び夜間の使用回数，及びレスキュー薬を使用しなかった日数の割合）では，プラセボ群に比べてすべての実薬群で改善が認められ，その効果はインダカテロール群及びサルメテロール群で同程度であった（Table 14.2-7.1，Table 14.2-7.3，Table 14.2-7.5，Table 14.2-7.7）。

- 喘息症状

喘息症状はすべての投与群でベースラインから改善が認められ，日中及び夜間に喘息症状がみられなかった日数の割合は，プラセボ群に比べてすべての実薬群で高かった（Table 14.2-8.1，Table 14.2-8.2）。

安全性の結果

（1）治験薬の曝露状況

SAF での治験薬投与期間を Table 3-4 に示す。

治験薬投与期間の平均値（標準偏差）は，インダカテロール 18.75 µg 群で 15.0（1.46）日，37.5 µg 群で 15.1（2.58）日，75 µg 群で 15.2（1.00）日，150 µg 群で 14.9（1.68）日，サルメテロール群で 14.4（2.85）日，プラセボ群で 14.8（2.13）日であり，投与群間で同程度であったが，サルメテロール群の投与期間が最も短かった。

Table 3-4 治験薬投与期間（B2357 試験，SAF）

	Ind 18.75 µg N = 84	Ind 37.5 µg N = 81	Ind 75 µg N = 84	Ind 150 µg N = 85	Salm N = 84	Placebo N = 84
投与期間（日）						
平均値	15.0	15.1	15.2	14.9	14.4	14.8
標準偏差	1.46	2.58	1.00	1.68	2.85	2.13
中央値	15.0	15.0	15.0	15.0	15.0	15.0
最小値～最大値	7 - 23	1 - 28	13 - 19	7 - 22	1 - 20	1 - 21
投与期間- n（%）						
1 day	0	1 (1.2)	0	0	2 (2.4)	1 (1.2)
> 1~5 days	0	0	0	0	1 (1.2)	0
> 5~10 days	1 (1.2)	1 (1.2)	0	1 (1.2)	1 (1.2)	2 (2.4)
> 10~14 days	13 (15.5)	15 (18.5)	17 (20.2)	23 (27.1)	20 (23.8)	14 (16.7)
> 14 days	70 (83.3)	64 (79.0)	67 (79.8)	61 (71.8)	60 (71.4)	67 (79.8)

Source：Table 14.3-1.1

Ind = インダカテロール，Salm = サルメテロール

（2）有害事象

有害事象の概要を Table 3-5 に示す。

Table 3-5　有害事象の概要（B2357 試験，SAF）

	Ind 18.75 µg N = 84 n (%)	Ind 37.5 µg N = 81 n (%)	Ind 75 µg N = 84 n (%)	Ind 150 µg N = 85 n (%)	Salm N = 84 n (%)	Placebo N = 84 n (%)
有害事象	10 (11.9)	18 (22.2)	22 (26.2)	16 (18.8)	18 (21.4)	14 (16.7)
副作用	3 (3.6)	5 (6.2)	13 (15.5)	7 (8.2)	8 (9.5)	5 (6.0)
死亡	0	0	0	0	0	0
重篤な有害事象	0	0	0	1 (1.2)	0	0
投与中止に至った有害事象	1 (1.2)	1 (1.2)	0	1 (1.2)	4 (4.8)	1 (1.2)

Source：Table 14.3.1-1.1, Table 14.3.1-1.5, Table 14.3.1-1.6, Table 14.3.1-2.1, Table 14.3.1-2.3
Ind = インダカテロール，Salm = サルメテロール

1）有害事象

SAF での投与群別の有害事象発現被験者数及び発現率（PT 別で全体で 2 名以上に発現）を Table 3-6 に示す。

有害事象発現率は，インダカテロール 18.75 µg 群で 11.9%（10/84 名），37.5 µg 群で 22.2%（18/81 名），75 µg 群で 26.2%（22/84 名），150 µg 群で 18.8%（16/85 名），サルメテロール群で 21.4%（18/84 名），プラセボ群で 16.7%（14/84 名）であった。

SOC 別で発現率が最も高かった有害事象は，「呼吸器，胸郭および縦隔障害」であり，次いで「神経系障害」，「感染症および寄生虫症」であった（Table 14.3.1-1.1）。

PT 別で比較的よくみられた有害事象（いずれかの投与群で発現率 2%以上）は，頭痛（インダカテロール 18.75 µg 群：2.4%，37.5 µg 群：2.5%，75 µg 群：6.0%，150 µg 群：3.5%，サルメテロール群：4.8%，プラセボ群：4.8%，以下同順），咳嗽（2.4%，0%，9.5%，4.7%，1.2%，0%），喘息（1.2%，2.5%，0%，1.2%，3.6%，4.8%），血中トリグリセリド増加（0%，2.5%，1.2%，0%，0%，0%），悪心（0%，0%，0%，0%，2.4%，0%），ウイルス性胃腸炎（0%，0%，0%，0%，0%，2.4%），口腔咽頭痛（0%，3.7%，0%，0%，0%，0%）であった。

Table 3-6 有害事象発現被験者数・発現率（全体で 2 名以上に発現）（B2357 試験, SAF）

PT	Ind 18.75 µg N = 84 n (%)	Ind 37.5 µg N = 81 n (%)	Ind 75 µg N = 84 n (%)	Ind 150 µg N = 85 n (%)	Salm N = 84 n (%)	Placebo N = 84 n (%)
合計	10 (11.9)	18 (22.2)	22 (26.2)	16 (18.8)	18 (21.4)	14 (16.7)
下痢	1 (1.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.2)	0 (0.0)	0 (0.0)
嘔吐	1 (1.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.2)	1 (1.2)	0 (0.0)
悪心	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (2.4)	0 (0.0)
胸部不快感	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.2)	1 (1.2)	0 (0.0)	0 (0.0)
疲労	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.2)	0 (0.0)	1 (1.2)	0 (0.0)
鼻咽頭炎	1 (1.2)	1 (1.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
副鼻腔炎	1 (1.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.2)	1 (1.2)	1 (1.2)
気管支炎	0 (0.0)	1 (1.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.2)	0 (0.0)
真菌感染	0 (0.0)	1 (1.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.2)	0 (0.0)
ウイルス性胃腸炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (2.4)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	0 (0.0)	1 (1.2)	1 (1.2)	0 (0.0)	1 (1.2)	1 (1.2)
血圧上昇	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.2)
血中トリグリセリド増加	0 (0.0)	2 (2.5)	1 (1.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
頭痛	2 (2.4)	2 (2.5)	5 (6.0)	3 (3.5)	4 (4.8)	4 (4.8)
咳嗽	2 (2.4)	0 (0.0)	8 (9.5)	4 (4.7)	1 (1.2)	0 (0.0)
喘息	1 (1.2)	2 (2.5)	0 (0.0)	1 (1.2)	3 (3.6)	4 (4.8)
鼻閉	0 (0.0)	1 (1.2)	0 (0.0)	1 (1.2)	0 (0.0)	0 (0.0)
口腔咽頭痛	0 (0.0)	3 (3.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

Source：Table 14.3.1-1.1

Ind = インダカテロール，Salm = サルメテロール

2）治験薬との関連が否定できない有害事象（副作用）

SAF での投与群別の副作用発現被験者数及び発現率を Table 3-7 に示す。

副作用発現率は，インダカテロール 18.75 µg 群で 3.6%（3/84 名），37.5 µg 群で 6.2%（5/81 名），75 µg 群で 15.5%（13/84 名），150 µg 群で 8.2%（7/85 名），サルメテロール群で 9.5%（8/84 名），プラセボ群で 6.0%（5/84 名）であった。

いずれかの投与群で 2 名以上に認められた副作用は，頭痛（インダカテロール 18.75 µg 群：0 名，37.5 µg 群：2 名，75 µg 群：2 名，150 µg 群：0 名，サルメテロール群：3 名，プラセボ群：1 名，以下同順），咳嗽（2 名，0 名，8 名，4 名，1 名，0 名），悪心（0 名，0 名，0 名，0 名，2 名，0 名）であった。

Table 3-7 副作用発現被験者数・発現率（B2357 試験，SAF）

SOC PT	Ind 18.75 µg N = 84 n (%)	Ind 37.5 µg N = 81 n (%)	Ind 75 µg N = 84 n (%)	Ind 150 µg N = 85 n (%)	Salm N = 84 n (%)	Placebo N = 84 n (%)
合計	3 (3.6)	5 (6.2)	13 (15.5)	7 (8.2)	8 (9.5)	5 (6.0)
血液およびリンパ系障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.2)
好酸球増加症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.2)
心臓障害	0 (0.0)	1 (1.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.2)	0 (0.0)
動悸	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.2)	0 (0.0)
心室性期外収縮	0 (0.0)	1 (1.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
胃腸障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (2.4)	0 (0.0)
悪心	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (2.4)	0 (0.0)
嘔吐	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.2)	0 (0.0)
全身障害および投与局所様態	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.2)	0 (0.0)
疲労	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.2)	0 (0.0)
感染症および寄生虫症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
口腔カンジダ症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
臨床検査	0 (0.0)	2 (2.5)	3 (3.6)	1 (1.2)	1 (1.2)	3 (3.6)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	0 (0.0)	1 (1.2)	1 (1.2)	0 (0.0)	1 (1.2)	1 (1.2)
血中マグネシウム減少	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.2)
血圧上昇	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.2)
血中トリグリセリド増加	0 (0.0)	1 (1.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
腎クレアチニン・クリアランス増加	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
肝酵素上昇	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.2)	0 (0.0)	0 (0.0)
筋骨格系および結合組織障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.2)	0 (0.0)
側腹部痛	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.2)	0 (0.0)
神経系障害	0 (0.0)	2 (2.5)	2 (2.4)	0 (0.0)	4 (4.8)	1 (1.2)
浮動性めまい	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.2)	0 (0.0)
頭痛	0 (0.0)	2 (2.5)	2 (2.4)	0 (0.0)	3 (3.6)	1 (1.2)
腎および尿路障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.2)	0 (0.0)	0 (0.0)
頻尿	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.2)	0 (0.0)	0 (0.0)
呼吸器，胸郭および縦隔障害	3 (3.6)	0 (0.0)	8 (9.5)	5 (5.9)	1 (1.2)	0 (0.0)
咳嗽	2 (2.4)	0 (0.0)	8 (9.5)	4 (4.7)	1 (1.2)	0 (0.0)
発声障害	1 (1.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
湿性咳嗽	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.2)	0 (0.0)	0 (0.0)
咽喉刺激感	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
皮膚および皮下組織障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.2)	0 (0.0)
蕁麻疹	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.2)	0 (0.0)
血管障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.2)
ほてり	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.2)

Source：Table 14.3.1-1.5

Ind = インダカテロール，Salm = サルメテロール

3）重症度別の有害事象

有害事象の重症度は，いずれの投与群でもほとんどが軽度又は中等度であった。高度の有害事象の発現率は，インダカテロール 18.75 µg 群で 1.2%（1/84 名），37.5 µg 群で 2.5%（2/81 名），75 µg 群で 1.2%（1/84 名），150 µg 群で 0%（0/85 名），サルメテロール群で 2.4%（2/84 名），プラセボ群で 1.2%（1/84 名）であり，2 名以上に発現した高度な有害事象はなかった（Table 14.3.1-1.4）。

（3）死亡及び重篤な有害事象

1）死亡

本試験では，死亡の報告はなかった（Listing 14.3.2-1.1）。

2）重篤な有害事象

重篤な有害事象の発現率はインダカテロール 150 µg 群で 1.2%（1/85 名）であり，他の投与群では重篤な有害事象はみられなかった。インダカテロール 150 µg 群の 1 名（被験者番号：0540-00022）は，物質乱用により試験を中止した。本事象と治験薬との関連は否定された（Table 14.3.1-2.1，Listing 14.3.2-1.2）。

（4）重要な有害事象

1）投与中止に至った有害事象

投与中止に至った有害事象の発現率は，インダカテロール 18.75 µg 群で 1.2%（1/84 名），37.5 µg 群で 1.2%（1/81 名），150 µg 群で 1.2%（1/85 名），サルメテロール群で 4.8%（4/84 名），プラセボ群で 1.2%（1/84 名）であり，インダカテロール 75 µg 群では投与中止に至った有害事象はみられなかった。インダカテロール 37.5 µg 群の 1 名に発現した軽度の心室性期外収縮，サルメテロール群の 2 名に発現した高度の頭痛，悪心，及び嘔吐（いずれも同一被験者に発現），並びに中等度の側腹部痛は，いずれも治験薬との関連は否定されず，治験薬の投与中止又は薬物治療により回復した（Table 14.3.1-1.6，Listing 14.3.2-1.3）。

（5）臨床検査

1）血液学的検査

血液学的検査の臨床的に注目すべき異常値のうち，いずれかの投与群で 5%以上の被験者に認められた項目はなかった。全体で発現率が最も高かった臨床的に注目すべき異常値はヘマトクリット低値であり，インダカテロール 18.75 µg 群で 0%（0/84 名），37.5 µg 群で 1.2%（1/81 名），75 µg 群で 4.8%（4/84 名），150 µg 群で 2.4%（2/85 名），サルメテロール群で 3.6%（3/84 名），プラセボ群で 1.2%（1/84 名）に認められた（Table 14.3-3.12）。

2）血液生化学的検査

血液生化学的検査の臨床的に注目すべき異常値のうち，いずれかの投与群で 5%以上の被験者に認められた項目はなく，肝機能異常を示唆する項目は投与群間にほとんど違いがなかった（Table 14.3-3.16，Table 14.3-3.17）。血清カリウム値及び血糖値も投与群間で大きな差はみられなかった（Table 14.3-3.1，Table 14.3-3.5）。

3）尿検査

尿検査の異常値に該当した被験者の割合に投与群間で大きな差はみられなかった（Table 14.3-3.18）。

（6）その他の安全性評価項目

1）バイタルサイン

バイタルサイン（脈拍数，収縮期血圧，拡張期血圧）の異常が認められた被験者は少なく，異常値に該当した被験者の割合に投与群間で大きな違いはみられなかった（Table 14.3-4.10）。

2）心電図

QTcF のベースラインからの変動が 30 ms 以上かつ 60 ms 以下を示した被験者は，インダカテロール 18.75 µg 群の 3 名，37.5 µg 群の 1 名，150 µg 群の 1 名，サルメテロール群の 1 名，プラセボ群の 2 名であり，インダカテロール 75 µg 群ではみられなかった。QTcF のベースラインからの変動が 60 ms 超を示した被験者はみられなかった（Table 14.3-5.4）。

3.2.4 B2203 試験（評価資料）

添付資料番号：5.3.4.2-4-B2203 試験

試験の標題

A randomized, double-blind, placebo-controlled, three-period cross-over study to assess the pharmacodynamics, safety, tolerability, and pharmacokinetics of two orally inhaled indacaterol salts (maleate and acetate) delivered via the Concept1 inhalation device in patients with asthma

治験実施医療機関

計 6 医療機関（米国）

試験期間

2017 年 9 月 5 日（最初の被験者の初回来院日）～2018 年 1 月 18 日（最後の被験者の最終来院日）

開発の相

第 II 相

目的

主要目的

喘息患者を対象に，14 日間投与したときのトラフ 1 秒量（forced expiratory volume in one second, FEV_1）*を指標として，インダカテロール塩（マレイン酸塩及び酢酸塩）吸入投与時の気管支拡張作用をプラセボと比較し評価する。

*投与 23 時間 15 分後及び 23 時間 45 分後に測定した FEV_1 の平均値

副次目的

- 喘息患者を対象に，インダカテロール塩（マレイン酸塩及び酢酸塩）を 14 日間投与したときのインダカテロールの定常状態の薬物動態（pharmacokinetic，PK）を評価する。
- 喘息患者を対象に，以下の評価変数を指標に，プラセボと比較したインダカテロール塩（マレイン酸塩及び酢酸塩）の気管支拡張作用を評価する。
  - Day 14 のピーク FEV_1 までの時間
  - 14 日間投与したときの各評価時点での FEV_1，FEV_1（%予測値），努力肺活量（forced vital capacity，FVC），FVC（%予測値），FEV_1/FVC
  - 14 日間投与したときの各評価時点での FVC の 25%から 75%の間の努力呼気流量（forced expiratory flow between 25% and 75% of FVC，$FEF_{25-75\%}$）
  - Day 14 のベースライン（投与前）から投与 4 時間後までの FEV_1 area under the curve（AUC）

- Day 8～Day 14 の朝（投与前）及び夜のピークフロー（peak expiratory flow，PEF）を指標に，プラセボと比較したインダカテロール塩（マレイン酸塩及び酢酸塩）の気管支拡張作用を評価する。
- インダカテロール塩（マレイン酸塩及び酢酸塩）吸入投与時のレスキュー薬［短時間作用性 β_2 刺激薬（short-acting beta-2 agonist，SABA）］の使用回数をプラセボと比較し評価する。
- 各投与期（14 日間）でのインダカテロール塩（マレイン酸塩及び酢酸塩）の安全性及び忍容性をプラセボと比較し評価する。

探索目的

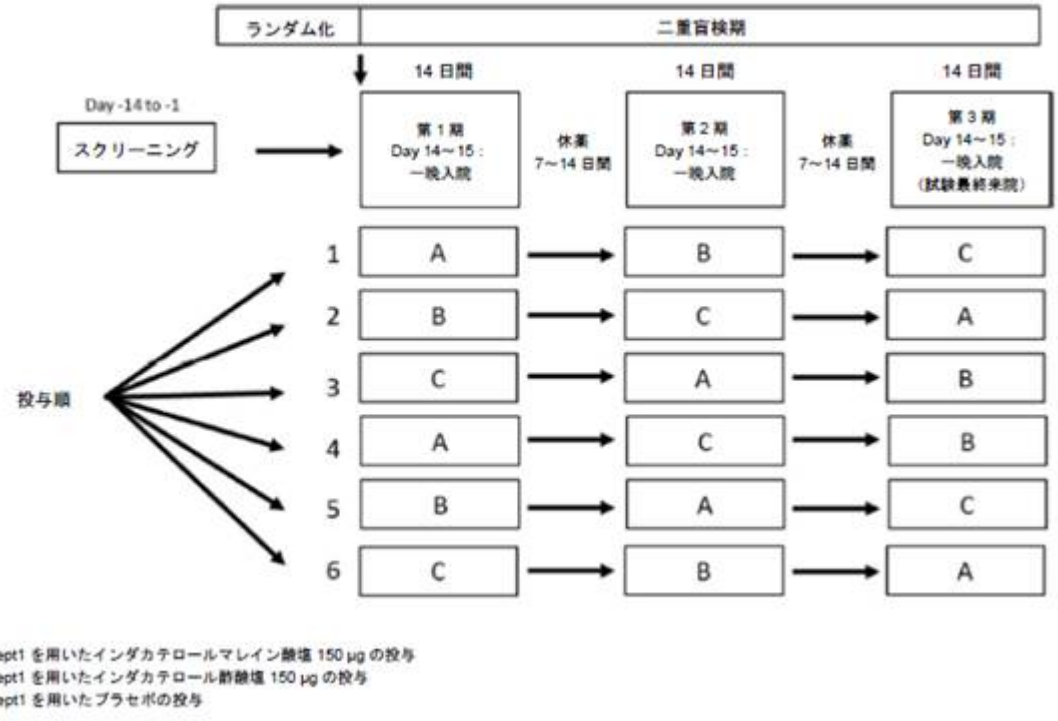
薬物代謝，輸送，薬物標的経路，又はその他の重要な遺伝経路に関連する遺伝子の変異が，インダカテロールに対して異なる反応をもたらすかどうか検討するため探索的な薬理遺伝学的評価を実施する。

試験方法

本試験は，喘息患者を対象とするランダム化，二重盲検，反復投与，3 投与期から成るクロスオーバー，プラセボ対照比較試験である。試験デザインを Figure 3-1 に示す。本試験は，スクリーニング期（14 日間），投与期（第 1 期～第 3 期，各 14 日間）から構成された。

スクリーニング期では，被験者の適格性を確認し，吸入ステロイド（inhaled corticosteroid，ICS）を，スクリーニング期開始前 4 週間以上にわたり一定の用法用量で投与されていることを確認した。二重盲検期では，被験者を投与順 1～6 のいずれかに 1:1:1:1:1:1 の比でランダム化し，各投与期の Day 1～Day 14 に 1 日 1 回（午前 6～10 時），インダカテロールマレイン酸塩 150 µg（投与 A），インダカテロール酢酸塩 150 µg（投与 B），プラセボ（投与 C）のいずれかを反復吸入投与した。次の投与期まで 7～14 日間休薬した。

Figure 3-1　　試験デザイン（B2203 試験）



Source：Figure 9-1

目標被験者数

目標ランダム化被験者数：54 名

目標完了被験者数：42 名

被験者数設定の根拠

目標被験者数は主要評価項目に基づき算出した。主要評価項目であるトラフ FEV_1 の標準偏差を 230 mL（QAB149D2301 試験の結果に基づき設定）と仮定し，完了被験者数を 42 名とした場合，インダカテロール塩（マレイン酸塩及び酢酸塩）とプラセボの投与間差 170 mL を両側有意水準 5%で検出する検出力は 90%以上となる。2 つの検定（マレイン酸塩とプラセボの比較，酢酸塩とプラセボの比較）での多重性の調整は行わず，両検定で投与間差を両側有意水準 5%で検出するために必要な検出力は 81%超であった。脱落率を 20%と仮定し，目標ランダム化被験者数を計 54 名（各投与順 9 名）と設定した。

対象疾患及び主要な組入れ基準

- 18 歳以上の男女，喘息と診断されかつ以下の基準を満たす患者
  - ICS が各添付文書に示されている最高 1 日投与量までの用量で投与され，かつスクリーニング期開始前 4 週間以上にわたって ICS の用法用量が一定の患者

- スクリーニング時の気管支拡張薬投与前の FEV_1 値が予測正常値の 50%以上 90%以下の患者
- スクリーニング時のサルブタモール 400 µg（albuterol 360 µg）又は相当量の吸入後 30 分以内の FEV_1 が，気管支拡張薬投与前の値から 12%以上かつ 200 mL 以上増加した患者

用量及び投与方法

以下の用法用量で，ランダム化された投与順 1～6 に従い，第 1 期～第 3 期の Day 1～Day 14 に 1 日 1 回（午前 6～10 時），Concept1 を用いてそれぞれ反復吸入投与した。各投与期の Day 14 では，前日から一晩絶食の後に治験薬を吸入投与し，投与 4 時間後まで絶食した。なお，治験薬の吸入投与後，水で口腔内を洗浄し，飲み込まず吐き出した。

- 投与 A：インダカテロールマレイン酸塩 150 µg
- 投与 B：インダカテロール酢酸塩 150 µg
- 投与 C：プラセボ

投与（観察）期間

第 1 期～第 3 期：各期 14 日間（次の投与期まで 7～14 日間休薬）

評価項目

有効性

本書で示した有効性評価項目のみを以下に示す。なお，その他の有効性評価項目は第 5 部に添付した総括報告書に示した。

（1）主要評価項目

Day 14 のトラフ FEV_1

（2）副次評価項目

- Day 14 のベースラインから投与 4 時間後までの FEV_1 AUC
- Day 14 のピーク FEV_1
- 朝及び夜の PEF
- レスキュー薬の使用回数

安全性

有害事象，臨床検査（血液学的検査，血液生化学的検査，尿検査），バイタルサイン，心電図

PK

血漿中インダカテロール濃度

PD

該当なし

統計手法

（1）解析対象集団

- 安全性解析対象集団（safety set，SAF）：治験薬を 1 回以上投与されたすべての被験者
- PK 解析対象集団：治験薬を投与され，評価可能な適切な薬物濃度測定値が 1 つ以上得られ，PK データに影響を及ぼす治験実施計画書からの逸脱が認められなかったすべての被験者
- 有効性解析対象集団：治験薬を投与され，評価可能な適切な有効性データが得られ，有効性データに影響を及ぼす治験実施計画書からの逸脱が認められなかったすべての被験者

（2）有効性

有効性評価項目は，有効性解析対象集団を主要な解析対象集団として解析した。本試験では検定の多重性の調整は行わなかった。

主要評価項目

Day 14 のトラフ FEV_1（投与 23 時間 15 分後及び 23 時間 45 分後に測定した FEV_1 の平均値）を主要評価項目として，インダカテロール塩（マレイン酸塩及び酢酸塩）とプラセボの気管支拡張作用を比較した。Day 14 のトラフ FEV_1 は，投与，投与期，及び投与順を固定効果，投与順にネスト化した被験者を変量効果とした分散分析（analysis of variance，ANOVA）を用いて解析した。検定の分母の自由度は Kenward-Roger の近似を用いて推定した。結果は，各投与（インダカテロールマレイン酸塩，酢酸塩，及びプラセボ）の最小二乗平均と標準誤差を推定し，投与間差（マレイン酸塩－プラセボ，酢酸塩－プラセボ）の調整平均とその 95%信頼区間及び p 値を算出した。なお，全身性ステロイドの使用後 7 日以内又はレスキュー薬の使用後 6 時間以内に測定された FEV_1 は欠測値として取り扱った。

副次評価項目

副次評価項目のうち Day 14 のベースラインから投与 4 時間後までの FEV_1 AUC 及びピーク FEV_1 は，主要評価項目の解析と同じ ANOVA モデルを用いて解析した。

PEF は，朝と夜（朝の測定から約 12 時間後）の 1 日 2 回測定した。PEF は，各投与期の Day 8～Day 14 の平均値を患者ごとに算出した。PEF の平均値は，主要評価項目の解析と同じ ANOVA モデルを用いて解析し，投与別に要約した。

レスキュー薬の使用回数を，朝と夜 1 日 2 回患者日誌に基づき記録した。レスキュー薬の使用回数の平均値は，総使用回数を各投与期の評価可能日数で除して算出し，主要評価項目の解析と同じ ANOVA モデルを用いて解析し，投与別に要約した。レスキュー薬を使用した被験者数及びその割合と使用件数は，投与別に集計した。

（3）安全性

安全性評価項目は SAF を対象に解析した。有害事象の標準化に際し ICH 国際医薬用語集（Medical Dictionary for Regulatory Activities，MedDRA）Version 21.0 を使用した。また，有害事象の和訳には，標準化に使用した MedDRA の日本語版（MedDRA/Japanese edition，MedDRA/J）を用いた。有害事象は特に記載のない限り，基本語（preferred term，PT）を記載した。有害事象は発現被験者数とその割合を投与別，器官別大分類（system organ class，SOC）別，PT 別，重症度別，及び治験薬との関連別に要約した。

臨床検査，バイタルサイン，及び心電図は，被験者ごとの基準範囲外を示した測定値の一覧を作成し，投与及び評価時点別の記述統計量を算出した。また，臨床検査及び心電図は，臨床的に注目すべき異常値の基準に該当した被験者数とその割合を集計した。

（4）PK

各投与期の Day 14 に，血漿中インダカテロール濃度を基に PK 解析を行った。定量下限未満の測定値はゼロとして扱った。ノンコンパートメント法により，Day 14 のインダカテロールの PK パラメータ（Cmax,ss，AUC0-24h,ss，Tmax,ss，Cav,ss，Cmin,ss）を算出し，その記述統計量を示した。

Day 14 のインダカテロールの対数変換した主要な PK パラメータ（Cmax,ss 及び AUC0-24h,ss ）を混合効果モデルを用いて解析し，酢酸塩（test）投与時とマレイン酸塩（reference）投与時とを比較した。モデルには，投与順，投与製剤，及び投与期を固定効果，投与順にネスト化した被験者を変量効果として含めた。第 1 期の体重を共変量として含め，モデルの固定効果とした。解析結果を指数変換し，製剤間の幾何平均値の比（酢酸塩投与時／マレイン酸塩投与時）の点推定値及び 90%信頼区間を算出した。

試験成績

被験者の内訳

被験者の内訳を Table 3-1 に示す。

本試験の第 1 期には，54 名が組み入れられ，51 名が第 1 期を完了し，3 名が試験を中止した。試験の中止理由は，有害事象 1 名，治験実施計画書からの逸脱 2 名であった。第 2 期及び第 3 期には，それぞれ 51 名が組み入れられ，全被験者が第 2 期及び第 3 期を完了した。

Table 3-1　　被験者の内訳（B2203 試験，全被験者集団）

	Indacaterol maleate 150 µg n (%)	Indacaterol acetate 150 µg n (%)	Placebo n (%)	Total n (%)
第 1 期	N = 18	N = 18	N = 18	N = 54
完了	18 (100.0)	17 (94.4)	16 (88.9)	51 (94.4)
中止	0	1 (5.6)	2 (11.1)	3 (5.6)
中止理由				
有害事象	0	1 (5.6)	0	1 (1.9)
治験実施計画書からの逸脱	0	0	2 (11.1)	2 (3.7)
第 2 期	N = 18	N = 16	N = 17	N = 51
完了	18 (100.0)	16 (100.0)	17 (100.0)	51 (100.0)
第 3 期	N = 15	N = 18	N = 18	N = 51
完了	15 (100.0)	18 (100.0)	18 (100.0)	51 (100.0)

Source：Table 14.1-1.2
N = 各投与期に組み入れられた被験者数

解析したデータセット

解析対象集団を Table 3-2 に示す。

ランダム化されたすべての被験者（54 名）を SAF 及び有効性解析対象集団に含め，PK 解析対象集団には 52 名を含めた。

Table 3-2　　解析対象集団（B2203 試験，全被験者集団）

	Indacaterol maleate 150 µg N = 51 n (%)	Indacaterol acetate 150 µg N = 52 n (%)	Placebo N = 53 n (%)	Total N = 54 n (%)
SAF	51 (100.0)	52 (100.0)	53 (100.0)	54 (100.0)
PK 解析対象集団	51 (100.0)	52 (100.0)	0	52 (96.3)
有効性解析対象集団	51 (100.0)	52 (100.0)	53 (100.0)	54 (100.0)

Source：Table 14.1-2.2
N = 治験薬を 1 回以上投与された被験者数

人口統計学的データ及び他の基準値の特性

治験薬を 1 回以上投与された被験者での人口統計学的特性に投与間で不均衡はみられなかった。全体での年齢の平均値（範囲）は 47.7（26～70）歳であった。性別は女性が 66.7%，人種は白人が 87.0%であり，BMI の平均値（標準偏差）は，29.9（5.1）kg/m^2 であった（Table 14.1-3.1.2）。

有効性解析対象集団でのベースラインの呼吸機能でも投与間で不均衡はみられなかった。全体での気管支拡張薬投与前の FEV_1（平均値）は 2.23 L，気管支拡張薬投与後の FEV_1（平均値）は 2.69 L であり，FEV_1 の可逆性（平均値）は 21.3%であった（Table 14.2-2.2）。

有効性の結果

（1）主要評価項目

Day 14 のトラフ FEV_1 を Table 3-3 に，トラフ FEV_1 の投与間比較のフォレストプロットを Figure 3-2 に示す。

主要評価項目である Day 14 のトラフ FEV_1（最小二乗平均）について，各インダカテロール塩（マレイン酸塩及び酢酸塩）投与時とプラセボ投与時の間にそれぞれ有意差（$p < 0.001$，ANOVA）がみられ，マレイン酸塩投与時の投与間差（マレイン酸塩－プラセボ）は 0.186［95%信頼区間：0.129，0.243］L，酢酸塩投与時の投与間差（酢酸塩－プラセボ）は 0.146［95%信頼区間：0.0898，0.203］L であった。

Table 3-3　Day 14 のトラフ FEV_1（L）（B2203 試験，有効性解析対象集団）

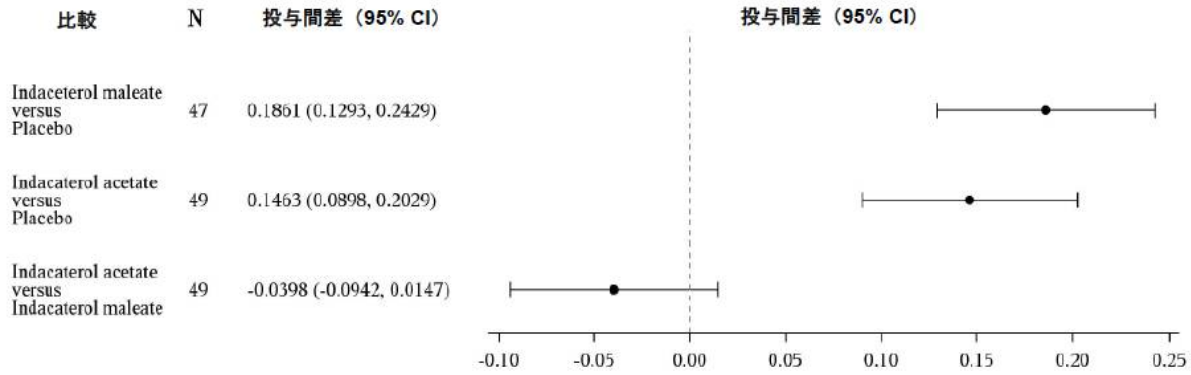
					投与間差（Test - Reference）		
	N	LSmean	SE	95% CI	比較	差	95% CI	p-value
Indacaterol maleate 150 µg	47	2.443	0.1030	[2.236, 2.651]	vs. Placebo	0.186	[0.129, 0.243]	<.001
Indacaterol acetate 150 µg	49	2.404	0.1029	[2.196, 2.611]	vs. Placebo	0.146	[0.0898, 0.203]	<.001
					vs. Indacaterol maleate	-0.0398	[-0.0942, 0.0147]	0.150
Placebo	41	2.257	0.1035	[2.049, 2.465]	—	—	—	—

Source：Table 14.2-2.4.1, Table 14.2-2.4.2

—：該当なし，CI = 信頼区間，LSmean = 最小二乗平均，SE = 標準誤差

トラフ FEV_1（投与 23 時間 15 分後及び 23 時間 45 分後に測定した FEV_1 の平均値）は，投与，投与期，及び投与順を固定効果，投与順にネスト化した被験者を変量効果とした ANOVA モデルを用いて解析した。

Figure 3-2　Day 14 のトラフ FEV_1（L）の投与間比較のフォレストプロット（B2203 試験，有効性解析対象集団）



Source：Figure 14.2-2.2
CI = 信頼区間

（2）副次評価項目

- Day 14 のベースラインから投与 4 時間後までの FEV_1 AUC

Day 14 のベースラインから投与 4 時間後までの FEV_1 AUC（最小二乗平均）について，各インダカテロール塩（マレイン酸塩及び酢酸塩）投与時とプラセボ投与時の間にそれぞれ有意差（$p < 0.001$，ANOVA）がみられ，マレイン酸塩投与時の投与間差（マレイン酸塩－プラセボ）は 0.248［95%信頼区間：0.186，0.310］L，酢酸塩投与時の投与間差（酢酸塩－プラセボ）は 0.245［95%信頼区間：0.183，0.307］L であった（Table 14.2-2.5）。

- Day 14 のピーク FEV_1

Day 14 のピーク FEV_1（最小二乗平均）について，各インダカテロール塩（マレイン酸塩及び酢酸塩）投与時とプラセボ投与時の間にそれぞれ有意差（$p < 0.001$，ANOVA）がみられ，マレイン酸塩投与時の投与間差（マレイン酸塩－プラセボ）は 0.251［95%信頼区間：0.191，0.310］L，酢酸塩投与時の投与間差（酢酸塩－プラセボ）は 0.230［95%信頼区間：0.171，0.290］L であった（Table 14.2-2.5）。

- PEF

Day 8～Day 14 の朝及び夜の PEF（最小二乗平均）について，各インダカテロール塩（マレイン酸塩及び酢酸塩）投与時とプラセボ投与時の間にそれぞれ有意差（$p < 0.001$，ANOVA）がみられ，マレイン酸塩投与時の投与間差（マレイン酸塩－プラセボ）は，朝の PEF が 30.9［95%信頼区間：21.7，40.1］L/min，夜の PEF が 34.8［95%信頼区間：27.0，42.6］L/min，1 日全体の PEF が 33.0［95%信頼区間：25.6，40.3］L/min であり，酢酸塩投与時の投与間差（酢酸塩－プラセボ）は，朝の PEF が 29.6［95%信頼区間：20.4，38.8］L/min，夜の PEF が 32.7［95%信頼区間：24.9，40.5］L/min，1 日全体の PEF が 30.8［95%信頼区間：23.5，38.2］L/min であった（Table 14.2-3.2）。

- レスキュー薬の使用回数

各投与期（14 日間）でのレスキュー薬の使用回数（最小二乗平均）は，プラセボ投与時に比べて各インダカテロール塩（マレイン酸塩及び酢酸塩）投与時で少なかった。1 日全体のレスキュー薬の使用回数（最小二乗平均）は，マレイン酸塩投与時の投与間差（マレイン酸塩 − プラセボ）は−0.42［95%信頼区間：−0.73，−0.11］回（p = 0.009，ANOVA），酢酸塩投与時の投与間差（酢酸塩 − プラセボ）は−0.42［95%信頼区間：−0.73，−0.11］回（p = 0.008，ANOVA）であった（Table 14.2-4.2）。

安全性の結果

（1）治験薬の曝露状況

SAF での治験薬投与期間を Table 3-4 に示す。

治験薬投与期間は，投与間で同程度であり，平均値（標準偏差）は，マレイン酸塩が 13.2（3.26）日，酢酸塩が 13.6（2.79）日，プラセボが 13.5（2.63）日であった。

Table 3-4　　治験薬投与期間（B2203 試験，SAF）

	Indacaterol maleate 150 µg n (%)	Indacaterol acetate 150 µg n (%)	Placebo n (%)
曝露状況- n/m（%）	51/54 (94.4)	52/54 (96.3)	53/54 (98.1)
投与期間（日）			
平均値（標準偏差）	13.2 (3.26)	13.6 (2.79)	13.5 (2.63)
投与期間- n（%）			
0 days	3 (5.6)	2 (3.7)	1 (1.9)
1~7 days	0	0	2 (3.7)
8~14 days	49 (90.7)	48 (88.9)	46 (85.2)
15~21 days	2 (3.7)	4 (7.4)	5 (9.3)
> 21 days	0	0	0

Source：Table 14.3-6.1

n = 治験薬を投与された被験者数，m = 評価可能被験者数

（2）有害事象

有害事象の概要を Table 3-5 に示す。

Table 3-5　　有害事象の概要（B2203 試験，SAF）

	Indacaterol maleate 150 µg N = 51 n (%)	Indacaterol acetate 150 µg N = 52 n (%)	Placebo N = 53 n (%)	Total N = 54 n (%)
有害事象	14 (27.5)	7 (13.5)	9 (17.0)	24 (44.4)
副作用	12 (23.5)	1 (1.9)	1 (1.9)	14 (25.9)
死亡	0	0	0	0
重篤な有害事象	0	1 (1.9)	0	1 (1.9)
投与中止に至った有害事象	0	1 (1.9)	0	1 (1.9)

Source：Table 14.3.1-1.1, Table 14.3.1-1.3, Table 14.3.1-1.4, Table 14.3.1-1.5, Listing 14.3.2-1.2

1）有害事象

SAF での投与別の有害事象発現被験者数及び発現率を Table 3-6 に示す。

全体の有害事象発現率は，44.4%（24/54 名）であった。投与別の有害事象発現率は，マレイン酸塩投与時で 27.5%（14/51 名），酢酸塩投与時で 13.5%（7/52 名），プラセボ投与時で 17.0%（9/53 名）であった。

SOC 別で，全体での発現率が最も高かった有害事象は，「呼吸器，胸郭および縦隔障害」25.9%であり，次いで「感染症および寄生虫症」14.8%，「筋骨格系および結合組織障害」7.4%であった。これらの有害事象（SOC）の投与別の発現率は，「呼吸器，胸郭および縦隔障害」がマレイン酸塩投与時で 23.5%，酢酸塩投与時で 1.9%，プラセボ投与時で 1.9%（以下同順），「感染症および寄生虫症」が 2.0%，5.8%，7.5%，及び「筋骨格系および結合組織障害」が 0%，5.8%，3.8%であった。

PT 別で，全体での発現率が高かった有害事象（発現率 5%以上）は，咳嗽（24.1%）及び上気道感染（9.3%）であった。これらの有害事象（PT）の投与別の発現率は，咳嗽がマレイン酸塩投与時で 23.5%，酢酸塩投与時で 0%，プラセボ投与時で 1.9%（以下同順），上気道感染が 2.0%，3.8%，3.8%であった。

Table 3-6 有害事象発現被験者数・発現率（B2203 試験，SAF）

SOC PT	Indacaterol maleate 150 µg N = 51 n (%)		Indacaterol acetate 150 µg N = 52 n (%)		Placebo N = 53 n (%)		Total N = 54 n (%)	
合計	14	(27.5)	7	(13.5)	9	(17.0)	24	(44.4)
胃腸障害	1	(2.0)	1	(1.9)	0	(0.0)	2	(3.7)
悪心	0	(0.0)	1	(1.9)	0	(0.0)	1	(1.9)
嘔吐	1	(2.0)	1	(1.9)	0	(0.0)	2	(3.7)
肝胆道系障害	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.9)	1	(1.9)
胆管炎	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.9)	1	(1.9)
感染症および寄生虫症	1	(2.0)	3	(5.8)	4	(7.5)	8	(14.8)
上咽頭炎	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.9)	1	(1.9)
レンサ球菌性咽頭炎	0	(0.0)	1	(1.9)	0	(0.0)	1	(1.9)
副鼻腔炎	0	(0.0)	1	(1.9)	1	(1.9)	2	(3.7)
上気道感染	1	(2.0)	2	(3.8)	2	(3.8)	5	(9.3)
傷害，中毒および処置合併症	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(3.8)	2	(3.7)
裂傷	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.9)	1	(1.9)
皮膚擦過傷	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.9)	1	(1.9)
臨床検査	1	(2.0)	1	(1.9)	0	(0.0)	2	(3.7)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0	(0.0)	1	(1.9)	0	(0.0)	1	(1.9)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0	(0.0)	1	(1.9)	0	(0.0)	1	(1.9)
血中カリウム増加	1	(2.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.9)
体重増加	0	(0.0)	1	(1.9)	0	(0.0)	1	(1.9)
筋骨格系および結合組織障害	0	(0.0)	3	(5.8)	2	(3.8)	4	(7.4)
関節痛	0	(0.0)	1	(1.9)	1	(1.9)	2	(3.7)
背部痛	0	(0.0)	1	(1.9)	0	(0.0)	1	(1.9)
筋痙縮	0	(0.0)	1	(1.9)	0	(0.0)	1	(1.9)
四肢痛	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.9)	1	(1.9)
神経系障害	1	(2.0)	1	(1.9)	0	(0.0)	2	(3.7)
浮動性めまい	1	(2.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.9)
頭痛	0	(0.0)	1	(1.9)	0	(0.0)	1	(1.9)
精神障害	0	(0.0)	1	(1.9)	0	(0.0)	1	(1.9)
不安	0	(0.0)	1	(1.9)	0	(0.0)	1	(1.9)
呼吸器，胸郭および縦隔障害	12	(23.5)	1	(1.9)	1	(1.9)	14	(25.9)
喘息	0	(0.0)	1	(1.9)	0	(0.0)	1	(1.9)
咳嗽	12	(23.5)	0	(0.0)	1	(1.9)	13	(24.1)

Source：Table 14.3.1-1.1

2）治験薬との関連が否定できない有害事象（副作用）

SAF での投与別の副作用発現被験者数及び発現率を Table 3-7 に示す。

全体の副作用発現率は，25.9%（14/54 名）であった。投与別の副作用発現率は，マレイン酸塩投与時で 23.5%（12/51 名），酢酸塩投与時で 1.9%（1/52 名），プラセボ投与時で 1.9%（1/53 名）であった。

全体で 2 名以上にみられた副作用は，咳嗽 13 名であり，投与別の発現率は，マレイン酸塩投与時で 12 名，酢酸塩投与時で 0 名，プラセボ投与時で 1 名であった。

Table 3-7　　副作用発現被験者数・発現率（B2203 試験，SAF）

SOC PT	Indacaterol maleate 150 µg N = 51 n (%)		Indacaterol acetate 150 µg N = 52 n (%)		Placebo N = 53 n (%)		Total N = 54 n (%)	
合計	12	(23.5)	1	(1.9)	1	(1.9)	14	(25.9)
筋骨格系および結合組織障害	0	(0.0)	1	(1.9)	0	(0.0)	1	(1.9)
筋痙縮	0	(0.0)	1	(1.9)	0	(0.0)	1	(1.9)
呼吸器，胸郭および縦隔障害	12	(23.5)	0	(0.0)	1	(1.9)	13	(24.1)
咳嗽	12	(23.5)	0	(0.0)	1	(1.9)	13	(24.1)

Source：Table 14.3.1-1.3

3）重症度別の有害事象

発現した有害事象の重症度は，ほとんどが軽度又は中等度であった。高度の有害事象は，酢酸塩投与時の 3.8%（2/52 名）で 4 件の事象（上気道感染・喘息，頭痛・レンサ球菌性咽頭炎），プラセボ投与時の 1.9%（1/53 名）で 1 件の事象（胆管炎）が認められた。マレイン酸塩投与時に高度の有害事象はみられなかった。高度の有害事象はすべて，治験薬との関連が否定された。上気道感染，喘息，頭痛，及びレンサ球菌性咽頭炎は薬物療法により回復し，胆管炎は処置せず試験期間中に回復した（Table 14.3.1-1.2，Listing 16.2.7-1.1）。

（3）死亡及び重篤な有害事象

1）死亡

本試験では，死亡の報告はなかった（Listing 14.3.2-1.2）。

2）重篤な有害事象

重篤な有害事象は，酢酸塩投与時の 1 名にレンサ球菌性咽頭炎及び副鼻腔炎が認められた。当該被験者（被験者番号 5003008）は，酢酸塩投与時（第 1 期）の Day 13 に高度のレンサ球菌性咽頭炎，Day 14 に中等度の篩骨洞炎（副鼻腔炎）と診断された。いずれの事象も治験薬との関連は否定され，薬物療法により試験期間中に回復した（Table 14.3.1-1.4，Listing 14.3.2-1.1）。

（4）重要な有害事象

1）投与中止に至った有害事象

投与中止に至った有害事象は，酢酸塩投与時の 1 名に上気道感染及び喘息が認められた。当該被験者（被験者番号 5001001）は，酢酸塩投与（第 1 期）後の休薬期間中（Day 22）に高度の上気道感染を発現し，Day 23 に喘息の増悪と診断された。被験者は試験を中止し，第 2 期を開始し

なかった。いずれの事象も治験薬との関連は否定され，薬物療法により回復した（Table 14.3.1-1.5，Listing 16.2.7-1.1）。

（5）臨床検査

1）血液学的検査

血液学的検査では，基準範囲外の検査値は認められたが，有害事象として報告された又は臨床的に重要な異常値はなかった（Listing 14.3.4-1.1）。

2）血液生化学的検査

血液生化学的検査では，有害事象として報告された異常値が 3 名で認められた（Listing 14.3.4-1.1，Listing 16.2.7-1.1）。

- 被験者番号 5003005：本被験者は，Day 58（酢酸塩投与時）に AST 及び ALT の高値を示し，いずれも中等度の有害事象（アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加及びアラニンアミノトランスフェラーゼ増加）と報告された。AST 及び ALT の上昇は試験終了時にも持続していた。いずれの事象も治験薬との関連は否定された。
- 被験者番号 5005007：本被験者は，Day 64（プラセボ投与時）に高度の胆管炎（ALT，ALP，及びγ-GTP の上昇）と診断された。本事象は，試験終了時までに回復し，治験薬との関連は否定された。
- 被験者番号 5006001：本被験者は，Day 35（マレイン酸塩投与時）に血清カリウムの高値を示し，軽度の有害事象（血中カリウム増加）と報告された。本事象は，試験終了時までに回復し，治験薬との関連は否定された。

3）尿検査

尿検査パラメータの基準範囲外への変動が認められた被験者は少なく，有害事象として報告された変化はなかった（Listing 16.2.8-2.3）。

（6）その他の安全性評価項目

1）バイタルサイン

バイタルサイン（体温，血圧，脈拍数）では，臨床的に重要な変化は試験期間中に認められず，有害事象として報告された変化はなかった（Listing 16.2.9-1.1）。

2）心電図

心電図では，臨床的に重要な変化は試験期間中に認められず，有害事象として報告された変化はなかった（Listing 16.2.9-2.1，Listing 16.2.9-2.2）。

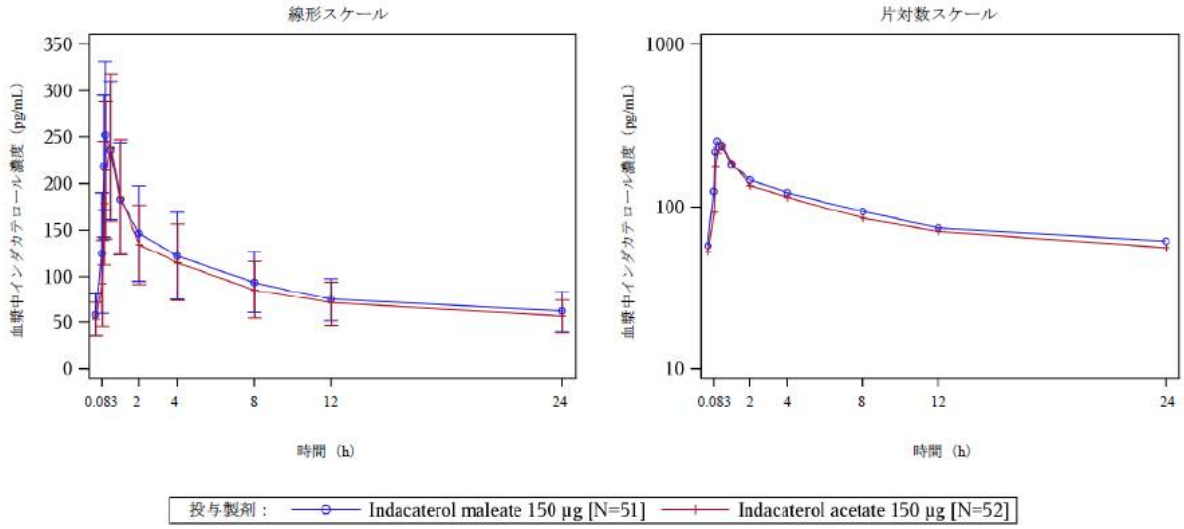
PK の結果

（1）インダカテロールの PK パラメータ

1 日 1 回 14 日間反復吸入投与したときの Day 14 の血漿中インダカテロール濃度推移を Figure 3-3 に，PK パラメータを Table 3-8 にそれぞれ示す。

酢酸塩投与時の血漿中インダカテロールの Cmax,ss 及び AUC0-24h,ss の平均値は，それぞれ 236 pg/mL 及び 2050 h·pg/mL であり，Tmax,ss の中央値は 0.467 時間であった。マレイン酸塩投与時の血漿中インダカテロールの Cmax,ss 及び AUC0-24h,ss の平均値は，それぞれ 264 pg/mL 及び 2300 h·pg/mL であり，Tmax,ss の中央値は 0.250 時間であった。

Figure 3-3　1 日 1 回 14 日間反復吸入投与したときの Day 14 の血漿中インダカテロール濃度の平均値の推移（B2203 試験，PK 解析対象集団）



Source：Figure 14.2-1.1

Table 3-8　1 日 1 回 14 日間反復吸入投与したときの Day 14 のインダカテロールの PK パラメータ（B2203 試験，PK 解析対象集団）

PK パラメータ（単位）	統計量	Indacaterol maleate 150 µg N = 51	Indacaterol acetate 150 µg N = 52
Cmax,ss (pg/mL)	n	47	48
	Mean (SD)	264 (80.2)	236 (74.0)
	CV (%)	30.3	31.3
AUC0-24h,ss (h·pg/mL)	n	45	48
	Mean (SD)	2300 (732)	2050 (636)
	CV (%)	31.8	31.0
Tmax,ss (h)	n	47	48
	Median	0.250	0.467
	Min; Max	0.183; 0.850	0.183; 1.00
Cmin,ss (pg/mL)	n	47	48
	Mean (SD)	56.4 (21.7)	52.6 (18.1)
	CV (%)	38.4	34.4
Cav,ss (pg/mL)	n	47	48
	Mean (SD)	94.1 (31.3)	85.5 (26.5)
	CV (%)	33.3	31.0

Source：Table 14.2-1.2

CV = 変動係数，SD = 標準偏差

1 日 1 回 14 日間反復吸入投与したときのインダカテロールの曝露量の製剤間比較の解析結果を Table 3-9 に示す。

酢酸塩投与時とマレイン酸塩投与時の製剤間比較において，幾何平均値の比（酢酸塩投与時／マレイン酸塩投与時）は，Cmax,ss で 0.891［90%信頼区間：0.847，0.939］，AUC0-24h,ss で 0.897［90%信頼区間：0.854，0.942］であった。それぞれ生物学的同等性の許容域 0.80～1.25 の範囲内であり，酢酸塩投与時及びマレイン酸塩投与時でのインダカテロール曝露量の同等性が示唆された。

Table 3-9　1 日 1 回 14 日間反復吸入投与したときのインダカテロールの曝露量の製剤間比較の解析結果（B2203 試験，PK 解析対象集団）

PK パラメータ（単位）	投与製剤	N	Geometric LSmean［90% CI］	幾何平均値の比		
				比較	推定値	90% CI
Cmax,ss (pg/mL)	Indacaterol maleate 150 µg	47	253 [236, 272]	—	—	—
	Indacaterol acetate 150 µg	48	226 [210, 243]	Indacaterol acetate / Indacaterol maleate	0.891	[0.847, 0.939]
AUC0-24h,ss (h·pg/mL)	Indacaterol maleate 150 µg	45	2180 [2020, 2340]	—	—	—
	Indacaterol acetate 150 µg	48	1950 [1820, 2100]	Indacaterol acetate / Indacaterol maleate	0.897	[0.854, 0.942]

Source：Table 14.2-1.4.2

—：該当なし，CI = 信頼区間，LSmean = 最小二乗平均

N = 欠測値のない被験者数

対数変換した PK パラメータについて，混合効果モデルで解析した。モデルには，投与順，投与製剤，及び投与期を固定効果，投与順にネスト化した被験者を変量効果として含めた。また，体重を共変量として含めた。

幾何最小二乗平均，幾何平均値の比及びその 90%信頼区間は，対数変換値で求めた解析結果を逆変換して算出した。

3.2.5 D2301 試験（参考資料）

添付資料番号：5.3.4.2-5-D2301 試験

試験の標題

A multi-centre, randomized, double-blind, placebo-controlled, multiple-dose, 4-way cross-over study to evaluate the efficacy, safety, tolerability and pharmacokinetics of orally inhaled indacaterol salts (maleate, xinafoate and acetate) in patients with persistent asthma

治験実施医療機関

計 3 医療機関（ドイツ，イタリア，フランス）

試験期間

2[redacted]年[redacted]月[redacted]日（最初の被験者の初回来院日）～2[redacted]年[redacted]月[redacted]日（最後の被験者の最終来院日）

開発の相

第 IIa 相

目的

主要目的

持続型喘息患者を対象に，Day 7 のトラフ 1 秒量（forced expiratory volume in one second，FEV_1）*のベースラインからの平均変化量を指標として，インダカテロール塩（マレイン酸塩，キシナホ酸塩，及び酢酸塩）吸入投与時の気管支拡張作用をプラセボ吸入投与時と比較し評価する。

*吸入投与 23 時間 10 分後及び 23 時間 45 分後に測定した FEV_1 の平均値

副次目的

持続型喘息患者を対象に，インダカテロール塩（マレイン酸塩，キシナホ酸塩，及び酢酸塩）吸入投与時の気管支拡張作用を，以下の項目を指標としプラセボ吸入投与時と比較し評価する。

- Day 1 及び Day 7 のピーク FEV_1 までの時間
- Day 1 及び Day 7 の投与後の FEV_1 及び努力肺活量（forced vital capacity，FVC）
- Day 1 及び Day 7 のベースライン（投与前）から投与 4 時間後までの FEV_1 AUC
- 朝及び夜のピークフロー（peak expiratory flow，PEF）

インダカテロール塩（マレイン酸塩，キシナホ酸塩，及び酢酸塩）吸入投与時の日中及び夜間のレスキュー薬の使用をプラセボ吸入投与時と比較し評価する。

インダカテロール塩（マレイン酸塩，キシナホ酸塩，及び酢酸塩）吸入投与時の安全性並びに忍容性を有害事象の発現被験者数及び発現率，臨床検査，バイタルサイン（血圧及び脈拍），及び心電図を指標としてプラセボ吸入投与時と比較し評価する。

インダカテロール塩（マレイン酸塩，キシナホ酸塩，及び酢酸塩）吸入投与後の咳嗽の発現及び忍容性をそれぞれプラセボ吸入投与後と比較する。咳嗽の発現は，治験責任医師及び治験分担医師（以下，治験担当医師）と被験者がそれぞれ評価した。

インダカテロール塩（マレイン酸塩，キシナホ酸塩，及び酢酸塩）吸入投与後 Day 7 のインダカテロールの薬物動態を評価する。

試験方法

本試験は，多施設共同，ランダム化，二重盲検，反復投与，プラセボ対照，4 つの投与期からなるクロスオーバー試験である。被験者を第 1 期の Day 1 の投与前に，4 つの投与順序のいずれかにランダム化した。各投与期には，インダカテロール塩（マレイン酸塩，キシナホ酸塩，及び酢酸塩，それぞれインダカテロールとして 400 µg 含有），並びにプラセボのうちのいずれかを Concept1 を用いて 7 日間吸入投与した。各投与期の間に 7 日以上の休薬期間を設けた。

本試験はスクリーニング期 7 日間，導入期 14 日間，ベースライン期（各投与期の Day 1 の投与前），投与期（4 回，各 7 日間），休薬期（第 1～3 期：7 日間以上，第 4 期：3～5 日間），及び最終評価期（第 4 期の最終投与 3～5 日後又は中止時）から構成された。

目標被験者数

目標ランダム化被験者数：32 名

目標完了被験者数：26 名

被験者数設定の根拠

目標被験者数は，主要評価項目（Day 7 のトラフ FEV_1 のベースラインからの変化量）に基づき算出した。Day 7 のトラフ FEV_1 の被験者内標準偏差を 235 mL（A2208 試験の結果に基づき設定）と仮定し，200 mL の差を検出力 90%で検出するために必要な被験者数は 26 名となった。本試験の脱落率を 20%と仮定し，目標被験者数を 32 名と設定した。

対象疾患及び主要な組入れ基準

文書による同意取得時点で 18～75 歳の男女非喫煙者

- Global Initiative for Asthma（GINA）2008 ガイドラインに基づき持続型喘息と診断され，かつ以下の基準を満たす患者
  - 吸入ステロイド（inhaled corticosteroid，ICS）が添付文書に示されている最高 1 日投与量までの用量で投与され，かつスクリーニング前 1 ヵ月に ICS の用法用量が一定の患者
  - スクリーニング時点で FEV_1 が予測基準値の 50%以上の患者
- サルブタモール／アルブテロール（200 µg/180 µg）を定量噴霧式吸入器（metered dose inhaler，MDI）［又は等量のドライパウダー吸入器（dry powder inhaler，DPI）］にて吸入投与後 30 分以内に，FEV_1 が投与前に比べ 12%以上かつ 200 mL 以上増加した患者（可逆性試験）

- 体格指数（body mass index，BMI）が 18～32 kg/m^2 の患者
- 治験担当医師がバイタルサインから，治験に参加することで被験者の安全を確保できない又は医学的処置が必要な障害を有すると判断しなかった患者

用量及び投与方法

被験者は以下の 4 つの投与順序のうちのいずれかに割り付けられた。

Table 3-1　　投与順序（D2301 試験）

投与順序	第 1 期	第 2 期	第 3 期	第 4 期
投与順序 I	投与 A	投与 D	投与 B	投与 C
投与順序 II	投与 B	投与 A	投与 C	投与 D
投与順序 III	投与 C	投与 B	投与 D	投与 A
投与順序 IV	投与 D	投与 C	投与 A	投与 B

Source：Table 9-2

投与 A：インダカテロールマレイン酸塩を Concept1 で吸入投与

投与 B：インダカテロールキシナホ酸塩を Concept1 で吸入投与

投与 C：インダカテロール酢酸塩を Concept1 で吸入投与

投与 D：プラセボを Concept1 で吸入投与

被験者はインダカテロール塩のいずれか又はプラセボの 1 日 1 回（夕）吸入投与を受けた。

被験者はレスキュー薬として短時間作用性 β_2 刺激薬［サルブタモール／アルブテロール（それぞれ 100 μg／90 μg 含有）MDI 又は等量の DPI］を交付された。

緊急の場合を除き，来院前 6 時間以内はレスキュー薬の使用は禁止とした。来院前 6 時間以内にサルブタモール／アルブテロール MDI（又は等量の DPI）をサルブタモール 400 μg，アルブテロール 360 μg を超える用量で使用した被験者には，治験薬を投与しなかった。

投与（観察）期間

スクリーニング期：7 日間

導入期：14 日間

ベースライン期：各投与期の Day 1 の投与前

投与期：各期 7 日間

休薬期：第 1～3 期：7 日間以上，第 4 期：3～5 日間

最終評価期：第 4 期の最終投与 3～5 日後又は中止時

評価項目

有効性

（1）主要評価項目

Day 7 のトラフ FEV_1 のベースラインからの変化量

（2）副次評価項目

- Day 1 のトラフ FEV_1 のベースラインからの変化量
- Day 1 及び Day 7 のピーク FEV_1 までの時間
- Day 7 の投与後の各時点での FEV_1，FVC，及び FVC の 25%から 75%の間の努力呼気流量（forced expiratory flow between 25% and 75% of FVC，$FEF_{25-75\%}$）
- Day 1 及び Day 7 のベースラインから投与 4 時間後までの FEV_1 AUC
- 朝及び夜の PEF
- レスキュー薬の使用被験者数

安全性

有害事象及び重篤な有害事象，臨床検査［血液学的検査，血液生化学的検査（血清カリウム及び血糖値を含む），尿検査］，バイタルサイン，心電図，身体所見，並びに吸入投与後の咳嗽の発現率［治験担当医師による投与後 5 分以内の咳嗽の有無，持続時間，頻度，及び重症度の評価，並びに質問票（各投与最終日の投与前に回答した Day 1 から Day 6 までの投与後 5 分以内の咳嗽の有無，重症度，及び日常生活への影響）を用いた被験者の評価］

PK

血漿中インダカテロール濃度

PD

該当なし

統計手法

（1）解析対象集団

安全性解析対象集団（safety set，SAF）：治験薬が 1 回以上投与されたすべての被験者

有効性解析対象集団（efficacy analysis set）：治験薬が 1 回以上投与され，ベースライン及びベースライン後の FEV_1 の測定値を 1 つ以上有するすべての被験者

PK 解析対象集団：評価可能な PK データを有するすべての被験者

（2）有効性

主要評価項目である Day 7 のトラフ FEV_1 のベースラインからの変化量は，投与及び投与期を固定効果，被験者を変量効果，各投与期のベースライン FEV_1 を共変量とした線形混合効果モデルを用いて解析した。各インダカテロール塩投与とプラセボ投与，及びマレイン酸塩投与と他の 2 種の塩（キシナホ酸塩及び酢酸塩）投与との比較を行った。結果は，投与間の差，90%信頼区間，及び p 値を一覧表で示した。

副次評価項目のうち Day 1 及び Day 7 のピーク FEV_1 までの時間は，投与及び投与期を因子とした Friedman 検定を用いて解析した。Friedman 検定で投与間での差が示された場合，各インダカテロール塩投与時とプラセボ投与時の差及びマレイン酸塩投与時と他の 2 種の塩の投与時のそ

れぞれの差を van Elteren 検定を用いて対比較した。その他の副次評価項目の解析は，主要評価項目と同様の方法で行った。結果は，投与間の差，90%信頼区間，及び p 値を一覧表で示した。

プラセボとの比較では片側 p 値，その他の比較では両側 p 値を示した。多重比較での p 値の調整は行わなかった。

各投与時のレスキュー薬の使用被験者数は，混合効果ロジスティック回帰モデルを用いて投与間で比較を行った。

（3）安全性

有害事象の標準化に際し ICH 国際医薬用語集（Medical Dictionary for Regulatory Activities，MedDRA）を使用した。また，有害事象の和訳には，MedDRA の日本語版（MedDRA/Japanese edition，MedDRA/J）Version 12.1 を用いた。有害事象は特に記載のない限り，基本語（preferred term，PT）を記載した。有害事象は発現被験者数とその割合を投与別，器官別大分類（system organ class，SOC）別，及び PT 別に要約した。有害事象の重症度及び治験薬との関連については，被験者別の一覧を作成した。

臨床検査，心電図，及びバイタルサインは，投与別，被験者別，及び測定時点別に一覧を作成し，臨床的に注目すべき異常値の基準に該当するかどうかを判定した。また，投与別及び測定時点別に記述統計量を算出した。

心拍数，QTc，血清カリウム値，及び血糖値のベースラインからの変化量の解析は主要評価項目と同様の方法で行った。

吸入投与後 5 分以内の咳嗽の発現率は，各インダカテロール塩投与とプラセボ投与とを McNemar 検定を用いて比較した。また，2 変数のロジスティック混合効果モデルを用いて，マレイン酸塩投与後と他の 2 種の塩投与後の比較を行った。

（4）PK

AUC0-24h 及び Cmax は，投与期を固定効果，被験者を変量効果とした線形混合効果モデルを用いてキシナホ塩投与及び酢酸塩投与とマレイン酸塩投与（対照）を比較した。各投与間の休薬期間は薬物動態的に十分ではなく，次の投与期の Day 7 までインダカテロールの判別可能な全身への蓄積が予想されたため，1 次持ち越し効果をモデルに含めた。PK パラメータを対数変換し，持ち越し効果を調整した投与の直接効果を，それぞれの対比較の差から推定した。推定値を逆変換し幾何平均値の比及びその 90%信頼区間を示した。本試験は，マレイン酸塩投与に対する他の 2 種の塩の投与の生物学的同等性を示すことを意図してはいないため，通常の生物学的同等性の範囲を適用しなかった。

試験成績

被験者の内訳

30 名の被験者が登録された。そのうち 3 名が完了に至らず以下の時点で中止した。中止理由は同意の撤回が 2 名（被験者番号 5104 及び 5128），有害事象が 1 名（被験者番号 5133）であった。

被験者番号 5104：第 4 期のマレイン酸塩投与の Day 6 の投与後
被験者番号 5128：第 1 期の酢酸塩投与の Day 2 の投与後
被験者番号 5133：第 4 期のキシナホ酸塩投与の Day 3 の投与後

解析したデータセット

ランダム化されたすべての被験者（30 名）が SAF 及び有効性解析対象集団に含まれた。投与順序 III にランダム化された 1 名の被験者に評価可能な PK データが得られなかったため，PK 解析対象集団は 29 名であった。

人口統計学的データ及び他の基準値の特性

SAF 全体での年齢は 49.9（12.3）歳［平均値（標準偏差），以下同順］，体重は 80.4（14.9）kg，身長は 173.6（8.6）cm，BMI は 26.5（3.2）kg/m^2 であった（Table 14.1-3.1）。大部分の被験者は男性（76.7%）であり，1 名を除きすべての被験者が白人であった。

スクリーニング時の FEV_1，FVC，及び $FEF_{25-75\%}$はそれぞれ 2.508（0.634）L，3.936（0.885）L，及び 1.485（0.582）L/sec であった（Table 14.2-1.1）。

有効性の結果

（1）主要評価項目

主要評価項目である Day 7 のトラフ FEV_1 のベースラインからの変化量の統計解析結果の要約を Table 3-2 に示す。トラフ FEV_1 は，3 種のインダカテロール塩投与時ではベースラインから増加し，いずれの投与時も約 0.19 L であった。プラセボ投与時ではわずかに減少した。プラセボ投与時との差は 0.208～0.216 L であり，3 種のインダカテロール塩投与時すべてで有意差がみられた（$p < 0.001$）。

Table 3-2 Day 7 のトラフ FEV_1 のベースラインからの変化量の統計解析結果の要約（D2301 試験，有効性解析対象集団）

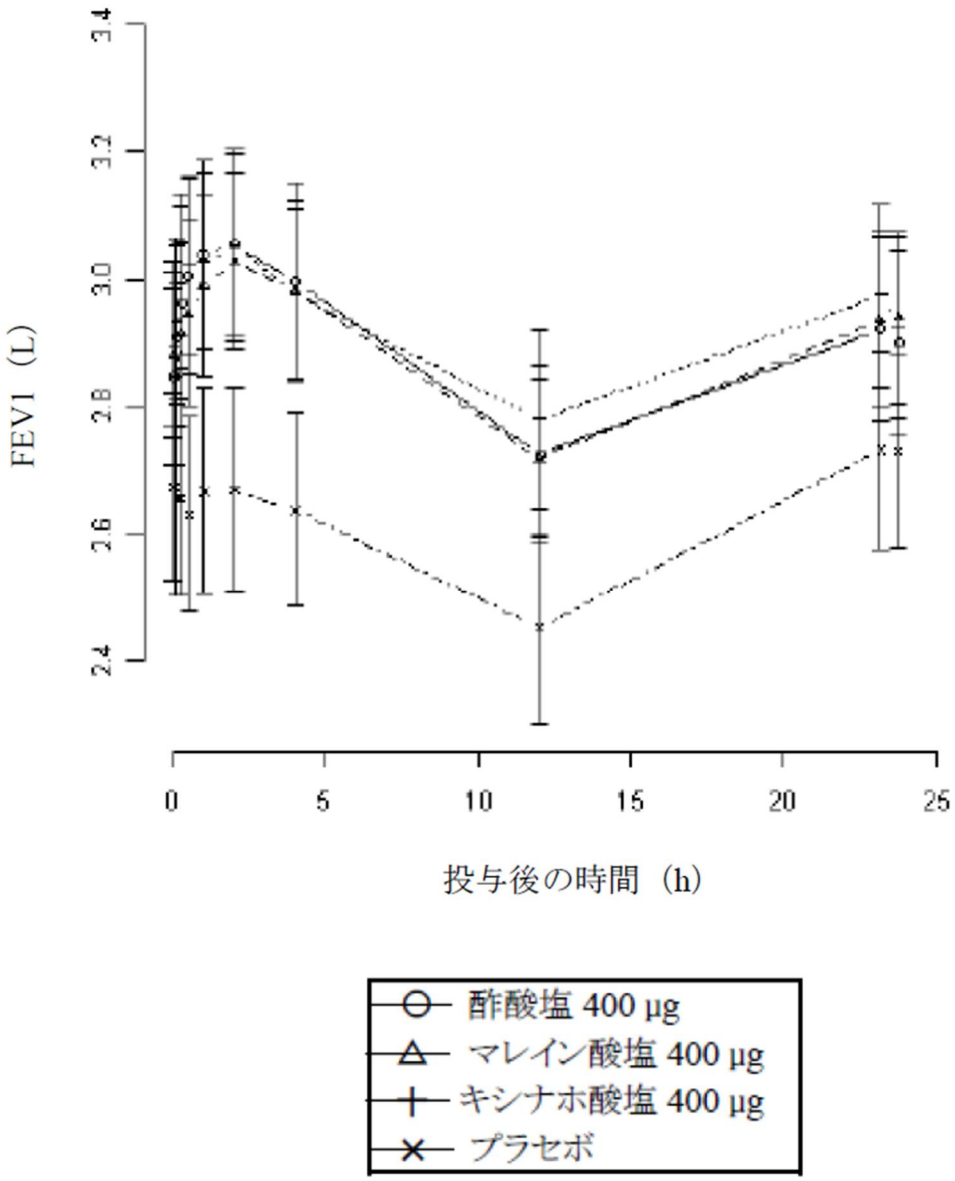
投与	最小二乗平均 (L)	プラセボとの比較		
		最小二乗平均の差 (L)	90%信頼区間	p 値（片側）
マレイン酸塩	0.186	0.208	0.107, 0.308	<0.001
酢酸塩	0.190	0.212	0.112, 0.311	<0.001
キシナホ酸塩	0.194	0.216	0.115, 0.316	<0.001
プラセボ	-0.021			

Source ：Table 14.2-1.3.1

各投与時の Day 7～Day 8 での FEV_1 の平均値（±標準誤差）の 24 時間プロファイルを Figure 3-1 に示す。

プラセボ投与時と比べて，3 種のインダカテロール塩投与時の FEV_1 は高かった。

Figure 3-1　　Day 7～Day 8 での FEV_1 の平均値（標準誤差）の 24 時間プロファイル（D2301 試験，有効性解析対象集団）



Source：Figure 14.2-1.1

（2）副次評価項目

Day 1 のトラフ FEV_1 のベースラインからの変化量は，3 種のインダカテロール塩投与時では 0.161～0.205 L であった。プラセボ投与時との差は 0.153～0.197 L であり，3 種のインダカテロール塩投与時すべてで有意差がみられた（$p \leq 0.003$）。マレイン酸塩投与時に対する他の 2 種のインダカテロール塩投与時の差はわずかであった（$p > 0.40$）（Table 14.2-1.3.1）。

Day 1 のピーク FEV_1 までの時間（中央値）は，マレイン酸塩投与時で 4 時間，酢酸塩投与時で 2 時間，キシナホ酸塩投与時で 1 時間，プラセボ投与時で 2 時間であり，3 種のインダカテロール塩投与時とプラセボ投与時とで有意差はみられなかった（$p > 0.10$）。Day 7 では 3 種のインダカテロール塩投与時の中央値はいずれも 2 時間で，プラセボ投与時は 12 時間であったが，3 種のインダカテロール塩投与時とプラセボ投与時とで有意差はみられなかった（$p > 0.10$）（Table 14.2-1.3.2）。

Day 7 の投与後の各時点での FEV_1，FVC，及び $FEF_{25-75\%}$の結果は，いずれの評価項目においても 3 種のインダカテロール塩の有意な効果を示すものであった。投与 23.17 時間後の FVC ではプラセボ投与時の平均値が高く，有意差はなかったが（酢酸塩投与時とキシナホ酸塩投与時で $p > 0.2$，マレイン酸塩投与時で $p = 0.070$），それ以外のすべての評価項目の投与 23.75 時間後までのすべての評価時点で，プラセボ投与時に対する 3 種のインダカテロール塩投与時の有意な効果が示された（$p < 0.05$）。各評価項目の各評価時点でのマレイン酸塩投与時に対する酢酸塩投与時及びキシナホ酸塩投与時の差はわずかであった。投与 0.5 時間後及び 1.0 時間後の酢酸塩投与時の $FEF_{25-75\%}$はマレイン酸塩投与時より高く，p 値はそれぞれ 0.051 及び 0.023 であった（Table 14.2-1.4）。

Day 1 及び Day 7 のベースラインから投与 4 時間後までの FEV_1 AUC の結果は，トラフ FEV_1 でみられた結果を支持するものであり，3 種のインダカテロール塩投与時のベースラインから投与 4 時間後までの FEV_1 AUC は，プラセボ投与時と比べて有意に高かった（$p < 0.001$）。Day 1 及び Day 7 のマレイン酸塩投与時に対する他の 2 種のインダカテロール塩投与時の差はわずかであった（$p > 0.14$）（Table 14.2-1.3.1）。

Day 7 の PEF は，プラセボ投与時と比べて 3 種のインダカテロール塩投与時で高く，プラセボ投与時との差はマレイン酸塩投与時，酢酸塩投与時，及びキシナホ酸塩投与時でそれぞれ 45.6，51.0，45.0 L/min であった（$p < 0.001$）（Table 14.2-2.2）。

レスキュー薬を使用した被験者は，プラセボ投与時で 6/29 名（20.7%），マレイン酸塩投与時で 6/29 名（20.7%），キシナホ酸塩投与時で 5/29 名（17.2%），酢酸塩投与時で 3/30 名（10.0%）であった。3 種のインダカテロール塩投与時とプラセボ投与時とで有意差はみられなかった（$p > 0.2$）（Table 14.2-3.2）。

安全性の結果

（1）治験薬の曝露状況

治験を完了した被験者は，各投与期は 7 日間（プラセボ投与を除き計 21 日間）治験薬を投与された。完了に至らず中止した 3 名の被験者の曝露状況は，以下のとおりであった。

- 被験者番号 5104：酢酸塩 7 日間，キシナホ酸塩 7 日間，マレイン酸塩 6 日間，合計 20 日間
- 被験者番号 5128：酢酸塩 2 日間

- 被験者番号 5133：酢酸塩 7 日間，マレイン酸塩 7 日間，キシナホ酸塩 3 日間，合計 17 日間

被験者番号 5134 は酢酸塩投与時の Day 6 の投与を受けなかった（マレイン酸塩 7 日間，キシナホ酸塩 7 日間，酢酸塩 6 日間，合計 20 日間）。

また 4 名の被験者（被験者番号 5116，5119，5125，及び 5132）が，レスキュー薬を使用した当日の評価を避けるため，又は Day 7 の来院の遅延のいずれかの理由により，8 日間の投与を受けた。

（2）有害事象

有害事象の発現率は全体で 70.0%（21/30 名）であり，投与中止に至った有害事象は全体で 1 名に発現した。死亡及び重篤な有害事象は発現しなかった。

1）有害事象

SAF での投与別の有害事象発現被験者数及び発現率（PT 別で全体で 2 名以上に発現）を Table 3-3 に示す。

有害事象発現率は，マレイン酸塩投与時で 31.0%（9/29 名），酢酸塩投与時で 26.7%（8/30 名），キシナホ酸塩投与時で 34.5%（10/29 名），プラセボ投与時で 27.6%（8/29 名）であった。PT 別で比較的よくみられた有害事象（全体で 2 名以上に発現）は，頭痛（マレイン酸塩投与時 3.4%，酢酸塩投与時 3.3%，キシナホ酸塩投与時 6.9%，プラセボ投与時 13.8%，以下同順），咳嗽（10.3%，13.3%，6.9%，0.0%），鼻咽頭炎（0.0%，0.0%，13.8%，3.4%），背部痛（3.4%，3.3%，3.4%，0.0%），及び呼吸困難（0.0%，0.0%，3.4%，3.4%）であった。

Table 3-3　有害事象発現被験者数・発現率（全体で 2 名以上に発現）（D2301 試験，SAF）

PT	インダカテロール 400 µg			
	マレイン酸塩 N = 29 n（%）	酢酸塩 N = 30 n（%）	キシナホ酸塩 N = 29 n（%）	プラセボ N = 29 n（%）
合計	9 (31.0)	8 (26.7)	10 (34.5)	8 (27.6)
頭痛	1 (3.4)	1 (3.3)	2 (6.9)	4 (13.8)
咳嗽	3 (10.3)	4 (13.3)	2 (6.9)	0 (0.0)
呼吸困難	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.4)	1 (3.4)
鼻咽頭炎	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (13.8)	1 (3.4)
背部痛	1 (3.4)	1 (3.3)	1 (3.4)	0 (0.0)

Source：Table 14.3.1-1.1

2）治験薬との関連を否定できない有害事象（副作用）

副作用は，マレイン酸塩投与時で 6 名（20.7%），酢酸塩投与時で 4 名（13.3%），キシナホ酸塩投与時で 5 名（17.2%），プラセボ投与時で 2 名（6.9%）に発現した。全体で 2 名以上にみられた副作用は，咳嗽及び頭痛であった（Listing 16.2.7-1.1）。

3）重症度別の有害事象

ほとんどの有害事象は，軽度又は中等度であり一過性であった。

2 名以上に発現した高度の有害事象はなかった。

（3）死亡及び重篤な有害事象

1）死亡

本試験では，死亡の報告はなかった。

2）重篤な有害事象

本試験では，重篤な有害事象の報告はなかった。

（4）重要な有害事象

1）投与中止に至った有害事象

投与中止に至った有害事象は 1 名（被験者番号 5133）に発現した。本被験者は，キシナホ酸塩投与中の第 4 期の Day 3 の投与約 19.5 時間後に高度の喉頭浮腫，多汗症，及び充血，中等度の腹痛及び下痢，さらに軽度の呼吸困難により，Day 3 を最終投与日とし投与を中止した。これらの事象の治験薬との関連は否定された。

（5）臨床検査

1）血液学的検査

いずれの投与でも，試験期間を通じて特定の傾向は認められなかった。

2）血液生化学的検査

いずれの投与でも，試験期間を通じて特定の傾向は認められなかった。

3）尿検査

試験期間を通じて経時的変化は認められなかった。

（6）その他の安全性評価項目

1）バイタルサイン

バイタルサインに臨床的に注目すべき異常値はみられなかった。

2）心電図

7 名の被験者で QTc が 450 msec を超えたが 480 msec 超及び 500 msec 超を示した被験者はいなかった。6 名の被験者で QTcF が 450 msec を超えたが 480 msec 超及び 500 msec 超を示した被験者はいなかった。異常値の発現はなく，最高血清中インダカテロール濃度との明確な関係は認められなかった（Listing 16.2.9-1.2.2）。

心電図に臨床的に重要な変動は認められなかった。

プラセボ投与時と比べて 3 種のインダカテロール塩投与時では心拍数の増加が認められた。プラセボ投与時と比べて，マレイン酸塩投与時の投与 1 時間後に 6.47 bpm，キシナホ酸塩投与時の投与 15 分後に 5.20 bpm，酢酸塩投与時の投与 15 分後に 4.05 bpm の最大の増加がみられた（Table 14.3-5.2）。

3）吸入投与後 5 分以内の咳嗽の発現率

治験担当医師の評価では，マレイン酸塩投与時の咳嗽の発現率は，Day 1，2，及び 7 でそれぞれ 58.6%，44.8%，及び 57.1%であり，プラセボ投与時と比べて有意に高かった（いずれも $p < 0.001$）。酢酸塩投与時及びキシナホ酸塩投与時での咳嗽の発現率は，マレイン酸塩投与時よりも低かった［酢酸塩投与時：6.7%（Day 1 及び 2），13.8%（Day 7），キシナホ酸塩投与時：10.3%（Day 1），3.4%（Day 2），14.3%（Day 7）］。マレイン酸塩投与時との比較では，Day 1，2，及び 7 すべての時点においてオッズ比は 0.1 未満であり，咳嗽の発現率は有意に低かった（$p \leq 0.004$）（Table 14.3-6.1）。

被験者による評価は，治験担当医師の評価と類似していた［マレイン酸塩投与時で 51.7%（15/29 名），酢酸塩投与時で 6.7%（2/30 名），キシナホ酸塩投与時で 6.9%（2/29 名），及びプラセボ投与時で 3.4%（1/29 名）］（Table 14.3-7.1）。

PK/PD の結果

（1）PK

3 種のインダカテロール塩の曝露量（AUC0-24h 及び Cmax）は同程度であった。インダカテロールは吸入投与後速やかに吸収され，すべてのインダカテロール塩投与後 0.5 時間までに Cmax に到達した（Table 14.2-4.1.2）。

酢酸塩投与時及びキシナホ酸塩投与時のマレイン酸塩投与時に対する AUC0-24h の比は 1 に近く，90%信頼区間は 1 を含んでいた。酢酸塩投与時のマレイン酸塩投与時に対する Cmax の比は AUC0-24h と同様で 1 に近く，キシナホ酸塩投与時のマレイン酸塩投与時に対する Cmax の比は 0.885 で 90%信頼区間は 0.802～0.976 であった（Table 14.2-4.2）。

（2）PD

該当なし

3.2.6 E2201 試験（評価資料）

添付資料番号：5.3.4.2-6-E2201 試験

試験の標題

A randomized, double-blind, double-dummy, 4-Week treatment, parallel-group study to evaluate the efficacy and safety of two doses of mometasone furoate delivered via Concept1 or Twisthaler® in adult and adolescent patients with persistent asthma

治験実施医療機関

計 141 医療機関（ベルギー，カナダ，エストニア，ドイツ，ハンガリー，インド，日本，ラトビア，リトアニア，マレーシア，オランダ，ポーランド，ロシア連邦，スロバキア，タイ，トルコ，ウクライナ）

試験期間

2012 年 7 月 30 日（最初の被験者の初回来院日）～2013 年 7 月 2 日（最後の被験者の最終来院日）

開発の相

第 II 相

目的

主要目的

Week 4 のトラフ 1 秒量（forced expiratory volume in one second，FEV_1）*を指標に，Concept1 で投与したモメタゾンフランカルボン酸エステル（以下，MF）80 µg 及び MF 320 µg（以下，MF 80 µg Concept1 及び MF 320 µg Concept1）が，それぞれツイストヘラーで投与した MF 200 µg 及び MF 800 µg（以下，MF 200 µg ツイストヘラー及び MF 800 µg ツイストヘラー）に対して非劣性であることを検証する。

*投与 23 時間 10 分後及び 23 時間 45 分後に測定した FEV_1 の平均値

副次目的

- Week 4 のトラフ FEV_1 を指標に，Concept1 で投与した MF（以下，MF Concept1）の 2 用量（80 µg 及び 320 µg）間の差を評価する。
- 以下の呼吸機能パラメータを指標に，MF 80 µg Concept1，MF 320 µg Concept1，MF 200 µg ツイストヘラー，及び MF 800 µg ツイストヘラーの有効性を評価する。
  - Day 8，Day 15，及び Day 22 の pre-dose FEV_1
  - 各評価時点での努力肺活量（forced vital capacity，FVC），FVC の 25%から 75%の間の努力呼気流量（forced expiratory flow between 25% and 75% of FVC）（以下，$FEF_{25-75\%}$），及び FEV_1 / FVC

- 投与 4 週間の朝及び夜のピークフロー（peak expiratory flow，PEF）を指標に，MF 80 µg Concept1，MF 320 µg Concept1，MF 200 µg ツイストヘラー，及び MF 800 µg ツイストヘラーの有効性を評価する。
- Day 8，Day 15，Day 22，及び Day 29 の Asthma Control Questionnaire（ACQ）-5 スコアを指標に，MF 80 µg Concept1，MF 320 µg Concept1，MF 200 µg ツイストヘラー，及び MF 800 µg ツイストヘラーの有効性を評価する。
- 投与 4 週間のレスキュー薬［短時間作用性 β_2 刺激薬（short-acting β_2 agonist，SABA）］の使用を指標に，MF 80 µg Concept1，MF 320 µg Concept1，MF 200 µg ツイストヘラー，及び MF 800 µg ツイストヘラーの有効性を評価する。
- Day 15 及び Day 29 の呼気一酸化窒素（fractional exhaled nitric oxide，FeNO）を指標に，MF 80 µg Concept1，MF 320 µg Concept1，MF 200 µg ツイストヘラー，及び MF 800 µg ツイストヘラーの有効性を評価する。
- 投与 4 週間の有害事象，臨床検査，バイタルサイン（血圧，脈拍数），及び心電図を指標に，MF 80 µg Concept1，MF 320 µg Concept1，MF 200 µg ツイストヘラー，及び MF 800 µg ツイストヘラーの安全性及び忍容性を評価する。
- Day 1 及び Day 28 の MF 80 µg Concept1，MF 320 µg Concept1，MF 200 µg ツイストヘラー，及び MF 800 µg ツイストヘラーを投与後の血漿中コルチゾール濃度を評価する。

探索目的

- 以下の呼吸機能パラメータを指標に，MF 80 µg Concept1，MF 320 µg Concept1，MF 200 µg ツイストヘラー，及び MF 800 µg ツイストヘラーの有効性を評価する。
  - Day 1 及び Day 28 の投与 30 分後～4 時間後のピーク FEV_1（一部の被験者を対象とした）
  - Day 1 及び Day 28 の投与 30 分後～24 時間後，投与 30 分後～12 時間後，及び投与 12 時間後～投与 24 時間後の FEV_1 AUC（一部の被験者を対象とした）
  - Day 1 及び Day 28 の投与 30 分後～4 時間後の FVC，$FEF_{25-75\%}$，及び FEV_1 / FVC（一部の被験者を対象とした）
- MF 80 µg Concept1，MF 320 µg Concept1，MF 200 µg ツイストヘラー，及び MF 800 µg ツイストヘラーの投与 4 週間での喘息増悪の発現率を評価する。
- Day 1 及び Day 28 の全身曝露量を指標として，MF 80 µg Concept1，MF 320 µg Concept1，MF 200 µg ツイストヘラー，及び MF 800 µg ツイストヘラーの薬物動態（pharmacokinetics，PK）を評価する（一部の被験者を対象とした）。

試験方法

本試験は，12 歳以上の持続型喘息患者を対象とした，多施設共同，ランダム化，二重盲検，並行群間，ダブルダミー，4 週間投与比較試験である。本試験では，MF Concept1 及び MF ツイストヘラーのそれぞれ 2 用量を 1 日 1 回，4 週間投与し，MF Concept1 の MF ツイストヘラーに対す

る非劣性の検証並びに MF Concept1 及び MF ツイストヘラーの有効性，安全性，及び忍容性を評価した。本試験は 1 回目の導入期（2 週間），2 回目の導入期（2 週間），及び二重盲検期（4 週間）から構成された（Figure 3-1）

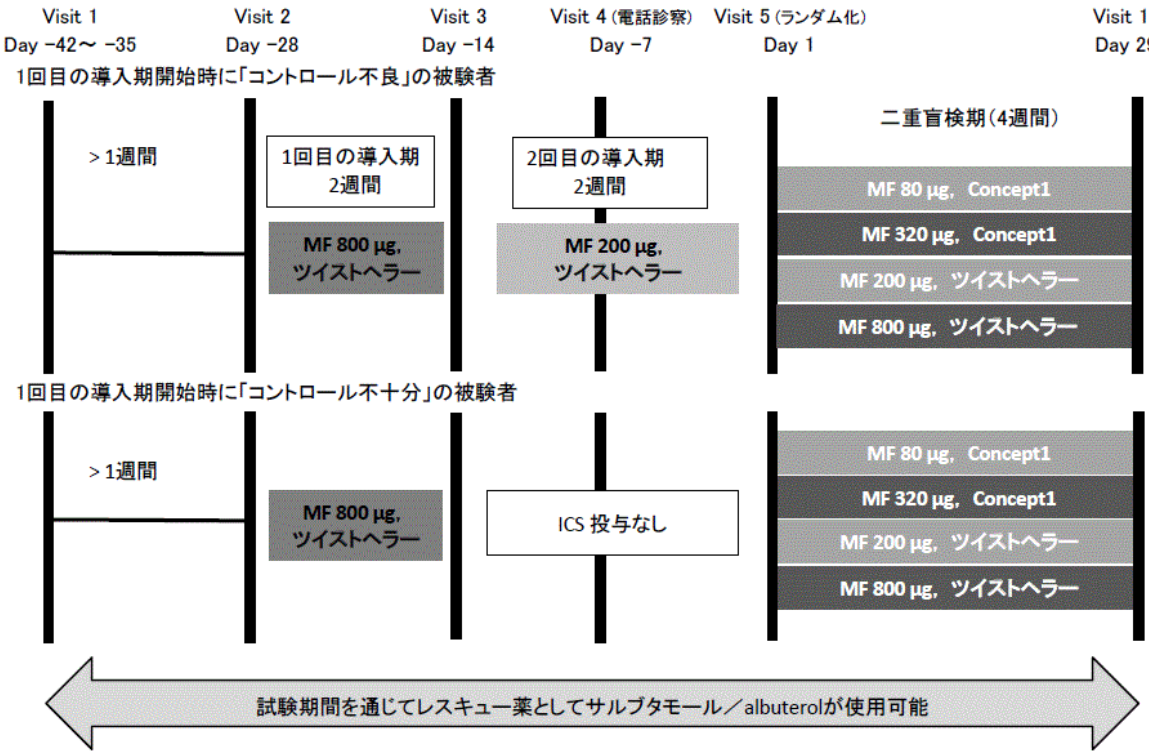
スクリーニング来院時（Day−42～−35）に，被験者の同意を取得して使用中の喘息治療薬を調査した。喘息関連の併用禁止薬の投与を受けている患者では，1 回目の導入期の前に所定のウォッシュアウト期間を設け，必要に応じて試験期間中の使用が許容されている薬剤に変更した。併用禁止薬の使用がなかった被験者は，1 回目の導入期を開始した。

1 回目の導入期開始時（Day −28）に，すべての被験者の適格性を確認し，Global Initiative for Asthma (GINA) 2010 ガイドラインに基づき，喘息のコントロールレベル（「コントロール不良」，「コントロール不十分」）を判定した。すべての適格被験者に，喘息症状を安定化させるため，吸入ステロイド（inhaled corticosteroid，ICS）として MF 800 µg ツイストヘラーを 1 日 1 回（夕）吸入投与した。

2 回目の導入期開始時に，被験者を再度喘息症状を呈するようにするために MF 800 µg ツイストヘラーから離脱させた。1 回目の導入期開始時点で「コントロール不良」の被験者には，低用量 ICS として MF 200 µg ツイストヘラーを 1 日 1 回（夕）吸入投与し，「コントロール不十分」の被験者には ICS を投与しなかった。

二重盲検期では，Day 1 に，「ICS 感受性（喘息症状を呈する患者）」と判定された被験者を MF 80 µg Concept1 群，MF 320 µg Concept1 群，MF 200 µg ツイストヘラー群，及び MF 800 µg ツイストヘラー群のいずれかに 1:1:1:1 の比でランダム化し，二重盲検下で 1 日 1 回，午後 5～9 時に治験薬を吸入投与した。

Figure 3-1　　試験デザイン（E2201 試験）



Source：Figure 9-1
MF＝モメタゾンフランカルボン酸エステル，ICS＝吸入ステロイド

目標被験者数

目標ランダム化被験者数：616 名（各群 154 名）
目標評価可能被験者数：492 名（各群 123 名）

被験者数設定の根拠

ツイストヘラーで MF を投与したときの効果の大きさは，これまでの臨床試験成績に基づき予測した。FEV_1 に対する ICS の効果は試験間で大きく異なる。公表されているほとんどの臨床試験で，ドライパウダー吸入器で MF とプラセボを投与したときのトラフ FEV_1 のベースラインからの変化量の差は 270 mL 超であった。このため，MF ツイストヘラーの効果の大きさは，保守的に，270 mL（最も低い観察値の 1 つである）とした。喘息に ICS を使用した場合の臨床的に意義のある非劣性マージンに関する公表文献はないため，非劣性マージンは，保守的に推定した効果の大きさ（270 mL）の 1/3 に相当する 90 mL とした。さらに，MF Concept1 及び MF ツイストヘラーの効果に差はない（0 mL）と仮定した。本集団での標準偏差を 250 mL と推定した。有意水準 0.025（片側検定），検出力 80%で検出するために必要な評価可能被験者数は 492 名（各群 123 名）となった。本試験の脱落率を 20%と仮定し，目標ランダム化被験者数を 616 名と設定した。

対象疾患及び主要な組入れ基準

主な選択基準

- 文書による同意取得時点で 12 歳以上［規制当局又は治験審査委員会（institutional review board，IRB）／独立倫理委員会（independent ethics committee，IEC）／研究倫理委員会（Research Ethics Board，REB）の承認状況に応じて 18 歳以上*］の男女。*日本では 18 歳以上
- GINA 2010 ガイドラインに基づき持続型喘息と診断され，かつ以下の基準を満たす患者
  - ICS が各添付文書に示されている最高 1 日投与量までの用量で投与され，かつ 1 回目の導入期開始前 4 週間以上にわたって ICS の用法用量が一定の患者
  - 1 回目の導入期開始時点で，GINA 2010 ガイドライン（Table 3-1）に基づく喘息のコントロールレベルが「コントロール不十分」又は「コントロール不良」の患者

Table 3-1　　喘息コントロールレベル（GINA 2010）

特徴	コントロール良好（全項目が当てはまる）	コントロール不十分（いずれかが当てはまる）	コントロール不良
日中の症状	なし（週 2 回以下）	週に 2 回を超える	コントロール不十分の項目が 3 つ以上当てはまる
活動の制限	なし	あり	
夜間症状／覚醒	なし	あり	
レスキュー薬の必要性	なし（週 2 回以下）	週に 2 回を超える	
呼吸機能（PEF 又は FEV1）	正常	＜80%予測値又は自己最高値	

Source：Table 9-1

  - 1 回目の導入期開始時点で，気管支拡張薬投与前の FEV_1 値が予測正常値の 80%以下の患者
  - 1 回目の導入期開始時又は 1 回目導入期開始から Day 1 までの間に，サルブタモール 400 µg（albuterol 360 µg）の吸入後 30 分以内の FEV_1 が，気管支拡張薬投与前の値から 12%以上かつ 200 mL 以上増加した患者
- Day 1 に ACQ-5 及び FEV_1 により「ICS 感受性」であることが確認された患者

主な除外基準

- Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) 2010 ガイドラインに基づき慢性閉塞性肺疾患と診断された患者
- 肺疾患，肺結核（既に活動性ではないことが胸部 X 線検査により確認されている場合を除く），又は臨床的に重要な気管支拡張症を合併している患者
- 気道に影響を及ぼす慢性の病態（例：慢性副鼻腔炎）又は慢性肺疾患を有し，試験の評価又は試験への適切な参加に支障を来す可能性があると治験責任医師又は治験分担医師（以下，治験担当医師）が判断した患者

- 季節性アレルギーを有し，試験期間中に喘息の状態を悪化させる可能性があると治験担当医師が判断した患者
- スクリーニング来院時前 6 ヵ月以内又はスクリーニング来院時から Day 1 までのいずれかの時点に入院を要する重度の喘息発作／増悪を来した患者は試験を中止することとした（スクリーニング脱落）
- スクリーニング来院時前 4 週間以内又はスクリーニング来院時から Day 1 までのいずれかの時点に喘息発作／増悪で救急受診した患者は試験を中止することとした（スクリーニング脱落）
- 重度の喘息発作／増悪により挿管を要したことのある患者
- スクリーニング来院時前 6 週間以内又はスクリーニング来院時から Day 1 までのいずれかの時点に気道感染を来した患者は試験を中止することとした（スクリーニング脱落）

用量及び投与方法

本試験では，導入期及び二重盲検期に以下の治験薬を用いた。

1 回目の導入期

MF 800 μg ツイストヘラーを非盲検で 1 日 1 回（夕）吸入投与した。

2 回目の導入期

1 回目の導入期開始時に「コントロール不良」の被験者では，MF 800 μg ツイストヘラーを MF 200 μg ツイストヘラーに切り替えて，非盲検で 1 日 1 回（夕）吸入投与した。1 回目の導入期開始時に「コントロール不十分」の被験者では，MF 800 μg ツイストヘラーを中止し，ICS は投与しなかった。

二重盲検期

Concept1 を用いて MF 80 μg，320 μg，又はプラセボ，若しくはツイストヘラーを用いて MF 200 μg，800 μg，又はプラセボを 1 日 1 回，午後 5～9 時に吸入投与した。

投与（観察）期間

二重盲検期：4 週間

評価項目

有効性

本書で示した有効性評価項目のみを以下に示す。なお，その他の有効性評価項目は第 5 部に添付した総括報告書に示した。

（1）主要評価項目

Week 4 のトラフ FEV_1

（2）副次評価項目

- Week 4 のトラフ FEV_1 の 2 用量間の差

- Day 8，Day 15，Day 22，及び Day 28 の pre-dose FEV_1，FVC 及び $FEF_{25-75\%}$
- 朝及び夜の PEF
- Day 29 の ACQ-5 スコアのベースラインからの変化量
- レスキュー薬の使用回数及びレスキュー薬を使用しなかった日の割合
- Day 15 及び Day 29 の FeNO

安全性

有害事象，臨床検査（血液学的検査，血液生化学的検査，尿検査），血漿中コルチゾール濃度，バイタルサイン，心電図

PK

Day 1 及び Day 28 の MF の PK パラメータ（AUC0-23h35min，AUClast，Cmax，Tmax），血漿中 MF 濃度

統計手法

（1）解析対象集団

- ランダム化された対象集団（randomized population，RAN）：ランダム化されたすべての被験者。ランダム化された投与群に基づき解析した。
- 最大の解析対象集団（full analysis set，FAS）：治験薬を 1 回以上投与されたすべての被験者。ランダム化された投与群に基づき解析した。
- 治験実施計画書に適合した対象集団（per protocol set，PPS）：FAS のうち，治験実施計画書からの重大な逸脱及び治験実施計画書以外の逸脱が認められなかったすべての被験者。実際に投与された治験薬に基づき解析した。2 種類以上の治験薬を投与された被験者は PPS から除外することとした。
- 安全性解析対象集団（safety analysis population，SAF）：治験薬を 1 回以上投与されたすべての被験者。被験者は，誤って 2 種類以上の治験薬を投与された場合を除き，実際に投与された治験薬に基づき解析した。2 種類以上の治験薬を投与された被験者は，ランダム化された投与群に基づき解析した。
- PK 解析対象集団：以下の PK 評価集団とした。
  - 24 時間 PK プロファイル評価集団：24 時間の PK プロファイリングに同意し，1 測定時点以上で評価可能な薬物濃度測定用検体が得られたすべての被験者。実際に投与された治験薬に基づき解析した。
  - スパース PK 評価集団：スパース PK 評価の部分集団への参加に同意し，1 測定時点以上で評価可能な薬物濃度測定用検体が得られた日本人被験者。実際に投与された治験薬に基づき解析した。

（2）有効性

主要目的に対する解析は FAS を用いて実施し，PPS は主要目的に対する補助的解析に用いた。また，FAS は他のすべての有効性変数の解析に用いた。

主要評価項目

主要評価項目である Week 4 のトラフ FEV_1（Day 28 の投与 23 時間 10 分後及び 23 時間 45 分後の FEV_1 の平均値）を投与群別に要約した。

主要解析として，「MF 80 µg Concept1 は MF 200 µg ツイストヘラーに対し非劣性であるか」，「MF 320 µg Concept1 は MF 800 µg ツイストヘラーに対し非劣性であるか」の独立した 2 つの仮説を検定した。独立仮説であることから多重性の調整は行わなかった。混合効果モデルを用いて解析し，モデルには，固定効果として投与群，性別，地域，及び喘息のコントロールレベルを，共変量としてベースラインの FEV_1（Day 1 の投与 50 分前及び 15 分前の FEV_1 の平均値）及び年齢を，変量効果として地域でネストされた実施医療機関を含めた。投与群間差（MF 80 µg Concept1 – MF 200 µg ツイストヘラー，MF 320 µg Concept1 – MF 800 µg ツイストヘラー）の推定値並びにその 97.5%信頼区間及び p 値（片側）を算出した。各用量の MF ツイストヘラーに対する MF Concept1 の非劣性は，片側 97.5%信頼区間（又は両側 95%信頼区間の下限）が −90 mL を上回る場合，検証されたとした。

トラフ FEV_1 とする値が，レスキュー薬使用後 6 時間以内に測定された FEV_1 値，又は測定時刻の許容範囲（投与 22～25 時間後）を逸脱して測定された FEV_1 値の場合は，解析から除外した。Day 28 の投与 23 時間 10 分後又は 23 時間 45 分後のいずれかの FEV_1 値が欠測値の場合（又は測定時刻が許容範囲を逸脱している場合）は，欠測値ではない方の FEV_1 値をトラフ FEV_1 とした。FEV_1 値がいずれも欠測値の場合，又は被験者が既に試験を中止している場合（中止理由は問わない）は，トラフ FEV_1 を欠測値とした。

補助的解析として，PPS を対象に FAS での解析と同じ混合効果モデルを用いて主要評価項目を解析した。また，Week 4 のトラフ FEV_1 のベースラインからの変化量も，FAS 及び PPS を対象に，主要解析と同じモデルを用いて解析した。

副次評価項目

本試験では，トラフ FEV_1 と pre-dose FEV_1 の 2 種類のトラフ値を測定した。トラフ FEV_1 は，投与 23 時間 10 分後及び 23 時間 45 分後の FEV_1 の平均値と定義し（Week 4），pre-dose FEV_1 は，投与 50 分前及び投与 15 分前の FEV_1 の平均値と定義した（Day 2，Day 8，Day 15，Day 22，及び Day 28）。

Day 2，Day 8，Day 15，Day 22，及び Day 28 の pre-dose FEV_1，FVC，及び $FEF_{25-75\%}$を，主要評価項目の解析と同じ混合効果モデルを用いて解析し，各投与群の最小二乗平均値，投与群間差の推定値並びにその 95%信頼区間及び両側 p 値を算出した。レスキュー薬使用後 6 時間以内に測定された FEV_1 値は欠測値とした。

PEF は，朝（起床後できる限り早い時刻）と夜（就寝前）の 1 日 2 回測定した。投与 4 週間の平均値を患者ごとに算出して要約した。主要評価項目の解析と同じ混合効果モデルを用いて，朝及び夜の平均 PEF のベースラインからの変化量を解析した。

Day 29 の ACQ-5 スコアのベースラインからの変化量を，主要評価項目の解析と同じ混合効果モデルを用いて解析した。

過去 12 時間以内のレスキュー薬の使用回数を，朝と夜 1 日 2 回記録した。主要評価項目の解析と同じ混合効果モデル（適切なベースライン値を使用）を用いて解析し，1 日のレスキュー薬の使用回数のベースラインからの平均変化量の投与群間差並びにその 95%信頼区間及び両側 p 値を算出した。レスキュー薬を使用しなかった日*の割合を投与群別に要約し，主要解析と同じ混合効果モデルにより解析した。

*被験者がレスキュー薬を 1 回も使用しなかった日（日誌データに基づく）と定義した。

Day 15 及び Day 29 の FeNO を，主要評価項目の解析と同じ混合効果モデル（適切なベースライン値を使用）を用いて解析し，投与群間差並びにその 95%信頼区間及び両側 p 値を算出した。

（3）安全性

安全性評価項目は SAF を対象に解析した。有害事象の標準化に際し ICH 国際医薬用語集（Medical Dictionary for Regulatory Activities，MedDRA）を使用した。また，有害事象の和訳には，MedDRA の日本語版（MedDRA/Japanese edition，MedDRA/J）Version 16.0 を用いた。有害事象は特に記載のない限り，基本語（preferred term，PT）を記載した。有害事象は，発現被験者数及び発現率を投与群別，器官別大分類（system organ class，SOC）別，PT 別，重症度別，及び治験薬との関連別に集計した。

臨床検査，血漿中コルチゾール濃度，バイタルサイン，及び心電図は，臨床的に注目すべき異常値の基準に該当した被験者数を集計した。その他の安全性評価項目の統計手法は第 5 部に添付した総括報告書に示した。

（4）PK

24 時間 PK プロファイル評価集団で，Day 1 及び Day 28 の MF の PK パラメータ（AUC0-23h35min，AUClast，Cmax，及び Tmax）をノンコンパートメント解析法により算出し，その記述統計量を示した。スパース PK 評価集団で，Day 1 及び Day 28 の投与前及び投与 1 時間後，並びに Day 28 の投与 23 時間 35 分後の血漿中 MF 濃度の記述統計量を示した。

試験成績

被験者の内訳

被験者の内訳を Table 3-2 に示す。

本試験では，739 名が 4 つの投与群にランダム化された（MF 80 µg Concept1 群：188 名，MF 200 µg ツイストヘラー群：181 名，MF 320 µg Concept1 群：184 名，MF 800 µg ツイストヘラー群 186 名，以下同順）。739 名中 702 名（95.0%）が試験を完了し，37 名が試験を中止した。

試験を中止した被験者の割合は，いずれの投与群でも 10%以下であり，投与群間で同程度であった（6.9%，4.4%，3.3%，5.4%）。

全体での試験の中止理由は治験実施計画書からの逸脱（1.9%），同意撤回（1.4%），有害事象（0.8%），試験管理上の問題（0.8%），及び追跡不能（0.1%）であった。

Table 3-2　　被験者の内訳（E2201 試験，RAN）

投与群	MF 80 µg via Concept1 n (%)	MF 200 µg via Twisthaler n (%)	MF 320 µg via Concept1 n (%)	MF 800 µg via Twisthaler n (%)	Total n (%)
ランダム化	188 (100)	181 (100)	184 (100)	186 (100)	739 (100)
完了	175 (93.1)	173 (95.6)	178 (96.7)	176 (94.6)	702 (95.0)
中止	13 (6.9)	8 (4.4)	6 (3.3)	10 (5.4)	37 (5.0)
中止理由					
同意撤回	6 (3.2)	2 (1.1)	0	2 (1.1)	10 (1.4)
試験管理上の問題	3 (1.6)	1 (0.6)	2 (1.1)	0	6 (0.8)
治験実施計画書からの逸脱	3 (1.6)	3 (1.7)	3 (1.6)	5 (2.7)	14 (1.9)
有害事象	1 (0.5)	2 (1.1)	1 (0.5)	2 (1.1)	6 (0.8)
追跡不能	0	0	0	1 (0.5)	1 (0.1)

Source：Table 14.1-1.2

解析したデータセット

解析対象集団を Table 3-3 に示す。

ランダム化された 739 名のうち，治験薬が投与されなかった 4 名を除く 735 名を FAS 及び SAF に含めた。また，治験実施計画書から逸脱した 75 名を除く 664 名を PPS に含めた。PPS から除外した主な理由は，「ICS 感受性が確認されなかった」が 41 名（5.5%），「主要評価項目評価時点の治験薬投与時刻の不遵守（午後 5 時前又は午後 9 時以降に投与）」が 13 名（1.8%），及び「1 回目の導入期開始前の ICS 療法が 4 週間未満」が 12 名（1.6%）であった（Table 14.1-2.3）。FAS 及び PPS に含めた被験者数は投与群間で同程度であった。

Table 3-3　　解析対象集団（E2201 試験）

投与群	MF 80 µg via Concept1 n	MF 200 µg via Twisthaler n	MF 320 µg via Concept1 n	MF 800 µg via Twisthaler n	Total n
RAN	188	181	184	186	739
FAS	186	180	183	186	735
PPS	167	161	169	167	664
SAF	186	180	183	186	735
24 時間 PK プロファイル評価集団	27	25	25	29	106
スパース PK 評価集団	19	17	18	19	73

Source：Table 14.1-3.1

人口統計学的データ及び他の基準値の特性

RAN での人口統計学的特性及び疾患特性に投与群間で不均衡はみられなかった。全体での年齢の平均値は 45.4 歳であり，18～65 歳が 80.5%，12～18 歳が 9.9%，65 歳以上が 9.6%であった。性別は女性（54.4%）の割合が男性（45.6%）と比較してわずかに高かった。人種は白人が全体の 79.0%を占め，アジア人は 20.7%であり，人種の分布は投与群間で同程度であった（Table 14.1-4.1）。ベースラインの喘息のコントロールレベルは，「コントロール不良」が 63.1%，「コントロール不十分」が 36.9%であった。組入れ前の喘息の罹病期間［中央値（最小値～最大値）］は 12.0 年（0.1～66.3 年）であり，投与群間で同程度であった。罹病期間が 20 年超の被験者の割合が，MF 80 µg Concept1 群（31.9%）で他の 3 群（23.7%～26.5%）と比較してわずかに高かった。喫煙歴では，いずれの投与群も 8 割以上の被験者が非喫煙者であり，喫煙歴を有する被験者（16.6%）の推定喫煙数（平均値）は年間 5.0 パックであった。ベースラインの ACQ-5 スコア［平均値（標準偏差）］は 2.4（0.96）であった（Table 14.1-4.2）。

RAN でのベースラインの呼吸機能でも，投与群間で不均衡はみられなかった。各群で，FEV_1 の予測正常値に対する割合（平均値）は 61.344%～62.895%であり，FEV_1 の可逆性（平均値）は 25.972%～27.674%であった（Table 14.1-4.3）。

有効性の結果

（1）主要評価項目

主要解析

Week 4 のトラフ FEV_1 を Table 3-4 に示す。

主要評価項目である Week 4 のトラフ FEV_1 について，MF 80 µg Concept1 及び MF 320 µg Concept1 が，それぞれ MF 200 µg ツイストヘラー及び MF 800 µg ツイストヘラーに対して非劣性であることが検証され，主要目的が達成された。

FAS を対象とした，Week 4 のトラフ FEV_1（最小二乗平均）は，MF 80 µg Concept1 群で 2.139 L，MF 200 µg ツイストヘラー群で 2.071 L，MF 320 µg Concept1 群で 2.187 L，MF 800 µg ツイストヘラー群で 2.162 L であった。

吸入器間の比較で，Week 4 のトラフ FEV_1 の低用量群の投与群間差（MF 80 µg Concept1 群－MF 200 µg ツイストヘラー群）は 0.068 L，その 97.5%信頼区間の下限は−0.0000 L であり，高用量群の投与群間差（MF 320 µg Concept1 群－MF 800 µg ツイストヘラー群）は 0.025 L，その 97.5%信頼区間の下限は−0.0427 L であった。いずれも投与群間で有意差（$p < 0.001$，混合効果モデル）が認められ，97.5%信頼区間の下限値は−0.0900 L を上回った。

Table 3-4　　Week 4 のトラフ FEV_1（L）（E2201 試験，FAS）

		ベースライン		Week 4		投与群間差				
Treatment	n	Mean	SE	LS mean	SE	Comparison	LS mean	SE	97.5% CI（下限）	p-value（片側）
MF 80 µg via Concept1	171	1.910	0.0536	2.139	0.0281	vs. MF 200 µg via Twisthaler	0.068	0.0349	−0.0000	<0.001
MF 200 µg via Twisthaler	165	1.912	0.0521	2.071	0.0283	—	—	—	—	—
MF 320 µg via Concept1	172	1.796	0.0438	2.187	0.0281	vs. MF 800 µg via Twisthaler	0.025	0.0342	−0.0427	<0.001
MF 800 µg via Twisthaler	173	1.865	0.0446	2.162	0.0279	—	—	—	—	—

Source：Table 14.2-1.2a

n = 評価可能被験者数，LS mean = 最小二乗平均，SE = 標準誤差，CI = 信頼区間，—：該当なし

混合効果モデル：トラフ FEV_1 = 投与群 + 性別 + ベースラインの FEV_1 + 年齢 + 喘息のコントロールレベル + 地域 + 実施医療機関 + 誤差。変量効果として地域でネストされた実施医療機関を含めた。

Week 4 のトラフ FEV_1 は，Day 28 の投与 23 時間 10 分後及び 23 時間 45 分後（許容範囲：投与 22～25 時間後）に測定した FEV_1 の平均値とした。許容範囲を逸脱して測定された FEV_1 値に基づくデータは本解析から除外した。

ベースラインの FEV_1 は，Day 1 の投与 50 分前及び 15 分前に測定された FEV_1 の平均値とした。

レスキュー薬使用後 6 時間以内に測定された FEV_1 値に基づくデータは本解析から除外した。

混合効果モデルに含めたすべての被験者を対象に，ベースラインの記述統計量を算出した。

補助的解析

Week 4 のトラフ FEV_1 のベースラインからの変化量を Table 3-5 に示す。

FAS を対象とした，Week 4 のトラフ FEV_1 のベースラインからの変化量（最小二乗平均）は，MF 80 µg Concept1 群で 0.269 L，MF 200 µg ツイストヘラー群で 0.200 L，MF 320 µg Concept1 群で 0.317 L，MF 800 µg ツイストヘラー群で 0.292 L であった。

吸入器間の比較で，Week 4 のトラフ FEV_1 のベースラインからの変化量の低用量群の投与群間差（MF 80 µg Concept1 群 − MF 200 µg ツイストヘラー群）は 0.068 L，その 97.5%信頼区間の下限は−0.0000 L であった。また，高用量群の投与群間差（MF 320 µg Concept1 群 − MF 800 µg ツイストヘラー群）は 0.025 L，その 97.5%信頼区間の下限は−0.0427 L であった。いずれも投与群間で有意差（$p < 0.001$，混合効果モデル）が認められ，97.5%信頼区間の下限値は−0.0900 L を上回った。

Table 3-5　Week 4 のトラフ FEV_1（L）のベースラインからの変化量（E2201 試験，FAS）

		ベースライン		Week 4		投与群間差				
Treatment	n	Mean	SE	LS mean change	SE	Comparison	LS mean	SE	97.5% CI（下限）	p-value（片側）
MF 80 µg via Concept1	171	1.910	0.0536	0.269	0.0281	vs. MF 200 µg via Twisthaler	0.068	0.0349	−0.0000	<0.001
MF 200 µg via Twisthaler	165	1.912	0.0521	0.200	0.0283	—	—	—	—	—
MF 320 µg via Concept1	172	1.796	0.0438	0.317	0.0281	vs. MF 800 µg via Twisthaler	0.025	0.0342	−0.0427	<0.001
MF 800 µg via Twisthaler	173	1.865	0.0446	0.292	0.0279	—	—	—	—	—

Source：Table 14.2-1.2b

n = 評価可能被験者数，LS mean = 最小二乗平均，SE = 標準誤差，CI = 信頼区間，—：該当なし

混合効果モデル：トラフ FEV_1 のベースラインからの変化量 = 投与群 + 性別 + ベースラインの FEV_1 + 年齢 + 喘息のコントロールレベル + 地域 + 実施医療機関 + 誤差。変量効果として地域でネストされた実施医療機関を含めた。

Week 4 のトラフ FEV_1 は，Day 28 の投与 23 時間 10 分後及び 23 時間 45 分後（許容範囲：投与 22～25 時間後）に測定した FEV_1 の平均値とした。許容範囲を逸脱して測定された FEV_1 値に基づくデータは本解析から除外した。

ベースラインの FEV_1 は，Day 1 の投与 50 分前及び 15 分前に測定された FEV_1 の平均値とした。

レスキュー薬使用後 6 時間以内に測定された FEV_1 値に基づくデータは本解析から除外した。

混合効果モデルに含めたすべての被験者を対象に，ベースラインの記述統計量を算出した。

PPS を対象とした Week 4 のトラフ FEV_1 の解析では，FAS を対象とした解析結果と同じ傾向であった（Table 14.2-1.4a，Table 14.2-1.4b）。

（2）副次評価項目

- Week 4 のトラフ FEV_1 の 2 用量間の差

2 用量間の比較では，FAS を対象とした，Week 4 のトラフ FEV_1（最小二乗平均）の MF Concept1 群の投与群間差（MF 320 µg Concept1 群 − MF 80 µgConcept1 群）は 0.048 L であり（p = 0.167，混合効果モデル），MF ツイストヘラー群の投与群間差（MF 800 µg ツイストヘラー群 − MF 200 µg ツイストヘラー群）は 0.092 L であり（p = 0.008，混合効果モデル），MF Concept1 群及び MF ツイストヘラー群ともに，低用量群に比べ高用量群で大きく，MF ツイストヘラー群では有意差が認められた（Table 14.2-1.2a）。

Week 4 のトラフ FEV_1 のベースラインからの変化量の 2 用量間の比較も，MF Concept1 群及び MF ツイストヘラー群ともに，低用量群と比べ高用量群で大きかった（Table 14.2-1.2b）。

- Day 8，Day 15，Day 22，及び Day 28 の pre-dose FEV_1，FVC，及び $FEF_{25-75\%}$

pre-dose FEV_1

FAS を対象とした，Day 8，Day 15，Day 22，及び Day 28 の pre-dose FEV_1 は，すべての投与群でベースラインから増加した。

吸入器間の比較では，各評価時点の pre-dose FEV_1 のベースラインからの変化量（最小二乗平均）の低用量群の投与群間差（MF 80 μg Concept1 群 − MF 200 μg ツイストヘラー群）は 0.012～0.055 L，その 95% 信頼区間の下限は −0.0497 ～ −0.0141 L，高用量群の投与群間差（MF 320 μg Concept1 群 − MF 800 μg ツイストヘラー群）は−0.001～0.028 L，その 95%信頼区間の下限は−0.0614～−0.0397 L であり，低用量群及び高用量群ともに各評価時点の投与群間差は同程度であった。

2 用量間の比較では，各評価時点の pre-dose FEV_1 のベースラインからの変化量（最小二乗平均）は，MF Concept1 群及び MF ツイストヘラー群ともに，低用量群と比べ高用量群で大きかった（Table 14.2-2.2b1）。

FVC

FAS を対象とした，Day 8，Day 15，Day 22，及び Day 28 の FVC は，すべての投与群でベースラインから増加した。

吸入器間の比較では，各評価時点の FVC のベースラインからの変化量（最小二乗平均）の低用量群の投与群間差（MF 80 μg Concept1 群 − MF 200 μg ツイストヘラー群）は 0.025～0.046 L，その 95%信頼区間の下限は−0.0518～−0.0359 L，高用量群の投与群間差（MF 320 μg Concept1 群 − MF 800 μg ツイストヘラー群）は−0.008～0.049 L，その 95%信頼区間の下限は−0.0844～−0.0317 L であり，低用量群及び高用量群ともに，各評価時点の投与群間差は同程度であった。

2 用量間の比較では，各評価時点の FVC のベースラインからの変化量は，MF Concept1 群及び MF ツイストヘラー群ともに，低用量群と比べ高用量群で大きかった（Table 14.2-2.2b2）。

$FEF_{25-75\%}$

FAS を対象とした，Day 8，Day 15，Day 22，及び Day 28 の $FEF_{25-75\%}$は，すべての投与群でベースラインから増加した。

吸入器間の比較では，各評価時点の $FEF_{25-75\%}$のベースラインからの変化量（最小二乗平均）の低用量群の投与群間差（MF 80 μg Concept1 群 − MF 200 μg ツイストヘラー群）は−0.008～0.079 L/s，その 95% 信頼区間の下限は −0.0906 ～ −0.0025 L/s，高用量群の投与群間差（MF 320 μg Concept1 群 − MF 800 μg ツイストヘラー群）は−0.040～0.009 L/s，その 95%信頼区間の下限は−0.1236～−0.0788 L/s であり，低用量群及び高用量群ともに，各評価時点の投与群間差は同程度であった。

2 用量間の比較では，各評価時点の $FEF_{25-75\%}$のベースラインからの変化量（最小二乗平均）は，MF Concept1 群及び MF ツイストヘラー群ともに，低用量群と比べ高用量群で大きかった（Table 14.2-2.10b）。

- PEF

朝の PEF

FAS を対象とした，投与 4 週間の朝の PEF のベースラインからの変化量（最小二乗平均）は，MF 80 μg Concept1 群で −4.952 L/min，MF 200 μg ツイストヘラー群で 3.955 L/min，

MF 320 μg Concept1 群で 2.785 L/min，MF 800 μg ツイストヘラー群で 1.606 L/min であり，いずれの投与群も小さかった。

吸入器間の比較及び 2 用量間の比較とも，投与 4 週間の朝の PEF のベースラインからの変化量（最小二乗平均）は，投与群間で有意差は認められなかった（p = 0.102～0.826，混合効果モデル）（Table 14.2-5.2）。

夜の PEF

FAS を対象とした，投与 4 週間の夜の PEF のベースラインからの変化量（最小二乗平均）は，MF 80 μg Concept1 群で 1.354 L/min，MF 200 μg ツイストヘラー群で 0.293 L/min，MF 320 μg Concept1 群で−0.644 L/min，MF 800 μg ツイストヘラー群で 6.287 L/min であり，朝の PEF と同様にいずれの投与群も小さかった。

吸入器間の比較及び 2 用量間の比較とも，投与 4 週間の夜の PEF のベースラインからの変化量（最小二乗平均）は，投与群間で有意差は認められなかった（p = 0.173～0.836，混合効果モデル）（Table 14.2-5.4）。

- ACQ-5 スコア

FAS を対象とした，Day 29 の ACQ-5 スコアのベースラインからの変化量（最小二乗平均）は，MF 80 μg Concept1 群で−1.079，MF 200 μg ツイストヘラー群で−1.109，MF 320 μg Concept1 群で−1.329，MF 800 μg ツイストヘラー群で−1.162 であり，すべての投与群で臨床的に意味のある改善（−0.5 以上の低下）がみられた。

2 用量間の比較では，Day 29 の ACQ-5 スコアのベースラインからの変化量（最小二乗平均）の MF Concept1 群の投与群間差（MF 320 μg Concept1 群 − MF 80 μgConcept1 群）は−0.249，MF ツイストヘラー群の投与群間差（MF 800 μg ツイストヘラー群 − MF 200 μg ツイストヘラー群）は−0.053 であり，MF Concept1 群及び MF ツイストヘラー群ともに，低用量群と比べ高用量群で大きく，MF Concept1 群では，投与群間で有意差（p < 0.001，混合効果モデル）が認められたが，臨床的に意味のある差ではなかった。

吸入器間の比較では，Day 29 の ACQ-5 スコアのベースラインからの変化量（最小二乗平均）の低用量群の投与群間差（MF 80 μg Concept1 群 − MF 200 μg ツイストヘラー群）は 0.029，高用量群の投与群間差（MF 320 μg Concept1 群 − MF 800 μg ツイストヘラー群）は−0.167 であり，高用量群の投与群間で有意差（p = 0.024，混合効果モデル）が認められたが，臨床的に意味のある差ではなかった（Table 14.2-3.2）。

- レスキュー薬

FAS を対象とした，投与 4 週間のレスキュー薬の 1 日平均使用回数のベースラインからの変化量（最小二乗平均）は，MF 80 μg Concept1 群で−0.456 回，MF 200 μg ツイストヘラー群で−0.391 回，MF 320 μg Concept1 群で−0.600 回，MF 800 μg ツイストヘラー群で−0.677 回であり，いずれの投与群もベースラインから減少した。

2 用量間の比較では，投与 4 週間のレスキュー薬の 1 日平均使用回数のベースラインからの変化量（最小二乗平均）は，MF Concept1 群の投与群間差（MF 320 µg Concept1 群 – MF 80 µg Concept1 群）は−0.143 回，MF ツイストヘラー群の投与群間差（MF 800 µg ツイストヘラー群 – MF 200 µg ツイストヘラー群）は−0.287 回であり，MF Concept1 群及び MF ツイストヘラー群ともに，低用量群と比べ高用量群で大きく，MF ツイストヘラー群の投与群間で有意差が認められた（p = 0.023，混合効果モデル）（Table 14.2-4.2）。

FAS を対象とした，投与 4 週間のレスキュー薬を使用しなかった日の割合（最小二乗平均）は，MF 80 µg Concept1 群で 74.148%，MF 200 µg ツイストヘラー群で 75.236%，MF 320 µg Concept1 群で 75.157%，MF 800 µg ツイストヘラー群で 80.578%であり，MF Concept1 群及び MF ツイストヘラー群ともにベースライン（63.032%～68.379%）と比べ，高かった（Table 14.2-4.8）。

投与 4 週間のレスキュー薬を使用しなかった日の割合のベースラインからの変化量は，MF 80 µg Concept1 群，MF 200 µg ツイストヘラー群，MF 320 µg Concept1 群，及び MF 800 µg ツイストヘラー群で同程度であった（Table 14.2-4.7）。

- Day 15 及び Day 29 の FeNO

FAS を対象とした，Day 15 及び Day 29 の FeNO は，すべての投与群でベースラインから低下した。

2 用量間の比較では，各評価時点の FeNO（最小二乗平均）の MF Concept1 群の投与群間差（MF 320 µg Concept1 群 – MF 80 µg Concept1 群）が−6.188～–5.309（p □ 0.002，混合効果モデル），MF ツイストヘラー群の投与群間差（MF 800 µg ツイストヘラー群 – MF 200 µg ツイストヘラー群）が–7.074～−5.745（p < 0.001，混合効果モデル）であり，MF Concept1 群及び MF ツイストヘラー群ともに低用量群と比べ高用量群で大きく，投与群間で有意差が認められた。

吸入器間の比較では，各評価時点の FeNO（最小二乗平均）は低用量群及び高用量群ともに同程度であった（Table 14.2-7.2）。

安全性の結果

（1）治験薬の曝露状況

SAF での治験薬投与期間を Table 3-6 に示す。

治験薬投与期間は，投与群間で同程度であった［平均値（標準偏差）：MF 80 µg Concept1 群 28.2（4.73）日，MF 200 µg ツイストヘラー群 28.1（4.36）日，MF 320 µg Concept1 群 28.5（2.97）日，MF 800 µg ツイストヘラー群 28.3（3.86）日］。

Table 3-6　　治験薬投与期間（E2201 試験，SAF）

	MF 80 µg via Concept1 N = 186	MF 200 µg via Twisthaler N = 180	MF 320 µg via Concept1 N = 183	MF 800 µg via Twisthaler N = 186
投与期間（日）				
Mean ± SD	28.2 ± 4.73	28.1 ± 4.36	28.5 ± 2.97	28.3 ± 3.86
Median (Min; Max)	29.0 (1.0; 37.0)	29.0 (2.0; 36.0)	29.0 (5.0; 37.0)	29.0 (1.0; 38.0)
投与期間- n（%）				
≤ 2 days	2 (1.1)	1 (0.6)	0	1 (0.5)
> 2~8 days	3 (1.6)	4 (2.2)	1 (0.5)	1 (0.5)
> 8~15 days	1 (0.5)	1 (0.6)	2 (1.1)	3 (1.6)
> 15~22 days	2 (1.1)	2 (1.1)	1 (0.5)	2 (1.1)
> 22~28 days	72 (38.7)	76 (42.2)	85 (46.4)	69 (37.1)
> 28 days	106 (57.0)	96 (53.3)	94 (51.4)	110 (59.1)

Source：Table 14.3-1.1

SD = 標準偏差

（2）有害事象

有害事象の概要を Table 3-7 に示す。

Table 3-7　　有害事象の概要（E2201 試験，SAF）

	MF 80 µg via Concept1 N = 186 n (%)	MF 200 µg via Twisthaler N = 180 n (%)	MF 320 µg via Concept1 N = 183 n (%)	MF 800 µg via Twisthaler N = 186 n (%)
有害事象	33 (17.7)	41 (22.8)	37 (20.2)	33 (17.7)
副作用	7 (3.8)	9 (5.0)	7 (3.8)	8 (4.3)
死亡	0	0	0	0
重篤な有害事象	0	0	1 (0.5)	0
投与中止に至った有害事象	1 (0.5)	2 (1.1)	1 (0.5)	2 (1.1)

Source：Table 14.3.1-1.1, Table 14.3.1-1.3, Table 14.3.1-1.6, Table 14.3.1-2.1, Table 14.3.1-2.5

1）有害事象

SAF での投与群別の有害事象発現被験者数及び発現率を Table 3-8 に示す。

有害事象発現率は，MF 80 µg Concept1 群で 17.7%（33/186 名），MF 200 µg ツイストヘラー群で 22.8%（41/180 名），MF 320 µg Concept1 群で 20.2%（37/183 名），MF 800 µg ツイストヘラー群で 17.7%（33/186 名）であり，投与群間で同程度であった。

SOC 別で発現率が最も高かった有害事象は，いずれの投与群でも「感染症および寄生虫症」（MF 80 µg Concept1 群：7.0%，MF 200 µg ツイストヘラー群：7.8%，MF 320 µg Concept1 群：8.7%，MF 800 µg ツイストヘラー群：4.3%，以下同順）であり，次いで「臨床検査」（4.3%，2.8%，3.8%，5.4%）であった。

PT 別で比較的よくみられた有害事象（いずれかの投与群で発現率 2%以上）は，血中コルチゾール減少（MF 80 µg Concept1 群：2.2%，MF 200 µg ツイストヘラー群：1.7%，

MF 320 µg Concept1 群：2.7%，MF 800 µg ツイストヘラー群：3.2%，以下同順），鼻咽頭炎（1.6%，3.9%，3.3%，1.1%），頭痛（3.2%，2.8%，2.7%，0.0%），口腔咽頭痛（0.0%，2.2%，0.5%，0.0%）であった。

Table 3-8　有害事象発現被験者数・発現率（E2201 試験，SAF）

SOC PT	MF 80 µg via Concept1 N = 186 n (%)		MF 200 µg via Twisthaler N = 180 n (%)		MF 320 µg via Concept1 N = 183 n (%)		MF 800 µg via Twisthaler N = 186 n (%)	
合計	33	(17.7)	41	(22.8)	37	(20.2)	33	(17.7)
血液およびリンパ系障害	1	(0.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)
貧血	1	(0.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)
心臓障害	1	(0.5)	3	(1.7)	0	(0.0)	3	(1.6)
第一度房室ブロック	1	(0.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(1.1)
不安定狭心症	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)
心房細動	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)
右脚ブロック	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)	1	(0.5)
心室性期外収縮	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)
耳および迷路障害	1	(0.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
回転性めまい	1	(0.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
胃腸障害	1	(0.5)	2	(1.1)	4	(2.2)	4	(2.2)
舌痛	1	(0.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
腹部不快感	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)
腹痛	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)
裂肛	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)
下痢	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	2	(1.1)
口内乾燥	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)
消化不良	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)	1	(0.5)
歯肉痛	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)
直腸出血	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)
歯痛	0	(0.0)	1	(0.6)	1	(0.5)	0	(0.0)
嘔吐	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)
一般・全身障害および投与部位の状態	0	(0.0)	4	(2.2)	3	(1.6)	0	(0.0)
胸部不快感	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)
疲労	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)
倦怠感	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)
非心臓性胸痛	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)
浮腫	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)
末梢性浮腫	0	(0.0)	2	(1.1)	0	(0.0)	0	(0.0)
免疫系障害	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)
動物アレルギー	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)
感染症および寄生虫症	13	(7.0)	14	(7.8)	16	(8.7)	8	(4.3)
鼻咽頭炎	3	(1.6)	7	(3.9)	6	(3.3)	2	(1.1)

SOC PT	MF 80 µg via Concept1 N = 186 n (%)		MF 200 µg via Twisthaler N = 180 n (%)		MF 320 µg via Concept1 N = 183 n (%)		MF 800 µg via Twisthaler N = 186 n (%)	
気道感染	2	(1.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
気管支炎	1	(0.5)	1	(0.6)	2	(1.1)	0	(0.0)
インフルエンザ	1	(0.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
口腔カンジダ症	1	(0.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
咽頭炎	1	(0.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)
咽頭扁桃炎	1	(0.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
鼻炎	1	(0.5)	0	(0.0)	3	(1.6)	2	(1.1)
扁桃炎	1	(0.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
ウイルス感染	1	(0.5)	2	(1.1)	0	(0.0)	0	(0.0)
ウイルス性上気道感染	1	(0.5)	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)
ウイルス性気管支炎	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)
胃腸炎	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)
帯状疱疹	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)
口腔ヘルペス	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)
肺炎	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)
副鼻腔炎	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	1	(0.5)
上気道感染	0	(0.0)	1	(0.6)	1	(0.5)	2	(1.1)
細菌性上気道感染	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)
尿路感染	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)
傷害，中毒および処置合併症	3	(1.6)	0	(0.0)	2	(1.1)	3	(1.6)
転倒	1	(0.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)
裂傷	1	(0.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
熱傷	1	(0.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
各種物質毒性	1	(0.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
胸部損傷	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)
関節脱臼	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)
靭帯捻挫	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)
肋骨骨折	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)
交通事故	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)
臨床検査	8	(4.3)	5	(2.8)	7	(3.8)	10	(5.4)
血中コルチゾール減少	4	(2.2)	3	(1.7)	5	(2.7)	6	(3.2)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1	(0.5)	1	(0.6)	1	(0.5)	0	(0.0)
血中トリグリセリド増加	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)
尿中血陽性	1	(0.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
肝酵素上昇	1	(0.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0	(0.0)	1	(0.6)	1	(0.5)	1	(0.5)
血中ブドウ糖増加	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)
心電図異常	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)

SOC PT	MF 80 µg via Concept1 N = 186 n (%)		MF 200 µg via Twisthaler N = 180 n (%)		MF 320 µg via Concept1 N = 183 n (%)		MF 800 µg via Twisthaler N = 186 n (%)	
ヘモグロビン減少	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)
体重増加	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)
代謝および栄養障害	2	(1.1)	2	(1.1)	1	(0.5)	0	(0.0)
高トリグリセリド血症	1	(0.5)	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)
高尿酸血症	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)
脂質異常症	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)
高コレステロール血症	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)
高血糖	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)
筋骨格系および結合組織障害	2	(1.1)	3	(1.7)	3	(1.6)	3	(1.6)
関節痛	1	(0.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(1.1)
背部痛	1	(0.5)	3	(1.7)	2	(1.1)	2	(1.1)
筋骨格痛	1	(0.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
四肢痛	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)
神経系障害	6	(3.2)	6	(3.3)	5	(2.7)	0	(0.0)
頭痛	6	(3.2)	5	(2.8)	5	(2.7)	0	(0.0)
頚腕症候群	1	(0.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
意識消失	1	(0.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
味覚異常	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)
妊娠，産褥および周産期の状態	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)
妊娠	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)
精神障害	3	(1.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
睡眠障害	2	(1.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
激越	1	(0.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
腎および尿路障害	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)
血尿	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)
蛋白尿	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)
生殖系および乳房障害	1	(0.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
腟出血	1	(0.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
呼吸器，胸郭および縦隔障害	5	(2.7)	8	(4.4)	4	(2.2)	3	(1.6)
喘息	1	(0.5)	3	(1.7)	1	(0.5)	1	(0.5)
咳嗽	1	(0.5)	2	(1.1)	0	(0.0)	0	(0.0)
発声障害	1	(0.5)	1	(0.6)	1	(0.5)	1	(0.5)
咽喉刺激感	1	(0.5)	1	(0.6)	1	(0.5)	0	(0.0)
喘鳴	1	(0.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
呼吸困難	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)
口腔咽頭痛	0	(0.0)	4	(2.2)	1	(0.5)	0	(0.0)
アレルギー性鼻炎	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)
上気道の炎症	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)
皮膚および皮下組織障害	1	(0.5)	2	(1.1)	2	(1.1)	2	(1.1)

SOC PT	MF 80 µg via Concept1 N = 186 n (%)		MF 200 µg via Twisthaler N = 180 n (%)		MF 320 µg via Concept1 N = 183 n (%)		MF 800 µg via Twisthaler N = 186 n (%)	
湿疹	1	(0.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
脱毛症	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)
紅斑	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)
神経皮膚炎	0	(0.0)	1	(0.6)	1	(0.5)	0	(0.0)
光線過敏性反応	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)
発疹	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)
皮膚刺激	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)
血管障害	3	(1.6)	3	(1.7)	2	(1.1)	1	(0.5)
循環虚脱	1	(0.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
血腫	1	(0.5)	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)
高血圧クリーゼ	1	(0.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
高血圧	0	(0.0)	2	(1.1)	2	(1.1)	1	(0.5)

Source：Table 14.3.1-1.1

2）治験薬との関連が否定できない有害事象（副作用）

投与群別の副作用発現被験者数及び発現率を Table 3-9 に示す。

副作用発現率は，MF 80 µg Concept1 群で 3.8%（7/186 名），MF 200 µg ツイストヘラー群で 5.0%（9/180 名），MF 320 µg Concept1 群で 3.8%（7/183 名），MF 800 µg ツイストヘラー群で 4.3%（8/186 名）であり，投与群間で同程度であった。

いずれかの投与群で 2%以上にみられた副作用は，血中コルチゾール減少（MF 80 µg Concept1 群：2.2%，MF 200 µg ツイストヘラー群：1.7%，MF 320 µg Concept1 群：2.7%，MF 800 µg ツイストヘラー群：3.2%）であった。

Table 3-9　副作用発現被験者数・発現率（E2201 試験，SAF）

SOC PT	MF 80 µg via Concept1 N = 186 n (%)		MF 200 µg via Twisthaler N = 180 n (%)		MF 320 µg via Concept1 N = 183 n (%)		MF 800 µg via Twisthaler N = 186 n (%)	
合計	7	(3.8)	9	(5.0)	7	(3.8)	8	(4.3)
心臓障害	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)
不安定狭心症	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)
胃腸障害	1	(0.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
舌痛	1	(0.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
一般・全身障害および投与部位の状態	0	(0.0)	2	(1.1)	0	(0.0)	0	(0.0)
末梢性浮腫	0	(0.0)	2	(1.1)	0	(0.0)	0	(0.0)
感染症および寄生虫症	1	(0.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
口腔カンジダ症	1	(0.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
臨床検査	4	(2.2)	3	(1.7)	5	(2.7)	6	(3.2)

SOC PT	MF 80 µg via Concept1 N = 186 n (%)		MF 200 µg via Twisthaler N = 180 n (%)		MF 320 µg via Concept1 N = 183 n (%)		MF 800 µg via Twisthaler N = 186 n (%)	
血中コルチゾール減少	4	(2.2)	3	(1.7)	5	(2.7)	6	(3.2)
筋骨格系および結合組織障害	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)
背部痛	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)
神経系障害	0	(0.0)	2	(1.1)	0	(0.0)	0	(0.0)
味覚異常	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)
頭痛	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)
呼吸器，胸郭および縦隔障害	2	(1.1)	3	(1.7)	2	(1.1)	1	(0.5)
発声障害	1	(0.5)	1	(0.6)	1	(0.5)	1	(0.5)
咽喉刺激感	1	(0.5)	1	(0.6)	1	(0.5)	0	(0.0)
咳嗽	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)
呼吸困難	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)
口腔咽頭痛	0	(0.0)	1	(0.6)	1	(0.5)	0	(0.0)
血管障害	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)
高血圧	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)

Source：Table 14.3.1-1.3

3）重症度別の有害事象

有害事象の重症度は，いずれの投与群でもほとんどが軽度又は中等度であった。高度の有害事象の発現率は，MF 80 µg Concept1 群で 1.6%（3/186 名），MF 200 µg ツイストヘラー群で 0.6%（1/180 名），MF 320 µg Concept1 群で 0.5%（1/183 名），MF 800 µg ツイストヘラー群で 0.0%（0/186 名）であり，投与群間で同程度であった。2 名以上に発現した高度な有害事象はなかった（Table 14.3.1-1.2）。

（3）死亡及び重篤な有害事象

1）死亡

本試験で，死亡の報告はなかった（Table 14.3.1-2.5）。

2）重篤な有害事象

重篤な有害事象は，MF 320 µg Concept1 群の 1 名に 2 件（喘息，肺炎）発現した。いずれの事象も治験薬との関連は否定され，治験薬の投与中止及び薬物治療により消失した（Table 3-10，14.3.3 項）。

Table 3-10　　重篤な有害事象一覧（E2201 試験，SAF）

	被験者番号	年齢/性別/人種	事象名（PT）	発現日（day）[a)]	持続期間（日）	重症度	関連	治験薬/処置
MF 320 µg via Concept1	LTU/3906/007	62/M/Ca	喘息	24	11	SEV	0	2/3
			肺炎	24	11	SEV	0	2/3

Source：Listing 16.2.7-1.1, Section 14.3.3

性別：M = 男性，人種：Ca = 白人，重症度：SEV = 高度，関連：0 = 治験薬との関連を否定できる
治験薬：2 =治験薬の投与中止，処置：3 = 薬物治療あり

a) 投与開始日を Day 1 とした

（4）重要な有害事象

1）投与中止に至った有害事象

投与中止に至った有害事象の発現率は，MF 80 µg Concept1 群で 0.5%（1/186 名），MF 200 µg ツイストヘラー群で 1.1%（2/180 名），MF 320 µg Concept1 群で 0.5%（1/183 名），MF 800 µg ツイストヘラー群で 1.1%（2/186 名）であった。いずれかの投与群で 2 名以上に発現した投与中止に至った有害事象はなかった（Table 14.3.1-1.6）。すべての投与中止に至った有害事象は，治験薬との関連を否定された。投与中止に至った有害事象のうち，喘息（MF 200 µg ツイストヘラー群 1 名），喘息及びウイルス性上気道感染（MF 80 µg Concept1 群 1 名），妊娠（MF 800 µg ツイストヘラー群 1 名），第一度房室ブロック及び右脚ブロック（MF 800 µg ツイストヘラー群 1 名）は，最終観察時点で未回復であったが，その他の事象は薬物治療により消失した（Listing 14.3.2-1.3）。

（5）臨床検査

1）血液学的検査

血液学的検査の臨床的に注目すべき異常値のうち，いずれかの投与群で 5%以上にみられた項目はなく，異常値に該当した被験者の割合は投与群間で同程度であった（Table 14.3-3.4）。

2）血液生化学的検査

血液生化学的検査及び肝機能検査の臨床的に注目すべき異常値のうち，いずれかの投与群で 5%以上にみられた項目はなく，異常値に該当した被験者の割合は投与群間で同程度であった（Table 14.3-3.8，Table 14.3-3.11）。

3）血漿中コルチゾール濃度

すべての投与群でベースラインからわずかに低下した。Day 28 の血漿中コルチゾール濃度は，投与群間で同程度であり，ベースラインからの変化量の平均値は，MF 80 µg Concept1 群で −43.135 nmol/L，MF 200 µg ツイストヘラー群で −35.947 nmol/L，MF 320 µg Concept1 群で −38.779 nmol/L，MF 800 µg ツイストヘラー群で −41.097 nmol/L であった（Table 14.3-3.12）。

4）尿検査

尿検査（定性）値が変動した被験者の割合は，投与群間で同程度であった（Table 14.3-3.10）。

（6）その他の安全性評価項目

1）バイタルサイン

バイタルサイン（脈拍数，収縮期血圧，拡張期血圧）の異常が認められた被験者は少なく，異常値に該当した被験者の割合は投与群間で同程度であった。バイタルサインの臨床的に注目すべき異常値のうち，いずれかの投与群で 2 名以上にみられた項目は，脈拍数の低値（50 bpm 以下かつベースラインから 15 bpm 以上減少，MF 80 µg Concept1 群：2 名），及び拡張期血圧の高値（105 mmHg 以上かつベースラインから 15 mmHg 以上増加，MF 320 µg Concept1 群：3 名，MF 800 µg ツイストヘラー群：2 名）であった（Table 14.3-4.2）。

2）心電図

QTcF に関する異常が認められた被験者は少なく，異常値に該当した被験者の割合は投与群間で同程度であった。QTcF 500 ms 超を示した被験者は，MF 320 µg Concept1 群の 1 名（被験者番号 3008/003）であった。当該被験者は，心筋虚血，心房細動，及び高血圧の既往を有し，QTcF は，1 回目の導入期開始時点で 450 ms 超（462 ms），Day 15 の投与前に 590 ms となり，試験終了時（Day 29）は 495 ms であった。治験担当医師は，Day 15 の QTcF 500 ms 超の異常値は一過性であり，臨床的に重要な変動ではないと判断した（Table 14.3-5.2，Listing 14.3-2.1，Listing 16.2.9-2.1）。

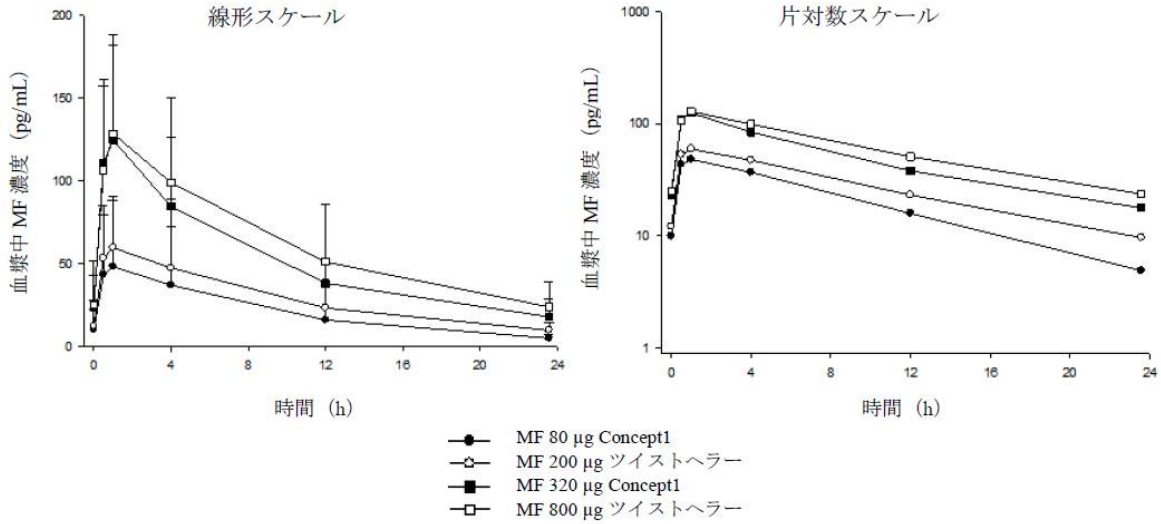
PK の結果

（1）24 時間 PK プロファイル

Day 28 の血漿中 MF 濃度の投与 24 時間後までの推移を Figure 3-2 に，Day 1 及び Day 28 の MF の PK パラメータを Table 3-11 に示す。

平均血漿中 MF 濃度は，Concept1 及びツイストヘラーのいずれを使用した場合も，投与後速やかに上昇し，約 1 時間で最高血漿中濃度に達した（Tmax の中央値：Concept1 による投与で 0.958～0.983 時間，ツイストヘラーによる投与で 1.00～1.07 時間）。Day 1 及び Day 28 の MF の曝露（AUC0-23h35min，AUClast，及び Cmax）の平均値は，MF Concept1（80 µg 及び 320 µg）でそれぞれ MF ツイストヘラー（200 µg 及び 800 µg）と比べて同程度又は低かった。また，Concept1 及びツイストヘラーともに，Day 1 及び Day 28 の低用量群による曝露と比較した高用量群による曝露の増加の程度は，用量比を下回った。

Figure 3-2　Concept1 又はツイストヘラーで 1 日 1 回反復投与したときの Day 28 の血漿中 MF 濃度の平均値の推移（E2201 試験，24 時間 PK プロファイル評価集団）



Source：Figure 11-4

線形スケールの血漿中 MF 濃度は，平均値 + 標準偏差で示した。

Table 3-11　Day 1 及び Day 28 の MF の PK パラメータ（E2201 試験，24 時間 PK プロファイル評価集団）

評価時点	統計量	投与群			
PK パラメータ（単位）		低用量		高用量	
		MF 80 µg via Concept1	MF 200 µg via Twisthaler	MF 320 µg via Concept1	MF 800 µg via Twisthaler
Day 1					
AUClast (h*pg/mL)	n	22	23	21	26
	Mean (CV%)	255 (48.8)	484 (57.7)	723 (45.4)	1010 (68.9)
AUC0-23h35min	n	20	22	20	22
(h*pg/mL)	Mean (CV%)	265 (45.8)	474 (59.6)	736 (45.1)	961 (57.7)
Cmax (pg/mL)	n	22	23	21	26
	Mean (CV%)	31.2 (46.8)	41.8 (53.4)	83.3 (42.7)	86.4 (63.1)
Tmax (h)	n	22	23	21	26
	Median	0.958	1.07	0.983	1.03
	[Min; Max]	[0.500; 3.88]	[0.683; 23.7]	[0.383; 12.0]	[0.417; 11.7]
Day 28					
AUClast (h*pg/mL)	n	26	23	23	25
	Mean (CV%)	493 (94.7)	672 (48.6)	1230 (37.7)	1490 (48.1)
AUC0-23h35min	n	25	21	22	22
(h*pg/mL)	Mean (CV%)	486 (97.8)	654 (51.1)	1230 (38.7)	1390 (50.7)
Cmax (pg/mL)	n	26	23	23	25
	Mean (CV%)	54.7 (96.5)	63.4 (43.1)	133 (38.8)	132 (43.8)

評価時点 PK パラメータ （単位）	統計量	投与群			
		低用量		高用量	
		MF 80 µg via Concept1	MF 200 µg via Twisthaler	MF 320 µg via Concept1	MF 800 µg via Twisthaler
Tmax (h)	n	26	23	23	25
	Median	0.983	1.02	0.967	1.00
	[Min; Max]	[0.467; 12.0]	[0.367; 4.05]	[0.483; 4.08]	[0.433; 12.1]

Source：Table 14.2-8.3
CV = 変動係数

（2）スパース PK 評価（日本人被験者の血漿中 MF 濃度）

日本人被験者を対象とした，Day 1 及び Day 28 の血漿中 MF 濃度を Table 3-12 に示す。

平均血漿中 MF 濃度は，Concept1 及びツイストヘラーのいずれを使用した場合も，投与約 1 時間後に最高血漿中濃度に達すると予測される。Day 1 及び Day 28 ともに，Concept1 による高用量又は低用量投与 1 時間後の血漿中 MF 濃度の平均値及び CV%は，それぞれツイストヘラーによる高用量又は低用量投与 1 時間後の値と同程度であった。さらに，Day 1 及び Day 28 ともに，日本人被験者の各投与群の投与 1 時間後の血漿中 MF 濃度は，24 時間 PK プロファイル評価集団の Cmax の平均値と同程度であった。同様に，日本人被験者の各投与群の投与前及び投与 23 時間 35 分後の血漿中 MF 濃度は，いずれも 24 時間 PK プロファイル評価集団の結果と同程度であった（Table 14.2-8.2）。

Table 3-12　血漿中 MF 濃度（pg/mL）［E2201 試験，スパース PK 評価集団（日本人被験者）］

評価時点	統計量	投与群			
		低用量		高用量	
		MF 80 µg via Concept1	MF 200 µg via Twisthaler	MF 320 µg via Concept1	MF 800 µg via Twisthaler
Day 1 0 h	n	19	17	18	19
	Mean (SD)	5.32 (6.46)	4.45 (5.62)	3.27 (4.95)	5.49 (6.56)
	CV% mean	121.5	126.3	151.3	119.4
Day 1 1 h	n	19	16	18	18
	Mean (SD)	35.4 (13.1)	34.1 (19.9)	114 (44.9)	98.4 (44.7)
	CV% mean	37.2	58.4	39.5	45.5
Day 28 0 h	n	15	15	18	17
	Mean (SD)	8.48 (6.69)	9.53 (4.82)	27.3 (9.13)	26.0 (10.5)
	CV% mean	78.9	50.6	33.5	40.4
Day 28 1 h	n	17	16	18	17
	Mean (SD)	49.3 (24.7)	58.0 (34.6)	140 (46.1)	159 (74.9)
	CV% mean	50.0	59.7	32.9	47.2
Day 28 23h35min	n	17	16	18	18
	Mean (SD)	5.95 (2.87)	9.45 (4.04)	23.2 (8.91)	26.5 (15.0)
	CV% mean	48.2	42.8	38.4	56.6

Source：Table 14.2-8.1j
SD = 標準偏差，CV = 変動係数

3.2.7 B2209 試験（評価資料）

添付資料番号：5.3.4.2-7-B2209 試験

試験の標題

A randomized, double-blind, repeat dose cross-over study to assess the bronchodilator effects of once daily QVM149 following morning or evening dosing for 14 days compared to placebo in patients with asthma

治験実施医療機関

計 5 医療機関（ドイツ，オランダ）

試験期間

2017 年 6 月 26 日（最初の被験者の初回来院日）～2018 年 2 月 24 日（最後の被験者の最終来院日）

開発の相

第 II 相

目的

主要目的

モメタゾンフランカルボン酸エステル（以下，MF），インダカテロール酢酸塩（以下，インダカテロール），及びグリコピロニウム臭化物（以下，グリコピロニウム）の 3 剤配合剤（以下，QVM）を 1 日 1 回吸入投与したときの気管支拡張作用に及ぼす投与時間（朝又は夕）の影響をプラセボと比較評価する。

副次目的

- QVM を 1 日 1 回吸入投与したときのトラフ 1 秒量（forced expiratory volume in one second, FEV_1）に及ぼす投与時間（朝又は夕）の影響をプラセボと比較評価する。
- QVM を 1 日 1 回吸入投与したときの平均ピークフロー（peak expiratory flow，PEF）に及ぼす投与時間（朝又は夕）の影響をプラセボと比較評価する（投与はすべて Concept1 で行う）。
- 各投与期に 2 週間，QVM を朝又は夕投与したときの安全性及び忍容性を評価する。

探索目的

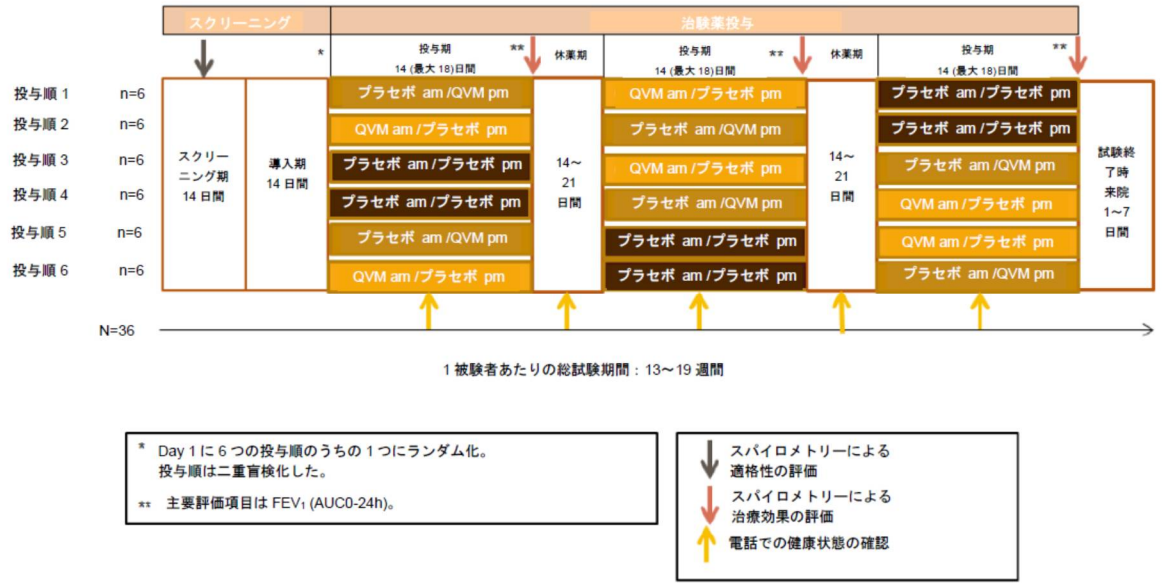
- QVM を 1 日 1 回吸入投与したときのスパイロメトリー項目に及ぼす投与時間（朝又は夕）の影響を探索的にプラセボと比較評価する（投与はすべて Concept1 で行う）。
- 探索的に DNA 評価を実施し，薬物の体内動態，薬物代謝，薬物輸送，薬物標的経路，又はその他の重要な遺伝経路に関連のある遺伝子上の個体変異による治験薬 QVM の有効性への影響を検討する。

試験方法

本試験は，喘息患者を対象とした，ランダム化，二重盲検，6 投与順，3 投与期からなるクロスオーバー，プラセボ対照比較試験である。試験デザインを Figure 3-1 に示す。本試験では，QVM を Concept1 で 1 日 1 回 14 日間朝又は夕投与したときの有効性，安全性，及び忍容性をプラセボと比較評価した。本試験は，スクリーニング期（14 日間），導入期（14 日間），及び投与期（投与期 1～3，各 14 日間）から構成された。

スクリーニング期に被験者の適格性を確認後，導入期に移行した。導入期に，それまで使用していた喘息薬を中止するよう指示し，治験期間を通して使用するレスキュー薬として，短時間作用性 β_2 刺激薬（short-acting beta-2 agonist，SABA）を提供した。導入期に移行してから約 7 日後に来院するよう指示し，PEF 測定及びレスキュー薬の使用記録の確認を行い，安全性評価のための採血を行った。投与期 1 の Day 1 の投与前にベースライン評価を実施し，適格性を確認した後，被験者を投与順 1～6 のいずれかに 1:1:1:1:1:1 の比でランダム化した（Table 3-1）。各投与順は 3 つの二重盲検投与期で構成され，各投与期に QVM 又はプラセボを 1 日 2 回投与した。各投与期間の休薬は 14～21 日間とした。

Figure 3-1　　試験デザイン（B2209 試験）



Source：Figure 9-1

Table 3-1 投与順（B2209 試験）

	投与期 1	投与期 2	投与期 3
投与順 1	投与 A	投与 B	投与 C
投与順 2	投与 B	投与 A	投与 C
投与順 3	投与 C	投与 B	投与 A
投与順 4	投与 C	投与 A	投与 B
投与順 5	投与 A	投与 C	投与 B
投与順 6	投与 B	投与 C	投与 A

Source：Table 9-3

投与 A：プラセボ朝投与，QVM 夕投与，投与 B：QVM 朝投与，プラセボ夕投与，投与 C：プラセボ朝投与，プラセボ夕投与

目標被験者数

目標ランダム化被験者数：36 名

目標完了被験者数：30 名

被験者数設定の根拠

目標被験者数は，主要評価項目の FEV_1 の 24 時間の曲線下面積（AUC0-24h）の加重平均に基づき算出した。30 名（1 投与順あたり 5 名）の完了例で，2 週間投与後の FEV_1（AUC0-24h）における QVM 夕投与又は朝投与とプラセボとの加重平均での投与間差の両側 90%信頼区間は，観測された平均値での投与間差から最大 88 mL を超えない信頼区間となるようにした。この算出では，FEV_1（AUC0-24h）の加重平均の被験者内標準偏差を 200 mL（HZA114624 試験の結果に基づき設定）と仮定した。脱落率最大 20%，6 投与順への割付け被験者数が同数として，少なくとも 30 名の治験完了例を得るために，目標被験者数を 36 名と設定した。

対象疾患及び主要な組入れ基準

主な選択基準

- 18 歳以上の男女
- 医師により喘息と診断された患者
- 低用量又は中用量の吸入ステロイドを連日投与されており，スクリーニング期（Visit 1）前 4 週間以上にわたって用法・用量が一定している患者
- スクリーニング期（Visit 1）に，FEV_1（気管支拡張薬投与前）が予測正常値の 60%以上 100%未満の患者
- スクリーニング期（Visit 1）に，可逆性検査でサルブタモール／アルブテロール 400 µg/360 µg（又は同等量）投与後，12%以上かつ 200 mL 以上の FEV_1 増加が認められる患者

用量及び投与方法

本試験では，Concept1 を用いて 1 日 2 回（朝，夕），以下の投与を行った。

- QVM（MF／インダカテロール／グリコピロニウム：80/150/50 μg）を 1 日 1 回朝投与（及び対応するプラセボを夕投与）
- QVM を 1 日 1 回夕投与（及び対応するプラセボを朝投与）
- プラセボを朝及び夕投与

投与（観察）期間

投与期 1～3：各 14～18 日間，次の投与期まで 14～21 日間休薬

評価項目

有効性

（1）主要評価項目

14 日間の QVM 朝投与，QVM 夕投与及びプラセボ投与後の FEV_1（AUC0-24h）の加重平均

（2）副次評価項目

- 最後の夕投与又は最後から 2 番目の朝投与約 24 時間後の FEV_1
- 3 つの投与期の Day 2～Day 14 の朝及び夜の平均 PEF

（3）探索的評価項目

- 投与期終了時の 3 秒量（FEV_3），6 秒量（FEV_6），努力肺活量（forced vital capacity, FVC）の 25%から 75%の間の努力呼気流量（forced expiratory flow between 25% and 75% of FVC，$FEF_{25-75\%}$）及びその派生パラメータ（FEV_1/FVC，FEV_1/FEV_6，FEV_3/FVC，FEV_3/FEV_6，$1-(FEV_3/FVC)$，$1-(FEV_6/FVC)$）
- DNA 評価については，探索目的であることより，特定の評価項目は事前に設定しなかった。

安全性

有害事象，血液学的検査，血液生化学的検査，尿検査，バイタルサイン，心電図

PK

該当なし

PD

該当なし

統計手法

（1）解析対象集団

- 安全性解析対象集団（safety set，SAF）：治験薬を 1 回以上投与されたすべての被験者
- 有効性解析対象集団：治験薬が 1 回以上投与され，有効性データに重大な影響を及ぼす治験実施計画書からの逸脱がなく，評価可能な有効性データを有するすべての被験者

（2）有効性

主要評価項目

24 時間 FEV_1（AUC0-24h）の加重平均に対し，線形混合効果モデルを用いて解析し，投与期，投与（QVM 朝投与，QVM 夕投与，及びプラセボ投与），及び投与順を固定効果，被験者を変量効果としてモデルに含めた。

事前に計画した補助的解析として，Day 14 夕投与後 24 時間の FEV_1 に対し，反復測定モデルを用いた解析を実施し，24 時間の気管支拡張作用に対する平均投与効果を評価した。欠損値が他の観測データに依存する（Missing at Random）場合，推定値を有効とした。

感度分析として，Day 14 又は Day 15 の投与が許容時間外であった被験者及び許容時間外に肺活量を測定した被験者を除外した部分集団を対象とした解析を実施した。

副次評価項目

朝及び夕のトラフ FEV_1（L）を，主要評価項目と同じモデルを用いて解析した。投与期，投与（QVM 朝投与，QVM 夕投与，及びプラセボ投与），及び投与順を固定効果，被験者を変量効果としてモデルに含めた。

朝及び夜の PEF（L/min）それぞれについて解析した。被験者ごとに各投与期の Day 2～Day 14 の朝又は夜の平均 PEF を算出し，主要評価項目と同じモデルを用いて解析した。

FEV_1 に対する朝投与及び夕投与の残存効果を直接比較するため，最後の夕投与又は最後から 2 番目の朝投与の約 24 時間後のトラフ FEV_1（L）を用いて，事後の補助的解析を実施した。また，Day 2～Day 14 の平均 PEF に対する朝投与及び夕投与の影響を直接比較するため，同様の事後解析も実施した。

（3）安全性

安全性評価項目は SAF を対象に解析した。有害事象の標準化に際し ICH 国際医薬用語集（Medical Dictionary for Regulatory Activities，MedDRA）version 20.1 を使用した。また，有害事象の和訳には，標準化に使用した MedDRA の日本語版（MedDRA/Japanese edition，MedDRA/J）を用いた。本書では，治験薬投与後に発現した有害事象を要約した。有害事象は，発現被験者数及び発現率を投与別，器官別大分類（system organ class，SOC）別，基本語（preferred term，PT）別，重症度別，及び治験薬との関連別に集計した。特に記載のない限り，有害事象は SOC 別，PT 別で示し，ある投与期に発現した有害事象が次の投与期まで継続していた場合，最初に発現

した投与期でのみ集計した。同一被験者が同一有害事象を複数回発現した場合，各 SOC 及び各投与期で 1 名と集計した。

臨床検査，バイタルサイン，及び心電図は，測定値について記述統計量を用いて投与別及び来院別に要約した。その他の安全性評価項目の統計手法は第 5 部に添付した総括報告書に示した。

試験成績

被験者の内訳

被験者の内訳を Table 3-2 に示す。

本試験では，37 名がランダム化され，このうち，35 名が投与期 1 を完了した。プラセボにランダム化された 2 名が投与期 1 の Day 15 又は Day 22 に被験者又は代諾者の申し出のため試験を中止した。投与期 2 に移行した 35 名全員が投与期 2 を完了し，このうち，34 名が投与期 3 に移行した。1 名が有害事象の喘息の増悪のため，投与期 3 に移行前に試験を中止した。投与期 3 に移行した 34 名全員が投与期 3 を完了した。

Table 3-2　　被験者の内訳（B2209 試験，SAF）

	QVM 朝投与 n (%)	QVM 夕投与 n (%)	プラセボ n (%)	合計 n (%)
投与期 1	N=12	N=13	N=12	N=37
完了	12 (100.0)	13 (100.0)	10 (83.3)	35 (94.6)
中止	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (16.7)	2 (5.4)
主な中止理由				
被験者又は代諾者の申し出による中止	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (16.7)	2 (5.4)
投与期 2	N=13	N=10	N=12	N=35
完了	13 (100.0)	10 (100.0)	12 (100.0)	35 (100.0)
中止	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
投与期 3	N=10	N=12	N=13	N=35
完了	10 (100.0)	12 (100.0)	12 (92.3)	34 (97.1)
中止	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (7.7)	1 (2.9)
主な中止理由*				
有害事象*	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (7.7)*	1 (2.9)

*被験者 1002008 は 2017 年 12 月 21 日に投与期 2（QVM 夕投与）を完了し，続く休薬期に喘息の増悪（有害事象名［基本語］：喘息）が認められ，試験中止に至った。この中止は，投与期 2 の後の投与期 3 の初日に記録されたため，形式上投与期 3 での中止として扱われたが，当該被験者は投与期 3 の投与は受けなかった。当該事象の時間的経過から，当該有害事象の発現は投与期 2 の QVM 夕投与時として扱われた。

Source：Table 14.1-1.2

解析したデータセット

解析対象集団を Table 3-3 に示す。

ランダム化され治験薬を投与された全 37 名を SAF に含めた。有効性データに重大な影響を及ぼす治験実施計画書からの逸脱がなく，評価可能な有効性データを有していた全 37 名を有効性解析対象集団に含めた。

Table 3-3　　解析対象集団（B2209 試験，すべての被験者）

	A / B / C N=7 n (%)	B / C / A N=6 n (%)	C / A / B N=6 n (%)	B / A / C N=6 n (%)	A / C / B N=6 n (%)	C / B / A N=6 n (%)	合計 N=37 n (%)
ランダム化された被験者	7 (100.0)	6 (100.0)	6 (100.0)	6 (100.0)	6 (100.0)	6 (100.0)	37 (100.0)
安全性解析対象集団（SAF）	7 (100.0)	6 (100.0)	6 (100.0)	6 (100.0)	6 (100.0)	6 (100.0)	37 (100.0)
有効性解析対象集団	7 (100.0)	6 (100.0)	6 (100.0)	6 (100.0)	6 (100.0)	6 (100.0)	37 (100.0)

Source：Table 14.1-2.1

A： プラセボ朝投与，QVM 夕投与，B：QVM 朝投与，プラセボ夕投与，C：プラセボ朝及び夕投与

人口統計学的データ及び他の基準値の特性

SAF での年齢［平均値（最小値～最大値）］は 43.5（18～72）歳であった。過半数の被験者が男性（56.8%），白人（94.6%）であり，body mass index（BMI）［平均値（標準偏差）］は，26.2（4.67）kg/m^2 であった。気管支拡張薬投与前 FEV_1（平均値，以下同様）が 2.88 L，気管支拡張薬投与後 FEV_1 が 3.39 L であり，サルブタモール／アルブテロールに対する可逆性は 18.9%であった。大部分の被験者（83.8%）がスクリーニング時に低用量の吸入ステロイドを使用していた（Table 14.1-3.1，Table 14.1-4.1）。

有効性の結果

（1）主要評価項目

主要解析

14 日間投与後の 24 時間 FEV_1（AUC0-24h）の加重平均を Table 3-4 に，24 時間 FEV_1（L）（AUC0-24h）の加重平均の投与間差及び 90%信頼区間のフォレストプロットを Figure 3-2 に示す。

QVM 朝投与，QVM 夕投与いずれの場合でも，プラセボと比較して，14 日間投与後の 24 時間 FEV_1（AUC0-24h）の加重平均に改善が認められた。QVM 朝投与又は QVM 夕投与とプラセボとの差（QVM 朝投与又は夕投与－プラセボ）の最小二乗平均（90%信頼区間）は，それぞれ 0.610（0.538，0.681）L，0.615（0.544，0.687）L であった。

気管支拡張作用に対する投与時間（朝又は夕）の明らかな影響は認められなかった。14 日間投与後の 24 時間 FEV_1（AUC0-24h）の加重平均の QVM 朝投与と QVM 夕投与との差（QVM 朝投与－QVM 夕投与）の最小二乗平均（90%信頼区間）は，-0.0057（-0.0760，0.0647）L であった。

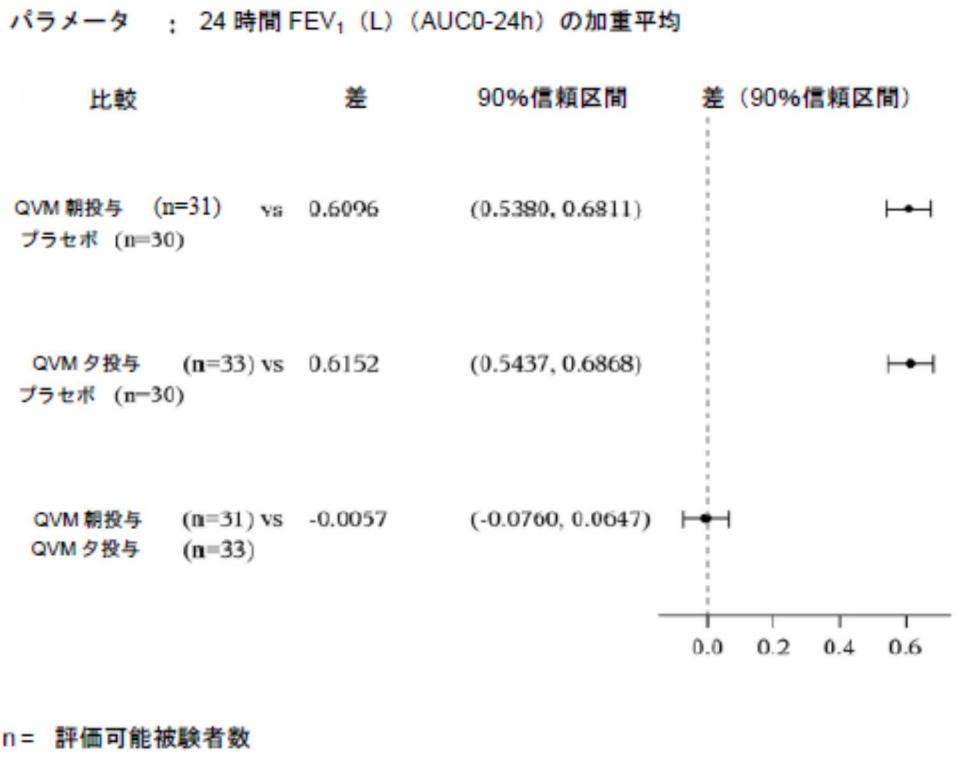
Table 3-4　14 日間の QVM 朝投与，QVM 夕投与及びプラセボ投与後の 24 時間 FEV1（L）（AUC0-24h）の加重平均（B2209 試験，有効性解析対象集団）

	評価可能被験者数		最小二乗平均 (90% CI) [SE]		投与間差 (Test vs Ref.)		
Test と Ref.の比較	Test	Ref.	Test	Ref.	差 (Test - Ref.)	SE	90% CI
QVM 朝投与 (Test) vs プラセボ (Ref.)	31	30	3.43 (3.17, 3.69) [0.152]	2.82 (2.56, 3.08) [0.153]	0.610	0.0428	(0.538, 0.681)
QVM 夕投与 (Test) vs プラセボ (Ref.)	33	30	3.44 (3.18, 3.69) [0.152]	2.82 (2.56, 3.08) [0.153]	0.615	0.0428	(0.544, 0.687)
QVM 朝投与 (Test) vs QVM 夕投与 (Ref.)	31	33	3.43 (3.17, 3.69) [0.152]	3.44 (3.18, 3.69) [0.152]	-0.0057	0.0420	(-0.0760, 0.0647)

Source：Table 14.2-1.1

CI = 信頼区間，SE = 標準誤差，Ref. = Reference

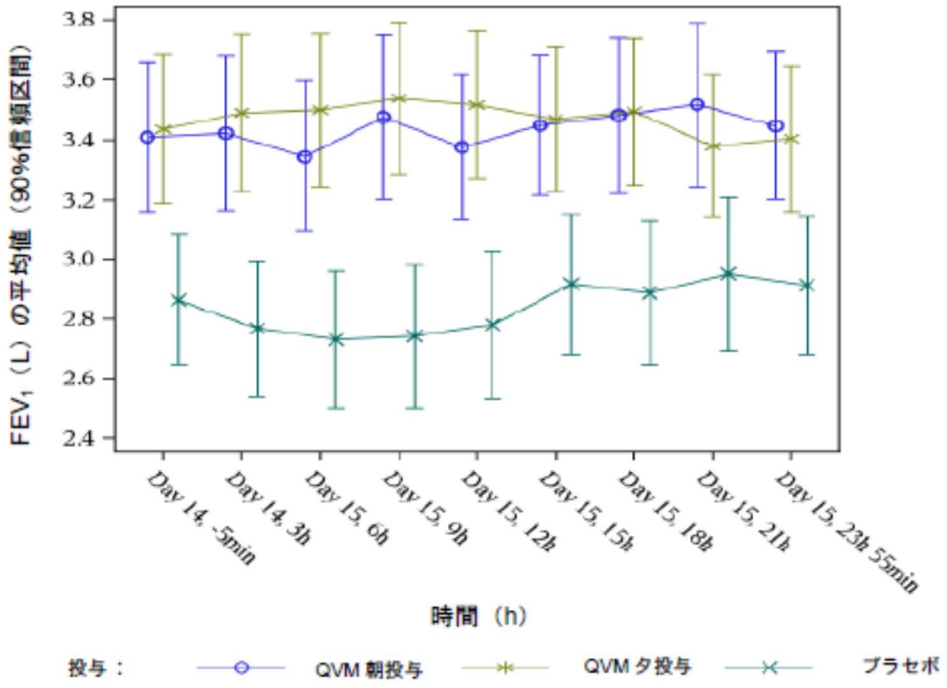
Figure 3-2　24 時間 FEV_1（L）（AUC0-24h）の加重平均の投与間差及び 90%信頼区間のフォレストプロット（B2209 試験，有効性解析対象集団）



Source：Figure 14.2-1.1

14 日間の QVM 夕投与後の FEV_1（L）の平均値（90%信頼区間）の 24 時間にわたる推移を Figure 3-3 に示す。FEV_1（L）の平均値を指標とした 24 時間にわたる気管支拡張作用は，QVM 朝投与と QVM 夕投与で同様であった。

Figure 3-3　14 日間の QVM 夕投与後の FEV_1（L）の平均値（90%信頼区間）の 24 時間にわたる推移（B2209 試験，有効性解析対象集団）



Source：Figure 14.2-1.3

24 時間のスパイロメトリー評価中にレスキュー薬を使用した場合，レスキュー薬使用後のデータは解析から除外することとした。スパイロメトリー評価前 6 時間以内にレスキュー薬を使用した場合，スパイロメトリーの全データを解析から除外することとした。

補助的解析

Day 14 夕投与後の 24 時間の FEV_1 に対し，反復測定モデルを用いて，24 時間の気管支拡張作用に対する平均投与効果を評価した。QVM 朝投与，QVM 夕投与いずれの場合でも，プラセボと比較して，14 日間投与後の 24 時間の FEV_1 の平均値に改善が認められた。QVM 朝投与又は QVM 夕投与のプラセボとの差（QVM 朝投与又は夕投与－プラセボ）の最小二乗平均（90%信頼区間）は，それぞれ 0.611（0.541，0.680）L，0.602（0.532，0.672）L であった（Table 14.2-1.6）。

QVM 朝投与と QVM 夕投与で，14 日間投与後の 24 時間の FEV_1 の平均値に臨床的に意味のある差は認められなかった。QVM 朝投与と QVM 夕投与との差（QVM 朝投与－QVM 夕投与）の最小二乗平均（90%信頼区間）は，0.0087（-0.0604，0.0778）L であった（Table 14.2-1.6）。

欠損値が観測データに依存する場合，推定値を有効とした際の結果は，主要解析と同様であり，欠測値の取扱いに関する主要解析の頑健性が示された。

感度分析

主要解析結果の頑健性を評価するために，Day 14 又は Day 15 の投与が許容時間外であった被験者及び許容時間外に肺活量を測定した被験者を除外した感度分析を実施した。QVM 朝投与で 1 名，プラセボで 4 名が除外された結果，14 日間投与後の 24 時間 FEV_1（AUC0-24h）の加重平均の QVM 朝投与と QVM 夕投与との差（QVM 朝投与－QVM 夕投与）の最小二乗平均（90%信頼区間）は，-0.0112（-0.0842，0.0617）L であり，主要解析と同様の結果であった（Table 14.2-1.2）。

QVM 朝投与，QVM 夕投与いずれの場合でも，プラセボと比較して， 14 日間投与後の 24 時間 FEV_1（AUC0-24h）の加重平均に改善が認められた。QVM 朝投与又は QVM 夕投与のプラセボとの差（QVM 朝投与又は夕投与－プラセボ）の最小二乗平均（90%信頼区間）は，それぞれ 0.599（0.520，0.678）L，0.610（0.532，0.688）L であった（Table 14.2-1.2）。

（2）副次評価項目

14 日間投与後の朝又は夕のトラフ FEV_1（L）を Table 3-5 に，14 日間投与後の朝又は夜の平均 PEF を Table 3-6 に示す。

トラフ FEV_1 及び平均 PEF の結果は，主要評価項目の解析結果と同様であり，QVM の投与時間（朝又は夕）の影響は認められなかった。事後解析として，QVM の朝投与と夕投与で，投与 24 時間後の FEV_1（L）及び平均 PEF を直接比較した結果，いずれの項目でも QVM 朝投与と夕投与の差は認められなかった。この結果は副次評価項目の計画された解析結果と同様であった（Table 14.2-2.3）。

Table 3-5 14 日間投与後の朝又はタのトラフ FEV_1（L）（B2209 試験，有効性解析対象集団）

	評価可能被験者数		最小二乗平均 (90% CI) [SE]		投与間差 (Test vs Ref.)		
Test と Ref.の比較	Test	Ref.	Test	Ref.	差 (Test-Ref.)	SE	90% CI
朝のトラフ FEV_1 (L)							
QVM 朝投与 (Test) vs プラセボ (Ref.)	34	30	3.37 (3.12, 3.63) [0.150]	2.75 (2.50, 3.01) [0.151]	0.621	0.0521	(0.534, 0.708)
QVM 夕投与 (Test) vs プラセボ (Ref.)	34	30	3.49 (3.23, 3.74) [0.150]	2.75 (2.50, 3.01) [0.151]	0.735	0.0526	(0.647, 0.823)
QVM 朝投与 (Test) vs QVM 夕投与 (Ref.)	34	34	3.37 (3.12, 3.63) [0.150]	3.49 (3.23, 3.74) [0.150]	-0.114	0.0496	(-0.197, -0.0311)
タのトラフ FEV_1 (L)							
QVM 朝投与 (Test) vs プラセボ (Ref.)	35	30	3.44 (3.19, 3.69) [0.149]	2.88 (2.63, 3.14) [0.150]	0.555	0.0497	(0.472, 0.638)
QVM 夕投与 (Test) vs プラセボ (Ref.)	33	30	3.37 (3.11, 3.62) [0.150]	2.88 (2.63, 3.14) [0.150]	0.481	0.0512	(0.396, 0.567)
QVM 朝投与 (Test) vs QVM 夕投与 (Ref.)	35	33	3.44 (3.19, 3.69) [0.149]	3.37 (3.11, 3.62) [0.150]	0.0737	0.0480	(-0.0065, 0.154)

Source：Table 14.2-2.1

CI = 信頼区間，SE = 標準誤差，Ref. = Reference

朝のトラフ FEV_1 は，各被験者で，Day 14 夕投与から 12 時間経過し，Day 15 朝投与の前に測定した FEV_1 と定義した。

タのトラフ FEV_1 は，各被験者で，Day 14 夕投与から 23 時間 55 分経過した Day 15 に測定した FEV_1 と定義した。

Table 3-6　14 日間投与後の朝又は夜の平均 PEF（L/min）（B2209 試験，有効性解析対象集団）

Test と Ref.の比較	評価可能被験者数		最小二乗平均 (90% CI) [SE]		投与間差 (Test vs Ref.)		
	Test	Ref.	Test	Ref.	差 (Test-Ref.)	SE	90% CI
朝の平均 PEF (L/min)							
QVM 朝投与 (Test) vs プラセボ (Ref.)	35	36	490 (456, 523) [19.8]	418 (384, 451) [19.7]	72.1	6.49	(61.3, 82.9)
QVM 夕投与 (Test) vs プラセボ (Ref.)	35	36	504 (471, 538) [19.8]	418 (384, 451) [19.7]	86.9	6.50	(76.1, 97.8)
QVM 朝投与 (Test) vs QVM 夕投与 (Ref.)	35	35	490 (456, 523) [19.8]	504 (471, 538) [19.8]	-14.8	6.43	(-25.6, -4.1)
夜の平均 PEF (L/min)							
QVM 朝投与 (Test) vs プラセボ (Ref.)	35	36	522 (489, 555) [19.7]	449 (416, 482) [19.7]	73.1	6.69	(61.9, 84.2)
QVM 夕投与 (Test) vs プラセボ (Ref.)	35	36	508 (474, 541) [19.7]	449 (416, 482) [19.7]	58.7	6.70	(47.5, 69.9)
QVM 朝投与 (Test) vs QVM 夕投与 (Ref.)	35	35	522 (489, 555) [19.7]	508 (474, 541) [19.7]	14.4	6.63	(3.3, 25.5)

Source：Table 14.2-2.1

CI = 信頼区間，SE = 標準誤差，Ref. = Reference

安全性の結果

（1）治験薬の曝露状況

組み入れられた全 37 名が治験開始時にランダム化された投与順に従って投与期 1 に治験薬を投与された。投与期 2 に 35 名が治験薬を投与され，投与期 3 に 34 名が治験薬を投与された。

（2）有害事象

有害事象の概要を Table 3-7 に示す。

Table 3-7　有害事象の概要（B2209 試験，SAF）

	QVM 朝投与 N=35 nE, nS (%)	QVM 夕投与 N=35 nE, nS (%)	プラセボ N=36 nE, nS (%)	合計 N=37 nE, nS (%)
有害事象	21, 18 (51.4)	36, 23 (65.7)	22, 18 (50.0)	79, 32 (86.5)
軽度の有害事象	15, 12 (34.3)	22, 17 (48.6)	15, 13 (36.1)	52, 25 (67.6)
中等度の有害事象	6, 6 (17.1)	12, 7 (20.0)	7, 6 (16.7)	25, 16 (43.2)
高度の有害事象	0, 0 (0.0)	2, 2 (5.7)	0, 0 (0.0)	2, 2 (5.4)
副作用	7, 7 (20.0)	13, 10 (28.6)	6, 5 (13.9)	26, 16 (43.2)
重篤な有害事象	0, 0 (0.0)	0, 0 (0.0)	0, 0 (0.0)	0, 0 (0.0)
投与中止に至った有害事象	0, 0 (0.0)	1, 1* (2.9)	0, 0 (0.0)	1, 1 (2.7)
投与中止に至った副作用	0, 0 (0.0)	0, 0 (0.0)	0, 0 (0.0)	0, 0 (0.0)

Source：Table 14.3.1-1.9, Listing 16.2.7-1.1

nE = 当該カテゴリーでの有害事象発現数，nS = 当該カテゴリーでの有害事象発現例数

%は被験者数（N）を基に算出した。

*被験者 1002008 は 2017 年 12 月 21 日に投与期 2（QVM 夕投与）を完了し，続く休薬期に喘息の増悪（有害事象名［基本語］：喘息）が認められ，試験中止に至った。この中止は，投与期 2 の後の投与期 3 の初日に記録されたため，形式上投与期 3 での中止として扱われたが，当該被験者は投与期 3 の投与は受けなかった。当該事象の時間的経過から，当該有害事象の発現は投与期 2 の QVM 夕投与時として扱われた。

1）有害事象

SAF での投与別の有害事象発現被験者数及び発現率を Table 3-8 に示す。

SAF 全体（37 名）で 32 名（86.5%）に有害事象が発現した。投与別の有害事象発現率は，QVM 朝投与で 51.4%（18/35 名），QVM 夕投与で 65.7%（23/35 名），プラセボで 50.0%（18/36 名）であった。SOC 別で発現率が最も高かった有害事象は，「呼吸器，胸郭および縦隔障害」（48.6%，18/37 名），次いで「感染症および寄生虫症」（37.8%，14/37 名），「神経系障害」（27.0%，10/37 名）であった。

PT 別で比較的よくみられた有害事象（合計で発現率 5%超）は，頭痛（27.0%，10/37 名），上咽頭炎（21.6%，8/37 名），口腔咽頭痛（18.9%，7/37 名），咳嗽（10.8%，4/37 名），発声障害（10.8%，4/37 名），喘息（8.1%，3/37 名），咳払い（5.4%，2/37 名）であった。

Table 3-8 有害事象発現被験者数・発現率（B2209 試験，SAF）

SOC PT	QVM 朝投与 N=35 n (%)	QVM 夕投与 N=35 n (%)	プラセボ N=36 n (%)	合計 N=37 n (%)
合計	18 (51.4)	23 (65.7)	18 (50.0)	32 (86.5)
心臓障害	1 (2.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.7)
頻脈	1 (2.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.7)
眼障害	0 (0.0)	1 (2.9)	0 (0.0)	1 (2.7)
眼充血	0 (0.0)	1 (2.9)	0 (0.0)	1 (2.7)
胃腸障害	1 (2.9)	1 (2.9)	0 (0.0)	2 (5.4)
消化不良	1 (2.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.7)
胃食道逆流性疾患	0 (0.0)	1 (2.9)	0 (0.0)	1 (2.7)
感染症および寄生虫症	2 (5.7)	9 (25.7)	5 (13.9)	14 (37.8)
細菌性食中毒	0 (0.0)	1 (2.9)	0 (0.0)	1 (2.7)
気管支炎	0 (0.0)	1 (2.9)	0 (0.0)	1 (2.7)
胃腸炎	0 (0.0)	1 (2.9)	0 (0.0)	1 (2.7)
消化管感染	0 (0.0)	1 (2.9)	0 (0.0)	1 (2.7)
陰部ヘルペス	0 (0.0)	1 (2.9)	0 (0.0)	1 (2.7)
インフルエンザ	0 (0.0)	1 (2.9)	0 (0.0)	1 (2.7)
上咽頭炎	2 (5.7)	2 (5.7)	5 (13.9)	8 (21.6)
口腔ヘルペス	0 (0.0)	1 (2.9)	0 (0.0)	1 (2.7)
鼻炎	0 (0.0)	1 (2.9)	0 (0.0)	1 (2.7)
傷害，中毒および処置合併症	0 (0.0)	1 (2.9)	0 (0.0)	1 (2.7)
挫傷	0 (0.0)	1 (2.9)	0 (0.0)	1 (2.7)
臨床検査	1 (2.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.7)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	1 (2.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.7)
筋骨格系および結合組織障害	1 (2.9)	1 (2.9)	1 (2.8)	3 (8.1)
背部痛	1 (2.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.7)
筋骨格系胸痛	0 (0.0)	1 (2.9)	0 (0.0)	1 (2.7)
筋骨格痛	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.8)	1 (2.7)
神経系障害	5 (14.3)	3 (8.6)	7 (19.4)	10 (27.0)
浮動性めまい	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.8)	1 (2.7)
頭痛	5 (14.3)	3 (8.6)	7 (19.4)	10 (27.0)
精神障害	0 (0.0)	1 (2.9)	0 (0.0)	1 (2.7)
睡眠障害	0 (0.0)	1 (2.9)	0 (0.0)	1 (2.7)
呼吸器，胸郭および縦隔障害	9 (25.7)	11 (31.4)	5 (13.9)	18 (48.6)
喘息	1 (2.9)	1 (2.9)	1 (2.8)	3 (8.1)
咳嗽	1 (2.9)	2 (5.7)	1 (2.8)	4 (10.8)

SOC PT	QVM 朝投与 N=35 n (%)	QVM 夕投与 N=35 n (%)	プラセボ N=36 n (%)	合計 N=37 n (%)
発声障害	2 (5.7)	3 (8.6)	1 (2.8)	4 (10.8)
気管支分泌増加	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.8)	1 (2.7)
鼻閉	1 (2.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.7)
口腔咽頭痛	3 (8.6)	4 (11.4)	2 (5.6)	7 (18.9)
アレルギー性鼻炎	0 (0.0)	1 (2.9)	0 (0.0)	1 (2.7)
鼻漏	1 (2.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.7)
くしゃみ	0 (0.0)	1 (2.9)	0 (0.0)	1 (2.7)
咳払い	1 (2.9)	1 (2.9)	0 (0.0)	2 (5.4)
咽喉刺激感	0 (0.0)	1 (2.9)	1 (2.8)	1 (2.7)
皮膚および皮下組織障害	0 (0.0)	2 (5.7)	0 (0.0)	2 (5.4)
アトピー性皮膚炎	0 (0.0)	1 (2.9)	0 (0.0)	1 (2.7)
皮膚乾燥	0 (0.0)	1 (2.9)	0 (0.0)	1 (2.7)
そう痒症	0 (0.0)	1 (2.9)	0 (0.0)	1 (2.7)

Source：Table 14.3.1-1.1

2）副作用

SAF 全体（37 名）で 16 名（43.2%）に副作用が発現した。投与別の副作用発現率は，QVM 朝投与で 20.0%（7/35 名），QVM 夕投与で 28.6%（10/35 名），プラセボで 13.9%（5/36 名）であった（Table 3-7）。

3）重症度別の有害事象

有害事象の重症度は，ほとんどが軽度又は中等度であった。2 件の高度の有害事象，インフルエンザ及び細菌性食中毒が，QVM 夕投与で認められた（Listing 16.2.7-1.1）。いずれの事象も治験薬との関連は否定された。

（3）死亡及び重篤な有害事象

1）死亡

本試験で，死亡の報告はなかった。

2）重篤な有害事象

本試験で，重篤な有害事象の報告はなかった（Listing 16.2.7-1.1）。

（4）重要な有害事象

1）投与中止に至った有害事象

1 名が中等度の喘息の増悪（有害事象名［基本語］：喘息）により投与及び試験中止に至った。本事象に対しプレドニゾロンが投与された。本事象は，治験薬との関連が否定され，最終観察時に継続していた。

（5）臨床検査

1）血液学的検査

血液学的検査では，基準範囲外の検査値は認められたが，臨床的に重要な異常値はなかった（Listing 14.3.4-1.1）。

2）血液生化学的検査

血液生化学的検査では，基準範囲外の検査値は認められたが，臨床的に重要な異常値はなかった（Listing 14.3.4-1.1）。

3）尿検査

尿検査では，基準範囲外の検査値は認められたが，臨床的に重要な異常値はなかった（Listing 14.3.4-1.1）。

（6）その他の安全性評価項目

1）バイタルサイン

バイタルサインでは，試験期間を通して臨床的に重要な変化はみられなかった（Listing 16.2.9-1.1）。

2）心電図

QTcF 450 ms 超が，1 名で Day 30 及び Day 73 に認められたが，いずれの場合もベースラインからの変動は 30 ms 未満であり，臨床的に重要な変動ではないと判断された（Listing 16.2.9-2.1）。

4 有効性及び安全性試験

4.1 申請する適応症に関する比較対照試験

4.1.1 B2301 試験（評価資料）

添付資料番号：5.3.5.1-2-B2301 試験

試験の標題

A multi-center, randomized, 52 week treatment, double-blind, triple-dummy, parallel-group study to assess the efficacy and safety of QMF149 compared with mometasone furoate in patients with asthma

治験実施医療機関

計 316 医療機関（ブルガリア，中国，クロアチア，チェコ，エジプト，エストニア，ドイツ，グアテマラ，ハンガリー，インド，アイルランド，日本，ラトビア，リトアニア，メキシコ，ポーランド，韓国，ルーマニア，ロシア，セルビア，スロバキア，南アフリカ，イギリス，米国）

試験期間

2015 年 12 月 29 日（最初の被験者の初回来院日）～2019 年 6 月 28 日（最後の被験者の最終来院日）

主要解析データカットオフ日：2[redacted]年[redacted]月[redacted]日（最後の被験者が Week 26 の投与を完了した時点）

最終解析データカットオフ日：2019 年 6 月 28 日（最後の被験者の最終来院日）

開発の相

第 III 相

目的

主要目的

喘息患者を対象に，Week 26 のトラフ 1 秒量（forced expiratory volume in one second，FEV_1）*を指標として，モメタゾンフランカルボン酸エステル（以下，MF）及びインダカテロール酢酸塩（以下，インダカテロール）の配合剤（以下，QMF）160/150 μg［Concept1 を用いて 1 日 1 回（夕）投与］（以下，QMF 中用量）の MF 400 μg［ツイストヘラーを用いて 1 日 1 回（夕）投与］（以下，MF 中用量）に対する優越性，又は QMF 320/150 μg［Concept1 を用いて 1 日 1 回（夕）投与］（以下，QMF 高用量）の MF 800 μg［ツイストヘラーを用いて 400 μg を 1 日 2 回投与］（以下，MF 高用量）に対する優越性を検証する。

*投与 23 時間 15 分後及び 23 時間 45 分後に測定した FEV_1 の平均値

主要な副次目的

喘息患者を対象に，Week 26 の Asthma Control Questionnaire（ACQ）-7 スコアを指標として，QMF 中高用量併合群（QMF 中用量群及び高用量群を併合）の MF 中高用量併合群（MF 中用量群及び高用量群を併合）に対する優越性を検証する。

副次目的

以下の項目を指標として，MF 中用量と比較した QMF 中用量の有効性及び MF 高用量と比較した QMF 高用量の有効性を評価する。

- Week 52 のトラフ FEV_1
- Week 4 及び Week 12 の pre-dose FEV_1（夕投与 45 分前及び投与 15 分前の平均値と定義）
- 投与 52 週間の FEV_1，努力肺活量（forced vital capacity，FVC），及び FVC の 25%から 75%の間の努力呼気流量（forced expiratory flow between 25% and 75% of FVC，$FEF_{25-75\%}$）
- 投与 26 週間及び 52 週間の朝及び夜のピークフロー（peak expiratory flow，PEF）
- Week 4，Week 12，及び Week 52 に ACQ-7 スコアにより評価した喘息コントロール
- Week 26 及び Week 52 の臨床的に意味のある差である ACQ ≥ 0.5 を達成した被験者の割合
- 投与 52 週間の喘息症状なしの日の割合，日中症状なしの日の割合，夜間覚醒なしの日の割合，及び起床時の症状なしの朝の割合（日誌データに基づく）
- 投与 26 週間及び 52 週間のレスキュー薬（サルブタモール又はアルブテロール）の使用状況（1 日，夜間及び昼間の平均使用量）及びレスキュー薬を使用しなかった日の割合（日誌データに基づく）
- 以下の喘息増悪関連の評価項目を指標として，投与 52 週間の有効性を評価する。
  - 喘息増悪の初回発現までの期間*
  - 喘息増悪による初回入院までの期間
  - 喘息増悪の年間発現率*
  - 喘息増悪の持続期間*
  - 喘息増悪を 1 回以上発現した被験者の割合*
  - 喘息増悪による治験薬の投与中止までの期間
  - 喘息増悪により治験薬投与を中止した被験者の割合
  - 喘息増悪治療時の全身性ステロイドの総投与量

  * 喘息増悪の重症度別（軽度，中等度，重度，及び中等度又は重度）に評価した（喘息増悪の重症度の定義は「評価項目」の項参照）。
- 投与 52 週間の Asthma Quality of Life Questionnaire（AQLQ）により評価した生活の質（quality of life，QOL）

さらに，以下の評価項目を指標として，Accuhaler を用いたサルメテロールキシナホ酸塩及びフルチカゾンプロピオン酸エステルの配合剤 500/50 μg（以下，F/S）の 1 日 2 回投与と QMF 高用量群を比較する。

- Week 26 のトラフ FEV_1（最初に QMF 高用量の F/S に対する非劣性を検定し，非劣性の基準を満たした場合は優越性を検定する）
- Week 26 に ACQ-7 スコアにより評価した喘息コントロール

以下の評価項目を指標として，各投与群の安全性及び忍容性を評価する。

- 投与 52 週間の重篤な喘息転帰（喘息による入院，喘息による気管内挿管，又は喘息による死亡からなる複合評価項目）の累積発現率
- 投与 52 週間の有害事象，バイタルサイン，心電図，及び臨床検査［血液学的検査，血液生化学的検査（グルコース，カリウムを含む），尿検査，血漿中コルチゾール濃度（夜間測定時）］

探索目的

- Week 4 及び Week 12 の投与後のスパース薬物動態（pharmacokinetics，PK）データを用いて QMF 中用量と MF 中用量，QMF 高用量と MF 高用量を比較し，MF 及びインダカテロールの PK を評価する。
- Week 26 及び Week 52 のバイオマーカー（例：血中好酸球数）を指標として，QMF 高用量の有効性を F/S と比較評価する。
- QMF（QMF 中高用量併合群）及び MF（MF 中高用量併合群）の併合解析
  - 以下の評価項目を指標として，MF 中高用量併合群に対する QMF 中高用量併合群の有効性を評価する。
    - Week 26 及び Week 52 のトラフ FEV_1
    - Week 52 の ACQ-7 により評価した喘息コントロール（平均変化量，レスポンダー解析）
    - 喘息増悪

試験方法

本試験は，多施設共同，ランダム化，二重盲検，トリプルダミー，52 週投与，並行群間比較，実薬対照試験である。本試験は，スクリーニング期（最長 2 週間），導入期（2 週間），二重盲検期（52 週間），及び追跡調査期（30 日間）の 4 期で構成された（Figure 4-1）。

スクリーニング時（Day −28～Day −14）に同意を取得し，併用禁止薬を使用中の場合は，試験期間を通して併用可能な喘息治療薬に変更した。中用量又は高用量の吸入ステロイド（inhaled corticosteroid，ICS）若しくは低用量の ICS/長時間作用性 β_2 刺激薬（long acting β_2 agonist，LABA）併用投与を 3 ヵ月以上実施しており，スクリーニング前 1 ヵ月以上は用量が一定であることを確認した。

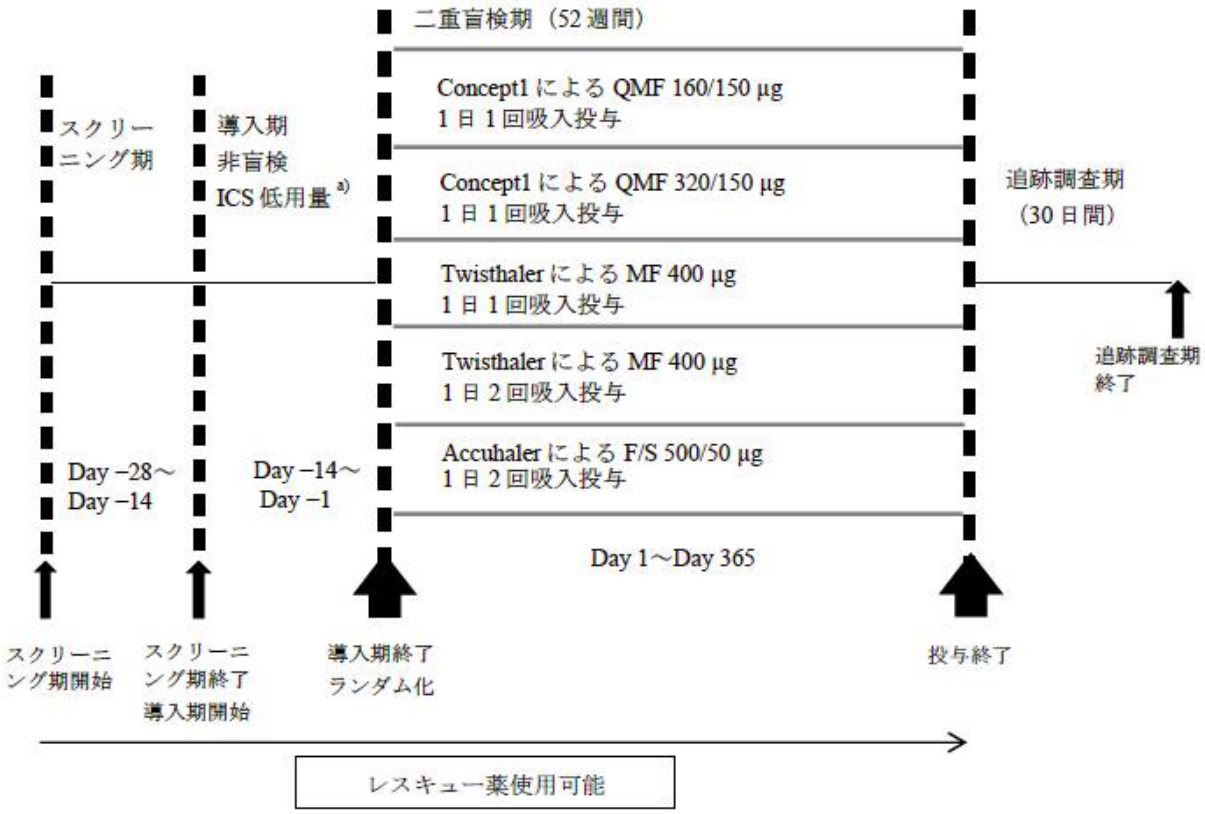
適格な被験者は，導入期（Day −14～Day −1）に移行した。導入期開始時，ACQ-7 スコアが 1.5 以上であることを確認し，すべての被験者に Accuhaler を用いてフルチカゾンプロピオン酸エステル 100 µg を 1 日 2 回，非盲検下で導入期終了時まで吸入投与した。Accuhaler を利用できない場合，定量噴霧式吸入器を用いてフルチカゾンプロピオン酸エステル 125 µg を 1 日 2 回，又はフルチカゾン低用量相当量を，非盲検下で吸入投与した。

導入期終了後，Day 1 に，被験者を以下の 5 つの投与群のいずれかに 1 : 1 : 1 : 1 : 1 の比で年齢（12～17 歳又は 18 歳以上）及び地域を因子として層別ランダム化した。

- QMF 中用量群
- QMF 高用量群
- MF 中用量群
- MF 高用量群
- F/S 群

導入期終了時と Day 1 の治験薬の初回投与前の評価は，同日に実施した。ランダム化された被験者は 52 週間の二重盲検期に移行し，QMF 群では Concept1 を用いて 1 日 1 回（夕），MF 中用量群ではツイストヘラーを用いて MF 中用量を 1 日 1 回（夕），MF 高用量群では MF 高用量を 1 日 2 回（朝，夕），F/S 群では Accuhaler を用いて F/S を 1 日 2 回（朝，夕）吸入投与した。

Figure 4-1　　試験デザイン（B2301 試験）



Source：Figure 9-1
QMF＝モメタゾンフランカルボン酸エステル及びインダカテロール酢酸塩の配合剤，MF＝モメタゾンフランカルボン酸エステル，F/S＝フルチカゾンプロピオン酸エステル及びサルメテロールキシナホ酸塩の配合剤
a) フルチカゾンプロピオン酸エステル 100 µg を，Accuhaler を用いて 1 日 2 回非盲検下で吸入投与した。Accuhaler を利用できない場合，定量噴霧式吸入器を用いて 125 µg を 1 日 2 回，又は低用量フルチカゾン相当量を，非盲検下で吸入投与した。

本試験は治験薬の投与期間は 52 週間であるが，主要評価項目及び主要な副次評価項目はそれぞれ Week 26 のトラフ FEV_1 及び ACQ-7 スコアであることから，最後の被験者が Week 26 の投与を完了した時点（Week 26，又は Week 26 以前に中止した被験者は試験中止日）をデータカットオフ日とした主要解析を実施した。

目標被験者数

目標ランダム化被験者数：約 2000 名（各群約 400 名）

目標評価可能被験者数：1800 名（各群 360 名）

被験者数設定の根拠

目標被験者数は，以下の仮定に基づき設定した。

- QMF と MF の高用量での比較，中用量での比較ともに，主要評価項目である Week 26 のトラフ FEV_1 の投与群間差（各用量での QMF 群 − MF 群）を 100 mL，標準偏差を 380 mL と仮定し，90%以上の検出力（多重性調整後）を確保する。

- 主要な副次評価項目である Week 26 の ACQ-7 スコアの群間差（QMF 中高用量併合群－MF 中高用量併合群）を−0.15，標準偏差を 0.80 と仮定し，80%以上の検出力（多重性調整後）を確保する。

なお，上記 1 及び 2 の群間差及び標準偏差は，A2210 試験，E2201 試験，及び E2203 試験の結果，並びに文献データを参考にして見積もった。脱落率を 10%として，目標ランダム化被験者数を 2000 名（各群 400 名）と設定した場合，多重性の調整後，トラフ FEV_1 の投与群間差は検出力 94%，ACQ-7 の投与群間差は検出力 85%で検出することができる。

対象疾患及び主要な組入れ基準

主な選択基準

- 12 歳以上（規制当局又は IRB/IEC/REB の承認状況若しくは参加国によっては 18 歳以上*），75 歳以下の男女
  *日本では 16 歳以上
- スクリーニング前 1 年以上にわたって喘息の診断を有する患者
- 喘息の治療として中用量又は高用量の ICS 若しくは低用量の ICS/LABA 併用投与を 3 ヵ月以上実施しており，スクリーニング前 1 ヵ月以上の用量が一定している患者
- 一定した中用量又は高用量の ICS の投与，又は低用量の ICS と LABA の併用投与を受けているにもかかわらず，スクリーニング時に喘息症状がみられる患者［導入期開始時及び導入期終了時（二重盲検期前）の ACQ-7 スコアが 1.5 以上］
- 導入期開始時及び導入期終了時ともに，American Thoracic Society / European Respiratory Society（ATS / ERS）基準に従い，気管支拡張薬投与中断後の FEV_1（気管支拡張薬吸入前）が予測正常値の 50%以上～85%未満の患者
- 導入期開始時に，サルブタモール 400 μg 又はアルブテロール 360 μg（又は等価量）の投与後 15～30 分以内に 12%以上かつ 200 mL 以上の FEV_1 増加が認められた患者

主な除外基準

- スクリーニング前 6 週間以内に全身性ステロイド投与，入院（24 時間超）又は救急外来受診（24 時間以下）を必要とする喘息発作又は喘息増悪を発現した患者
- 気管内挿管を要する重度の喘息発作又は喘息増悪を発現した患者
- ICS により悪化する可能性がある臨床病態（例：緑内障，白内障，脆弱性骨折）を有し，本試験への参加にリスクがあると治験責任医師又は治験分担医師（以下，治験担当医師）が医学的に判断した患者
- スクリーニング前 4 週間以内又はスクリーニング時から導入期終了時までの間に気道感染又は治験担当医師の判断による喘息悪化を発現した患者
- 喘息以外の慢性肺疾患（慢性閉塞性肺疾患，サルコイドーシス，間質性肺疾患，嚢胞性線維症，臨床的に重要な気管支拡張症，及び活動性結核等）の既往を有する患者

- 重度のナルコレプシー又は不眠症の患者
- アレルギーに対する減感作療法を受けており，その実施期間が導入期開始時点で 3 ヵ月未満の患者，又は減感作療法を導入期開始時前 3 ヵ月超にわたって受けているが試験中に変更されることが予測される患者

用量及び投与方法

導入期

Accuhaler を用いてフルチカゾンプロピオン酸エステル 100 µg を 1 日 2 回（朝，夕），非盲検下で投与した（Accuhaler を利用できない場合，定量噴霧式吸入器を用いてフルチカゾンプロピオン酸エステル 125 µg を 1 日 2 回，又は低用量のフルチカゾン相当量を非盲検下で吸入投与した）。

二重盲検期

本試験では，以下の治験薬（トリプルダミーのためのプラセボを含む）を用いた。

被験薬

- QMF 中用量群：Concept1 を用いて QMF 160/150 µg を 1 日 1 回（夕）吸入投与
- QMF 高用量群：Concept1 を用いて QMF 320/150 µg を 1 日 1 回（夕）吸入投与

対照薬

- MF 中用量群：ツイストヘラーを用いて MF 400 µg を 1 日 1 回（夕）吸入投与
- MF 高用量群：ツイストヘラーを用いて MF 400 µg を 1 日 2 回（朝，夕）吸入投与
- F/S 群：Accuhaler を用いて F/S 500/50 µg を 1 日 2 回（朝，夕）吸入投与

レスキュー薬

スクリーニング時（Day −28）以降，レスキュー薬としてサルブタモール 100 µg 又はアルブテロール 90 µg を吸入可能とした。

投与（観察）期間

スクリーニング期：最長 2 週間

導入期：2 週間

二重盲検期：52 週間

追跡調査期：30 日間

評価項目

有効性

本書で示した有効性評価項目のみを以下に示す。なお，その他の有効性評価項目は第 5 部に添付した治験総括報告書に示した。

（1）主要評価項目

- Week 26 のトラフ FEV_1

（2）主要な副次評価項目

- Week 26 の ACQ-7 スコア

（3）副次評価項目

- トラフ FEV_1 の推移
- pre-dose FEV_1 の推移
- post-dose FEV_1［投与 5 分後，15 分後（Day 1 のみ），30 分後，及び 1 時間後の FEV_1］の推移
- トラフ $FEF_{25-75\%}$の推移
- トラフ FVC の推移
- 朝及び夜の PEF
- ACQ-7 スコアの推移
- ACQ-7 スコアがベースラインから 0.5 以上減少（臨床的に意味のある改善）した被験者の割合
- 喘息症状なしの日の割合
- 夜間覚醒なしの日の割合
- レスキュー薬を使用しなかった日の割合
- レスキュー薬の 1 日の使用回数
- 喘息増悪を発現した被験者の割合*
- 喘息増悪の年間発現率*
- 喘息増悪の初回発現までの期間*
- AQLQ 総スコア
- AQLQ 総スコアがベースラインから 0.5 以上増加した被験者の割合

* 喘息増悪の重症度別（軽度，中等度，重度，及び中等度又は重度）に評価した。

喘息増悪の各重症度は以下のとおり定義した。

重度：全身性ステロイドを 3 日間以上連続で必要とする喘息症状（息切れ，咳嗽，喘鳴，又は胸部絞扼感等）の悪化，若しくは喘息による救急受診，喘息による入院，又は喘息による死亡

中等度：以下の 2 つ以上が生じた場合

1. 息切れ，咳嗽，喘鳴，又は胸部絞扼感等の喘息症状で 1 つ以上の進行性の悪化

2. 以下のとおり定義したレスキュー薬の使用量の増加：
   - レスキュー薬の使用量がベースラインに比べて 50%を超えて増加，かつ連続する任意の 3 日間のうち 2 日間の使用回数が 8 回超

   又は
   - 連続する任意の 3 日間のうち 2 日間以上でレスキュー薬の使用を要する夜間覚醒がみられる

3. 2 日間以上持続するが，2 日間を超える全身性ステロイドの使用又は入院を要するほど重度ではない以下のとおり定義した呼吸機能の悪化
   ベースライン値から 20%を超える FEV_1 低下
   又は
   連続する任意の 3 日間のうち 2 日間で朝又は夜の PEF がベースラインから 20%以上低下
   又は
   PEF がベースラインの 60%未満に低下

軽度：以下の 1 つが生じた場合

1. 息切れ，咳嗽，喘鳴，又は胸部絞扼感等の喘息症状で 1 つ以上の悪化
2. レスキュー薬の使用量の増加
3. 2 日間以上持続するが，重度ではない（全身性ステロイドの使用又は入院を必要としない）呼吸機能の悪化（「呼吸機能の悪化」は，中等度と同じ定義とした）

安全性

有害事象，臨床検査（血液学的検査，血液生化学的検査，尿検査），血漿中コルチゾール濃度，バイタルサイン，心電図，外部独立判定委員会（IAC）により判定された「重篤な喘息転帰」（喘息に関連する入院，挿管，又は死亡）

統計手法

（1）解析対象集団

- ランダム化された集団（randomized population，RAN）：ランダム化されたすべての被験者
- 最大の解析対象集団（full analysis set，FAS）：RAN のうち，治験薬を 1 回以上投与されたすべての被験者。Intent-to-treat の原則に従い，ランダム化された投与群に基づき解析した。
- 治験実施計画書に適合した対象集団（per protocol set，PPS）：FAS のうち，治験実施計画書からの重大な逸脱が認められなかったすべての被験者。実際に投与された治験薬に基づき解析した。
- 安全性解析対象集団（safety set，SAF）：治験薬を 1 回以上投与されたすべての被験者。実際に投与された治験薬に基づき解析した。

（2）有効性

有効性評価項目は，FAS を主な解析対象集団として解析した。

1）主要評価項目

QMF 中用量群と MF 中用量群及び QMF 高用量群と MF 高用量群の比較は，以下の帰無仮説（H_0）を対立仮説（H_a）に対して検定することによって評価した。

H_0：Week 26 のトラフ FEV_1 の値を指標として，QMF 群と MF 群の間に差はない。

H_a：Week 26 のトラフ FEV_1 の値を指標として，QMF 群と MF 群の間に差がある。

主要評価項目は，反復測定混合効果（mixed model for repeated measure，MMRM）モデルを用いて FAS で解析した。このモデルでは，投与群，年齢（12～17 歳，又は 18 歳以上），地域，来院（Day 2，Week 26，及び Week 52），投与群と来院の交互作用を固定効果として使用し，ベースラインの FEV_1（Day 1 の投与 45 分前及び 15 分前の FEV_1 の平均値），ベースラインと来院の交互作用，サルブタモール又はアルブテロールの吸入前の FEV_1 及び吸入 15～30 分後の FEV_1（SABA 可逆性コンポーネント）を共変量，地域にネストする実施医療機関を変量効果として使用した。この混合効果モデルでは，無構造共分散行列を用いて被験者内相関をモデル化した。Kenward-Roger 近似を用いて，分母の自由度を推定した。

QMF 高用量群と F/S 群の比較は，主要評価項目に規定したモデルと同じモデルを用いて実施した。投与群間差（QMF 高用量群－F/S 群）の 95%信頼区間（confidence interval，CI）の下限値が非劣性マージン（−90 mL）より大きい場合，F/S 群に対する QMF 高用量群の非劣性が示されるとし，95% CI の下限値が 0 より大きい場合，Week 26 のトラフ FEV_1 について，F/S 群に対する QMF 高用量群の優越性が示されるとした。

主要な治療効果に基づく調整平均値（最小二乗平均）の差のほか，Week 26 に対応する投与群と来院との交互作用因子の係数を用いて，各投与群間の比較を実施した。調整済みの投与群間差（QMF 群－MF 群）の推定値を標準誤差，両側 95% CI，及び p 値（両側）とともに示した。推定には制限付き最尤法を使用した。

2）主要な副次評価項目

主要な副次評価項目は Week 26 の ACQ-7 スコアとし，QMF 中高用量併合群の MF 中高用量併合群に対する優越性を評価した。以下の帰無仮説を検証した。

- H3：Week 26 の ACQ-7 スコアで QMF 中高用量併合群は MF 中高用量併合群と差がない。

主要解析と同じ MMRM を用い，共変量のベースラインの FEV_1 はベースラインの ACQ-7 スコアに置き換えて解析した。

3）多重性の調整

ファミリー単位の第 I 種の過誤率を両側 5%の有意水準にコントロールするため，Brannath et al. の trimmed Simes test に基づく多重検定手順を使用した。全体の第 I 種の過誤率をコントロールす

るファミリーには，主要評価項目のトラフ FEV_1 に関する 2 つの仮説と主要な副次評価項目の ACQ-7 スコアに関する 1 つの仮説の計 3 つの仮説を含めた。主要評価項目に関する 2 つの仮説を H1 及び H2 とした（それぞれ QMF 中用量群と MF 中用量群の比較及び QMF 高用量群と MF 高用量群の比較を表す）。同様に，主要な副次評価項目に関する仮説を H3 とした（QMF 群と MF 群の比較を表す）。

Brannath et al. の trimmed Simes test に基づく検定手順を以下に簡潔に記載する。

H1，H2，H3 の 3 つの仮説の p 値（両側）をそれぞれ p_1，p_2，p_3 とする。

ステップ 1：i = 1，2 のいずれかの i において p_i が 0.05 以下で，かつ当該 p_i で観察された投与群間差が意図する方向と異なる場合（すなわち QMF より MF の方が結果が良好な場合）は，H1 と H2 の両方を維持し，ここで中止する。それ以外の場合はステップ 2 に進む。

ステップ 2：i = 1，2 の両方の i で p_i が 0.05 未満の場合に H1 と H2 を棄却し，ステップ 3 に進む。それ以外の場合はステップ 4 に進む。

ステップ 3：p_3 が 0.05 未満の場合に H3 を棄却し，ここで中止する。

ステップ 4：ステップ 1 及びステップ 2 のいずれにも該当しない場合は，H1 と H2 に対して Bonferroni test を実施する。したがって，p_1 が 0.025 未満の場合に H1 を，p_2 が 0.025 未満の場合に H2 を棄却し，ここで中止する。

さらに，主要解析結果の頑健性を評価するための補助的分析として，主要解析と同じ MMRM モデルを用いた解析を PPS でも実施した。

主要評価項目及び主要な副次評価項目の検定は，主要解析で全体の第 I 種の過誤率が両側 5% の有意水準になるようコントロールして行ったため，最終解析では仮説検定を計画しなかった。

4）副次評価項目

Day 2 のトラフ FEV_1 は，主要評価項目と同じ MMRM モデルを用いて解析し，主要な治療効果に基づく調整平均（最小二乗平均）の差及び各来院と投与群の交互作用因子の係数を用いて投与群間で比較した。調整平均（最小二乗平均）の投与群間差の推定値，95% CI，及び両側 p 値を算出した。

pre-dose FEV_1，post-dose FEV_1，トラフ FVC，及びトラフ $FEF_{25-75\%}$は，トラフ FEV_1 と同様に解析した。

PEF は，朝と夜（朝の測定から約 12 時間後），1 日 2 回，投与前に測定した。ベースラインは導入期に記録した PEF の平均値とし，Week 26 の PEF の平均値は，投与 26 週間の朝と夜の平均使用回数をそれぞれ算出した。PEF の平均値のベースラインからの変化量の投与群間の比較は，固定効果として投与群，地域，共変量としてベースラインの PEF，サルブタモール又はアルブテロールの吸入前の FEV_1 及び吸入 15～30 分後の FEV_1（SABA 可逆性コンポーネント），変量効果として地域にネストする実施医療機関をモデルに含めた，共分散分析（analysis of covariance, ANCOVA）を用い，最小二乗平均及びその 95% CI を算出した。4 週ごとの PEF の平均値は，主

要評価項目と同じ MMRM モデルを用い，ベースラインの FEV_1 の代わりにベースラインの PEF を使用して解析した。

Week 4，Week 12 の ACQ-7 スコアは，主要な副次評価項目と同じ MMRM モデルを用いて解析した。

ACQ-7 スコアがベースラインから 0.5 以上減少した被験者の割合は，一般化推定方程式（generalized estimating equation）によるロジスティック回帰モデルを用いて解析した。このモデルでは，主要な副次評価項目の MMRM モデルと同じ固定効果及び共変量を使用したが，地域にネストする実施医療機関の変量効果は除外した。調整オッズ比の推定値と 95% CI 及び p 値を算出した。

喘息症状なしの日の割合及び夜間覚醒なしの日の割合は，ベースライン（導入期のデータ）からの変化量について，PEF と同じ ANCOVA モデルを用い，共変量のベースラインの PEF はベースラインの臨床症状データに置き換えて解析した。

過去 12 時間以内のレスキュー薬の使用回数を，朝と夜 1 日 2 回患者日誌に記録した。ベースライン値は導入期に記録した使用回数の平均値とした。レスキュー薬の平均使用回数は被験者ごとの朝，夜，1 日（朝と夜）の平均使用回数を算出した。レスキュー薬の平均使用回数のベースラインからの変化量は，PEF と同じ ANCOVA モデルを用い，ベースラインの PEF の代わりにベースラインの使用回数を使用して解析した。レスキュー薬を使用しなかった日の割合は，使用回数と同じ ANCOVA モデルを用い，ベースラインの使用回数の代わりに使用しなかった日の割合を使用して解析した。

喘息増悪を発現した被験者数及びその割合は，すべての増悪（軽度，中等度，重度），中等度又は重度，及び重度別に集計した。

喘息増悪の初回発現までの期間は，投与群を固定効果，スクリーニング前 12 ヵ月間の喘息増悪の既往（あり，なし），サルブタモール又はアルブテロールの吸入前の FEV_1 及び吸入 15～30 分後の FEV_1（SABA 可逆性コンポーネント）を共変量とし，地域で層別した Cox 回帰モデルを用いて解析した。投与群間の比較には，調整ハザード比の推定値，95% CI，及び p 値を算出した。

喘息増悪の年間発現率は，固定効果を投与群及び地域，共変量をスクリーニング前 12 ヵ月間の喘息増悪の既往（あり，なし），サルブタモール又はアルブテロールの吸入前の FEV_1 及び吸入 15～30 分後の FEV_1（SABA 可逆性コンポーネント）として，負の二項分布を仮定した一般化線形モデルを用いて解析した。このモデルでは，曝露年数の対数をオフセット変数として用いた。推定年間発現率の比，95% CI，及び p 値を算出した。

AQLQ 総スコアの投与群間の比較は，主要評価項目と同じ MMRM モデルを用い，ベースラインの FEV_1 の代わりにベースラインの AQLQ 総スコアを使用して解析した。

(3) 安全性

安全性評価項目は，SAF を対象に解析した。有害事象の標準化に際し ICH 国際医薬用語集（Medical Dictionary for Regulatory Activities，MedDRA）version 21.1（主要解析）及び version 22.0（最終解析）を使用した。また，有害事象の和訳には，標準化に使用した MedDRA の日本語版（MedDRA/Japanese edition，MedDRA/J）を用いた。有害事象は特に記載のない限り，基本語（preferred term，PT）を記載した。有害事象は発現被験者数とその割合を投与群別，器官別大分類（system organ class，SOC）別，PT 別，重症度別，及び治験薬との関連別に要約した。臨床検査値，心電図，バイタルサインは，臨床的に注目すべき異常値の基準に該当した被験者数とその割合を来院別に要約した。血漿中コルチゾール濃度は，実測値及びベースラインからの変化量を投与群別，来院別に要約した。

IAC により判定された重篤な喘息転帰は，その内訳（喘息による入院，挿管，又は死亡）とともに被験者数及び発現率を示した。

その他の安全性評価項目の統計手法は第 5 部に添付した治験総括報告書に示した。

試験成績（主要解析）

主要解析は，最後の被験者が Week 26 の投与を完了した時点（Week 26，又は Week 26 以前に中止した被験者は試験中止日）をデータカットオフ日（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）として実施した。有効性は各被験者の Week 26 までのデータ，安全性はデータカットオフ日までに得られたすべてのデータを対象に解析した。

被験者の内訳

被験者の内訳を Table 4-1 に示す。

3890 名がスクリーニングされ，このうち 2216 名がランダム化された。データカットオフ時点で Week 52 の投与を完了した被験者，継続中であった被験者，中止した被験者の割合は，いずれの群でもそれぞれ約 60%，約 30%，約 10%であり，投与群間で同程度であった。治験薬の投与中止理由は，いずれの投与群でも被験者又は代諾者の申し出が最も多かった（4.0%～7.9%）。

Table 4-1　被験者の内訳（B2301 試験，RAN）

	QMF149 320/150 N = 445 n (%)	QMF149 160/150 N = 439 n (%)	MF 800 N = 442 n (%)	MF 400 N = 444 n (%)	F/S 500/50 N = 446 n (%)	Total N = 2216 n (%)
ランダム化後未投与	2 (0.4)	2 (0.5)	2 (0.5)	1 (0.2)	2 (0.4)	9 (0.4)
投与完了 a)	272 (61.1)	279 (63.6)	274 (62.0)	259 (58.3)	284 (63.7)	1368 (61.7)
投与継続中	127 (28.5)	122 (27.8)	122 (27.6)	123 (27.7)	125 (28.0)	619 (27.9)
投与中止	44 (9.9)	36 (8.2)	44 (10.0)	61 (13.7)	35 (7.8)	220 (9.9)
中止理由						
被験者又は代諾者の申し出	25 (5.6)	26 (5.9)	22 (5.0)	35 (7.9)	18 (4.0)	126 (5.7)
治験担当医師の判断	9 (2.0)	4 (0.9)	7 (1.6)	7 (1.6)	4 (0.9)	31 (1.4)
有害事象	8 (1.8)	3 (0.7)	11 (2.5)	14 (3.2)	10 (2.2)	46 (2.1)
追跡不能	1 (0.2)	2 (0.5)	3 (0.7)	2 (0.5)	1 (0.2)	9 (0.4)
妊娠	1 (0.2)	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)	3 (0.1)
死亡	0	0	0	1 (0.2)	0	1 (0.0)
技術的な問題	0	1 (0.2)	1 (0.2)	1 (0.2)	1 (0.2)	4 (0.2)

Source: B2301 試験-Table 14.1-1.4
中止理由は QMF149 320/150 群の降順とした。
a) 二重盲検期中に投与中止しなかった被験者

解析したデータセット

解析対象集団を Table 4-2 に示す。

ランダム化された 2216 名のうち，治験薬が投与されなかった 9 名を除く 2207 名を FAS 及び SAF に含めた。FAS のうち，治験実施計画書からの重大な逸脱があった 309 名を除く 1901 名を PPS に含めた。PPS から除外した主な理由は，いずれの群でも選択除外基準違反であった（Table 14.1-1.8）。FAS，SAF 及び PPS に含めた被験者数は，投与群間で同程度であった。

Table 4-2　　解析対象集団（B2301 試験）

解析対象集団	QMF149 320/150 n (%)	QMF149 160/150 n (%)	MF 800 n (%)	MF 400 n (%)	F/S 500/50 n (%)	Total n (%)
RAN	445 (100)	439 (100)	442 (100)	444 (100)	446 (100)	2216 (100)
FAS	443 (99.6)	437 (99.5)	440 (99.5)	443 (99.8)	444 (99.6)	2207 (99.6)
SAF	443 (99.6)	437 (99.5)	440 (99.5)	443 (99.8)	444 (99.6)	2207 (99.6)
PPS	372 (83.6)	382 (87.0)	381 (86.2)	386 (86.9)	380 (85.2)	1901 (85.8)

Source: Table 14.1-2.1
割合は，ランダム化された被験者を分母として算出した。

人口統計学的データ及び他の基準値の特性

RAN での人口統計学的特性及び疾患特性に投与群間で不均衡はみられなかった。全体の年齢の平均値は 47.9 歳，性別は女性（58.3%）の割合が男性（41.7%）と比較して高かった。人種は，白人が全体の 70.4%を占め，アジア人は 22.2%であった（Table 14.1-3.1）。

喘息の疾患特性に投与群間で不均衡はみられなかった。罹患期間の平均値（標準偏差）は，14.6（12.75）年であり，10 年を超える被験者が全体の 50%超であった。ベースラインの ACQ-7 の平均値（標準偏差）は 2.30（0.475）であった。喫煙歴は，いずれの投与群も喫煙歴がない被験者が約 8 割であった（Table 14.1-3.2）。

RAN での導入期開始時のベースラインの呼吸機能でも，投与群間で不均衡はみられなかった。全体での FEV_1 の予測正常値に対する割合（$\%FEV_1$）の平均値は，導入期開始時が 65.4%，導入期終了時が 67.3%であった。また，FEV_1 が正常予測値の 60%未満の被験者は約 3 割であった。SABA 吸収後の FEV_1 の平均増加率（量）は 22.8%（0.451 L）であった。全体で 90.1%の被験者で導入期開始時に可逆性が認められた（Table 14.1-3.3）。

有効性の結果

（1）主要評価項目

Week 26 のトラフ FEV_1 を Table 4-3 に示す。

Week 26 のトラフ FEV_1 について MF 高用量に対し QMF 高用量の，MF 中用量に対し QMF 中用量の優越性が示された。

FAS での Week 26 のトラフ FEV_1 のベースラインからの変化量の最小二乗平均は，QMF 高用量群で 0.279 L，QMF 中用量群で 0.286 L，MF 高用量群で 0.150 L，MF 中用量群で 0.075 L であった。Week 26 のトラフ FEV_1 のベースラインからの変化量の投与群間差（QMF 群－MF 群）の最小二乗平均（95% CI）は，高用量群間で 0.130（0.086，0.173） L（調整後 $p < 0.001$），中用量群間で 0.211（0.167，0.255） L（調整後 $p < 0.001$）であり，いずれも有意差が認められた（Table 14.2-1.1）。

QMF 高用量群と F/S 群の比較では，Week 26 のトラフ FEV_1 のベースラインからの変化量の投与群間差（QMF 高用量群－F/S 群）の最小二乗平均（95% CI）は，0.036（−0.008，0.080） L であり，95% CI の下限は非劣性マージン（−90 mL）より大きく，QMF 高用量の F/S に対する非劣性が示された。QMF 高用量の F/S に対する優越性は示されなかった。

PPS を対象とした Week 26 のトラフ FEV_1 のベースラインからの変化量の投与群間差（QMF 群－MF 群）の最小二乗平均（95% CI）は，高用量群間で 0.123（0.076，0.169） L，中用量群間で 0.216（0.170，0.262） L であった（Table 14.2-1.3）。

Table 4-3　　Week 26 のトラフ FEV_1（B2301 試験，FAS）

					投与群間比較			
Visit	投与群	n	測定値 LS Mean (SE)	ベースラインからの変化量 LS Mean (SE)	比較	LS Mean (SE)	(95% CI)	p-value
Baseline	All		2.102					
Day 184	QMF149 320/150	396	2.381 (0.0159)	0.279 (0.0159)	QMF149 320/150 − MF 800	0.130 (0.0224)	(0.086, 0.173)	< 0.001
					QMF149 320/150 − F/S 500/50	0.036 (0.0222)	(−0.008, 0.080)	0.106
	QMF149 160/150	389	2.388 (0.0160)	0.286 (0.0160)	QMF149 160/150 − MF 400	0.211 (0.0224)	(0.167, 0.255)	< 0.001
	MF 800	373	2.252 (0.0163)	0.150 (0.0163)				
	MF 400	376	2.177 (0.0162)	0.075 (0.0162)				
	F/S 500/50	391	2.345 (0.0160)	0.243 (0.0160)				

Source: Table 14.2-1.2
解析対象被験者数：QMF 高用量群 439 名，QMF 中用量群 433 名，MF 高用量群 435 名，MF 中用量群 441 名，F/S 群 441 名
混合効果モデル：トラフ FEV_1 の測定値又は変化量 = 投与群 + ベースラインの FEV_1 + 年齢 + 地域 + 来院 + 投与群と来院の交互作用 + ベースライン FEV_1 と来院の交互作用 + サルブタモール又はアルブテロールの吸入前の FEV_1 + 吸入 15～30 分後の FEV_1 + 実施医療機関（地域）の変量効果
Day 184 = Week 26

トラフ FEV_1 の推移（副次評価項目）

Day 2 のトラフ FEV_1 のベースラインからの変化量の最小二乗平均は，QMF 高用量群 0.212 L，MF 高用量群 0.076 L，QMF 中用量群 0.206 L，MF 中用量群 0.025 L，F/S 群 0.213 L であった。トラフ FEV_1 の変化量の投与群間差（QMF 群－MF 群）の最小二乗平均（95% CI）は，高用量群間で 0.136（0.104，0.168） L，中用量群間で 0.181（0.149，0.212） L であった。QMF 高用量群と F/S 群の比較では，群間差（QMF 高用量群－F/S 群）の最小二乗平均（95% CI）は−0.001（−0.033，0.030）であった。Day 2 及び Week 26 のいずれの評価時点も，MF 群と比べ QMF 群が大きく，また QMF 高用量群と F/S 群で同程度であった（Table 14.2-1.2）。

（2）主要な副次評価項目

Week 26 の ACQ-7 スコア

Week 26 の ACQ-7 スコアのベースラインからの変化量の QMF と MF の差（QMF 中高用量併合群－MF 中高用量併合群）の最小二乗平均（95% CI）は，−0.209（−0.270，−0.148）（調整後 $p < 0.001$）で，有意差が認められ，主要な副次目的が達成された（Table 14.2-1.1）。

Week 26 の ACQ-7 スコアのベースラインからの変化量の最小二乗平均は，QMF 高用量群で−1.031，QMF 中用量群で−1.036，MF 高用量群で−0.863，MF 中用量群で−0.785 であった。いずれの投与群も臨床的に意味のある改善（ベースラインから 0.5 以上減少）が認められた（Table 4-4）。

用量別の比較では，Week 26 の ACQ-7 スコアのベースラインからの変化量の投与群間差（QMF 群－MF 群）の最小二乗平均（95% CI）は，高用量群間で−0.168（−0.254，−0.082），中用量群間で−0.250（−0.337，−0.164）であり，QMF 高用量群及び QMF 中用量群の変化量は，対応する用量の MF 群に比べ大きかった（Table 4-4）。

Table 4-4　Week 26 の ACQ-7 スコア（B2301 試験，FAS）

					投与群間比較			
Visit	投与群	n	測定値 LS Mean (SE)	ベースラインからの変化量 LS Mean (SE)	比較	LS Mean (SE)	(95% CI)	p-value
Baseline	All		2.298					
Day 183	QMF149 320/150	407	1.267 (0.0353)	−1.031 (0.0353)	QMF149 320/150 − MF 800	−0.168 (0.0438)	(−0.254, −0.082)	< 0.001
					QMF149 320/150 − F/S 500/50	−0.057 (0.0438)	(−0.143, 0.029)	0.191
	QMF149 160/150	407	1.262 (0.0353)	−1.036 (0.0353)	QMF149 160/150 − MF 400	−0.250 (0.0441)	(−0.337, −0.164)	< 0.001
	QMF149	814	1.265 (0.0277)	−1.033 (0.0277)	QMF149 – MF	−0.209 (0.0311)	(−0.270, −0.148)	< 0.001
	MF 800	405	1.435 (0.0355)	−0.863 (0.0355)				
	MF 400	393	1.513 (0.0357)	−0.785 (0.0357)				
	MF	798	1.474 (0.0280)	−0.824 (0.0280)				

						投与群間比較		
Visit	投与群	n	測定値 LS Mean (SE)	ベースラインからの変化量 LS Mean (SE)	比較	LS Mean (SE)	(95% CI)	p-value
	F/S 500/50	410	1.324 (0.0352)	−0.974 (0.0352)				

Source: Table 14.2-2.1
解析対象被験者数：QMF 高用量群 429 名，QMF 中用量群 427 名，MF 高用量群 431 名，MF 中用量群 428 名，F/S 群 439 名
混合効果モデル：ACQ-7 スコアの測定値又は変化量 = 投与群 + ベースラインの ACQ-7 スコア + 年齢 + 地域 + 来院 + 投与群と来院の交互作用 + ベースライン ACQ-7 スコアと来院の交互作用 + サルブタモール又はアルブテロールの吸入前の FEV_1 + 吸入 15～30 分後の FEV_1 + 実施医療機関（地域）の変量効果
Day 183 = Week 26

ACQ-7 スコアの推移（副次評価項目）

QMF 中高用量併合群，MF 中高用量併合群ともに Week 4，12，26 を通じて ACQ-7 スコアのベースラインからの変化量は QMF 中高用量併合群の方が大きかった（Table 14.2-2.1）。

ACQ-7 スコアがベースラインから 0.5 以上減少（臨床的に意味のある改善）した被験者の割合（副次評価項目）

Week 26 で ACQ-7 スコアがベースラインから 0.5 以上減少した被験者の割合は，QMF 中高用量併合群（76.3%）の方が MF 中高用量併合群（69.7%）よりも高かった［MF に対する QMF のオッズ比（95% CI）：1.51（1.21，1.89），ロジスティック回帰モデル］。

用量別でも，ACQ-7 スコアがベースラインから 0.5 以上減少した被験者の割合は QMF 高用量群で 76.4%（311/407 名），QMF 中用量群で 76.2%（310/407 名），MF 高用量群で 72.3%（293/405 名），MF 中用量群で 66.9%（263/393 名），F/S 群 75.9%（311/410 名）であり，QMF 群の方が，対応する用量の MF 群よりも高かった［オッズ比（95% CI）：高用量 1.31（0.95，1.80），中用量 1.74（1.27，2.38）］。QMF 高用量群と F/S 群で ACQ-7 スコアがベースラインから 0.5 以上減少した被験者の割合は同程度であった（Table 14.2-2.3）。

（3）副次評価項目

1）トラフ FVC の推移

Week 26 のベースラインからの変化量の投与群間差（QMF 群 − MF 群）の最小二乗平均（95% CI）は，高用量群間で 0.046（−0.006，0.098） L，中用量群間で 0.144（0.093，0.196） L，であり，いずれも MF 群と比べ QMF 群の変化量が大きかった（Table 14.2-3.4）。

2）朝及び夜の PEF

朝の PEF

26 週間の朝の PEF のベースラインからの変化量の投与群間差（QMF 群 − MF 群）の最小二乗平均（95% CI）は，高用量群間で 29.6（23.8，35.4） L/min，中用量群間で 32.3（26.4，38.1） L/min であり，いずれも MF 群と比べ QMF 群の変化量が大きかった。F/S 群との比較では，投与群間差（QMF 高用量群 − F/S 群）の最小二乗平均（95% CI）は，13.3（7.5，19.1） L/min であり，F/S 群と比べ QMF 高用量群の変化量が大きかった（Table 14.2-4.1）。

4 週ごとの朝の PEF のベースラインからの変化量は，いずれの期間も QMF 群で MF 群と比べ大きく，また，QMF 高用量群で F/S 群よりも大きかった（Table 14.2-4.3）。

夜の PEF

26 週間の夜の PEF のベースラインからの変化量の投与群間差（QMF 群－MF 群）の最小二乗平均（95% CI）は，高用量群間で 24.8（19.2，30.3） L/min，中用量群間で 30.4（24.8，35.9） L/min であり，いずれも MF 群と比べ QMF 群の変化量が大きかった。F/S 群との比較では，投与群間差（QMF 高用量群－F/S 群）の最小二乗平均（95% CI）は，8.6（3.1，14.2） L/min であり，F/S 群と比べ QMF 高用量群の変化量が大きかった（Table 14.2-4.1）。

4 週ごとの夜の PEF のベースラインからの変化量は，いずれの期間も QMF 群で MF 群と比べ大きく，また，QMF 高用量群で F/S 群よりも大きかった（Table 14.2-4.3）。

3）喘息症状

喘息症状なしの日の割合

26 週間の喘息症状なしの日の割合のベースラインからの変化量の最小二乗平均は，QMF 高用量群で 24.7%，QMF 中用量群で 23.2%，MF 高用量群で 18.1%，MF 中用量群で 15.3%，F/S 群で 21.0%であり，いずれの用量でも QMF 群の方が MF 群よりも大きかった。QMF 高用量群と F/S 群では投与群間で同程度であった（Table 14.2-5.1）。

夜間覚醒なしの日の割合

26 週間の夜間覚醒なしの日の割合のベースラインからの変化量の最小二乗平均は，QMF 高用量群で 15.7%，QMF 中用量群で 15.0%，MF 高用量群で 13.0%，MF 中用量群で 10.8%，F/S 群で 15.1%であり，いずれの用量でも QMF 群の方が MF 群よりも大きかった。QMF 高用量群と F/S 群では 26 週間の夜間覚醒なしの日の割合の変化量は同程度であった（Table 14.2-5.1）。

4）レスキュー薬の使用

レスキュー薬を使用しなかった日の割合

26 週間のレスキュー薬を使用しなかった日の割合のベースラインからの変化量の最小二乗平均は，QMF 高用量群で 31.5%，QMF 中用量群で 27.4%，MF 高用量群で 21.3%，MF 中用量群で 19.2%，F/S 群で 27.4%であった。いずれの用量でも QMF 群の方が MF 群よりも変化量が大きかった。また，QMF 高用量群で F/S 群よりも大きかった（Table 14.2-6.1）。

レスキュー薬の 1 日の使用回数

26 週間のレスキュー薬の 1 日平均使用回数のベースラインからの変化量の最小二乗平均は，QMF 高用量群で−0.96 回，QMF 中用量群で−0.73 回，MF 高用量群で−0.65 回，MF 中用量群で−0.54 回，F/S 群で−0.87 であり，いずれの用量でも QMF 群の方が MF 群よりも使用回数が減少した。QMF 高用量群と F/S 群では 26 週間のレスキュー薬の 1 日平均使用回数の変化量に差はなかった（Table 14.2-6.1）。

5）喘息増悪

喘息増悪を発現した被験者の割合

初回投与からデータカットオフ時点までに中等度又は重度の喘息増悪を発現した被験者の割合は，QMF 高用量群で 13.1%（58/443 名），QMF 中用量群で 16.5%（72/437 名），MF 高用量群で 24.5%（108/440 名），MF 中用量群で 29.3%（130/443 名），F/S 群で 17.3%（77/444 名）であり，MF 群と比べ QMF 群で低かった。また，重度，中等度，軽度，及びすべての喘息増悪の発現割合でも同様の結果であった。入院を要する喘息増悪及び投与中止に至った喘息増悪の発現割合は各群 2%未満と低く，また，QMF 群の方が MF 群よりも低かった。投与中止に至った喘息増悪は QMF 群では認められなかった。QMF 高用量群と F/S 群の比較では，入院を要する喘息増悪の発現割合が投与群間で同程度であり，その他のカテゴリーの喘息増悪の発現割合は QMF 高用量群の方が F/S 群よりもやや低かった（Table 14.2-7.1）。

喘息増悪の年間発現率

中等度又は重度の喘息増悪の推定年間発現率（95% CI）は，QMF 高用量群で 0.23（0.18，0.29），QMF 中用量群で 0.26（0.21，0.33），MF 高用量群で 0.38（0.31，0.48），MF 中用量群で 0.53（0.43，0.65），F/S 群で 0.25（0.20，0.32）であった。

中等度又は重度の喘息増悪の年間発現率の投与群間比（QMF 群／MF 群）（95% CI）は，高用量群間で 0.60（0.43，0.83），中用量群間で 0.49（0.36，0.68）であり，年間発現率は QMF 高用量群の方が MF 高用量群よりも 40%低く，また，QMF 中用量群の方が MF 中用量群よりも 51%低かった。QMF 高用量群と F/S 群の比較では，QMF 高用量群で F/S 群よりも 8%低かった［群間比（95% CI）：0.92（0.65，1.30）］（Table 14.2-7.5）。

喘息増悪の初回発現までの期間

喘息増悪（中等度又は重度）の初回発現までの期間の投与群間比較（QMF 群／MF 群）のハザード比（95% CI）は，高用量群間で 0.50（0.37，0.69），中用量群間で 0.49（0.37，0.66）であり，QMF 群での喘息増悪のリスクは MF 群よりも低かった（Cox 回帰モデル）。喘息増悪（中等度又は重度）の初回発現までの期間の QMF 高用量群と F/S 群との比較（QMF 高用量群／F/S 群）では，明らかな差は認められなかった［ハザード比（95% CI）：0.79（0.56，1.12）］（Table 14.2-7.3）。

6）AQLQ 総スコア

Week 26 の AQLQ 総スコアのベースラインからの変化量の最小二乗平均は，QMF 高用量群で 0.757，QMF 中用量群で 0.765，MF 高用量群で 0.629，MF 中用量群で 0.609，F/S 群で 0.667 であった。

Week 26 の AQLQ 総スコアのベースラインからの変化量の投与群間差（QMF 群－MF 群）の最小二乗平均（95% CI）は，高用量群間で 0.128（0.025，0.231），中用量群間で 0.157（0.053，0.260）であり，いずれの用量でも QMF 群の方が MF 群よりも変化量が大きかった。QMF 高用量群と F/S 群で，Week 26 の AQLQ 総スコアの変化量は大きくは変わらなかった（Table 14.2-8.1）。

Week 26 の AQLQ 総スコアがベースラインから 0.5 以上改善した被験者の割合は，MF 高用量群（55.1%）と比べて QMF 高用量群（61.2%）が高く，オッズ比（QMF 群／MF 群）（95% CI）は 1.32（0.98，1.78）であった。また，MF 中用量群（52.7%）と比べ QMF 中用量群（60.2%）が高く，オッズ比（95% CI）は 1.38（1.03，1.86）であった。QMF 高用量群と F/S 群で，Week 26 の AQLQ 総スコアがベースラインから 0.5 以上改善した被験者の割合に大きな違いはなかった（Table 14.2-8.3）。

安全性の結果

（1）治験薬の曝露状況

SAF での治験薬投与期間を Table 4-5 に示す。

投与群別の治験薬投与期間の平均値は 309.7～326.2 日であり，365 日を超えて投与された被験者の割合は 30.9%～38.4%であった。52 週間の投与を完了した被験者の割合は 61.7%（1368 名）であった（Table 4-1）。

データカットオフ日時点での総曝露は 1937 人年であり，ランダム化されたすべての被験者が規定どおり 52 週間の治験薬投与を完了したと仮定した場合の総曝露（人年）に対する実際の総曝露（人年）の割合は 87%であった。

Table 4-5　　治験薬投与期間（B2301 試験，SAF）

		QMF149 320/150 N = 443	QMF149 160/150 N = 437	MF 800 N = 440	MF 400 N = 443	F/S 500/50 N = 444
投与期間（日）	n	443	437	440	443	444
	Mean (SD)	319.2 (83.70)	326.2 (75.50)	324.2 (77.09)	309.7 (93.22)	323.9 (76.37)
	Q1	283.0	304.0	297.0	274.0	295.0
	Median	365.0	365.0	365.0	364.0	365.0
	Q3	366.0	366.0	366.0	366.0	366.0
	Min - Max	1 - 397	2 - 417	2 - 389	2 - 401	2 - 387
総曝露（人年）	Sum	387.11	390.33	390.53	375.66	393.69
投与期間						
1 - 29 days	n (%)	10 (2.3)	6 (1.4)	6 (1.4)	10 (2.3)	5 (1.1)
30 - 86 days	n (%)	9 (2.0)	9 (2.1)	7 (1.6)	20 (4.5)	10 (2.3)
87 - 183 days	n (%)	13 (2.9)	10 (2.3)	17 (3.9)	17 (3.8)	18 (4.1)
184 - 254 days	n (%)	42 (9.5)	35 (8.0)	28 (6.4)	38 (8.6)	32 (7.2)
255 - 365 days	n (%)	199 (44.9)	212 (48.5)	220 (50.0)	221 (49.9)	215 (48.4)
> 365 days	n (%)	170 (38.4)	165 (37.8)	162 (36.8)	137 (30.9)	164 (36.9)
累積投与期間						
> 29 days	n (%)	433 (97.7)	431 (98.6)	434 (98.6)	433 (97.7)	439 (98.9)
> 86 days	n (%)	424 (95.7)	422 (96.6)	427 (97.0)	413 (93.2)	429 (96.6)
> 183 days	n (%)	411 (92.8)	412 (94.3)	410 (93.2)	396 (89.4)	411 (92.6)
> 254 days	n (%)	369 (83.3)	377 (86.3)	382 (86.8)	358 (80.8)	379 (85.4)
> 365 days	n (%)	170 (38.4)	165 (37.8)	162 (36.8)	137 (30.9)	164 (36.9)

Source: Table 14.3-1.1

治験薬投与期間 = 治験薬最終投与日 − 治験薬投与開始日 + 1

主要解析時点で試験継続中の被験者は，データカットオフ日時点まで治験薬を投与したとみなして集計した。

（2）有害事象

有害事象の発現状況を Table 4-6 に示す。

Table 4-6 有害事象の発現状況（B2301 試験，SAF）

	QMF149 320/150 N = 443 n (%)	QMF149 160/150 N = 437 n (%)	MF 800 N = 440 n (%)	MF 400 N = 443 n (%)	F/S 500/50 N = 444 n (%)
有害事象	272 (61.4)	285 (65.2)	300 (68.2)	311 (70.2)	282 (63.5)
副作用	34 (7.7)	26 (5.9)	25 (5.7)	29 (6.5)	32 (7.2)
死亡	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)
重篤な有害事象	21 (4.7)	19 (4.3)	20 (4.5)	31 (7.0)	20 (4.5)
投与中止に至った有害事象	8 (1.8)	3 (0.7)	11 (2.5)	16 (3.6)	11 (2.5)

Source：Table 14.3.1-1.1，Table 14.3.1-1.4，Table 14.3.1-2.5，Table 14.3.1-2.1，Table 14.3.1-1.5

1）有害事象

SAF での投与群別の有害事象発現被験者数及び発現率を Table 4-18（付録）に示す。

有害事象の発現率は，QMF 高用量群で 61.4%（272/443 名），QMF 中用量群で 65.2%（285/437 名），MF 高用量群で 68.2%（300/440 名），MF 中用量群で 70.2%（311/443 名），F/S 群で 63.5%（282/444 名）であり，特定の投与群で発現率が高くなる等の一定の傾向はみられなかった。

SOC 別でよくみられた有害事象（いずれの投与群でも 30%以上）は，「感染症および寄生虫症」及び「呼吸器，胸郭および縦隔障害」であり，MF 高用量群及び MF 中用量群と比べ QMF 高用量群で低かった。

PT 別でよくみられた有害事象（いずれの投与群も 20%以上）は喘息であり，QMF 高用量群（22.8%）及び QMF 中用量群（24.9%）の発現率は，他の投与群（28.6%～42.0%）と比べ低かった。その他のよくみられた有害事象は，頭痛，気管支炎，細菌性上気道感染であった。発声障害の発現率は，他の投与群（0.7%～0.9%）と比べ QMF 高用量群（1.8%）及び QMF 中用量群（1.6%）で高かった。

2）副作用

SAF での投与群別の副作用発現被験者数及び発現率を Table 4-21（付録）に示す。

副作用の発現率は，QMF 高用量群で 7.7%（34/443 名），QMF 中用量群で 5.9%（26/437 名），MF 高用量群で 5.7%（25/440 名），MF 中用量群で 6.5%（29/443 名），F/S 群で 7.2%（32/444 名）であり，投与群間で同程度であった。PT 別でよくみられた副作用（いずれかの投与群で 1%以上）は，発声障害，喘息，口腔カンジダ症であった。

3）重症度別の有害事象

発現した有害事象は，ほとんどが軽度又は中等度であった。高度の有害事象の発現率は，QMF 高用量群で 9.7%（43/443 名），QMF 中用量群で 11.7%（51/437 名），MF 高用量群で 16.1%（71/440 名），MF 中用量群で 21.7%（96/443 名），F/S 群で 12.8%（57/444 名）であった。いずれの投与群でも発現率が高かった高度の有害事象は喘息［QMF 高用量群 7.0%（31 名），QMF 中用量群 9.6%（42 名），MF 高用量群 14.3%（63 名），MF 中用量群 18.3%（81 名），F/S 群 10.6%（47 名）］であった。その他の発現率が高かった高度の有害事象（いずれかの投与群で

1%以上）は，ウイルス性上気道感染［QMF 高用量群 0.5%（2 名），QMF 中用量群 0.2%（1 名），MF 高用量群 1.4%（6 名），MF 中用量群 0.5%（2 名），F/S 群 0.7%（3 名）］であった（Table 14.3.1-1.3）。

（3）死亡及び重篤な有害事象

1）死亡

本試験期間中（Day 314）に MF 中用量群 1 名（17 歳，女性）で喘息発作重積による死亡が報告された。本事象は治験担当医師により治験薬との関連なしと判断された（Table 14.3.1-5.1，Listing 14.3.2-1.1）。

IAC は死因カテゴリー／サブカテゴリーを「呼吸器／肺炎を伴わない喘息増悪」と判定した（Table 14.3.1-5.2）。

死亡の一覧を Table 4-24（付録）に示す。

2）重篤な有害事象

重篤な有害事象の発現被験者数及び発現率を Table 4-25（付録）に示す。

重篤な有害事象の発現率は，QMF 高用量群で 4.7%（21/443 名），QMF 中用量群で 4.3%（19/437 名），MF 高用量群で 4.5%（20/440 名），MF 中用量群で 7.0%（31/443 名），F/S 群で 4.5%（20/444 名）であり，MF 中用量群でわずかに高かったものの，投与群間で概ね同程度であった。

発現率が最も高かった重篤な有害事象は，喘息［QMF 高用量群で 0.7%（3 名），QMF 中用量群で 0.5%（2 名），MF 高用量群で 1.4%（6 名），MF 中用量群で 1.8%（8 名），F/S 群で 0.5%（2 名）］であり，MF 中用量群でわずかに高かった。このほか，QMF 高用量群又は QMF 中用量群で 2 名以上に発現した重篤な有害事象は，肺炎（QMF 中用量群 3 名）及び急性心筋梗塞（QMF 高用量群 2 名）であり，これらの事象はその他の投与群でも認められた。

重篤な有害事象の一覧を Table 4-28（付録）に示す。

（4）重要な有害事象

1）投与中止に至った有害事象

投与中止に至った有害事象の発現率は，QMF 高用量群で 1.8%（8/443 名），QMF 中用量群で 0.7%（3/437 名），MF 高用量群で 2.5%（11/440 名），MF 中用量群で 3.6%（16/443 名），F/S 群で 2.5%（11/444 名）であり，いずれの投与群でも低かった。

発現率が最も高かった投与中止に至った有害事象は，喘息［QMF 高用量群及び QMF 中用量群で 0%，MF 高用量群で 0.7%（3 名），MF 中用量群で 1.6%（7 名），F/S 群で 0.5%（2 名）］であった。QMF 高用量群又は QMF 中用量群で 2 名以上に発現した投与中止に至った有害事象はなかった（Table 14.3.1-1.5）。

投与中止に至った有害事象の一覧を Table 4-29（付録）に示す。

2）臨床的に注目すべき有害事象

発現率が最も高かった臨床的に注目すべき有害事象は，いずれの投与群も「過敏症」（主なPT は喘息）であり，MF 中用量群の発現率（201/443 名，45.4%）が最も高かった。その他のいずれかの投与群で発現率が 2%以上の注目すべき有害事象は，「脳心血管事象」，「糖尿病及び高血糖」，「免疫抑制」，「肝毒性」であり，発現率は投与群間で同程度であった（Table 14.3.1-3.1）。

3）IAC により判定された重篤な喘息転帰

重篤な喘息転帰（喘息による入院，挿管，死亡）の発現率は，QMF 高用量群で 0.5%（2/443 名），QMF 用量群で 0.2%（1/437 名），MF 高用量群で 1.6%（7/440 名），MF 中用量群で 1.8%（8/443 名），F/S 群で 0.5%（2/444 名）であった（Table 14.3.1-4.1）。

（5）臨床検査

1）血液学的検査

臨床的に意味のある血液学的検査項目の変動は認められなかった。ベースライン後に注目すべき異常値に新たに該当又は悪化した被験者の割合はいずれ投与群でも小さく，投与群間で同程度であった（Table 14.3-3.4）。

2）血液生化学的検査

臨床的に意味のある血液生化学的検査項目の変動は認められなかった。カリウム及びグルコースを除き，注目すべき異常値に新たに該当又は悪化した被験者の割合は小さく，投与群間で同程度であった（Table 14.3-3.8）。

ベースライン後にカリウム高値（> 6.0 mmol/L）に新たに該当又は悪化した被験者の割合は2.5%～4.3%であった。カリウム高値を認めた投与群，被験者，測定ポイントに一定の傾向はみられなかった（Table 14.3-3.8）。

ベースライン後にグルコース高値（> 9.99 mmol/L）に新たに該当又は悪化した被験者の割合は4.1%～4.6%であり，いずれの投与群でも同程度であった。

3）血漿中コルチゾール濃度

血漿中コルチゾール濃度のベースラインからの変化量の平均値は，投与群間で同程度であった。

4）尿検査

ベースラインからの変動は小さく，いずれの投与群でも臨床的に重要な尿検査結果の変動はみられなかった（Table 14.3-3.12，Table 14.3-3.13）。

（6）その他の安全性評価項目

1）バイタルサイン

ベースライン後に注目すべき異常値に新たに該当又は悪化した被験者の割合は低く，投与群間で同程度であった（Table 14.3-4.4）。

2）心電図

ベースライン後に注目すべき異常値に新たに該当又は悪化した被験者の割合は低く，投与群間で大きな差はなかった。QTcF がベースラインから 60 ms を超えて延長した被験者は 3 名（QMF 中用量群，MF 高用量群，及び MF 中用量群，各 1 名）認められ，QTcF が 500 ms 超を示した被験者はいなかった（Table 14.3-5.3，Listing 14.3-5.1）。

試験成績（最終解析）

最終解析では，本試験で得られたすべてのデータを解析対象とした。

被験者の内訳

被験者の内訳を Table 4-7 に示す。

3890 名がスクリーニングされ，このうち 2216 名がランダム化された。52 週間の治験薬投与期を完了した被験者は 2054 名（92.7%）であり（Table 14.1-1.3-最終解析），治験薬投与を完了した被験者は 1973 名（89.0%）であった。治験薬投与を中止した被験者は 234 名（10.6%）であり，主な投与中止理由は被験者又は代諾者の申し出（6.0%）及び有害事象（2.1%）であった。

Table 4-7　　被験者の内訳（B2301 試験，最終解析，RAN）

	QMF149 320/150 N = 445 n (%)	QMF149 160/150 N = 439 n (%)	MF 800 N = 442 n (%)	MF 400 N = 444 n (%)	F/S 500/50 N = 446 n (%)	Total N = 2216 n (%)
ランダム化後未投与	2 (0.4)	2 (0.5)	2 (0.5)	1 (0.2)	2 (0.4)	9 (0.4)
投与完了	392 (88.1)	399 (90.9)	394 (89.1)	381 (85.8)	407 (91.3)	1973 (89.0)
投与中止	51 (11.5)	38 (8.7)	46 (10.4)	62 (14.0)	37 (8.3)	234 (10.6)
中止理由						
被験者又は代諾者の申し出	26 (5.8)	28 (6.4)	24 (5.4)	36 (8.1)	19 (4.3)	133 (6.0)
治験担当医師の判断	10 (2.2)	4 (0.9)	7 (1.6)	7 (1.6)	5 (1.1)	33 (1.5)
有害事象	9 (2.0)	3 (0.7)	10 (2.3)	14 (3.2)	10 (2.2)	46 (2.1)
追跡不能	3 (0.7)	2 (0.5)	4 (0.9)	1 (0.2)	1 (0.2)	11 (0.5)
技術的な問題	2 (0.4)	1 (0.2)	1 (0.2)	2 (0.5)	1 (0.2)	7 (0.3)
妊娠	1 (0.2)	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)	3 (0.1)
死亡	0	0	0	1 (0.2)	0	1 (0.0)

Source: Table 14.1-1.4-最終解析
中止理由は QMF149 320/150 群の降順とした。

解析したデータセット

解析対象集団を Table 4-8 に示す。

ランダム化された 2216 名のうち，治験薬が投与されなかった 9 名を除く 2207 名を FAS 及び SAF に含めた。FAS のうち，治験実施計画書からの重大な逸脱があった 305 名（投与群間で同程度の割合）を除く 1905 名を PPS に含めた。PPS から除外した主な理由は，選択除外基準違反（10.5%）であった（Table 14.1-1.8-最終解析）。FAS，SAF 及び PPS に含めた被験者数は，投与群間で同程度であった。

Table 4-8 解析対象集団（B2301 試験，最終解析）

解析対象集団	QMF149 320/150 n (%)	QMF149 160/150 n (%)	MF 800 n (%)	MF 400 n (%)	F/S 500/50 n (%)	Total n (%)
RAN	445 (100)	439 (100)	442 (100)	444 (100)	446 (100)	2216 (100)
FAS	443 (99.6)	437 (99.5)	440 (99.5)	443 (99.8)	444 (99.6)	2207 (99.6)
SAF	443 (99.6)	437 (99.5)	440 (99.5)	443 (99.8)	444 (99.6)	2207 (99.6)
PPS	374 (84.0)	383 (87.2)	380 (86.0)	390 (87.8)	378 (84.8)	1905 (86.0)

Source: Table 14.1-2.1-最終解析
割合は，ランダム化された被験者を分母として算出した。

人口統計学的データ及び他の基準値の特性

最終解析のベースラインの疾患特性を Table 4-9 に示す。人口統計学的データ及びベースラインの呼吸機能は主要解析時の結果に示す。

Table 4-9 ベースラインの疾患特性（B2301 試験，最終解析，RAN）

Variable Statistic/Category	QMF149 320/150 N = 445	QMF149 160/150 N = 439	MF 800 N = 442	MF 400 N = 444	F/S 500/50 N = 446	Total N = 2216
Duration of asthma (years)						
n	444	439	442	444	446	2215
Mean (SD)	14.5 (12.64)	14.4 (12.71)	14.7 (12.95)	15.1 (13.03)	14.3 (12.45)	14.6 (12.75)
Median	10.3	10.3	10.8	11.1	10.3	10.6
Min - Max	1.0 - 72.7	0.6 - 67.6	1.0 - 66.3	1.0 - 59.3	1.0 - 63.4	0.6 - 72.7
Duration of asthma, n (%)						
< 1 year	0	1 (0.2)	0	0	0	1 (0.0)
1 - 5 years	111 (24.9)	116 (26.4)	115 (26.0)	116 (26.1)	116 (26.0)	574 (25.9)
> 5 - 10 years	104 (23.4)	94 (21.4)	94 (21.3)	83 (18.7)	101 (22.6)	476 (21.5)
> 10 - 15 years	66 (14.8)	71 (16.2)	71 (16.1)	70 (15.8)	66 (14.8)	344 (15.5)
> 15 - 20 years	44 (9.9)	41 (9.3)	46 (10.4)	55 (12.4)	41 (9.2)	227 (10.2)
> 20 years	119 (26.7)	116 (26.4)	116 (26.2)	120 (27.0)	122 (27.4)	593 (26.8)
Missing	1 (0.2)	0	0	0	0	1 (0.0)
Number of asthma exacerbations in the 12 months prior to start of study that required treatment, n (%)						
0	305 (68.5)	310 (70.6)	309 (69.9)	314 (70.7)	301 (67.5)	1539 (69.4)
1	114 (25.6)	103 (23.5)	106 (24.0)	103 (23.2)	108 (24.2)	534 (24.1)
> 1	26 (5.8)	26 (5.9)	27 (6.1)	27 (6.1)	37 (8.3)	143 (6.5)
Smoking status at screening, n (%)						
Never smoker	362 (81.3)	355 (80.9)	367 (83.0)	364 (82.0)	364 (81.6)	1812 (81.8)
Former smoker	83 (18.7)	84 (19.1)	75 (17.0)	80 (18.0)	82 (18.4)	404 (18.2)
Baseline ACQ-7 score						
n	444	439	442	443	446	2214
Mean (SD)	2.28 (0.498)	2.29 (0.463)	2.29 (0.474)	2.30 (0.462)	2.33 (0.476)	2.30 (0.475)
Median	2.29	2.29	2.14	2.14	2.29	2.29
Min - Max	0.43 - 4.43	0.43 - 4.00	0.57 - 5.14	0.71 - 4.29	0.71 - 3.86	0.43 - 5.14
Baseline ACQ-7 score category, n (%)						
< 1.5	12 (2.7)	7 (1.6)	8 (1.8)	2 (0.5)	11 (2.5)	40 (1.8)
1.5 - < 2	81 (18.2)	80 (18.2)	88 (19.9)	86 (19.4)	76 (17.0)	411 (18.5)

Variable Statistic/Category	QMF149 320/150 N = 445	QMF149 160/150 N = 439	MF 800 N = 442	MF 400 N = 444	F/S 500/50 N = 446	Total N = 2216
2 - < 2.5	220 (49.4)	223 (50.8)	221 (50.0)	224 (50.5)	211 (47.3)	1099 (49.6)
≥ 2.5	131 (29.4)	129 (29.4)	125 (28.3)	131 (29.5)	148 (33.2)	664 (30.0)
Missing	1 (0.2)	0	0	1 (0.2)	0	2 (0.1)
Prior asthma treatment, n (%)						
ICS low dose	1 (0.2)	7 (1.6)	1 (0.2)	3 (0.7)	4 (0.9)	16 (0.7)
ICS medium dose	75 (16.9)	95 (21.6)	96 (21.7)	84 (18.9)	92 (20.6)	442 (19.9)
ICS high dose	32 (7.2)	24 (5.5)	34 (7.7)	33 (7.4)	31 (7.0)	154 (6.9)
ICS/LABA low dose	316 (71.0)	299 (68.1)	299 (67.6)	308 (69.4)	302 (67.7)	1524 (68.8)
ICS/LABA other than low dose	18 (4.0)	10 (2.3)	8 (1.8)	14 (3.2)	15 (3.4)	65 (2.9)
Missing	3 (0.7)	4 (0.9)	4 (0.9)	2 (0.5)	2 (0.4)	15 (0.7)

Source: Table 14.1-3.2-最終解析

喘息の罹病期間は，eCRF に記録された喘息初回発現日からスクリーニング時までとした。

ベースラインの ACQ-7 スコアは Day 1 に測定し，欠測の場合は導入期終了時又は導入期の規定外来院時の値を用いた。ベースラインの ACQ-7 スコアが 1.5 未満の場合は選択基準からの逸脱とした。

喘息の前治療：ICS の用量レベルはフルチカゾンプロピオン酸エステル相当量に基づいた。低用量 ICS 及び低用量以外の ICS/LABA は選択基準からの逸脱とした。

有効性の結果

（1）主要評価項目

トラフ FEV_1 の推移を Table 4-10 に示す。

最終解析の FAS での Week 26 のトラフ FEV_1 のベースラインからの変化量の最小二乗平均は，QMF 高用量群で 0.281 L，QMF 中用量群で 0.286 L，MF 高用量群で 0.149 L，MF 中用量群で 0.075 L であった。Week 26 のトラフ FEV_1 のベースラインからの変化量の投与群間差（QMF 群－MF 群）の最小二乗平均（95% CI）は，高用量群間で 0.132（0.088，0.176） L，中用量群間で 0.211（0.167，0.255） L であった。

QMF 高用量群と F/S 群の比較では，Week 26 のトラフ FEV_1 のベースラインからの変化量の投与群間差（QMF 高用量群－F/S 群）の最小二乗平均（95% CI）は，0.036（−0.007，0.080） L であった。

青年患者の部分集団（12～17 歳，106 名)では，成人患者（18 歳以上）と同様にトラフ FEV_1 の改善が認められ，Week 26 のトラフ FEV_1 のベースラインからの変化量の投与群間差（QMF 群－MF 群）の最小二乗平均（95% CI）は，高用量群間で 0.173（−0.021，0.368） L，中用量群間で 0.397（0.195，0.599） L であった（Table 11-1-最終解析）。

最終解析と主要解析の結果には，数値上で軽微な相違が認められたが，解析モデルがわずかに変更され，データがアップデートされたためであり，重要な相違とは考えられず，主要解析からの結論の変更はなかった。

PPS を対象とした Week 26 のトラフ FEV_1 のベースラインからの変化量の投与群間差（QMF 群－MF 群）の最小二乗平均（95% CI）は，高用量群間で 0.124（0.077，0.171） L，中用量群間で 0.214（0.168，0.261） L であった（Table 14.2-1.3-最終解析）。

Table 4-10　投与 52 週間のトラフ FEV_1 の推移（B2301 試験，最終解析，FAS）

					投与群間比較			
Visit	投与群	n	測定値 LS Mean (SE)	ベースラインからの変化量 LS Mean (SE)	比較	LS Mean (SE)	(95% CI)	p-value
Baseline	All		2.101					
Day 2	QMF149 320/150	432	2.314 (0.0117)	0.212 (0.0117)	QMF149 320/150 − MF 800	0.136 (0.0163)	(0.104, 0.168)	< 0.001
					QMF149 320/150 − F/S 500/50	−0.002 (0.0162)	(−0.034, 0.030)	0.914
	QMF149 160/150	430	2.308 (0.0118)	0.206 (0.0118)	QMF149 160/150 − MF 400	0.180 (0.0161)	(0.149, 0.212)	< 0.001
	MF 800	410	2.178 (0.0120)	0.077 (0.0120)				
	MF 400	435	2.127 (0.0117)	0.026 (0.0117)				
	F/S 500/50	419	2.316 (0.0119)	0.214 (0.0119)				

					投与群間比較			
Visit	投与群	n	測定値 LS Mean (SE)	ベースラインからの変化量 LS Mean (SE)	比較	LS Mean (SE)	(95% CI)	p-value
Day 184	QMF149 320/150	395	2.383 (0.0159)	0.281 (0.0159)	QMF149 320/150 − MF 800	0.132 (0.0223)	(0.088, 0.176)	< 0.001
					QMF149 320/150 − F/S 500/50	0.036 (0.0222)	(−0.007, 0.080)	0.101
	QMF149 160/150	389	2.387 (0.0160)	0.286 (0.0160)	QMF149 160/150 − MF 400	0.211 (0.0224)	(0.167, 0.255)	< 0.001
	MF 800	372	2.250 (0.0162)	0.149 (0.0162)				
	MF 400	376	2.176 (0.0162)	0.075 (0.0162)				
	F/S 500/50	391	2.346 (0.0160)	0.245 (0.0160)				
Day 365	QMF149 320/150	372	2.386 (0.0168)	0.284 (0.0168)	QMF149 320/150 − MF 800	0.136 (0.0235)	(0.090, 0.183)	< 0.001
					QMF149 320/150 − F/S 500/50	0.048 (0.0234)	(0.002, 0.094)	0.040
	QMF149 160/150	383	2.357 (0.0167)	0.255 (0.0167)	QMF149 160/150 − MF 400	0.209 (0.0235)	(0.163, 0.255)	< 0.001
	MF 800	364	2.249 (0.0170)	0.148 (0.0170)				
	MF 400	369	2.148 (0.0170)	0.046 (0.0170)				
	F/S 500/50	382	2.338 (0.0167)	0.236 (0.0167)				

Source: Table 14.2-1.2-最終解析
解析対象被験者数：QMF 高用量群 439 名，QMF 中用量群 433 名，MF 高用量群 436 名，MF 中用量群 441 名，F/S 群 441 名
混合効果モデル：トラフ FEV_1 の測定値又は変化量 = 投与群 + ベースラインの FEV_1 + 年齢 + 地域 + 来院 + 投与群と来院の交互作用 + ベースライン FEV_1 と来院の交互作用 + サルブタモール又はアルブテロールの吸入前の FEV_1 + 吸入 15～30 分後の FEV_1 + 実施医療機関（地域）の変量効果
Day 184 = Week 26, Day 365 = Week 52

トラフ FEV_1 の推移（副次評価項目）

Week 52 のトラフ FEV_1 のベースラインからの変化量の最小二乗平均は，QMF 高用量群で 0.284 L，QMF 中用量群で 0.255 L，MF 高用量群で 0.148 L，MF 中用量群で 0.046 L であった。トラフ FEV_1 の変化量の投与群間差（QMF 群 − MF 群）の最小二乗平均（95% CI）は，高用量群間で 0.136（0.090，0.183） L，中用量群間で 0.209（0.163，0.255） L であった。Day 2，Week 26，及び Week 52 のいずれの評価時点も，トラフ FEV_1 のベースラインからの変化量は MF 群と比べ QMF 群が大きく，トラフ FEV_1 の変化量の投与群間差（QMF 群 − MF 群）は，投与 52 週間を通じて一定であった。QMF 高用量群と F/S 群の比較では，Week 52 の投与群間差（QMF 高用量群 − F/S 群）の最小二乗平均（95% CI）は 0.048（0.002，0.094） L であった（Table 4-10）。

（2）主要な副次評価項目

Week 26 の ACQ-7 スコア

最終解析での Week 26 の ACQ-7 スコアのベースラインからの変化量の QMF と MF の差（QMF 中高用量併合群 − MF 中高用量併合群）の最小二乗平均（95% CI）は，−0.209（−0.270，−0.149）であり，主要解析の結果と同様であった（Table 4-11）。

最終解析と主要解析の結果には，主要評価項目と同様に数値上で軽微な相違が認められたが，重要な相違とは考えられなかった。

Table 4-11　投与 52 週間の ACQ-7 スコアの推移（B2301 試験，最終解析，FAS）

					投与群間比較			
Visit	投与群	n	測定値 LS Mean (SE)	ベースラインからの変化量 LS Mean (SE)	比較	LS Mean (SE)	(95% CI)	p-value
Baseline	All		2.298					
Day 183	QMF149 320/150	407	1.267 (0.0350)	−1.030 (0.0350)	QMF149 320/150 − MF 800	−0.171 (0.0437)	(−0.257, −0.086)	< 0.001
					QMF149 320/150 − F/S 500/50	−0.054 (0.0437)	(−0.140, 0.031)	0.214
	QMF149 160/150	407	1.261 (0.0350)	−1.036 (0.0350)	QMF149 160/150 − MF 400	−0.248 (0.0439)	(−0.334, −0.162)	< 0.001
	QMF149	814	1.264 (0.0273)	−1.033 (0.0273)	QMF149 − MF	−0.209 (0.0310)	(−0.270, −0.149)	< 0.001
	MF 800	405	1.439 (0.0352)	−0.859 (0.0352)				
	MF 400	393	1.509 (0.0354)	−0.789 (0.0354)				
	MF	798	1.474 (0.0277)	−0.824 (0.0277)				
	F/S 500/50	410	1.322 (0.0349)	−0.976 (0.0349)				
Day 364	QMF149 320/150	385	1.231 (0.0358)	−1.066 (0.0358)	QMF149 320/150 − MF 800	−0.141 (0.0449)	(−0.229, −0.053)	0.002
					QMF149 320/150 − F/S 500/50	0.010 (0.0447)	(−0.078, 0.098)	0.824
	QMF149 160/150	397	1.183 (0.0356)	−1.114 (0.0356)	QMF149 160/150 − MF 400	−0.266 (0.0450)	(−0.354, −0.177)	< 0.001
	QMF149	782	1.207 (0.0278)	−1.090 (0.0278)	QMF149 − MF	−0.203 (0.0318)	(−0.266, −0.141)	< 0.001
	MF 800	387	1.373 (0.0359)	−0.925 (0.0359)				
	MF 400	377	1.449 (0.0361)	−0.849 (0.0361)				
	MF	764	1.411 (0.0281)	−0.887 (0.0281)				
	F/S 500/50	405	1.221 (0.0354)	−1.076 (0.0354)				

Source: Table 14.2-2.1-最終解析
解析対象被験者数：QMF 高用量群 429 名，QMF 中用量群 427 名，MF 高用量群 431 名，MF 中用量群 428 名，F/S 群 439 名
混合効果モデル：ACQ-7 スコアの測定値又は変化量 = 投与群 + ベースラインの ACQ-7 スコア + 年齢 + 地域 + 来院 + 投与群と来院の交互作用 + ベースライン ACQ-7 スコアと来院の交互作用 + サルブタモール又はアルブテロールの吸入前の FEV_1 + 吸入 15～30 分後の FEV_1 + 実施医療機関（地域）の変量効果
Day 183 = Week 26，Day 364 = Week 52

ACQ-7 スコアの推移（副次評価項目）

Week 52 の ACQ-7 スコアのベースラインからの変化量の最小二乗平均は，QMF 中高用量併合群で−1.090，MF 中高用量併合群で−0.887 であり，いずれの投与群も臨床的に意味のある改善（ベースラインから 0.5 以上減少）が認められた。QMF 中高用量併合群，MF 中高用量併合群ともに Week 26，52 を通じて ACQ-7 スコアのベースラインからの変化量は QMF 中高用量併合群の方が大きかった（Table 4-11）。

ACQ-7 スコアがベースラインから 0.5 以上減少（臨床的に意味のある改善）した被験者の割合（副次評価項目）

Week 26 で ACQ-7 スコアがベースラインから 0.5 以上減少した被験者の割合は，QMF 中高用量併合群（76.3%）の方が MF 中高用量併合群（69.7%）よりも高かった［MF に対する QMF のオッズ比（95% CI）：1.51（1.20，1.89），ロジスティック回帰モデル］。Week 52 で ACQ-7 スコアがベースラインから 0.5 以上減少した被験者の割合は，Week 26 と同程度であり，QMF 中高用量併合群（79.9%）の方が MF 中高用量併合群（71.5%）よりも高かった［MF に対する QMF のオッズ比（95% CI）：1.73（1.36，2.20），ロジスティック回帰モデル］。QMF 高用量群と F/S 群で ACQ-7 スコアがベースラインから 0.5 以上減少した被験者の割合は，投与 52 週間を通じて同程度であった（Table 14.2-2.3-最終解析）。

（3）副次評価項目

1）pre-dose FEV_1

Week 26 及び Week 52 のいずれの評価時点も，pre-dose FEV_1 のベースラインからの変化量は MF 群と比べ QMF 群が大きかった。ベースラインからの変化量の投与群間差（QMF 群－MF 群）の最小二乗平均（95% CI）は，Week 26 では，高用量群間で 0.121（0.078，0.163） L，中用量群間で 0.194（0.151，0.237） L，Week 52 では，高用量群間で 0.106（0.062，0.150） L，中用量群間で 0.217（0.173，0.261） L であった。F/S 群との比較では，投与群間差（QMF 高用量群－F/S 群）の最小二乗平均（95% CI）は，Week 26 で 0.037（−0.006，0.079） L，Week 52 で −0.004（−0.048，0.040） L であった（Table 14.2-3.1-最終解析）。

2）post-dose FEV_1

Day 1，Week 26，及び Week 52 のいずれの評価時点も，投与 5 分後，15 分後（Day 1 のみ測定），30 分後，及び 1 時間後の FEV_1 のベースラインからの変化量は MF 群と比べ QMF 群が大きかった。投与 5 分後～1 時間後の FEV_1 のベースラインからの変化量の投与群間差（QMF 群－MF 群）の最小二乗平均は，Day 1 では，高用量群間で 0.142～0.178 L，中用量群間で 0.152～0.205 L，Week 26 では，高用量群間で 0.163～0.180 L，中用量群間で 0.243～0.259 L，Week 52 では，高用量群間で 0.139～0.163 L，中用量群間で 0.249～0.264 L であった。F/S 群との比較では，投与群間差（QMF 高用量群－F/S 群）の最小二乗平均は，Day 1 で 0.007～0.055 L，Week 26 で 0.039～0.044 L，Week 52 で 0.026～0.032 L であった。Day 1 の投与 5 分後の FEV_1 のベースライン

からの変化量は，F/S 群と比べ QMF 高用量群が大きかった（投与群間差 0.055 L）（Table 14.2-3.2-最終解析）。

3）トラフ FVC の推移

Week 26 及び Week 52 のいずれの評価時点も，トラフ FVC のベースラインからの変化量は MF 群と比べ QMF 群が大きかった。ベースラインからの変化量の投与群間差（QMF 群－MF 群）の最小二乗平均（95% CI）は，Week 26 では，高用量群間で 0.050（0.001，0.098） L，中用量群間で 0.141（0.093，0.190） L，Week 52 では，高用量群間で 0.076（0.027，0.125） L，中用量群間で 0.146（0.098，0.195） L であった。F/S 群との比較では，投与群間差（QMF 高用量群－F/S 群）の最小二乗平均（95% CI）は，Week 26 で 0.017（−0.031，0.065） L，Week 52 で 0.036（−0.012，0.085） L であり，QMF 高用量群と F/S 群では，ベースラインからの変化量は投与 52 週間を通じて同程度であった（Table 14.2-3.4-最終解析）。

4）トラフ $FEF_{25-75\%}$

Week 26 及び Week 52 のいずれの評価時点も，トラフ $FEF_{25-75\%}$のベースラインからの変化量は MF 群と比べ QMF 群が大きかった。ベースラインからの変化量の投与群間差（QMF 群－MF 群）の最小二乗平均（95% CI）は，Week 26 では，高用量群間で 0.228（0.161，0.296） L/s，中用量群間で 0.265（0.197，0.333） L/s，Week 52 では，高用量群間で 0.215（0.145，0.285） L/s，中用量群間で 0.246（0.176，0.316） L/s であった（Table 14.2-3.7-最終解析）。

5）朝及び夜の PEF

朝の PEF

52 週間の朝の PEF のベースラインからの変化量の投与群間差（QMF 群－MF 群）の最小二乗平均（95% CI）は，高用量群間で 28.7（22.7，34.8） L/min，中用量群間で 30.2（24.2，36.3） L/min であり，いずれも MF 群と比べ QMF 群の変化量が大きかった。F/S 群との比較では，投与群間差（QMF 高用量群－F/S 群）の最小二乗平均（95% CI）は，13.8（7.7，19.8） L/min であり，F/S 群と比べ QMF 高用量群の変化量が大きかった（Table 14.2-4.2-最終解析）。

4 週ごとの朝の PEF のベースラインからの変化量は，いずれの期間も QMF 群で MF 群と比べ大きく，また，QMF 高用量群で F/S 群よりも大きかった（Table 14.2-4.3-最終解析）。

夜の PEF

52 週間の夜の PEF のベースラインからの変化量の投与群間差（QMF 群－MF 群）の最小二乗平均（95% CI）は，高用量群間で 23.7（18.0，29.5） L/min，中用量群間で 29.1（23.3，34.8） L/min であり，いずれも MF 群と比べ QMF 群の変化量が大きかった。F/S 群との比較では，投与群間差（QMF 高用量群－F/S 群）の最小二乗平均（95% CI）は，9.1（3.3，14.9） L/min であり，F/S 群と比べ QMF 高用量群の変化量が大きかった（Table 14.2-4.2-最終解析）。

4 週ごとの夜の PEF のベースラインからの変化量は，いずれの期間も QMF 群で MF 群と比べ大きく，また，QMF 高用量群で F/S 群よりも大きかった（Table 14.2-4.3-最終解析）。

6）喘息症状

喘息症状なしの日の割合

52 週間の喘息症状なしの日の割合のベースラインからの変化量の最小二乗平均は，QMF 高用量群で 28.3%，QMF 中用量群で 28.4%，MF 高用量群で 22.5%，MF 中用量群で 19.3%，F/S 群で 24.9%であり，いずれの用量でも QMF 群の方が MF 群よりも大きかった。QMF 高用量群と F/S 群では，52 週間の喘息症状なしの日の割合の変化量は同程度であった（Table 14.2-5.2-最終解析）。

夜間覚醒なしの日の割合

52 週間の夜間覚醒なしの日の割合のベースラインからの変化量の最小二乗平均は，QMF 高用量群で 17.0%，QMF 中用量群で 16.4%，MF 高用量群で 14.2%，MF 中用量群で 12.5%，F/S 群で 16.1%であり，いずれの用量でも QMF 群の方が MF 群よりも大きかった。QMF 高用量群と F/S 群では，52 週間の夜間覚醒なしの日の割合の変化量は同程度であった（Table 14.2-5.2-最終解析）。

7）レスキュー薬の使用

レスキュー薬を使用しなかった日の割合

52 週間のレスキュー薬を使用しなかった日の割合のベースラインからの変化量の最小二乗平均は，QMF 高用量群で 33.1%，QMF 中用量群で 29.4%，MF 高用量群で 23.5%，MF 中用量群で 20.8%，F/S 群で 28.8%であった。いずれの用量でも QMF 群の方が MF 群よりも変化量が大きかった。また，QMF 高用量群で F/S 群よりも変化量が大きかった（Table 14.2-6.2-最終解析）。

レスキュー薬の 1 日の使用回数

52 週間のレスキュー薬の 1 日平均使用回数のベースラインからの変化量の最小二乗平均は，QMF 高用量群で−1.00 回，QMF 中用量群で−0.80 回，MF 高用量群で−0.72 回，MF 中用量群で−0.56 回，F/S 群で−0.91 回であり，いずれの用量でも QMF 群の方が MF 群よりも使用回数が減少した。QMF 高用量群と F/S 群では，52 週間のレスキュー薬の 1 日平均使用回数の変化量は同程度であった（Table 14.2-6.2-最終解析）。

8）喘息増悪

喘息増悪を発現した被験者の割合

中等度又は重度の喘息増悪を発現した被験者の割合は，QMF 高用量群で 14.9%（66/443 名），QMF 中用量群で 16.9%（74/437 名），MF 高用量群で 26.1%（115/440 名），MF 中用量群で 32.5%（144/443 名），F/S 群で 19.1%（85/444 名）であり，MF 群と比べ QMF 群で低かった。また，重度，中等度，軽度，及びすべての喘息増悪の発現割合でも同様の結果であった。入院を要する喘息増悪及び投与中止に至った喘息増悪の発現割合は各群 2%未満と低く，また，QMF 群の方が MF 群よりも低かった。QMF 群で投与中止に至った喘息増悪は，QMF 高用量群の 1 名にのみ認められ，QMF 中用量群では認められなかった。QMF 高用量群と F/S 群の比較では，入院を

要する喘息増悪の発現割合が同程度であり，その他のカテゴリーの喘息増悪の発現割合は QMF 高用量群の方が F/S 群よりもやや低かった（Table 4-12）。

Table 4-12　　Week 52 までの喘息増悪の発現状況（B2301 試験，FAS）

Type of exacerbation	QMF149 320/150 N = 443 n (%)	QMF149 160/150 N = 437 n (%)	MF 800 N = 440 n (%)	MF 400 N = 443 n (%)	F/S 500/50 N = 444 n (%)
Moderate or severe asthma exacerbation	66 (14.9)	74 (16.9)	115 (26.1)	144 (32.5)	85 (19.1)
Severe asthma exacerbation	36 (8.1)	43 (9.8)	64 (14.5)	89 (20.1)	53 (11.9)
Moderate asthma exacerbation	34 (7.7)	36 (8.2)	63 (14.3)	73 (16.5)	41 (9.2)
Mild asthma exacerbation	59 (13.3)	53 (12.1)	77 (17.5)	87 (19.6)	67 (15.1)
All (mild, moderate, severe) asthma exacerbation	113 (25.5)	112 (25.6)	159 (36.1)	197 (44.5)	136 (30.6)
Asthma exacerbation requiring hospitalization	3 (0.7)	1 (0.2)	6 (1.4)	7 (1.6)	2 (0.5)
Asthma exacerbation causing permanent discontinuation of study drug	1 (0.2)	0	4 (0.9)	7 (1.6)	2 (0.5)

Source: Table 14.2-7.1-最終解析
初回投与から最終投与翌日までに発現した喘息増悪を集計した。

喘息増悪の年間発現率

中等度又は重度の喘息増悪の推定年間発現率（95% CI）は，QMF 高用量群で 0.25（0.20，0.32），QMF 中用量群で 0.27（0.21，0.34），MF 高用量群で 0.39（0.32，0.48），MF 中用量群で 0.56（0.46，0.68），F/S 群で 0.27（0.22，0.34）であった。中等度又は重度の喘息増悪の年間発現率の投与群間比（QMF 群／MF 群）（95% CI）は，高用量群間で 0.65（0.48，0.89），中用量群間で 0.47（0.35，0.64）であり，年間発現率は QMF 高用量群の方が MF 高用量群よりも 35%低く，また，QMF 中用量群の方が MF 中用量群よりも 53%低かった。QMF 高用量群と F/S 群の比較では，QMF 高用量群で F/S 群よりも 7%低かった［群間比（95% CI）：0.93（0.67，1.29）］（Table 14.2-7.5-最終解析）。

喘息増悪の初回発現までの期間

喘息増悪（中等度又は重度）の初回発現までの期間の投与群間比較（QMF 群／MF 群）のハザード比（95% CI）は，高用量群間で 0.53（0.39，0.72），中用量群間で 0.45（0.34，0.60）であり，QMF 群での喘息増悪のリスクは MF 群よりも低かった（Cox 回帰モデル）。喘息増悪（中等度又は重度）の初回発現までの期間の QMF 高用量群と F/S 群との比較（QMF 高用量群／F/S 群）では，明らかな差は認められなかった［ハザード比（95% CI）：0.81（0.59，1.12）］（Table 4-13）。

Table 4-13 Week 52 までの喘息増悪の初回発現までの期間の Cox 回帰分析（B2301 試験，FAS）

増悪の重症度カテゴリー 投与群	n/M (%)	比較	ハザード比	(95% CI)	p-value
Moderate or severe asthma exacerbation					
QMF149 320/150 (N=443)	66/443 (14.9)	QMF149 320/150 / MF 800	0.53	(0.39, 0.72)	< 0.001
		QMF149 320/150 / F/S 500/50	0.81	(0.59, 1.12)	0.209
QMF149 160/150 (N=437)	74/437 (16.9)	QMF149 160/150 / MF 400	0.45	(0.34, 0.60)	< 0.001
QMF149 (N=880)	140/880 (15.9)	QMF149 / MF	0.49	(0.40, 0.60)	< 0.001
MF 800 (N=440)	115/440 (26.1)				
MF 400 (N=443)	144/443 (32.5)				
MF (N=883)	259/883 (29.3)				
F/S 500/50 (N=444)	85/444 (19.1)				
Severe asthma exacerbation					
QMF149 320/150 (N=443)	36/443 (8.1)	QMF149 320/150 / MF 800	0.54	(0.36, 0.81)	0.003
		QMF149 320/150 / F/S 500/50	0.71	(0.47, 1.09)	0.115
QMF149 160/150 (N=437)	43/437 (9.8)	QMF149 160/150 / MF 400	0.44	(0.30, 0.63)	< 0.001
QMF149 (N=880)	79/880 (9.0)	QMF149 / MF	0.49	(0.37, 0.64)	< 0.001
MF 800 (N=440)	64/440 (14.5)				
MF 400 (N=443)	89/443 (20.1)				
MF (N=883)	153/883 (17.3)				
F/S 500/50 (N=444)	53/444 (11.9)				
All (mild, moderate, severe) asthma exacerbation					
QMF149 320/150 (N=443)	113/443 (25.5)	QMF149 320/150 / MF 800	0.65	(0.51, 0.82)	< 0.001
		QMF149 320/150 / F/S 500/50	0.84	(0.66, 1.08)	0.185
QMF149 160/150 (N=437)	112/437 (25.6)	QMF149 160/150 / MF 400	0.48	(0.38, 0.60)	< 0.001
QMF149 (N=880)	225/880 (25.6)	QMF149 / MF	0.55	(0.47, 0.66)	< 0.001
MF 800 (N=440)	159/440 (36.1)				
MF 400 (N=443)	197/443 (44.5)				
MF (N=883)	356/883 (40.3)				
F/S 500/50 (N=444)	136/444 (30.6)				

Source: Table 14.2-7.3-最終解析

n = いずれかの重症度カテゴリーの喘息増悪を 1 回以上発現した被験者数，M = 解析に含めた被験者数，N = 解析対象集団の被験者数
Cox 回帰モデルでは，投与群，地域，及びスクリーニング前 12 ヵ月間の喘息増悪の既往を固定効果，サルブタモール又はアルブテロールの吸入前の FEV_1 及び吸入 15～30 分後の FEV_1 を共変量とし，年齢で層別した
喘息増悪を発現しなかった被験者は，最終投与 + 1 日，死亡，最終来院のうち最も早い日で打切りとした。
初回投与から最終投与翌日までに発現した喘息増悪を解析した。

9）AQLQ 総スコア

Week 52 の AQLQ 総スコアのベースラインからの変化量の最小二乗平均は，QMF 高用量群で 0.813，QMF 中用量群で 0.861，MF 高用量群で 0.734，MF 中用量群で 0.670，F/S 群で 0.772 であった（Table 14.2-8.1-最終解析）。

Week 52 の AQLQ 総スコアのベースラインからの変化量の投与群間差（QMF 群 − MF 群）の最小二乗平均（95% CI）は，高用量群間で 0.079（−0.030，0.187），中用量群間で 0.191（0.082，0.299）であり，中用量群間では QMF 群の方が MF 群よりも変化量が大きかったが，高用量群間

では変化量に大きな違いはなかった。QMF 高用量群と F/S 群では，Week 52 の AQLQ 総スコアの変化量に大きな違いはなかった（Table 14.2-8.1-最終解析）。

Week 52 の AQLQ 総スコアがベースラインから 0.5 以上改善した被験者の割合は，MF 中用量群（56.9%）と比べ QMF 中用量群（66.2%）が高く，オッズ比（QMF 群／MF 群）（95% CI）は 1.52（1.12，2.07）であった。QMF 高用量群（60.2%）と MF 高用量群（59.4%）に大きな違いはなく，オッズ比（QMF 群／MF 群）（95% CI）は 1.06（0.79，1.43）であった。QMF 高用量群と F/S 群では，Week 52 の AQLQ 総スコアがベースラインから 0.5 以上改善した被験者の割合に大きな違いはなかった（Table 14.2-8.3-最終解析）。

安全性の結果

（1）治験薬の曝露状況

SAF での治験薬投与期間を Table 4-14 に示す。

最終解析では，52 週間の投与を完了した被験者の割合は 89.0%（1973 名）であった（Table 4-7）。投与群別の治験薬投与期間の平均値は 332.2～347.1 日であり，254 日を超えて投与された被験者の割合は 87.8%～92.8%，365 日を超えて投与された被験者の割合は 46.7%～55.8%であった。

Table 4-14　治験薬投与期間（B2301 試験，最終解析，SAF）

		QMF149 320/150 N = 443	QMF149 160/150 N = 437	MF 800 N = 440	MF 400 N = 443	F/S 500/50 N = 444
投与期間（日）	n	443	437	440	443	444
	Mean (SD)	341.7 (79.31)	347.1 (70.38)	344.4 (72.91)	332.2 (91.65)	347.1 (69.14)
	Q1	364.0	365.0	364.0	363.0	364.0
	Median	366.0	366.0	366.0	365.0	366.0
	Q3	367.0	367.0	367.0	366.0	367.0
	Min - Max	1 - 388	2 - 428	2 - 389	2 - 401	2 - 394
総曝露（人年）	Sum	414.49	415.32	414.84	402.90	421.92
投与期間						
1 - 29 days	n (%)	10 (2.3)	6 (1.4)	6 (1.4)	10 (2.3)	5 (1.1)
30 - 86 days	n (%)	9 (2.0)	9 (2.1)	7 (1.6)	20 (4.5)	10 (2.3)
87 - 183 days	n (%)	13 (2.9)	10 (2.3)	17 (3.9)	15 (3.4)	14 (3.2)
184 - 254 days	n (%)	9 (2.0)	7 (1.6)	8 (1.8)	9 (2.0)	3 (0.7)
255 - 365 days	n (%)	155 (35.0)	172 (39.4)	175 (39.8)	182 (41.1)	176 (39.6)
> 365 days	n (%)	247 (55.8)	233 (53.3)	227 (51.6)	207 (46.7)	236 (53.2)
累積投与期間						
> 29 days	n (%)	433 (97.7)	431 (98.6)	434 (98.6)	433 (97.7)	439 (98.9)
> 86 days	n (%)	424 (95.7)	422 (96.6)	427 (97.0)	413 (93.2)	429 (96.6)
> 183 days	n (%)	411 (92.8)	412 (94.3)	410 (93.2)	398 (89.8)	415 (93.5)
> 254 days	n (%)	402 (90.7)	405 (92.7)	402 (91.4)	389 (87.8)	412 (92.8)
> 365 days	n (%)	247 (55.8)	233 (53.3)	227 (51.6)	207 (46.7)	236 (53.2)

Source: Table 14.3-1.1-最終解析
治験薬投与期間 = 治験薬最終投与日 − 治験薬投与開始日 + 1

（2）有害事象

有害事象の発現状況を Table 4-15 に示す。

Table 4-15　有害事象の発現状況（B2301 試験，最終解析，SAF）

	QMF149 320/150 N = 443 n (%)	QMF149 160/150 N = 437 n (%)	MF 800 N = 440 n (%)	MF 400 N = 443 n (%)	F/S 500/50 N = 444 n (%)
有害事象	286 (64.6)	292 (66.8)	308 (70.0)	320 (72.2)	290 (65.3)
副作用	37 (8.4)	28 (6.4)	25 (5.7)	30 (6.8)	32 (7.2)
死亡	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)
重篤な有害事象	21 (4.7)	20 (4.6)	21 (4.8)	31 (7.0)	21 (4.7)
投与中止に至った有害事象	9 (2.0)	3 (0.7)	12 (2.7)	16 (3.6)	11 (2.5)

Source：Table 14.3.1-1.1-最終解析，Table 14.3.1-1.4-最終解析，Table 14.3.1-5.2-最終解析，Table 14.3.1-2.1-最終解析，Table 14.3.1-1.5-最終解析

1）有害事象

最終解析での投与群別の有害事象発現被験者数及び発現率を Table 4-19（付録）に示す。

有害事象の発現率は，QMF 高用量群で 64.6%（286/443 名），QMF 中用量群で 66.8%（292/437 名），MF 高用量群で 70.0%（308/440 名），MF 中用量群で 72.2%（320/443 名），F/S 群で 65.3%（290/444 名）であり，特定の投与群で発現率が高くなる等の一定の傾向はみられなかった。

SOC 別でよくみられた有害事象（いずれの投与群でも 30%以上）は，「感染症および寄生虫症」及び「呼吸器，胸郭および縦隔障害」であり，MF 高用量群及び MF 中用量群と比べ QMF 高用量群で低かった。

PT 別でよくみられた有害事象（いずれの投与群も 20%以上）は喘息であり，QMF 高用量群（25.5%）及び QMF 中用量群（25.9%）の発現率は，他の投与群（30.9%～44.7%）と比べ低かった。その他のよくみられた有害事象（いずれかの投与群で 5%以上）は，上咽頭炎，頭痛，上気道感染，気管支炎であり，発現率は投与群間で同程度であった。

2）副作用

最終解析での投与群別の副作用発現被験者数及び発現率を Table 4-22（付録）に示す。

副作用の発現率は，QMF 高用量群で 8.4%（37/443 名），QMF 中用量群で 6.4%（28/437 名），MF 高用量群で 5.7%（25/440 名），MF 中用量群で 6.8%（30/443 名），F/S 群で 7.2%（32/444 名）であり，投与群間で同程度であった。PT 別でよくみられた副作用（いずれかの投与群で 1%以上）は，発声障害，喘息，口腔カンジダ症であり，投与群間で発現率に一定の傾向はみられなかった。

3）重症度別の有害事象

発現した有害事象は，ほとんどが軽度又は中等度であった。高度の有害事象の発現率は，QMF 高用量群で 10.8%（48/443 名），QMF 中用量群で 12.1%（53/437 名），MF 高用量群で 16.6%（73/440 名），MF 中用量群で 23.5%（104/443 名），F/S 群で 14.2%（63/444 名）であった。いずれの投与群でも発現率が高かった高度の有害事象は，喘息［QMF 高用量群 8.1%（36/443 名），

QMF 中用量群 9.8%（43/437 名），MF 高用量群 14.5%（64/440 名），MF 中用量群 20.1%（89/443 名），F/S 群 11.9%（53/444 名）］であった。その他の発現率が高かった高度の有害事象（いずれかの投与群で 1%以上）は，ウイルス性上気道感染［QMF 高用量群 0.5%（2/443 名），QMF 中用量群 0.2%（1/437 名），MF 高用量群 1.4%（6/440 名），MF 中用量群 0.5%（2/443 名），F/S 群 0.7%（3/444 名）］であった（Table 14.3.1-1.3-最終解析）。

（3）死亡及び重篤な有害事象

1）死亡

本試験期間中（Day 314）に MF 中用量群 1 名（17 歳，女性）で喘息発作重積による死亡が報告された。本事象は治験担当医師により治験薬との関連なしと判断された（Table 14.3.1-5.1-最終解析，Listing 14.3.2-1.1-最終解析，Listing 14.3.2-1.2-最終解析）。IAC は死因カテゴリー／サブカテゴリーを「呼吸器／肺炎を伴わない喘息増悪」と判定した（Table 14.3.1-5.2-最終解析）。

治験薬最終投与から 30 日以降（追跡調査期）に MF 高用量群 1 名で心肺不全による死亡が報告された。本事象は治験担当医師により治験薬との関連なしと判断された（Listing 14.3.2-1.1-最終解析，Listing 14.3.2-1.2-最終解析）。

死亡の一覧を Table 4-24（付録）に示す。

2）重篤な有害事象

最終解析での重篤な有害事象の発現被験者数及び発現率を Table 4-26（付録）に示す。

重篤な有害事象の発現率は，QMF 高用量群で 4.7%（21/443 名），QMF 中用量群で 4.6%（20/437 名），MF 高用量群で 4.8%（21/440 名），MF 中用量群で 7.0%（31/443 名），F/S 群で 4.7%（21/444 名）であり，MF 中用量群でわずかに高かったものの，投与群間で概ね同程度であった。

発現率が最も高かった重篤な有害事象は，喘息［QMF 高用量群で 0.7%（3/443 名），QMF 中用量群で 0.5%（2/437 名），MF 高用量群で 1.4%（6/440 名），MF 中用量群で 1.8%（8/443 名），F/S 群で 0.5%（2/444 名）］であり，MF 中用量群でわずかに高かった。このほか，QMF 高用量群又は QMF 中用量群で 2 名以上に発現した重篤な有害事象は，肺炎（QMF 高用量群 1 名，QMF 中用量群 3 名，MF 高用量群 5 名，MF 中用量群 2 名）及び急性心筋梗塞（QMF 高用量群 2 名，F/S 群 1 名）であった。

重篤な有害事象の一覧を Table 4-28（付録）に示す。

（4）重要な有害事象

1）投与中止に至った有害事象

投与中止に至った有害事象の発現率は，QMF 高用量群で 2.0%（9/443 名），QMF 中用量群で 0.7%（3/437 名），MF 高用量群で 2.7%（12/440 名），MF 中用量群で 3.6%（16/443 名），F/S 群で 2.5%（11/444 名）であり，いずれの投与群でも低かった。

発現率が最も高かった投与中止に至った有害事象は，喘息［QMF 高用量群で 0.2%（1/443 名），QMF 中用量群で 0%，MF 高用量群で 0.9%（4/440 名），MF 中用量群で 1.6%（7/443 名），F/S 群で 0.5%（2/444 名）］であった。QMF 高用量群又は QMF 中用量群で 2 名以上に発現した投与中止に至った有害事象はなかった（Table 14.3.1-1.5-最終解析）。

投与中止に至った有害事象の一覧を Table 4-29（付録）に示す。

2）臨床的に注目すべき有害事象

発現率が最も高かった臨床的に注目すべき有害事象は，いずれの投与群も「過敏症」（主な PT は喘息）であり，MF 中用量群の発現率［47.9%（212/443 名）］が最も高かった。その他のいずれかの投与群で発現率が 2%以上の注目すべき有害事象は，「脳心血管事象」，「糖尿病及び高血糖」，「免疫抑制」，「肝毒性」であり，発現率は投与群間で同程度であった。心筋梗塞は 4 名（QMF 高用量群 2 名，MF 中用量群 1 名，F/S 群 1 名）に報告された（Table 14.3.1-3.1-最終解析）。

3）IAC により判定された重篤な喘息転帰

重篤な喘息転帰（喘息による入院，挿管，死亡）の発現率は，QMF 高用量群で 0.7%（3/443 名），QMF 中用量群で 0.5%（2/437 名），MF 高用量群で 1.6%（7/440 名），MF 中用量群で 1.8%（8/443 名），F/S 群で 0.5%（2/444 名）であった（Table 14.3.1-4.1-最終解析）。

（5）臨床検査

1）血液学的検査

臨床的に意味のある血液学的検査項目の変動は認められなかった。ベースライン後に注目すべき異常値に新たに該当又は悪化した被験者の割合はいずれ投与群でも小さく，投与群間で同程度であった（Table 14.3-3.4-最終解析）。

2）血液生化学的検査

臨床的に意味のある血液生化学的検査項目の変動は認められなかった。カリウム及びグルコースを除き，注目すべき異常値に新たに該当又は悪化した被験者の割合は小さく，投与群間で同程度であった（Table 14.3-3.8-最終解析）。

ベースライン後にカリウム高値（> 6.0 mmol/L）に新たに該当又は悪化した被験者の割合は 2.9%～4.5%であった。カリウム高値を認めた投与群，被験者，測定ポイントに一定の傾向はみられなかった（Table 14.3-3.8-最終解析，Listing 14.3.4-1.2-最終解析）。

ベースライン後にグルコース高値（> 9.99 mmol/L）に新たに該当又は悪化した被験者の割合は 4.8%～5.7%であり，いずれの投与群でも同程度であった（Table 14.3-3.8-最終解析）。

3）血漿中コルチゾール濃度

Week 26，Week 52 Day 1，及び Week 52 Day 2 の血漿中コルチゾール濃度のベースラインからの変化量の平均値は，QMF 高用量群で−34.3～50.3 nmol/L，QMF 中用量群で−30.9～48.4 nmol/L，MF 高用量群で−45.3～39.0 nmol/L，及び MF 中用量群で−25.2～57.7 nmol/L であった。F/S 群で

は，ベースラインからの変化量の平均値は−52.5～36.5 nmol/L であった（Table 14.3-3.14-最終解析）。

4）尿検査

ベースラインからの変動は小さく，いずれの投与群でも臨床的に重要な尿検査結果の変動はみられなかった（Table 14.3-3.12-最終解析，Table 14.3-3.13-最終解析）。

（6）その他の安全性評価項目

1）バイタルサイン

ベースライン後に注目すべき異常値に新たに該当又は悪化した被験者の割合は低く，投与群間で大きな差はなかった（Table 14.3-4.4-最終解析）。

2）心電図

ベースライン後に注目すべき異常値に新たに該当又は悪化した被験者の割合は低く，投与群間で大きな差はなかった。QTcF がベースラインから 60 ms を超えて延長した被験者は 3 名（QMF 中用量群，MF 高用量群，及び MF 中用量群，各 1 名）認められ，QTcF が 500 ms 超を示した被験者はいなかった（Table 14.3-5.3-最終解析，Listing 14.3-5.1-最終解析）。

日本人部分集団での安全性の結果

（1）治験薬の曝露状況

日本人部分集団での治験薬投与期間を Table 4-16 に示す。

日本人部分集団では，52 週間の治験薬投与期を完了した被験者の割合は 93.2%（110 名）であった（Table 14.1-1.3-J-最終解析）。投与群別の治験薬投与期間の平均値は 337.0～353.8 日であり，365 日を超えて投与された被験者の割合は 43.5%～65.2%であった。

Table 4-16　治験薬投与期間（B2301 試験，最終解析，SAF，日本人）

		QMF149 320/150 N = 23	QMF149 160/150 N = 23	MF 800 N = 23	MF 400 N = 24	F/S 500/50 N = 24
投与期間（日）	n	23	23	23	24	24
	Mean (SD)	352.0 (46.46)	341.1 (58.33)	338.7 (81.08)	353.8 (36.72)	337.0 (98.66)
	Q1	365.0	359.0	363.0	365.0	360.5
	Median	366.0	365.0	366.0	366.0	365.5
	Q3	366.0	366.0	366.0	366.0	367.0
	Min - Max	183 - 377	144 - 373	85 - 380	207 - 371	2 - 379
総曝露（人年）	Sum	22.17	21.48	21.33	23.25	22.14
投与期間						
1 - 29 days	n (%)	0	0	0	0	1 (4.2)
30 - 86 days	n (%)	0	0	2 (8.7)	0	1 (4.2)
87 - 183 days	n (%)	1 (4.3)	1 (4.3)	0	0	0
184 - 254 days	n (%)	1 (4.3)	1 (4.3)	0	1 (4.2)	0
255 - 365 days	n (%)	6 (26.1)	11 (47.8)	9 (39.1)	9 (37.5)	10 (41.7)
> 365 days	n (%)	15 (65.2)	10 (43.5)	12 (52.2)	14 (58.3)	12 (50.0)
累積投与期間						
> 29 days	n (%)	23 (100)	23 (100)	23 (100)	24 (100)	23 (95.8)
> 86 days	n (%)	23 (100)	23 (100)	21 (91.3)	24 (100)	22 (91.7)
> 183 days	n (%)	22 (95.7)	22 (95.7)	21 (91.3)	24 (100)	22 (91.7)
> 254 days	n (%)	21 (91.3)	21 (91.3)	21 (91.3)	23 (95.8)	22 (91.7)
> 365 days	n (%)	15 (65.2)	10 (43.5)	12 (52.2)	14 (58.3)	12 (50.0)

Source: Table 14.3-1.1-J-最終解析
治験薬投与期間 = 治験薬最終投与日 − 治験薬投与開始日 + 1

（2）有害事象

日本人部分集団での有害事象の発現状況を Table 4-17 に示す。

Table 4-17　有害事象の発現状況（B2301 試験，最終解析，SAF，日本人）

	QMF149 320/150 N = 23 n (%)	QMF149 160/150 N = 23 n (%)	MF 800 N = 23 n (%)	MF 400 N = 24 n (%)	F/S 500/50 N = 24 n (%)
有害事象	13 (56.5)	10 (43.5)	8 (34.8)	17 (70.8)	15 (62.5)
副作用	2 (8.7)	1 (4.3)	1 (4.3)	2 (8.3)	1 (4.2)
死亡	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
重篤な有害事象	0 (0.0)	1 (4.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
投与中止に至った有害事象	1 (4.3)	1 (4.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.2)

Source：Table 14.3.1-1.1-J-最終解析，Table 14.3.1-1.4-J-最終解析，Listing 14.3.2-1.1-最終解析，Table 14.3.1-2.1-J-最終解析，Table 14.3.1-1.5-J-最終解析

1）有害事象

日本人部分集団での投与群別の有害事象発現被験者数及び発現率を Table 4-20（付録）に示す。

有害事象の発現率は，QMF 高用量群で 56.5%（13/23 名），QMF 中用量群で 43.5%（10/23 名），MF 高用量群で 34.8%（8/23 名），MF 中用量群で 70.8%（17/24 名），F/S 群で 62.5%（15/24 名）であった。

SOC 別でよくみられた有害事象（いずれかの投与群で 30%以上）は，「感染症および寄生虫症」及び「呼吸器，胸郭および縦隔障害」であった。

PT 別でよくみられた有害事象（いずれかの投与群で 20%以上）は喘息及び上咽頭炎であり，喘息は QMF 高用量群（34.8%），MF 高用量群（21.7%），MF 中用量群（50.0%），及び F/S 群（33.3%）で高く，上咽頭炎は MF 中用量群（29.2%）で高かった。その他のよくみられた有害事象（いずれかの投与群で 2 名以上）は，右脚ブロック，気管支炎，インフルエンザ，上気道感染，浮動性めまいであった。

2）副作用

日本人部分集団での投与群別の副作用発現被験者数及び発現率を Table 4-23（付録）に示す。

副作用の発現率は，QMF 高用量群で 8.7%（2/23 名），QMF 中用量群で 4.3%（1/23 名），MF 高用量群で 4.3%（1/23 名），MF 中用量群で 8.3%（2/24 名），F/S 群で 4.2%（1/24 名）であった。

3）重症度別の有害事象

日本人部分集団では，発現した有害事象は，ほとんどが軽度又は中等度であった。高度の有害事象の発現率は，QMF 高用量群で 4.3%（1/23 名），QMF 中用量群で 4.3%（1/23 名），MF 高用量群で 4.3%（1/23 名），F/S 群で 4.2%（1/24 名）であり，MF 中用量群では高度の有害事象は認められなかった（Table 14.3.1-1.3-J-最終解析）。

（3）死亡及び重篤な有害事象

1）死亡

日本人部分集団では，死亡の報告はなかった（Listing 14.3.2-1.1-最終解析）。

2）重篤な有害事象

日本人部分集団での重篤な有害事象の発現被験者数及び発現率を Table 4-27（付録）に示す。

重篤な有害事象の発現率は，QMF 中用量群で 4.3%（1/23 名）であり，重篤な有害事象は大動脈解離であった。QMF 高用量群，MF 高用量群，MF 中用量群，及び F/S 群では，重篤な有害事象は認められなかった。

重篤な有害事象の一覧を Table 4-28（付録）に示す。

（4）重要な有害事象

1）投与中止に至った有害事象

日本人部分集団での投与中止に至った有害事象の発現率は，QMF 高用量群で 4.3%（1/23 名），QMF 中用量群で 4.3%（1/23 名），F/S 群で 4.2%（1/24 名）であり，いずれの投与群でも低く，MF 群では投与中止に至った有害事象は認められなかった。日本人部分集団で認められた投与中止に至った有害事象は，喘息（QMF 高用量群），咽頭知覚不全（QMF 中用量群），及び心室性期外収縮（F/S 群）であった（Table 14.3.1-1.5-J-最終解析）。

投与中止に至った有害事象の一覧を Table 4-29（付録）に示す。

2）IAC により判定された重篤な喘息転帰

日本人部分集団では，重篤な喘息転帰（喘息による入院，挿管，死亡）は認められなかった（Listing 14.3.2-1.5-最終解析）。

4.1.1.1 B2301 試験（付録）

Table 4-18 すべての有害事象の発現被験者数・発現率（B2301 試験，主要解析，SAF）

SOC	QMF149 320/150 N = 443		QMF149 160/150 N = 437		MF 800 N = 440		MF 400 N = 443		F/S 500/50 N = 444	
PT	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
合計	272	(61.4)	285	(65.2)	300	(68.2)	311	(70.2)	282	(63.5)
血液およびリンパ系障害	4	(0.9)	8	(1.8)	2	(0.5)	8	(1.8)	2	(0.5)
貧血	2	(0.5)	4	(0.9)	2	(0.5)	4	(0.9)	1	(0.2)
白血球増加症	1	(0.2)	0		0		0		0	
白血球減少症	1	(0.2)	1	(0.2)	0		1	(0.2)	0	
好中球減少症	1	(0.2)	0		0		0		0	
出血性貧血	0		1	(0.2)	0		0		0	
凝固亢進	0		0		0		1	(0.2)	0	
鉄欠乏性貧血	0		0		0		0		1	(0.2)
脾腫	0		1	(0.2)	0		0		0	
特発性血腫	0		0		0		1	(0.2)	0	
血小板減少症	0		0		0		1	(0.2)	0	
血小板増加症	0		1	(0.2)	0		0		0	
心臓障害	12	(2.7)	12	(2.7)	9	(2.0)	14	(3.2)	12	(2.7)
急性心筋梗塞	2	(0.5)	0		0		0		1	(0.2)
心房細動	2	(0.5)	1	(0.2)	1	(0.2)	3	(0.7)	4	(0.9)
第一度房室ブロック	2	(0.5)	1	(0.2)	0		1	(0.2)	1	(0.2)
冠動脈疾患	2	(0.5)	0		0		2	(0.5)	0	
頻脈	2	(0.5)	1	(0.2)	1	(0.2)	1	(0.2)	1	(0.2)
狭心症	1	(0.2)	3	(0.7)	1	(0.2)	0		0	
心血管不全	1	(0.2)	0		0		0		0	
心室性期外収縮	1	(0.2)	0		1	(0.2)	1	(0.2)	2	(0.5)
房室ブロック	0		0		0		0		1	(0.2)
右脚ブロック	0		3	(0.7)	0		0		0	
心臓瘤	0		0		0		2	(0.5)	0	
期外収縮	0		0		0		1	(0.2)	0	
高血圧性心疾患	0		0		0		0		1	(0.2)
虚血性心筋症	0		1	(0.2)	0		0		0	
僧帽弁閉鎖不全症	0		0		0		2	(0.5)	0	
心筋虚血	0		0		2	(0.5)	1	(0.2)	0	
動悸	0		2	(0.5)	3	(0.7)	0		1	(0.2)
洞性徐脈	0		0		1	(0.2)	0		0	
上室性期外収縮	0		0		0		1	(0.2)	0	
発作性頻脈	0		0		0		1	(0.2)	0	
先天性，家族性および遺伝性障害	0		1	(0.2)	0		2	(0.5)	0	
ジルベール症候群	0		0		0		1	(0.2)	0	

SOC	QMF149 320/150 N = 443		QMF149 160/150 N = 437		MF 800 N = 440		MF 400 N = 443		F/S 500/50 N = 444	
PT	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
マルファン症候群	0		1	(0.2)	0		0		0	
5 型高脂血症	0		0		0		1	(0.2)	0	
耳および迷路障害	2	(0.5)	3	(0.7)	5	(1.1)	1	(0.2)	5	(1.1)
耳鳴	1	(0.2)	1	(0.2)	2	(0.5)	0		1	(0.2)
鼓膜穿孔	1	(0.2)	0		0		0		0	
耳垢栓塞	0		0		1	(0.2)	0		0	
難聴	0		0		0		1	(0.2)	0	
聴覚不全	0		0		1	(0.2)	0		0	
耳不快感	0		0		0		0		1	(0.2)
耳痛	0		1	(0.2)	1	(0.2)	0		0	
聴力低下	0		1	(0.2)	0		0		0	
メニエール病	0		0		0		0		1	(0.2)
中耳の炎症	0		0		0		0		1	(0.2)
突発性難聴	0		0		0		0		1	(0.2)
内分泌障害	1	(0.2)	2	(0.5)	2	(0.5)	1	(0.2)	2	(0.5)
甲状腺腫	1	(0.2)	0		0		0		1	(0.2)
自己免疫性甲状腺炎	0		1	(0.2)	0		0		0	
高プロラクチン血症	0		0		1	(0.2)	0		0	
甲状腺機能亢進症	0		0		1	(0.2)	0		0	
甲状腺機能低下症	0		1	(0.2)	0		0		0	
甲状腺腫瘤	0		0		0		1	(0.2)	1	(0.2)
眼障害	6	(1.4)	6	(1.4)	2	(0.5)	5	(1.1)	4	(0.9)
霧視	2	(0.5)	1	(0.2)	0		1	(0.2)	0	
結膜出血	1	(0.2)	0		0		0		1	(0.2)
アレルギー性結膜炎	1	(0.2)	1	(0.2)	1	(0.2)	0		2	(0.5)
開放隅角緑内障	1	(0.2)	0		0		0		0	
網膜剥離	1	(0.2)	0		0		0		0	
白内障	0		3	(0.7)	0		1	(0.2)	0	
角膜沈着物	0		1	(0.2)	0		0		0	
ドライアイ	0		0		0		0		1	(0.2)
眼脂	0		0		0		1	(0.2)	0	
眼そう痒症	0		1	(0.2)	0		0		0	
眼部腫脹	0		0		1	(0.2)	0		0	
虚血性視神経症	0		0		0		1	(0.2)	0	
眼窩周囲腫脹	0		0		1	(0.2)	0		0	
視力障害	0		0		0		1	(0.2)	0	
胃腸障害	25	(5.6)	34	(7.8)	30	(6.8)	23	(5.2)	46	(10.4)
歯痛	6	(1.4)	1	(0.2)	5	(1.1)	2	(0.5)	3	(0.7)
上腹部痛	3	(0.7)	2	(0.5)	2	(0.5)	2	(0.5)	3	(0.7)
胃食道逆流性疾患	3	(0.7)	1	(0.2)	1	(0.2)	2	(0.5)	3	(0.7)
腹痛	2	(0.5)	3	(0.7)	1	(0.2)	3	(0.7)	4	(0.9)

SOC	QMF149 320/150 N = 443		QMF149 160/150 N = 437		MF 800 N = 440		MF 400 N = 443		F/S 500/50 N = 444	
PT	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
下痢	2	(0.5)	9	(2.1)	5	(1.1)	4	(0.9)	9	(2.0)
胃炎	2	(0.5)	0		2	(0.5)	2	(0.5)	7	(1.6)
悪心	2	(0.5)	4	(0.9)	1	(0.2)	0		2	(0.5)
腹部膨満	1	(0.2)	0		0		0		0	
腹部ヘルニア	1	(0.2)	0		0		0		0	
便秘	1	(0.2)	0		0		0		2	(0.5)
腸憩室	1	(0.2)	0		0		0		0	
口内乾燥	1	(0.2)	0		0		0		1	(0.2)
血便排泄	1	(0.2)	0		0		0		1	(0.2)
大腸ポリープ	1	(0.2)	1	(0.2)	0		0		1	(0.2)
口内炎	1	(0.2)	0		0		1	(0.2)	0	
嘔吐	1	(0.2)	2	(0.5)	0		0		3	(0.7)
腹部不快感	0		1	(0.2)	2	(0.5)	0		0	
下腹部痛	0		0		1	(0.2)	0		1	(0.2)
肛門そう痒症	0		0		0		1	(0.2)	0	
アフタ性潰瘍	0		0		1	(0.2)	0		2	(0.5)
呼気臭	0		0		1	(0.2)	0		0	
慢性胃炎	0		2	(0.5)	2	(0.5)	0		1	(0.2)
大腸炎	0		0		0		0		1	(0.2)
齲歯	0		1	(0.2)	0		2	(0.5)	1	(0.2)
歯嚢胞	0		0		0		0		1	(0.2)
出血性腸憩室	0		1	(0.2)	0		0		0	
十二指腸炎	0		0		0		1	(0.2)	0	
消化不良	0		4	(0.9)	6	(1.4)	1	(0.2)	5	(1.1)
胃障害	0		0		1	(0.2)	0		0	
胃ポリープ	0		0		0		1	(0.2)	1	(0.2)
出血性胃潰瘍	0		1	(0.2)	0		0		0	
びらん性胃炎	0		0		0		1	(0.2)	0	
歯肉痛	0		0		1	(0.2)	0		0	
歯肉潰瘍	0		0		0		1	(0.2)	0	
痔核	0		2	(0.5)	0		1	(0.2)	0	
裂孔ヘルニア	0		0		1	(0.2)	0		0	
胃酸過多	0		1	(0.2)	0		0		0	
鼠径ヘルニア	0		0		0		0		1	(0.2)
腹腔内血腫	0		1	(0.2)	0		0		0	
過敏性腸症候群	0		0		0		1	(0.2)	0	
口唇痛	0		0		0		0		1	(0.2)
食道痛	0		0		0		0		1	(0.2)
口腔内痛	0		0		1	(0.2)	1	(0.2)	0	
急性膵炎	0		0		0		1	(0.2)	0	
消化性潰瘍	0		0		1	(0.2)	0		0	

SOC	QMF149 320/150 N = 443		QMF149 160/150 N = 437		MF 800 N = 440		MF 400 N = 443		F/S 500/50 N = 444	
PT	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
歯周病	0		1	(0.2)	0		0		0	
直腸出血	0		1	(0.2)	0		0		1	(0.2)
吐き戻し	0		0		0		1	(0.2)	0	
舌そう痒症	0		0		0		0		1	(0.2)
歯の障害	0		1	(0.2)	0		0		0	
歯の脱落	0		1	(0.2)	0		0		0	
潰瘍性胃炎	0		1	(0.2)	0		0		0	
臍ヘルニア	0		0		0		1	(0.2)	0	
腸の軸捻転	0		0		0		1	(0.2)	0	
一般・全身障害および投与部位の状態	11	(2.5)	13	(3.0)	15	(3.4)	17	(3.8)	20	(4.5)
発熱	4	(0.9)	3	(0.7)	7	(1.6)	2	(0.5)	4	(0.9)
非心臓性胸痛	2	(0.5)	4	(0.9)	1	(0.2)	4	(0.9)	2	(0.5)
無力症	1	(0.2)	0		1	(0.2)	2	(0.5)	5	(1.1)
胸部不快感	1	(0.2)	0		0		0		0	
疲労	1	(0.2)	0		2	(0.5)	1	(0.2)	0	
末梢性浮腫	1	(0.2)	3	(0.7)	0		2	(0.5)	1	(0.2)
血管穿刺部位内出血	1	(0.2)	0		0		0		0	
胸痛	0		0		0		0		1	(0.2)
不快感	0		0		1	(0.2)	0		0	
粘膜疹	0		0		0		0		1	(0.2)
冷感	0		0		0		1	(0.2)	1	(0.2)
高熱	0		0		2	(0.5)	2	(0.5)	0	
インフルエンザ様疾患	0		1	(0.2)	0		1	(0.2)	4	(0.9)
倦怠感	0		0		1	(0.2)	0		0	
疼痛	0		0		0		1	(0.2)	0	
末梢腫脹	0		2	(0.5)	0		0		0	
気象変化過敏	0		1	(0.2)	1	(0.2)	1	(0.2)	0	
口渇	0		0		0		0		1	(0.2)
肝胆道系障害	3	(0.7)	3	(0.7)	0		5	(1.1)	3	(0.7)
肝機能異常	2	(0.5)	0		0		0		1	(0.2)
急性胆嚢炎	1	(0.2)	0		0		0		0	
胆石症	1	(0.2)	1	(0.2)	0		0		0	
胆管炎	0		0		0		0		1	(0.2)
肝嚢胞	0		0		0		1	(0.2)	1	(0.2)
脂肪肝	0		0		0		4	(0.9)	1	(0.2)
肝腫大	0		1	(0.2)	0		0		0	
肝障害	0		1	(0.2)	0		0		0	
免疫系障害	3	(0.7)	5	(1.1)	2	(0.5)	7	(1.6)	2	(0.5)
節足動物刺傷アレルギー	1	(0.2)	0		0		0		1	(0.2)
アナフィラキシー反応	1	(0.2)	0		0		0		1	(0.2)
季節性アレルギー	1	(0.2)	0		0		3	(0.7)	0	

SOC	QMF149 320/150 N = 443		QMF149 160/150 N = 437		MF 800 N = 440		MF 400 N = 443		F/S 500/50 N = 444	
PT	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
アレルギー性浮腫	0		1	(0.2)	0		0		0	
節足動物咬傷アレルギー	0		0		1	(0.2)	1	(0.2)	0	
ワクチンアレルギー	0		0		1	(0.2)	0		0	
薬物過敏症	0		0		0		2	(0.5)	0	
過敏症	0		3	(0.7)	0		1	(0.2)	0	
ダニアレルギー	0		1	(0.2)	0		0		0	
感染症および寄生虫症	143	(32.3)	177	(40.5)	205	(46.6)	200	(45.1)	175	(39.4)
上咽頭炎	42	(9.5)	53	(12.1)	74	(16.8)	73	(16.5)	44	(9.9)
気管支炎	18	(4.1)	21	(4.8)	19	(4.3)	16	(3.6)	14	(3.2)
上気道感染	18	(4.1)	26	(5.9)	36	(8.2)	36	(8.1)	30	(6.8)
インフルエンザ	11	(2.5)	12	(2.7)	18	(4.1)	8	(1.8)	14	(3.2)
ウイルス性気道感染	10	(2.3)	15	(3.4)	14	(3.2)	12	(2.7)	13	(2.9)
咽頭炎	8	(1.8)	9	(2.1)	11	(2.5)	12	(2.7)	13	(2.9)
ウイルス感染	8	(1.8)	9	(2.1)	11	(2.5)	7	(1.6)	6	(1.4)
鼻炎	6	(1.4)	8	(1.8)	7	(1.6)	5	(1.1)	6	(1.4)
ウイルス性上気道感染	5	(1.1)	9	(2.1)	19	(4.3)	20	(4.5)	20	(4.5)
急性副鼻腔炎	4	(0.9)	2	(0.5)	4	(0.9)	2	(0.5)	4	(0.9)
胃腸炎	4	(0.9)	9	(2.1)	4	(0.9)	6	(1.4)	8	(1.8)
気道感染	4	(0.9)	4	(0.9)	3	(0.7)	7	(1.6)	6	(1.4)
副鼻腔炎	4	(0.9)	5	(1.1)	8	(1.8)	8	(1.8)	5	(1.1)
細菌性上気道感染	4	(0.9)	7	(1.6)	7	(1.6)	12	(2.7)	6	(1.4)
尿路感染	4	(0.9)	4	(0.9)	4	(0.9)	0		7	(1.6)
膀胱炎	2	(0.5)	3	(0.7)	1	(0.2)	2	(0.5)	0	
憩室炎	2	(0.5)	1	(0.2)	0		0		0	
歯肉炎	2	(0.5)	1	(0.2)	1	(0.2)	0		3	(0.7)
喉頭炎	2	(0.5)	0		4	(0.9)	0		5	(1.1)
下気道感染	2	(0.5)	5	(1.1)	7	(1.6)	7	(1.6)	6	(1.4)
口腔ヘルペス	2	(0.5)	1	(0.2)	0		1	(0.2)	1	(0.2)
中耳炎	2	(0.5)	2	(0.5)	3	(0.7)	1	(0.2)	0	
歯髄炎	2	(0.5)	1	(0.2)	1	(0.2)	3	(0.7)	2	(0.5)
歯膿瘍	2	(0.5)	2	(0.5)	0		1	(0.2)	0	
虫垂炎	1	(0.2)	1	(0.2)	0		0		0	
細菌尿	1	(0.2)	0		0		0		0	
結膜炎	1	(0.2)	1	(0.2)	1	(0.2)	3	(0.7)	0	
ウイルス性結膜炎	1	(0.2)	0		0		0		0	
デング熱	1	(0.2)	0		0		0		0	
耳感染	1	(0.2)	1	(0.2)	1	(0.2)	1	(0.2)	1	(0.2)
感染性腸炎	1	(0.2)	0		0		0		0	
毛包炎	1	(0.2)	0		0		0		0	
せつ	1	(0.2)	0		2	(0.5)	0		0	
消化器カンジダ症	1	(0.2)	0		0		0		0	

SOC	QMF149 320/150 N = 443		QMF149 160/150 N = 437		MF 800 N = 440		MF 400 N = 443		F/S 500/50 N = 444	
PT	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
ウイルス性消化管感染	1	(0.2)	0		0		0		0	
感染性大腸炎	1	(0.2)	0		0		0		0	
限局性感染	1	(0.2)	0		0		0		1	(0.2)
爪真菌症	1	(0.2)	0		0		0		0	
真菌性口腔咽頭炎	1	(0.2)	0		1	(0.2)	0		0	
肺炎	1	(0.2)	4	(0.9)	6	(1.4)	3	(0.7)	2	(0.5)
肺結核	1	(0.2)	0		1	(0.2)	0		0	
細菌性気道感染	1	(0.2)	1	(0.2)	0		0		3	(0.7)
細菌性副鼻腔炎	1	(0.2)	0		0		0		0	
扁桃炎	1	(0.2)	2	(0.5)	2	(0.5)	7	(1.6)	4	(0.9)
気管炎	1	(0.2)	0		2	(0.5)	1	(0.2)	2	(0.5)
気管気管支炎	1	(0.2)	0		1	(0.2)	2	(0.5)	0	
ウイルス性尿路感染	1	(0.2)	0		0		0		0	
ウイルス性咽頭炎	1	(0.2)	1	(0.2)	0		0		0	
ウイルス性鼻炎	1	(0.2)	1	(0.2)	0		0		1	(0.2)
ウイルス性気管炎	1	(0.2)	0		0		0		0	
四肢膿瘍	0		0		0		0		1	(0.2)
細菌感染	0		0		1	(0.2)	0		0	
細菌性膣症	0		0		1	(0.2)	0		0	
細菌性気管支炎	0		1	(0.2)	0		0		1	(0.2)
ウイルス性気管支炎	0		1	(0.2)	0		0		0	
慢性副鼻腔炎	0		0		1	(0.2)	0		0	
慢性扁桃炎	0		0		0		0		1	(0.2)
合併症を伴う虫垂炎	0		0		0		0		1	(0.2)
細菌性結膜炎	0		0		1	(0.2)	0		0	
丹毒	0		0		0		1	(0.2)	1	(0.2)
熱性感染症	0		1	(0.2)	0		0		0	
真菌感染	0		1	(0.2)	0		0		1	(0.2)
皮膚真菌感染	0		0		1	(0.2)	0		1	(0.2)
サルモネラ菌性胃腸炎	0		0		1	(0.2)	0		0	
ウイルス性胃腸炎	0		3	(0.7)	0		1	(0.2)	1	(0.2)
消化管感染	0		1	(0.2)	1	(0.2)	0		0	
陰部ヘルペス	0		0		0		0		1	(0.2)
細菌性性器感染	0		1	(0.2)	0		0		0	
ヘリコバクター性胃炎	0		1	(0.2)	0		1	(0.2)	1	(0.2)
ヘリコバクター感染	0		1	(0.2)	0		0		0	
単純ヘルペス	0		0		0		0		1	(0.2)
ヘルペスウイルス感染	0		0		0		0		1	(0.2)
帯状疱疹	0		1	(0.2)	0		1	(0.2)	0	
麦粒腫	0		0		1	(0.2)	0		1	(0.2)
膿痂疹	0		0		1	(0.2)	0		0	

SOC	QMF149 320/150 N = 443		QMF149 160/150 N = 437		MF 800 N = 440		MF 400 N = 443		F/S 500/50 N = 444	
PT	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
細菌性下気道感染	0		3	(0.7)	2	(0.5)	1	(0.2)	2	(0.5)
ウイルス性下気道感染	0		3	(0.7)	1	(0.2)	0		0	
肺感染	0		0		1	(0.2)	0		1	(0.2)
ライム病	0		1	(0.2)	0		0		0	
筋膿瘍	0		0		1	(0.2)	0		0	
口腔カンジダ症	0		1	(0.2)	2	(0.5)	5	(1.1)	3	(0.7)
口腔真菌感染	0		0		1	(0.2)	0		0	
精巣炎	0		1	(0.2)	0		0		0	
中咽頭カンジダ症	0		0		1	(0.2)	0		2	(0.5)
外耳炎	0		0		1	(0.2)	1	(0.2)	0	
真菌性外耳炎	0		0		0		1	(0.2)	0	
急性中耳炎	0		1	(0.2)	0		0		0	
耳管炎	0		1	(0.2)	0		0		0	
歯周炎	0		0		2	(0.5)	0		0	
腹膜炎	0		0		0		0		3	(0.7)
細菌性咽頭炎	0		0		1	(0.2)	0		0	
咽頭扁桃炎	0		0		0		2	(0.5)	1	(0.2)
毛巣嚢胞	0		1	(0.2)	0		0		0	
ウイルス性肺炎	0		0		0		2	(0.5)	1	(0.2)
術後創感染	0		0		0		1	(0.2)	0	
膿疱性皮疹	0		0		1	(0.2)	0		0	
クラミジア性気道感染	0		0		0		0		1	(0.2)
卵管卵巣炎	0		1	(0.2)	0		0		0	
唾液腺炎	0		1	(0.2)	0		0		0	
皮下組織膿瘍	0		0		0		0		1	(0.2)
細菌重複感染	0		0		1	(0.2)	0		0	
手白癬	0		0		0		0		1	(0.2)
足部白癬	0		0		1	(0.2)	0		1	(0.2)
癜風	0		1	(0.2)	0		0		0	
細菌性扁桃炎	0		1	(0.2)	0		0		0	
歯感染	0		0		1	(0.2)	1	(0.2)	0	
腟感染	0		0		0		1	(0.2)	0	
水痘	0		0		1	(0.2)	0		0	
外陰部腟カンジダ症	0		1	(0.2)	0		0		0	
外陰腟真菌感染	0		1	(0.2)	0		0		0	
傷害，中毒および処置合併症	22	(5.0)	12	(2.7)	16	(3.6)	14	(3.2)	20	(4.5)
挫傷	6	(1.4)	2	(0.5)	3	(0.7)	1	(0.2)	3	(0.7)
靭帯捻挫	3	(0.7)	1	(0.2)	1	(0.2)	3	(0.7)	1	(0.2)
四肢損傷	2	(0.5)	0		2	(0.5)	1	(0.2)	1	(0.2)
下肢骨折	2	(0.5)	0		0		0		0	
半月板損傷	2	(0.5)	0		1	(0.2)	0		0	

SOC	QMF149 320/150 N = 443		QMF149 160/150 N = 437		MF 800 N = 440		MF 400 N = 443		F/S 500/50 N = 444	
PT	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
肉離れ	2	(0.5)	0		0		1	(0.2)	0	
節足動物咬傷	1	(0.2)	0		1	(0.2)	0		0	
足骨折	1	(0.2)	0		0		0		0	
前腕骨折	1	(0.2)	0		0		0		1	(0.2)
手骨折	1	(0.2)	1	(0.2)	1	(0.2)	0		1	(0.2)
頭部損傷	1	(0.2)	0		0		0		1	(0.2)
靭帯断裂	1	(0.2)	0		0		0		0	
過量投与	1	(0.2)	0		1	(0.2)	0		1	(0.2)
処置による疼痛	1	(0.2)	0		0		1	(0.2)	0	
橈骨骨折	1	(0.2)	1	(0.2)	1	(0.2)	1	(0.2)	1	(0.2)
皮膚擦過傷	1	(0.2)	1	(0.2)	0		0		0	
熱傷	1	(0.2)	0		0		0		0	
歯牙破折	1	(0.2)	0		0		0		0	
偶発的医療機器誤飲	0		0		0		1	(0.2)	0	
偶発的過量投与	0		0		0		0		1	(0.2)
アルコール中毒	0		0		0		1	(0.2)	0	
動物咬傷	0		1	(0.2)	0		0		0	
足関節部骨折	0		0		0		1	(0.2)	0	
骨挫傷	0		0		1	(0.2)	0		0	
鎖骨骨折	0		0		0		1	(0.2)	0	
脳振盪	0		1	(0.2)	0		0		2	(0.5)
歯科修復不成功	0		0		0		0		1	(0.2)
アレルゲン曝露	0		1	(0.2)	1	(0.2)	1	(0.2)	0	
眼外傷	0		1	(0.2)	0		0		0	
転倒	0		0		0		0		1	(0.2)
腓骨骨折	0		1	(0.2)	0		0		0	
上腕骨骨折	0		0		0		1	(0.2)	0	
角膜損傷	0		1	(0.2)	0		0		0	
関節脱臼	0		0		1	(0.2)	0		1	(0.2)
関節損傷	0		1	(0.2)	2	(0.5)	0		0	
筋損傷	0		0		0		1	(0.2)	0	
職業性粉塵曝露	0		0		0		2	(0.5)	1	(0.2)
術後創合併症	0		0		0		0		1	(0.2)
肋骨骨折	0		0		0		2	(0.5)	0	
引っかき傷	0		1	(0.2)	0		0		0	
骨格損傷	0		0		0		0		1	(0.2)
脛骨骨折	0		0		0		0		1	(0.2)
尺骨骨折	0		0		1	(0.2)	0		0	
創傷	0		0		0		0		1	(0.2)
創離開	0		0		0		0		1	(0.2)

SOC	QMF149 320/150 N = 443		QMF149 160/150 N = 437		MF 800 N = 440		MF 400 N = 443		F/S 500/50 N = 444	
PT	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
臨床検査	19	(4.3)	22	(5.0)	23	(5.2)	18	(4.1)	26	(5.9)
ヘモグロビン減少	4	(0.9)	0		0		3	(0.7)	1	(0.2)
血圧上昇	2	(0.5)	5	(1.1)	4	(0.9)	5	(1.1)	2	(0.5)
心電図 QT 延長	2	(0.5)	2	(0.5)	3	(0.7)	0		2	(0.5)
肝酵素上昇	2	(0.5)	1	(0.2)	2	(0.5)	0		0	
体重増加	2	(0.5)	2	(0.5)	3	(0.7)	0		1	(0.2)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1	(0.2)	1	(0.2)	2	(0.5)	3	(0.7)	0	
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1	(0.2)	0		2	(0.5)	2	(0.5)	1	(0.2)
血中ブドウ糖増加	1	(0.2)	1	(0.2)	0		1	(0.2)	1	(0.2)
血中カリウム増加	1	(0.2)	2	(0.5)	0		0		3	(0.7)
拡張期血圧上昇	1	(0.2)	0		1	(0.2)	0		0	
収縮期血圧上昇	1	(0.2)	0		0		0		0	
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	1	(0.2)	0		2	(0.5)	2	(0.5)	1	(0.2)
心拍数増加	1	(0.2)	0		0		0		0	
肝酵素異常	1	(0.2)	0		0		0		0	
白血球数増加	1	(0.2)	1	(0.2)	1	(0.2)	0		2	(0.5)
血中アルカリホスファターゼ異常	0		0		0		0		1	(0.2)
血中アルカリホスファターゼ増加	0		0		0		1	(0.2)	0	
血中ビリルビン増加	0		2	(0.5)	0		2	(0.5)	4	(0.9)
血中クレアチニン増加	0		1	(0.2)	1	(0.2)	0		2	(0.5)
血中甲状腺刺激ホルモン増加	0		0		0		0		1	(0.2)
C-反応性蛋白増加	0		0		0		2	(0.5)	1	(0.2)
心電図 ST 部分下降	0		0		0		0		1	(0.2)
心電図 T 波逆転	0		0		0		0		1	(0.2)
好酸球数増加	0		0		1	(0.2)	0		0	
尿中ブドウ糖陽性	0		0		0		0		1	(0.2)
ヘモグロビン増加	0		0		0		0		1	(0.2)
尿中ヘモグロビン陽性	0		0		0		0		1	(0.2)
ヘリコバクター検査陽性	0		0		0		1	(0.2)	1	(0.2)
高比重リポ蛋白減少	0		0		0		1	(0.2)	0	
A 型インフルエンザウイルス検査陽性	0		0		1	(0.2)	0		0	
肝機能検査異常	0		0		1	(0.2)	0		0	
肝機能検査値上昇	0		1	(0.2)	1	(0.2)	0		0	
好中球数増加	0		0		0		0		1	(0.2)
最大呼気流量減少	0		1	(0.2)	0		0		0	
血小板数減少	0		1	(0.2)	0		0		1	(0.2)
血小板数増加	0		1	(0.2)	0		1	(0.2)	0	
前立腺特異性抗原増加	0		0		0		1	(0.2)	0	
尿中赤血球陽性	0		1	(0.2)	0		0		0	
尿沈渣陽性	0		1	(0.2)	0		0		0	
体重減少	0		0		1	(0.2)	0		0	

SOC	QMF149 320/150 N = 443		QMF149 160/150 N = 437		MF 800 N = 440		MF 400 N = 443		F/S 500/50 N = 444	
PT	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
白血球数減少	0		0		0		1	(0.2)	2	(0.5)
尿中白血球陽性	0		1	(0.2)	0		0		1	(0.2)
代謝および栄養障害	10	(2.3)	7	(1.6)	6	(1.4)	11	(2.5)	8	(1.8)
糖尿病	2	(0.5)	2	(0.5)	0		1	(0.2)	0	
高血糖	2	(0.5)	1	(0.2)	1	(0.2)	2	(0.5)	3	(0.7)
コントロール不良の糖尿病	1	(0.2)	0		1	(0.2)	0		1	(0.2)
高脂血症	1	(0.2)	0		0		1	(0.2)	0	
高尿酸血症	1	(0.2)	0		0		2	(0.5)	0	
肥満	1	(0.2)	0		0		0		0	
2 型糖尿病	1	(0.2)	0		1	(0.2)	2	(0.5)	1	(0.2)
ビタミン D 欠乏	1	(0.2)	1	(0.2)	0		0		1	(0.2)
脂質異常症	0		0		0		1	(0.2)	2	(0.5)
電解質失調	0		0		0		1	(0.2)	0	
耐糖能障害	0		0		0		1	(0.2)	0	
痛風	0		0		1	(0.2)	0		0	
高コレステロール血症	0		0		0		2	(0.5)	0	
高カリウム血症	0		1	(0.2)	0		0		0	
低血糖	0		2	(0.5)	0		0		1	(0.2)
低カリウム血症	0		0		2	(0.5)	0		0	
過体重	0		1	(0.2)	0		0		0	
筋骨格系および結合組織障害	30	(6.8)	40	(9.2)	23	(5.2)	22	(5.0)	31	(7.0)
背部痛	9	(2.0)	16	(3.7)	8	(1.8)	5	(1.1)	8	(1.8)
関節痛	5	(1.1)	4	(0.9)	5	(1.1)	5	(1.1)	5	(1.1)
椎間板突出	2	(0.5)	1	(0.2)	1	(0.2)	0		1	(0.2)
筋痙縮	2	(0.5)	2	(0.5)	3	(0.7)	0		0	
骨粗鬆症	2	(0.5)	0		0		2	(0.5)	1	(0.2)
肩回旋筋腱板症候群	2	(0.5)	1	(0.2)	0		0		0	
関節炎	1	(0.2)	0		0		1	(0.2)	0	
関節障害	1	(0.2)	0		0		0		0	
外骨腫	1	(0.2)	0		0		0		0	
足変形	1	(0.2)	0		0		1	(0.2)	0	
椎間板障害	1	(0.2)	0		0		0		0	
関節滲出液	1	(0.2)	0		0		0		0	
関節腫脹	1	(0.2)	0		0		0		1	(0.2)
筋骨格痛	1	(0.2)	0		1	(0.2)	2	(0.5)	3	(0.7)
頚部痛	1	(0.2)	1	(0.2)	1	(0.2)	1	(0.2)	0	
骨端症	1	(0.2)	1	(0.2)	1	(0.2)	1	(0.2)	0	
四肢痛	1	(0.2)	5	(1.1)	2	(0.5)	2	(0.5)	2	(0.5)
骨膜炎	1	(0.2)	0		0		0		1	(0.2)
脊椎痛	1	(0.2)	2	(0.5)	1	(0.2)	2	(0.5)	1	(0.2)
滑膜炎	1	(0.2)	0		0		0		0	

SOC	QMF149 320/150 N = 443		QMF149 160/150 N = 437		MF 800 N = 440		MF 400 N = 443		F/S 500/50 N = 444	
PT	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
滑液包炎	0		1	(0.2)	1	(0.2)	0		0	
肋軟骨炎	0		0		1	(0.2)	0		2	(0.5)
筋骨格系胸痛	0		0		0		0		1	(0.2)
筋肉痛	0		2	(0.5)	0		0		4	(0.9)
筋炎	0		0		0		2	(0.5)	2	(0.5)
骨炎	0		0		0		0		1	(0.2)
変形性関節症	0		4	(0.9)	1	(0.2)	0		1	(0.2)
顎痛	0		0		1	(0.2)	0		0	
関節周囲炎	0		0		1	(0.2)	0		0	
足底筋膜炎	0		1	(0.2)	0		0		0	
脊椎障害	0		1	(0.2)	0		0		0	
変形性脊椎症	0		3	(0.7)	1	(0.2)	1	(0.2)	1	(0.2)
腱炎	0		1	(0.2)	0		0		2	(0.5)
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	(0.5)	4	(0.9)	0		5	(1.1)	5	(1.1)
皮膚乳頭腫	1	(0.2)	1	(0.2)	0		0		0	
子宮平滑筋腫	1	(0.2)	1	(0.2)	0		1	(0.2)	2	(0.5)
甲状腺の良性新生物	0		1	(0.2)	0		1	(0.2)	0	
線維腫	0		0		0		0		1	(0.2)
脾血管腫	0		1	(0.2)	0		0		0	
良性毛包腫瘍	0		0		0		1	(0.2)	0	
新生物	0		0		0		1	(0.2)	0	
皮膚の新生物	0		0		0		1	(0.2)	0	
卵巣線維腫	0		1	(0.2)	0		0		0	
乳頭様甲状腺癌	0		0		0		0		1	(0.2)
腎新生物	0		0		0		1	(0.2)	0	
子宮癌	0		0		0		0		1	(0.2)
神経系障害	33	(7.4)	33	(7.6)	34	(7.7)	30	(6.8)	31	(7.0)
頭痛	25	(5.6)	21	(4.8)	22	(5.0)	22	(5.0)	22	(5.0)
浮動性めまい	2	(0.5)	1	(0.2)	5	(1.1)	4	(0.9)	2	(0.5)
脳梗塞	1	(0.2)	0		1	(0.2)	0		0	
脳血管不全	1	(0.2)	0		0		0		0	
注意力障害	1	(0.2)	0		0		0		0	
味覚減退	1	(0.2)	0		0		0		0	
肋間神経痛	1	(0.2)	2	(0.5)	0		2	(0.5)	0	
眼振	1	(0.2)	0		0		0		0	
錯感覚	1	(0.2)	1	(0.2)	0		0		0	
失声症	0		1	(0.2)	0		0		0	
灼熱感	0		0		0		1	(0.2)	0	
手根管症候群	0		0		0		1	(0.2)	0	
小脳血腫	0		0		1	(0.2)	0		0	

SOC	QMF149 320/150 N = 443		QMF149 160/150 N = 437		MF 800 N = 440		MF 400 N = 443		F/S 500/50 N = 444	
PT	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
脳動脈硬化症	0		0		0		1	(0.2)	0	
頚腕症候群	0		0		0		0		1	(0.2)
糖尿病性ニューロパチー	0		0		0		0		1	(0.2)
味覚異常	0		0		0		1	(0.2)	1	(0.2)
顔面麻痺	0		0		0		0		1	(0.2)
水頭症	0		0		1	(0.2)	0		0	
感覚鈍麻	0		1	(0.2)	0		0		0	
頭蓋内動脈瘤	0		0		0		0		1	(0.2)
ラクナ梗塞	0		0		0		0		1	(0.2)
片頭痛	0		1	(0.2)	1	(0.2)	0		1	(0.2)
前兆を伴う片頭痛	0		1	(0.2)	0		0		0	
神経痛	0		1	(0.2)	0		0		0	
末梢性ニューロパチー	0		1	(0.2)	0		0		0	
後頭神経痛	0		1	(0.2)	0		0		0	
睡眠の質低下	0		1	(0.2)	0		0		0	
坐骨神経痛	0		1	(0.2)	3	(0.7)	0		1	(0.2)
脊髄圧迫	0		0		1	(0.2)	0		0	
くも膜下出血	0		0		0		0		1	(0.2)
失神	0		1	(0.2)	1	(0.2)	0		0	
緊張性頭痛	0		1	(0.2)	0		0		0	
三叉神経痛	0		1	(0.2)	0		0		0	
椎骨動脈瘤	0		0		0		0		1	(0.2)
椎骨脳底動脈不全	0		0		1	(0.2)	0		1	(0.2)
妊娠，産褥および周産期の状態	1	(0.2)	1	(0.2)	0		1	(0.2)	2	(0.5)
妊娠	1	(0.2)	1	(0.2)	0		1	(0.2)	2	(0.5)
製品の問題	0		1	(0.2)	0		0		0	
医療機器機能不良	0		1	(0.2)	0		0		0	
精神障害	4	(0.9)	5	(1.1)	2	(0.5)	4	(0.9)	4	(0.9)
抑うつ気分を伴う適応障害	1	(0.2)	0		0		0		0	
うつ病	1	(0.2)	1	(0.2)	2	(0.5)	1	(0.2)	1	(0.2)
不眠症	1	(0.2)	3	(0.7)	0		1	(0.2)	1	(0.2)
パニック発作	1	(0.2)	0		0		0		1	(0.2)
アルコール乱用	0		0		0		1	(0.2)	0	
不安	0		1	(0.2)	0		1	(0.2)	1	(0.2)
腎および尿路障害	4	(0.9)	9	(2.1)	4	(0.9)	6	(1.4)	5	(1.1)
血尿	1	(0.2)	2	(0.5)	2	(0.5)	0		3	(0.7)
水腎症	1	(0.2)	0		0		1	(0.2)	0	
水尿管症	1	(0.2)	0		0		0		0	
腎結石症	1	(0.2)	2	(0.5)	0		1	(0.2)	1	(0.2)
腎仙痛	1	(0.2)	0		0		1	(0.2)	1	(0.2)
尿管結石症	1	(0.2)	0		0		0		1	(0.2)

SOC	QMF149 320/150 N = 443		QMF149 160/150 N = 437		MF 800 N = 440		MF 400 N = 443		F/S 500/50 N = 444	
PT	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
急性腎障害	0		0		1	(0.2)	0		0	
尿道結石	0		0		1	(0.2)	0		0	
尿路結石	0		0		0		1	(0.2)	1	(0.2)
非感染性膀胱炎	0		1	(0.2)	0		0		0	
ヘモグロビン尿	0		0		0		1	(0.2)	0	
高血圧性腎症	0		1	(0.2)	0		0		0	
腎嚢胞	0		3	(0.7)	0		0		0	
腎機能障害	0		0		0		1	(0.2)	0	
腹圧性尿失禁	0		0		0		1	(0.2)	0	
尿管狭窄	0		0		0		1	(0.2)	0	
尿道痛	0		0		1	(0.2)	0		0	
尿道狭窄	0		1	(0.2)	0		0		0	
生殖系および乳房障害	3	(0.7)	7	(1.6)	5	(1.1)	5	(1.1)	4	(0.9)
過長過多不規則月経	1	(0.2)	0		0		0		0	
閉経期症状	1	(0.2)	0		0		0		0	
不規則月経	1	(0.2)	0		2	(0.5)	1	(0.2)	0	
腺筋症	0		1	(0.2)	0		0		0	
良性前立腺肥大症	0		1	(0.2)	0		1	(0.2)	0	
乳房腫瘤	0		1	(0.2)	0		0		0	
子宮頚部上皮異形成	0		1	(0.2)	0		1	(0.2)	0	
子宮頚管ポリープ	0		1	(0.2)	0		0		1	(0.2)
子宮頚部肥大	0		1	(0.2)	0		0		0	
月経困難症	0		0		1	(0.2)	0		1	(0.2)
子宮内膜増殖症	0		0		0		1	(0.2)	0	
子宮内膜症	0		0		0		0		1	(0.2)
線維嚢胞性乳腺疾患	0		0		1	(0.2)	0		0	
月経過多	0		1	(0.2)	0		0		0	
月経障害	0		0		1	(0.2)	0		0	
不正子宮出血	0		1	(0.2)	0		0		0	
卵巣嚢胞	0		1	(0.2)	0		1	(0.2)	1	(0.2)
閉経後出血	0		0		0		0		1	(0.2)
前立腺炎	0		0		1	(0.2)	0		0	
子宮ポリープ	0		1	(0.2)	0		0		0	
腟分泌物	0		0		0		1	(0.2)	0	
腟脱	0		1	(0.2)	0		0		0	
呼吸器，胸郭および縦隔障害	134	(30.2)	135	(30.9)	175	(39.8)	201	(45.4)	148	(33.3)
喘息	101	(22.8)	109	(24.9)	151	(34.3)	186	(42.0)	127	(28.6)
口腔咽頭痛	9	(2.0)	5	(1.1)	8	(1.8)	9	(2.0)	8	(1.8)
発声障害	8	(1.8)	7	(1.6)	3	(0.7)	3	(0.7)	4	(0.9)
咳嗽	7	(1.6)	9	(2.1)	10	(2.3)	11	(2.5)	8	(1.8)
アレルギー性鼻炎	5	(1.1)	10	(2.3)	7	(1.6)	11	(2.5)	5	(1.1)

SOC	QMF149 320/150 N = 443		QMF149 160/150 N = 437		MF 800 N = 440		MF 400 N = 443		F/S 500/50 N = 444	
PT	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
湿性咳嗽	2	(0.5)	1	(0.2)	0		0		2	(0.5)
鼻漏	2	(0.5)	2	(0.5)	4	(0.9)	1	(0.2)	3	(0.7)
くしゃみ	2	(0.5)	0		0		0		0	
喀痰増加	2	(0.5)	0		0		0		0	
アレルギー性副鼻腔炎	1	(0.2)	0		0		0		1	(0.2)
気管支反応性亢進	1	(0.2)	0		0		0		0	
咽喉乾燥	1	(0.2)	1	(0.2)	0		0		0	
労作性呼吸困難	1	(0.2)	0		0		0		0	
鼻出血	1	(0.2)	1	(0.2)	1	(0.2)	1	(0.2)	1	(0.2)
喀血	1	(0.2)	0		1	(0.2)	0		0	
喉頭痙攣	1	(0.2)	0		0		1	(0.2)	0	
鼻そう痒症	1	(0.2)	0		0		0		0	
口腔咽頭不快感	1	(0.2)	0		0		0		0	
肺腫瘤	1	(0.2)	0		0		1	(0.2)	0	
気道刺激症状	1	(0.2)	0		0		0		0	
咽喉刺激感	1	(0.2)	2	(0.5)	1	(0.2)	2	(0.5)	2	(0.5)
上気道の炎症	1	(0.2)	0		0		1	(0.2)	0	
声帯肥厚	1	(0.2)	0		0		0		1	(0.2)
アレルギー性咳嗽	0		0		0		1	(0.2)	0	
窒息	0		0		0		1	(0.2)	0	
無気肺	0		0		0		1	(0.2)	1	(0.2)
気管支拡張症	0		1	(0.2)	0		0		0	
気管支痙攣	0		0		1	(0.2)	0		0	
カタル	0		0		0		0		1	(0.2)
鼻茸を伴う慢性副鼻腔炎	0		1	(0.2)	1	(0.2)	0		0	
嚢胞性肺疾患	0		0		0		1	(0.2)	0	
咽頭知覚不全	0		1	(0.2)	0		0		0	
呼吸困難	0		0		2	(0.5)	4	(0.9)	0	
血胸	0		0		0		1	(0.2)	0	
胸水症	0		0		0		1	(0.2)	0	
気管支分泌増加	0		0		1	(0.2)	0		0	
鼻閉	0		3	(0.7)	1	(0.2)	1	(0.2)	2	(0.5)
鼻閉塞	0		1	(0.2)	0		0		2	(0.5)
鼻茸	0		1	(0.2)	1	(0.2)	1	(0.2)	2	(0.5)
鼻中隔弯曲	0		1	(0.2)	0		0		0	
胸膜炎	0		0		2	(0.5)	0		0	
逆流性喉頭炎	0		0		0		0		1	(0.2)
通年性鼻炎	0		1	(0.2)	0		0		0	
副鼻腔うっ血	0		0		1	(0.2)	0		0	
睡眠時無呼吸症候群	0		0		0		0		1	(0.2)
変色痰	0		1	(0.2)	0		0		0	

SOC	QMF149 320/150 N = 443		QMF149 160/150 N = 437		MF 800 N = 440		MF 400 N = 443		F/S 500/50 N = 444	
PT	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
上気道咳症候群	0		0		0		1	(0.2)	1	(0.2)
血管運動性鼻炎	0		1	(0.2)	0		1	(0.2)	0	
喘鳴	0		0		2	(0.5)	3	(0.7)	0	
皮膚および皮下組織障害	21	(4.7)	5	(1.1)	8	(1.8)	18	(4.1)	12	(2.7)
蕁麻疹	4	(0.9)	1	(0.2)	0		4	(0.9)	2	(0.5)
発疹	3	(0.7)	0		0		0		3	(0.7)
アレルギー性皮膚炎	2	(0.5)	1	(0.2)	1	(0.2)	1	(0.2)	2	(0.5)
ざ瘡	1	(0.2)	0		1	(0.2)	0		0	
脱毛症	1	(0.2)	0		0		0		0	
皮膚炎	1	(0.2)	0		0		2	(0.5)	1	(0.2)
接触皮膚炎	1	(0.2)	0		0		0		0	
斑状出血	1	(0.2)	0		0		0		0	
紅斑	1	(0.2)	0		0		0		0	
多汗症	1	(0.2)	0		0		1	(0.2)	0	
口囲皮膚炎	1	(0.2)	0		0		0		0	
ばら色粃糠疹	1	(0.2)	0		0		0		0	
全身性そう痒症	1	(0.2)	0		0		1	(0.2)	0	
紅斑性皮疹	1	(0.2)	0		0		0		0	
皮膚病変	1	(0.2)	0		0		0		0	
皮膚腫瘤	1	(0.2)	0		0		0		0	
血管浮腫	0		0		0		2	(0.5)	1	(0.2)
アトピー性皮膚炎	0		0		0		1	(0.2)	1	(0.2)
薬疹	0		0		0		1	(0.2)	0	
湿疹	0		1	(0.2)	4	(0.9)	2	(0.5)	1	(0.2)
間擦疹	0		1	(0.2)	0		0		0	
機械性蕁麻疹	0		0		0		1	(0.2)	0	
汗疹	0		0		0		1	(0.2)	0	
寝汗	0		0		1	(0.2)	0		0	
丘疹	0		0		1	(0.2)	0		0	
点状出血	0		1	(0.2)	0		0		0	
そう痒症	0		0		0		2	(0.5)	1	(0.2)
紫斑	0		0		0		0		1	(0.2)
そう痒性皮疹	0		0		0		1	(0.2)	0	
血管障害	15	(3.4)	22	(5.0)	13	(3.0)	13	(2.9)	7	(1.6)
高血圧	10	(2.3)	14	(3.2)	11	(2.5)	10	(2.3)	6	(1.4)
ほてり	1	(0.2)	0		0		0		0	
高血圧クリーゼ	1	(0.2)	0		0		1	(0.2)	0	
低血圧	1	(0.2)	1	(0.2)	0		0		0	
末梢静脈疾患	1	(0.2)	2	(0.5)	0		0		0	
表在性血栓性静脈炎	1	(0.2)	1	(0.2)	0		1	(0.2)	0	
大動脈硬化症	0		1	(0.2)	0		0		1	(0.2)

SOC	QMF149 320/150 N = 443		QMF149 160/150 N = 437		MF 800 N = 440		MF 400 N = 443		F/S 500/50 N = 444	
PT	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
大動脈解離	0		1	(0.2)	0		0		0	
循環虚脱	0		1	(0.2)	0		0		0	
血腫	0		1	(0.2)	0		1	(0.2)	0	
表在性静脈炎	0		0		1	(0.2)	0		0	
レイノー現象	0		1	(0.2)	0		0		0	
静脈瘤性潰瘍	0		1	(0.2)	0		0		0	
静脈瘤	0		0		1	(0.2)	0		0	
四肢静脈血栓症	0		0		0		1	(0.2)	0	

Source：Table 14.3.1-1.1

Table 4-19 すべての有害事象の発現被験者数・発現率（B2301 試験，最終解析，SAF）

SOC	QMF149 320/150 N = 443		QMF149 160/150 N = 437		MF 800 N = 440		MF 400 N = 443		F/S 500/50 N = 444	
PT	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
合計	286	(64.6)	292	(66.8)	308	(70.0)	320	(72.2)	290	(65.3)
血液およびリンパ系障害	5	(1.1)	10	(2.3)	4	(0.9)	9	(2.0)	4	(0.9)
貧血	2	(0.5)	4	(0.9)	2	(0.5)	5	(1.1)	1	(0.2)
白血球増加症	1	(0.2)	0		0		0		1	(0.2)
白血球減少症	1	(0.2)	2	(0.5)	1	(0.2)	1	(0.2)	0	
リンパ節症	1	(0.2)	0		1	(0.2)	0		0	
好中球減少症	1	(0.2)	0		0		0		0	
失血性貧血	0		1	(0.2)	0		0		0	
凝固亢進	0		0		0		1	(0.2)	0	
鉄欠乏性貧血	0		1	(0.2)	0		0		1	(0.2)
脾腫	0		1	(0.2)	0		0		0	
特発性血腫	0		0		0		1	(0.2)	0	
血小板減少症	0		0		0		1	(0.2)	1	(0.2)
血小板増加症	0		1	(0.2)	0		0		0	
心臓障害	13	(2.9)	12	(2.7)	10	(2.3)	15	(3.4)	12	(2.7)
急性心筋梗塞	2	(0.5)	0		0		0		1	(0.2)
心房細動	2	(0.5)	1	(0.2)	2	(0.5)	3	(0.7)	4	(0.9)
第一度房室ブロック	2	(0.5)	1	(0.2)	0		2	(0.5)	1	(0.2)
冠動脈疾患	2	(0.5)	0		0		2	(0.5)	0	
頻脈	2	(0.5)	1	(0.2)	1	(0.2)	1	(0.2)	1	(0.2)
狭心症	1	(0.2)	3	(0.7)	1	(0.2)	0		0	
不整脈	1	(0.2)	0		0		0		0	
心血管不全	1	(0.2)	0		0		0		0	
心室性期外収縮	1	(0.2)	0		1	(0.2)	2	(0.5)	2	(0.5)
不安定狭心症	0		0		0		1	(0.2)	0	

SOC	QMF149 320/150 N = 443		QMF149 160/150 N = 437		MF 800 N = 440		MF 400 N = 443		F/S 500/50 N = 444	
PT	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
房室ブロック	0		0		0		0		1	(0.2)
右脚ブロック	0		3	(0.7)	0		0		0	
心臓瘤	0		0		0		2	(0.5)	0	
期外収縮	0		0		0		1	(0.2)	0	
高血圧性心疾患	0		0		0		0		1	(0.2)
虚血性心筋症	0		1	(0.2)	0		0		0	
僧帽弁閉鎖不全症	0		0		1	(0.2)	2	(0.5)	0	
僧帽弁逸脱	0		0		1	(0.2)	0		0	
心筋虚血	0		0		2	(0.5)	1	(0.2)	0	
動悸	0		2	(0.5)	3	(0.7)	0		1	(0.2)
洞性徐脈	0		0		1	(0.2)	0		0	
上室性期外収縮	0		0		0		1	(0.2)	0	
発作性頻脈	0		0		0		1	(0.2)	0	
先天性，家族性および遺伝性障害	0		1	(0.2)	0		2	(0.5)	0	
ジルベール症候群	0		0		0		1	(0.2)	0	
マルファン症候群	0		1	(0.2)	0		0		0	
5 型高脂血症	0		0		0		1	(0.2)	0	
耳および迷路障害	2	(0.5)	3	(0.7)	5	(1.1)	2	(0.5)	5	(1.1)
耳鳴	1	(0.2)	1	(0.2)	2	(0.5)	0		1	(0.2)
鼓膜穿孔	1	(0.2)	0		0		0		0	
耳垢栓塞	0		0		1	(0.2)	0		0	
難聴	0		0		0		1	(0.2)	0	
聴覚不全	0		0		1	(0.2)	0		0	
耳不快感	0		0		0		0		1	(0.2)
耳痛	0		1	(0.2)	1	(0.2)	0		0	
聴力低下	0		1	(0.2)	0		0		0	
メニエール病	0		0		0		0		1	(0.2)
中耳の炎症	0		0		0		0		1	(0.2)
突発性難聴	0		0		0		0		1	(0.2)
回転性めまい	0		0		0		1	(0.2)	0	
内分泌障害	1	(0.2)	2	(0.5)	2	(0.5)	1	(0.2)	2	(0.5)
甲状腺腫	1	(0.2)	0		0		0		1	(0.2)
自己免疫性甲状腺炎	0		1	(0.2)	0		0		0	
高プロラクチン血症	0		0		1	(0.2)	0		0	
甲状腺機能亢進症	0		0		1	(0.2)	0		0	
甲状腺機能低下症	0		1	(0.2)	0		0		0	
甲状腺腫瘤	0		0		0		1	(0.2)	1	(0.2)
眼障害	7	(1.6)	9	(2.1)	2	(0.5)	5	(1.1)	4	(0.9)
霧視	2	(0.5)	1	(0.2)	0		1	(0.2)	0	
結膜出血	1	(0.2)	0		0		0		1	(0.2)
アレルギー性結膜炎	1	(0.2)	1	(0.2)	1	(0.2)	0		2	(0.5)

SOC	QMF149 320/150 N = 443		QMF149 160/150 N = 437		MF 800 N = 440		MF 400 N = 443		F/S 500/50 N = 444	
PT	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
開放隅角緑内障	1	(0.2)	0		0		0		0	
網膜剥離	1	(0.2)	0		0		0		0	
硝子体混濁	1	(0.2)	0		0		0		0	
白内障	0		4	(0.9)	0		1	(0.2)	0	
角膜沈着物	0		1	(0.2)	0		0		0	
ドライアイ	0		0		0		0		1	(0.2)
眼脂	0		0		0		1	(0.2)	0	
眼の炎症	0		1	(0.2)	0		0		0	
眼そう痒症	0		1	(0.2)	0		0		0	
眼部腫脹	0		0		1	(0.2)	0		0	
虚血性視神経症	0		0		0		1	(0.2)	0	
眼窩周囲腫脹	0		0		1	(0.2)	0		0	
眼瞼腫脹	0		1	(0.2)	0		0		0	
視力障害	0		0		0		1	(0.2)	0	
胃腸障害	29	(6.5)	36	(8.2)	32	(7.3)	24	(5.4)	45	(10.1)
歯痛	7	(1.6)	1	(0.2)	5	(1.1)	3	(0.7)	3	(0.7)
上腹部痛	5	(1.1)	2	(0.5)	3	(0.7)	2	(0.5)	3	(0.7)
下痢	3	(0.7)	9	(2.1)	5	(1.1)	4	(0.9)	9	(2.0)
胃食道逆流性疾患	3	(0.7)	1	(0.2)	1	(0.2)	2	(0.5)	3	(0.7)
腹痛	2	(0.5)	3	(0.7)	1	(0.2)	3	(0.7)	4	(0.9)
胃炎	2	(0.5)	0		2	(0.5)	3	(0.7)	6	(1.4)
悪心	2	(0.5)	5	(1.1)	1	(0.2)	0		3	(0.7)
腹部膨満	1	(0.2)	0		0		0		0	
腹部ヘルニア	1	(0.2)	0		0		0		0	
便秘	1	(0.2)	0		0		0		2	(0.5)
腸憩室	1	(0.2)	0		0		0		0	
口内乾燥	1	(0.2)	0		0		0		1	(0.2)
消化不良	1	(0.2)	4	(0.9)	6	(1.4)	1	(0.2)	5	(1.1)
血便排泄	1	(0.2)	0		0		0		0	
大腸ポリープ	1	(0.2)	1	(0.2)	0		0		1	(0.2)
口腔内潰瘍形成	1	(0.2)	0		0		0		0	
口内炎	1	(0.2)	0		0		1	(0.2)	0	
嘔吐	1	(0.2)	2	(0.5)	0		0		3	(0.7)
腹部不快感	0		1	(0.2)	2	(0.5)	0		0	
下腹部痛	0		0		1	(0.2)	0		1	(0.2)
肛門そう痒症	0		0		0		1	(0.2)	0	
アフタ性潰瘍	0		0		1	(0.2)	0		2	(0.5)
呼気臭	0		0		1	(0.2)	0		0	
慢性胃炎	0		2	(0.5)	2	(0.5)	0		1	(0.2)
大腸炎	0		0		0		0		1	(0.2)
齲歯	0		1	(0.2)	1	(0.2)	2	(0.5)	1	(0.2)

SOC	QMF149 320/150 N = 443		QMF149 160/150 N = 437		MF 800 N = 440		MF 400 N = 443		F/S 500/50 N = 444	
PT	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
歯嚢胞	0		0		0		0		1	(0.2)
出血性腸憩室	0		1	(0.2)	0		0		0	
十二指腸炎	0		0		0		1	(0.2)	0	
鼓腸	0		0		0		0		1	(0.2)
胃障害	0		0		1	(0.2)	0		0	
胃ポリープ	0		1	(0.2)	0		1	(0.2)	1	(0.2)
出血性胃潰瘍	0		1	(0.2)	0		0		0	
びらん性胃炎	0		1	(0.2)	0		1	(0.2)	0	
歯肉痛	0		0		1	(0.2)	0		0	
歯肉潰瘍	0		0		0		1	(0.2)	0	
痔核	0		2	(0.5)	0		1	(0.2)	0	
裂孔ヘルニア	0		0		1	(0.2)	0		0	
胃酸過多	0		1	(0.2)	0		0		0	
鼠径ヘルニア	0		0		0		0		1	(0.2)
腸管ポリープ	0		1	(0.2)	0		0		0	
腹腔内血腫	0		1	(0.2)	0		0		0	
過敏性腸症候群	0		0		0		1	(0.2)	0	
口唇痛	0		0		0		0		1	(0.2)
食道痛	0		0		0		0		1	(0.2)
口腔内痛	0		0		1	(0.2)	1	(0.2)	0	
急性膵炎	0		0		0		1	(0.2)	0	
消化性潰瘍	0		0		1	(0.2)	0		0	
歯周病	0		1	(0.2)	0		0		0	
直腸出血	0		1	(0.2)	0		0		1	(0.2)
吐き戻し	0		0		0		1	(0.2)	0	
舌そう痒症	0		0		0		0		1	(0.2)
歯の障害	0		1	(0.2)	0		0		0	
歯の脱落	0		1	(0.2)	0		0		0	
潰瘍性胃炎	0		1	(0.2)	0		0		0	
臍ヘルニア	0		0		0		1	(0.2)	0	
腸の軸捻転	0		0		0		1	(0.2)	0	
一般・全身障害および投与部位の状態	12	(2.7)	13	(3.0)	15	(3.4)	19	(4.3)	20	(4.5)
発熱	5	(1.1)	3	(0.7)	7	(1.6)	3	(0.7)	4	(0.9)
非心臓性胸痛	2	(0.5)	4	(0.9)	1	(0.2)	5	(1.1)	2	(0.5)
無力症	1	(0.2)	0		1	(0.2)	2	(0.5)	5	(1.1)
胸部不快感	1	(0.2)	0		0		0		0	
疲労	1	(0.2)	0		1	(0.2)	1	(0.2)	0	
末梢性浮腫	1	(0.2)	3	(0.7)	0		2	(0.5)	1	(0.2)
血管穿刺部位内出血	1	(0.2)	0		0		0		0	
胸痛	0		0		0		0		1	(0.2)
不快感	0		0		1	(0.2)	0		0	

SOC	QMF149 320/150 N = 443		QMF149 160/150 N = 437		MF 800 N = 440		MF 400 N = 443		F/S 500/50 N = 444	
PT	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
粘膜疹	0		0		0		0		1	(0.2)
冷感	0		0		0		1	(0.2)	1	(0.2)
高熱	0		0		2	(0.5)	2	(0.5)	0	
インフルエンザ様疾患	0		1	(0.2)	0		1	(0.2)	4	(0.9)
倦怠感	0		0		1	(0.2)	0		0	
疼痛	0		0		0		1	(0.2)	0	
末梢腫脹	0		2	(0.5)	0		0		0	
気象変化過敏	0		1	(0.2)	1	(0.2)	1	(0.2)	0	
口渇	0		0		0		0		1	(0.2)
肝胆道系障害	4	(0.9)	4	(0.9)	0		6	(1.4)	4	(0.9)
肝機能異常	3	(0.7)	1	(0.2)	0		1	(0.2)	1	(0.2)
急性胆嚢炎	1	(0.2)	0		0		0		0	
胆石症	1	(0.2)	1	(0.2)	0		0		1	(0.2)
胆管炎	0		0		0		0		1	(0.2)
肝嚢胞	0		0		0		1	(0.2)	1	(0.2)
脂肪肝	0		0		0		4	(0.9)	1	(0.2)
肝腫大	0		1	(0.2)	0		0		0	
肝障害	0		1	(0.2)	0		0		0	
免疫系障害	3	(0.7)	6	(1.4)	2	(0.5)	8	(1.8)	1	(0.2)
節足動物刺傷アレルギー	1	(0.2)	0		0		0		1	(0.2)
アナフィラキシー反応	1	(0.2)	0		0		0		0	
季節性アレルギー	1	(0.2)	0		0		3	(0.7)	0	
アレルギー性浮腫	0		1	(0.2)	0		0		0	
節足動物咬傷アレルギー	0		0		1	(0.2)	1	(0.2)	0	
植物アレルギー	0		0		0		1	(0.2)	0	
ワクチンアレルギー	0		0		1	(0.2)	0		0	
薬物過敏症	0		0		0		2	(0.5)	0	
過敏症	0		4	(0.9)	0		1	(0.2)	0	
ダニアレルギー	0		1	(0.2)	0		0		0	
感染症および寄生虫症	159	(35.9)	189	(43.2)	215	(48.9)	212	(47.9)	187	(42.1)
上咽頭炎	50	(11.3)	58	(13.3)	78	(17.7)	82	(18.5)	47	(10.6)
上気道感染	22	(5.0)	27	(6.2)	40	(9.1)	37	(8.4)	38	(8.6)
気管支炎	20	(4.5)	22	(5.0)	22	(5.0)	21	(4.7)	17	(3.8)
インフルエンザ	12	(2.7)	13	(3.0)	19	(4.3)	10	(2.3)	15	(3.4)
咽頭炎	10	(2.3)	11	(2.5)	12	(2.7)	12	(2.7)	14	(3.2)
ウイルス性気道感染	10	(2.3)	16	(3.7)	14	(3.2)	12	(2.7)	13	(2.9)
鼻炎	10	(2.3)	10	(2.3)	9	(2.0)	5	(1.1)	8	(1.8)
ウイルス感染	7	(1.6)	8	(1.8)	11	(2.5)	7	(1.6)	6	(1.4)
ウイルス性上気道感染	7	(1.6)	11	(2.5)	21	(4.8)	20	(4.5)	21	(4.7)
気道感染	5	(1.1)	4	(0.9)	3	(0.7)	8	(1.8)	8	(1.8)
細菌性上気道感染	5	(1.1)	7	(1.6)	7	(1.6)	14	(3.2)	8	(1.8)

SOC	QMF149 320/150 N = 443		QMF149 160/150 N = 437		MF 800 N = 440		MF 400 N = 443		F/S 500/50 N = 444	
PT	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
急性副鼻腔炎	4	(0.9)	2	(0.5)	4	(0.9)	2	(0.5)	4	(0.9)
胃腸炎	4	(0.9)	9	(2.1)	4	(0.9)	6	(1.4)	8	(1.8)
副鼻腔炎	4	(0.9)	6	(1.4)	8	(1.8)	8	(1.8)	5	(1.1)
尿路感染	4	(0.9)	4	(0.9)	4	(0.9)	0		7	(1.6)
膀胱炎	3	(0.7)	3	(0.7)	1	(0.2)	2	(0.5)	0	
下気道感染	3	(0.7)	5	(1.1)	7	(1.6)	8	(1.8)	6	(1.4)
気管炎	3	(0.7)	0		3	(0.7)	1	(0.2)	2	(0.5)
結膜炎	2	(0.5)	1	(0.2)	1	(0.2)	3	(0.7)	1	(0.2)
憩室炎	2	(0.5)	1	(0.2)	0		0		0	
歯肉炎	2	(0.5)	1	(0.2)	1	(0.2)	0		3	(0.7)
喉頭炎	2	(0.5)	0		4	(0.9)	0		6	(1.4)
口腔ヘルペス	2	(0.5)	1	(0.2)	0		1	(0.2)	1	(0.2)
中耳炎	2	(0.5)	2	(0.5)	3	(0.7)	1	(0.2)	0	
歯髄炎	2	(0.5)	1	(0.2)	1	(0.2)	3	(0.7)	2	(0.5)
歯膿瘍	2	(0.5)	2	(0.5)	0		1	(0.2)	0	
虫垂炎	1	(0.2)	1	(0.2)	0		0		0	
細菌尿	1	(0.2)	0		0		0		0	
ウイルス性結膜炎	1	(0.2)	0		0		0		0	
デング熱	1	(0.2)	0		0		0		0	
耳感染	1	(0.2)	2	(0.5)	1	(0.2)	1	(0.2)	1	(0.2)
感染性腸炎	1	(0.2)	0		0		0		0	
毛包炎	1	(0.2)	0		0		0		0	
せつ	1	(0.2)	0		2	(0.5)	0		1	(0.2)
消化器カンジダ症	1	(0.2)	0		0		0		0	
ウイルス性消化管感染	1	(0.2)	0		0		0		0	
大腸感染	1	(0.2)	0		0		0		0	
限局性感染	1	(0.2)	0		0		0		1	(0.2)
爪真菌症	1	(0.2)	0		0		0		0	
口腔カンジダ症	1	(0.2)	2	(0.5)	2	(0.5)	5	(1.1)	3	(0.7)
真菌性口腔咽頭炎	1	(0.2)	0		1	(0.2)	0		0	
肺炎	1	(0.2)	4	(0.9)	6	(1.4)	3	(0.7)	3	(0.7)
肺結核	1	(0.2)	0		1	(0.2)	0		0	
細菌性気道感染	1	(0.2)	1	(0.2)	0		0		3	(0.7)
細菌性副鼻腔炎	1	(0.2)	0		0		0		0	
扁桃炎	1	(0.2)	2	(0.5)	2	(0.5)	6	(1.4)	4	(0.9)
気管気管支炎	1	(0.2)	0		1	(0.2)	2	(0.5)	1	(0.2)
ウイルス性咽頭炎	1	(0.2)	1	(0.2)	0		0		0	
ウイルス性鼻炎	1	(0.2)	1	(0.2)	0		0		1	(0.2)
ウイルス性気管炎	1	(0.2)	0		0		0		0	
四肢膿瘍	0		0		0		0		2	(0.5)
細菌感染	0		0		1	(0.2)	0		0	

SOC	QMF149 320/150 N = 443		QMF149 160/150 N = 437		MF 800 N = 440		MF 400 N = 443		F/S 500/50 N = 444	
PT	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
細菌性膣症	0		0		1	(0.2)	0		0	
細菌性気管支炎	0		1	(0.2)	0		0		1	(0.2)
ウイルス性気管支炎	0		1	(0.2)	0		0		0	
慢性副鼻腔炎	0		0		1	(0.2)	0		0	
慢性扁桃炎	0		0		0		0		1	(0.2)
合併症を伴う虫垂炎	0		0		0		0		1	(0.2)
細菌性結膜炎	0		0		1	(0.2)	0		0	
丹毒	0		0		0		1	(0.2)	1	(0.2)
熱性感染症	0		1	(0.2)	0		0		0	
真菌感染	0		1	(0.2)	0		0		1	(0.2)
皮膚真菌感染	0		0		1	(0.2)	0		1	(0.2)
サルモネラ菌性胃腸炎	0		0		1	(0.2)	0		0	
ウイルス性胃腸炎	0		3	(0.7)	0		1	(0.2)	1	(0.2)
消化管感染	0		1	(0.2)	1	(0.2)	0		0	
陰部ヘルペス	0		0		0		0		1	(0.2)
細菌性性器感染	0		1	(0.2)	0		0		0	
ヘリコバクター性胃炎	0		1	(0.2)	0		1	(0.2)	1	(0.2)
ヘリコバクター感染	0		1	(0.2)	0		0		0	
単純ヘルペス	0		0		0		0		1	(0.2)
ヘルペスウイルス感染	0		0		0		0		1	(0.2)
帯状疱疹	0		1	(0.2)	0		1	(0.2)	0	
麦粒腫	0		0		1	(0.2)	0		1	(0.2)
膿痂疹	0		0		1	(0.2)	0		0	
細菌性下気道感染	0		3	(0.7)	2	(0.5)	1	(0.2)	2	(0.5)
ウイルス性下気道感染	0		3	(0.7)	1	(0.2)	0		0	
肺感染	0		0		1	(0.2)	0		1	(0.2)
ライム病	0		1	(0.2)	0		0		0	
筋膿瘍	0		0		1	(0.2)	0		0	
口腔真菌感染	0		0		1	(0.2)	0		0	
精巣炎	0		1	(0.2)	0		0		0	
中咽頭カンジダ症	0		0		1	(0.2)	0		2	(0.5)
外耳炎	0		0		1	(0.2)	1	(0.2)	0	
真菌性外耳炎	0		0		0		1	(0.2)	0	
急性中耳炎	0		1	(0.2)	0		0		0	
耳管炎	0		1	(0.2)	0		0		0	
歯周炎	0		0		2	(0.5)	0		0	
腹膜炎	0		0		1	(0.2)	0		3	(0.7)
細菌性咽頭炎	0		0		1	(0.2)	0		0	
咽頭扁桃炎	0		0		0		2	(0.5)	1	(0.2)
毛巣嚢胞	0		1	(0.2)	0		0		0	
ウイルス性肺炎	0		0		0		2	(0.5)	1	(0.2)

SOC	QMF149 320/150 N = 443		QMF149 160/150 N = 437		MF 800 N = 440		MF 400 N = 443		F/S 500/50 N = 444	
PT	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
術後創感染	0		0		0		1	(0.2)	0	
膿疱性皮疹	0		0		1	(0.2)	0		0	
クラミジア性気道感染	0		0		0		0		1	(0.2)
卵管卵巣炎	0		1	(0.2)	0		0		0	
敗血症	0		0		1	(0.2)	0		0	
唾液腺炎	0		1	(0.2)	0		0		0	
細菌重複感染	0		0		1	(0.2)	0		0	
手白癬	0		0		0		0		1	(0.2)
足部白癬	0		0		1	(0.2)	0		1	(0.2)
癜風	0		1	(0.2)	0		0		0	
細菌性扁桃炎	0		1	(0.2)	0		1	(0.2)	0	
歯感染	0		0		1	(0.2)	1	(0.2)	0	
トラコーマ	0		1	(0.2)	0		0		0	
膣感染	0		0		0		1	(0.2)	0	
水痘	0		0		1	(0.2)	0		0	
外陰部膣カンジダ症	0		1	(0.2)	0		0		0	
外陰膣真菌感染	0		1	(0.2)	0		0		0	
傷害，中毒および処置合併症	22	(5.0)	13	(3.0)	16	(3.6)	14	(3.2)	19	(4.3)
挫傷	7	(1.6)	2	(0.5)	3	(0.7)	1	(0.2)	3	(0.7)
靭帯捻挫	3	(0.7)	1	(0.2)	1	(0.2)	3	(0.7)	1	(0.2)
四肢損傷	2	(0.5)	0		2	(0.5)	1	(0.2)	1	(0.2)
下肢骨折	2	(0.5)	0		0		0		0	
半月板損傷	2	(0.5)	0		1	(0.2)	0		0	
肉離れ	2	(0.5)	0		0		1	(0.2)	0	
節足動物咬傷	1	(0.2)	0		1	(0.2)	0		0	
足骨折	1	(0.2)	0		0		0		0	
前腕骨折	1	(0.2)	0		0		0		1	(0.2)
手骨折	1	(0.2)	1	(0.2)	1	(0.2)	0		1	(0.2)
頭部損傷	1	(0.2)	0		0		0		1	(0.2)
靭帯断裂	1	(0.2)	0		0		0		0	
処置による疼痛	1	(0.2)	0		0		1	(0.2)	0	
橈骨骨折	1	(0.2)	1	(0.2)	1	(0.2)	1	(0.2)	1	(0.2)
皮膚擦過傷	1	(0.2)	1	(0.2)	0		0		0	
熱傷	1	(0.2)	0		0		0		0	
歯牙破折	1	(0.2)	0		0		0		0	
偶発的医療機器誤飲	0		0		0		1	(0.2)	0	
アルコール中毒	0		0		0		1	(0.2)	0	
動物咬傷	0		1	(0.2)	0		0		0	
足関節部骨折	0		0		0		1	(0.2)	0	
骨挫傷	0		0		1	(0.2)	0		0	
鎖骨骨折	0		0		0		1	(0.2)	0	

SOC	QMF149 320/150 N = 443		QMF149 160/150 N = 437		MF 800 N = 440		MF 400 N = 443		F/S 500/50 N = 444	
PT	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
脳振盪	0		1	(0.2)	0		0		2	(0.5)
歯科修復不成功	0		0		0		0		1	(0.2)
アレルゲン曝露	0		1	(0.2)	1	(0.2)	1	(0.2)	0	
眼外傷	0		1	(0.2)	0		0		0	
転倒	0		0		0		0		1	(0.2)
腓骨骨折	0		1	(0.2)	0		0		0	
上腕骨骨折	0		0		0		1	(0.2)	0	
角膜損傷	0		1	(0.2)	0		0		0	
関節脱臼	0		0		1	(0.2)	0		1	(0.2)
関節損傷	0		1	(0.2)	2	(0.5)	0		0	
筋損傷	0		0		0		1	(0.2)	0	
職業性粉塵曝露	0		0		0		2	(0.5)	1	(0.2)
過量投与	0		0		1	(0.2)	0		1	(0.2)
外傷後頚部症候群	0		1	(0.2)	0		0		0	
術後創合併症	0		0		0		0		1	(0.2)
肋骨骨折	0		0		0		2	(0.5)	0	
引っかき傷	0		1	(0.2)	0		0		0	
骨格損傷	0		0		0		0		1	(0.2)
脛骨骨折	0		0		0		0		1	(0.2)
尺骨骨折	0		0		1	(0.2)	0		0	
創傷	0		0		0		0		1	(0.2)
創離開	0		0		0		0		1	(0.2)
臨床検査	22	(5.0)	26	(5.9)	24	(5.5)	22	(5.0)	31	(7.0)
ヘモグロビン減少	4	(0.9)	0		0		3	(0.7)	1	(0.2)
血中カリウム増加	2	(0.5)	2	(0.5)	0		0		3	(0.7)
血圧上昇	2	(0.5)	6	(1.4)	4	(0.9)	5	(1.1)	2	(0.5)
心電図 QT 延長	2	(0.5)	2	(0.5)	3	(0.7)	0		2	(0.5)
肝酵素上昇	2	(0.5)	1	(0.2)	1	(0.2)	0		0	
体重増加	2	(0.5)	2	(0.5)	3	(0.7)	0		1	(0.2)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1	(0.2)	1	(0.2)	3	(0.7)	3	(0.7)	0	
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1	(0.2)	0		3	(0.7)	2	(0.5)	2	(0.5)
血中ブドウ糖増加	1	(0.2)	2	(0.5)	0		3	(0.7)	2	(0.5)
拡張期血圧上昇	1	(0.2)	0		1	(0.2)	0		0	
収縮期血圧上昇	1	(0.2)	0		0		0		0	
血中尿素増加	1	(0.2)	1	(0.2)	0		1	(0.2)	0	
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	1	(0.2)	0		3	(0.7)	3	(0.7)	3	(0.7)
心拍数増加	1	(0.2)	0		0		0		0	
肝酵素異常	1	(0.2)	0		0		0		0	
体重減少	1	(0.2)	0		1	(0.2)	0		0	
白血球数増加	1	(0.2)	1	(0.2)	1	(0.2)	0		2	(0.5)
血中アルカリホスファターゼ異常	0		0		0		0		1	(0.2)

SOC	QMF149 320/150 N = 443		QMF149 160/150 N = 437		MF 800 N = 440		MF 400 N = 443		F/S 500/50 N = 444	
PT	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
血中アルカリホスファターゼ増加	0		0		0		1	(0.2)	1	(0.2)
血中ビリルビン増加	0		2	(0.5)	0		2	(0.5)	4	(0.9)
血中クレアチニン増加	0		1	(0.2)	1	(0.2)	0		2	(0.5)
血中甲状腺刺激ホルモン増加	0		0		0		0		1	(0.2)
C-反応性蛋白増加	0		0		0		2	(0.5)	1	(0.2)
心電図 ST 部分下降	0		0		0		0		1	(0.2)
心電図 T 波逆転	0		0		0		0		1	(0.2)
好酸球数増加	0		0		1	(0.2)	0		0	
尿中ブドウ糖陽性	0		0		0		0		2	(0.5)
ヘモグロビン増加	0		0		0		0		1	(0.2)
尿中ヘモグロビン陽性	0		0		0		0		1	(0.2)
ヘリコバクター検査陽性	0		0		0		1	(0.2)	1	(0.2)
高比重リポ蛋白減少	0		0		0		1	(0.2)	0	
A 型インフルエンザウイルス検査陽性	0		0		1	(0.2)	0		0	
肝機能検査異常	0		0		1	(0.2)	0		0	
肝機能検査値上昇	0		1	(0.2)	1	(0.2)	0		0	
好中球数増加	0		0		0		0		1	(0.2)
便潜血陽性	0		0		0		0		1	(0.2)
最大呼気流量減少	0		1	(0.2)	0		0		0	
血小板数減少	0		1	(0.2)	0		0		1	(0.2)
血小板数増加	0		1	(0.2)	0		2	(0.5)	0	
前立腺特異性抗原増加	0		0		0		1	(0.2)	0	
尿蛋白	0		0		0		0		1	(0.2)
尿中赤血球陽性	0		1	(0.2)	0		0		0	
尿円柱	0		1	(0.2)	0		0		0	
尿沈渣陽性	0		1	(0.2)	0		0		0	
白血球数減少	0		0		0		1	(0.2)	2	(0.5)
尿中白血球陽性	0		1	(0.2)	0		0		1	(0.2)
代謝および栄養障害	11	(2.5)	7	(1.6)	6	(1.4)	12	(2.7)	10	(2.3)
高血糖	3	(0.7)	2	(0.5)	1	(0.2)	3	(0.7)	5	(1.1)
糖尿病	2	(0.5)	0		0		1	(0.2)	0	
コントロール不良の糖尿病	1	(0.2)	0		1	(0.2)	0		1	(0.2)
高脂血症	1	(0.2)	0		0		1	(0.2)	0	
高尿酸血症	1	(0.2)	0		0		2	(0.5)	0	
肥満	1	(0.2)	0		0		0		0	
2 型糖尿病	1	(0.2)	1	(0.2)	1	(0.2)	2	(0.5)	1	(0.2)
ビタミン D 欠乏	1	(0.2)	1	(0.2)	0		0		1	(0.2)
脂質異常症	0		0		0		1	(0.2)	2	(0.5)
電解質失調	0		0		0		1	(0.2)	0	
耐糖能障害	0		0		0		1	(0.2)	0	
痛風	0		0		1	(0.2)	0		0	

SOC	QMF149 320/150 N = 443		QMF149 160/150 N = 437		MF 800 N = 440		MF 400 N = 443		F/S 500/50 N = 444	
PT	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
高コレステロール血症	0		0		0		2	(0.5)	0	
高カリウム血症	0		1	(0.2)	0		0		0	
低血糖	0		2	(0.5)	0		0		1	(0.2)
低カリウム血症	0		0		2	(0.5)	0		0	
過体重	0		1	(0.2)	0		0		0	
筋骨格系および結合組織障害	31	(7.0)	42	(9.6)	25	(5.7)	22	(5.0)	34	(7.7)
背部痛	9	(2.0)	17	(3.9)	9	(2.0)	6	(1.4)	8	(1.8)
関節痛	5	(1.1)	4	(0.9)	5	(1.1)	5	(1.1)	5	(1.1)
椎間板突出	2	(0.5)	1	(0.2)	1	(0.2)	0		2	(0.5)
筋痙縮	2	(0.5)	2	(0.5)	3	(0.7)	0		0	
骨粗鬆症	2	(0.5)	0		0		2	(0.5)	1	(0.2)
肩回旋筋腱板症候群	2	(0.5)	1	(0.2)	0		0		0	
関節炎	1	(0.2)	0		0		1	(0.2)	1	(0.2)
関節障害	1	(0.2)	0		0		0		0	
外骨腫	1	(0.2)	0		0		0		0	
足変形	1	(0.2)	0		0		1	(0.2)	0	
椎間板障害	1	(0.2)	0		0		0		0	
関節滲出液	1	(0.2)	1	(0.2)	0		0		0	
関節腫脹	1	(0.2)	0		0		0		1	(0.2)
筋骨格痛	1	(0.2)	0		1	(0.2)	2	(0.5)	3	(0.7)
頚部痛	1	(0.2)	1	(0.2)	1	(0.2)	1	(0.2)	0	
骨端症	1	(0.2)	1	(0.2)	1	(0.2)	1	(0.2)	0	
四肢痛	1	(0.2)	5	(1.1)	3	(0.7)	2	(0.5)	2	(0.5)
骨膜炎	1	(0.2)	0		0		0		1	(0.2)
脊椎痛	1	(0.2)	2	(0.5)	1	(0.2)	2	(0.5)	1	(0.2)
滑液嚢腫	1	(0.2)	0		0		0		0	
滑膜炎	1	(0.2)	0		0		0		0	
滑液包炎	0		1	(0.2)	1	(0.2)	0		0	
肋軟骨炎	0		0		1	(0.2)	0		2	(0.5)
筋骨格系胸痛	0		0		0		0		1	(0.2)
筋肉痛	0		2	(0.5)	0		0		4	(0.9)
筋炎	0		0		0		2	(0.5)	2	(0.5)
骨炎	0		0		0		0		1	(0.2)
変形性関節症	0		5	(1.1)	1	(0.2)	0		1	(0.2)
顎痛	0		0		1	(0.2)	0		0	
関節周囲炎	0		0		1	(0.2)	0		0	
足底筋膜炎	0		1	(0.2)	0		0		0	
脊椎障害	0		1	(0.2)	0		0		0	
変形性脊椎症	0		3	(0.7)	1	(0.2)	1	(0.2)	2	(0.5)
腱炎	0		1	(0.2)	0		0		2	(0.5)

SOC	QMF149 320/150 N = 443		QMF149 160/150 N = 437		MF 800 N = 440		MF 400 N = 443		F/S 500/50 N = 444	
PT	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
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	(0.5)	5	(1.1)	0		5	(1.1)	5	(1.1)
皮膚乳頭腫	1	(0.2)	1	(0.2)	0		0		0	
子宮平滑筋腫	1	(0.2)	1	(0.2)	0		1	(0.2)	2	(0.5)
乳房の良性新生物	0		1	(0.2)	0		0		0	
甲状腺の良性新生物	0		1	(0.2)	0		1	(0.2)	0	
線維腫	0		0		0		0		1	(0.2)
脾血管腫	0		1	(0.2)	0		0		0	
良性毛包腫瘍	0		0		0		1	(0.2)	0	
新生物	0		0		0		1	(0.2)	0	
皮膚の新生物	0		0		0		1	(0.2)	0	
卵巣線維腫	0		1	(0.2)	0		0		0	
乳頭様甲状腺癌	0		0		0		0		1	(0.2)
腎新生物	0		0		0		1	(0.2)	0	
子宮癌	0		0		0		0		1	(0.2)
神経系障害	35	(7.9)	34	(7.8)	37	(8.4)	32	(7.2)	31	(7.0)
頭痛	26	(5.9)	21	(4.8)	24	(5.5)	24	(5.4)	22	(5.0)
浮動性めまい	2	(0.5)	1	(0.2)	5	(1.1)	4	(0.9)	2	(0.5)
脳梗塞	1	(0.2)	0		1	(0.2)	0		0	
脳血管不全	1	(0.2)	0		0		0		0	
注意力障害	1	(0.2)	0		0		0		0	
顔面麻痺	1	(0.2)	0		0		0		1	(0.2)
味覚減退	1	(0.2)	0		0		0		0	
肋間神経痛	1	(0.2)	2	(0.5)	0		2	(0.5)	0	
眼振	1	(0.2)	0		0		0		0	
錯感覚	1	(0.2)	1	(0.2)	1	(0.2)	0		0	
坐骨神経痛	1	(0.2)	1	(0.2)	3	(0.7)	0		1	(0.2)
失声症	0		1	(0.2)	0		0		0	
灼熱感	0		0		0		1	(0.2)	0	
手根管症候群	0		0		0		1	(0.2)	0	
小脳血腫	0		0		1	(0.2)	0		0	
脳動脈硬化症	0		0		0		1	(0.2)	0	
大脳障害	0		0		1	(0.2)	0		0	
頚腕症候群	0		0		0		0		1	(0.2)
糖尿病性ニューロパチー	0		1	(0.2)	0		0		1	(0.2)
味覚異常	0		0		0		1	(0.2)	1	(0.2)
水頭症	0		0		1	(0.2)	0		0	
感覚鈍麻	0		1	(0.2)	0		0		0	
頭蓋内動脈瘤	0		0		0		0		1	(0.2)
ラクナ梗塞	0		0		0		0		1	(0.2)
片頭痛	0		1	(0.2)	1	(0.2)	0		1	(0.2)

SOC	QMF149 320/150 N = 443		QMF149 160/150 N = 437		MF 800 N = 440		MF 400 N = 443		F/S 500/50 N = 444	
PT	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
前兆を伴う片頭痛	0		1	(0.2)	0		0		0	
神経痛	0		1	(0.2)	0		0		0	
末梢性ニューロパチー	0		1	(0.2)	0		0		0	
後頭神経痛	0		1	(0.2)	0		0		0	
睡眠の質低下	0		1	(0.2)	0		0		0	
脊髄圧迫	0		0		1	(0.2)	0		0	
くも膜下出血	0		0		0		0		1	(0.2)
失神	0		1	(0.2)	1	(0.2)	0		0	
緊張性頭痛	0		1	(0.2)	0		0		0	
三叉神経痛	0		1	(0.2)	0		0		0	
椎骨動脈瘤	0		0		0		0		1	(0.2)
椎骨脳底動脈不全	0		0		1	(0.2)	0		1	(0.2)
妊娠，産褥および周産期の状態	1	(0.2)	1	(0.2)	0		1	(0.2)	2	(0.5)
妊娠	1	(0.2)	1	(0.2)	0		1	(0.2)	2	(0.5)
製品の問題	0		1	(0.2)	0		0		0	
医療機器機能不良	0		1	(0.2)	0		0		0	
精神障害	4	(0.9)	5	(1.1)	3	(0.7)	4	(0.9)	4	(0.9)
抑うつ気分を伴う適応障害	1	(0.2)	0		0		0		0	
うつ病	1	(0.2)	1	(0.2)	2	(0.5)	1	(0.2)	1	(0.2)
不眠症	1	(0.2)	3	(0.7)	0		1	(0.2)	1	(0.2)
パニック発作	1	(0.2)	0		0		0		1	(0.2)
アルコール乱用	0		0		0		1	(0.2)	0	
不安	0		1	(0.2)	0		1	(0.2)	1	(0.2)
精神疲労	0		0		1	(0.2)	0		0	
腎および尿路障害	5	(1.1)	9	(2.1)	4	(0.9)	6	(1.4)	5	(1.1)
血尿	1	(0.2)	2	(0.5)	3	(0.7)	0		3	(0.7)
水腎症	1	(0.2)	0		0		1	(0.2)	0	
水尿管症	1	(0.2)	0		0		0		0	
腎結石症	1	(0.2)	2	(0.5)	0		1	(0.2)	1	(0.2)
腎仙痛	1	(0.2)	0		0		1	(0.2)	1	(0.2)
腎不全	1	(0.2)	0		0		0		0	
尿管結石症	1	(0.2)	0		0		0		1	(0.2)
急性腎障害	0		0		1	(0.2)	0		0	
尿道結石	0		0		1	(0.2)	0		0	
尿路結石	0		0		0		1	(0.2)	1	(0.2)
非感染性膀胱炎	0		1	(0.2)	0		0		0	
ヘモグロビン尿	0		0		0		1	(0.2)	0	
高血圧性腎症	0		1	(0.2)	0		0		0	
腎嚢胞	0		3	(0.7)	0		0		0	
腎機能障害	0		0		0		1	(0.2)	0	
腹圧性尿失禁	0		0		0		1	(0.2)	0	

SOC	QMF149 320/150 N = 443		QMF149 160/150 N = 437		MF 800 N = 440		MF 400 N = 443		F/S 500/50 N = 444	
PT	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
尿管狭窄	0		0		0		1	(0.2)	0	
尿道痛	0		0		1	(0.2)	0		0	
尿道狭窄	0		1	(0.2)	0		0		0	
生殖系および乳房障害	3	(0.7)	6	(1.4)	5	(1.1)	5	(1.1)	4	(0.9)
過長過多不規則月経	1	(0.2)	0		0		0		0	
閉経期症状	1	(0.2)	0		0		0		0	
不規則月経	1	(0.2)	0		2	(0.5)	1	(0.2)	0	
腺筋症	0		1	(0.2)	0		0		0	
良性前立腺肥大症	0		1	(0.2)	0		1	(0.2)	0	
子宮頚部上皮異形成	0		1	(0.2)	0		1	(0.2)	0	
子宮頚管ポリープ	0		1	(0.2)	0		0		1	(0.2)
子宮頚部肥大	0		1	(0.2)	0		0		0	
月経困難症	0		0		1	(0.2)	0		1	(0.2)
子宮内膜増殖症	0		0		0		1	(0.2)	0	
子宮内膜症	0		0		0		0		1	(0.2)
線維嚢胞性乳腺疾患	0		0		1	(0.2)	0		0	
月経過多	0		1	(0.2)	0		0		0	
月経障害	0		0		1	(0.2)	0		0	
不正子宮出血	0		1	(0.2)	0		0		0	
卵巣嚢胞	0		1	(0.2)	0		1	(0.2)	1	(0.2)
閉経後出血	0		0		0		0		1	(0.2)
前立腺炎	0		0		1	(0.2)	0		0	
子宮ポリープ	0		1	(0.2)	0		0		0	
膣分泌物	0		0		0		1	(0.2)	0	
膣脱	0		1	(0.2)	0		0		0	
呼吸器，胸郭および縦隔障害	148	(33.4)	142	(32.5)	182	(41.4)	214	(48.3)	160	(36.0)
喘息	113	(25.5)	113	(25.9)	159	(36.1)	198	(44.7)	137	(30.9)
口腔咽頭痛	11	(2.5)	6	(1.4)	8	(1.8)	9	(2.0)	8	(1.8)
咳嗽	8	(1.8)	9	(2.1)	12	(2.7)	15	(3.4)	8	(1.8)
発声障害	8	(1.8)	7	(1.6)	3	(0.7)	3	(0.7)	4	(0.9)
アレルギー性鼻炎	5	(1.1)	11	(2.5)	7	(1.6)	11	(2.5)	7	(1.6)
鼻そう痒症	2	(0.5)	0		0		0		0	
湿性咳嗽	2	(0.5)	1	(0.2)	0		0		2	(0.5)
鼻漏	2	(0.5)	2	(0.5)	5	(1.1)	1	(0.2)	3	(0.7)
くしゃみ	2	(0.5)	0		0		0		0	
喀痰増加	2	(0.5)	0		0		0		0	
アレルギー性副鼻腔炎	1	(0.2)	0		0		0		1	(0.2)
気管支反応性亢進	1	(0.2)	0		0		0		0	
咽喉乾燥	1	(0.2)	1	(0.2)	0		0		0	
労作性呼吸困難	1	(0.2)	0		0		0		0	
鼻出血	1	(0.2)	1	(0.2)	1	(0.2)	1	(0.2)	1	(0.2)

SOC	QMF149 320/150 N = 443		QMF149 160/150 N = 437		MF 800 N = 440		MF 400 N = 443		F/S 500/50 N = 444	
PT	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
喀血	1	(0.2)	0		1	(0.2)	0		0	
喉頭痙攣	1	(0.2)	0		0		1	(0.2)	0	
口腔咽頭不快感	1	(0.2)	0		1	(0.2)	1	(0.2)	0	
肺腫瘤	1	(0.2)	1	(0.2)	0		1	(0.2)	0	
気道刺激症状	1	(0.2)	0		0		0		0	
咽喉刺激感	1	(0.2)	2	(0.5)	0		1	(0.2)	2	(0.5)
上気道の炎症	1	(0.2)	0		0		1	(0.2)	0	
声帯肥厚	1	(0.2)	0		0		0		1	(0.2)
アレルギー性咳嗽	0		0		0		1	(0.2)	0	
窒息	0		0		0		1	(0.2)	0	
無気肺	0		0		0		1	(0.2)	1	(0.2)
気管支拡張症	0		1	(0.2)	0		0		0	
気管支痙攣	0		0		1	(0.2)	0		0	
カタル	0		0		0		0		1	(0.2)
鼻茸を伴う慢性副鼻腔炎	0		1	(0.2)	1	(0.2)	0		0	
嚢胞性肺疾患	0		0		0		1	(0.2)	0	
咽頭知覚不全	0		1	(0.2)	0		0		0	
呼吸困難	0		0		2	(0.5)	5	(1.1)	0	
血胸	0		0		0		1	(0.2)	0	
胸水症	0		0		0		1	(0.2)	0	
気管支分泌増加	0		0		1	(0.2)	0		0	
鼻閉	0		3	(0.7)	1	(0.2)	1	(0.2)	2	(0.5)
鼻閉塞	0		1	(0.2)	0		0		2	(0.5)
鼻茸	0		1	(0.2)	1	(0.2)	1	(0.2)	2	(0.5)
鼻中隔弯曲	0		1	(0.2)	0		0		0	
胸膜炎	0		0		2	(0.5)	0		0	
逆流性喉頭炎	0		0		0		0		1	(0.2)
通年性鼻炎	0		1	(0.2)	0		0		0	
副鼻腔うっ血	0		0		1	(0.2)	0		0	
睡眠時無呼吸症候群	0		0		0		0		1	(0.2)
変色痰	0		1	(0.2)	0		0		0	
上気道咳症候群	0		0		0		1	(0.2)	1	(0.2)
血管運動性鼻炎	0		1	(0.2)	0		1	(0.2)	0	
喘鳴	0		0		2	(0.5)	3	(0.7)	0	
皮膚および皮下組織障害	21	(4.7)	5	(1.1)	9	(2.0)	18	(4.1)	13	(2.9)
蕁麻疹	4	(0.9)	1	(0.2)	0		4	(0.9)	2	(0.5)
発疹	3	(0.7)	0		0		0		3	(0.7)
アレルギー性皮膚炎	2	(0.5)	1	(0.2)	1	(0.2)	1	(0.2)	2	(0.5)
ざ瘡	1	(0.2)	0		1	(0.2)	0		0	
脱毛症	1	(0.2)	0		0		0		0	
皮膚炎	1	(0.2)	0		0		2	(0.5)	1	(0.2)

SOC	QMF149 320/150 N = 443		QMF149 160/150 N = 437		MF 800 N = 440		MF 400 N = 443		F/S 500/50 N = 444	
PT	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
接触皮膚炎	1	(0.2)	0		0		0		1	(0.2)
斑状出血	1	(0.2)	0		0		0		0	
紅斑	1	(0.2)	0		0		0		0	
多汗症	1	(0.2)	0		0		1	(0.2)	0	
口囲皮膚炎	1	(0.2)	0		0		0		0	
ばら色粃糠疹	1	(0.2)	0		0		0		0	
全身性そう痒症	1	(0.2)	0		0		1	(0.2)	0	
紅斑性皮疹	1	(0.2)	0		0		0		0	
皮膚病変	1	(0.2)	0		0		0		0	
皮膚腫瘤	1	(0.2)	0		0		0		0	
血管浮腫	0		0		1	(0.2)	2	(0.5)	1	(0.2)
アトピー性皮膚炎	0		0		0		1	(0.2)	1	(0.2)
薬疹	0		0		0		1	(0.2)	0	
湿疹	0		1	(0.2)	4	(0.9)	2	(0.5)	1	(0.2)
間擦疹	0		1	(0.2)	0		0		0	
機械性蕁麻疹	0		0		0		1	(0.2)	0	
汗疹	0		0		0		1	(0.2)	0	
寝汗	0		0		1	(0.2)	0		0	
丘疹	0		0		1	(0.2)	0		0	
点状出血	0		1	(0.2)	0		0		0	
そう痒症	0		0		0		2	(0.5)	1	(0.2)
紫斑	0		0		0		0		1	(0.2)
そう痒性皮疹	0		0		0		1	(0.2)	0	
社会環境	1	(0.2)	0		0		0		0	
閉経後	1	(0.2)	0		0		0		0	
血管障害	15	(3.4)	22	(5.0)	15	(3.4)	14	(3.2)	7	(1.6)
高血圧	10	(2.3)	14	(3.2)	13	(3.0)	11	(2.5)	6	(1.4)
ほてり	1	(0.2)	0		0		0		0	
高血圧クリーゼ	1	(0.2)	0		0		1	(0.2)	0	
低血圧	1	(0.2)	1	(0.2)	0		0		0	
末梢静脈疾患	1	(0.2)	2	(0.5)	0		0		0	
表在性血栓性静脈炎	1	(0.2)	1	(0.2)	0		1	(0.2)	0	
大動脈硬化症	0		1	(0.2)	0		0		1	(0.2)
大動脈解離	0		1	(0.2)	0		0		0	
循環虚脱	0		1	(0.2)	0		0		0	
血腫	0		1	(0.2)	0		1	(0.2)	0	
表在性静脈炎	0		0		1	(0.2)	0		0	
レイノー現象	0		1	(0.2)	0		0		0	
静脈瘤性潰瘍	0		1	(0.2)	0		0		0	
静脈瘤	0		0		1	(0.2)	0		0	
四肢静脈血栓症	0		0		0		1	(0.2)	0	

Source：Table 14.3.1-1.1-最終解析

Table 4-20　すべての有害事象の発現被験者数・発現率（B2301 試験，最終解析，SAF，日本人）

SOC	QMF149 320/150 N = 23		QMF149 160/150 N = 23		MF 800 N = 23		MF 400 N = 24		F/S 500/50 N = 24	
PT	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
合計	13	(56.5)	10	(43.5)	8	(34.8)	17	(70.8)	15	(62.5)
血液およびリンパ系障害	1	(4.3)	0		0		0		0	
貧血	1	(4.3)	0		0		0		0	
心臓障害	0		3	(13.0)	0		0		2	(8.3)
狭心症	0		1	(4.3)	0		0		0	
心房細動	0		0		0		0		1	(4.2)
右脚ブロック	0		2	(8.7)	0		0		0	
心室性期外収縮	0		0		0		0		1	(4.2)
耳および迷路障害	1	(4.3)	0		0		0		0	
耳鳴	1	(4.3)	0		0		0		0	
眼障害	2	(8.7)	0		0		0		0	
アレルギー性結膜炎	1	(4.3)	0		0		0		0	
開放隅角緑内障	1	(4.3)	0		0		0		0	
胃腸障害	1	(4.3)	1	(4.3)	0		0		1	(4.2)
大腸ポリープ	1	(4.3)	0		0		0		0	
消化不良	0		0		0		0		1	(4.2)
胃食道逆流性疾患	0		1	(4.3)	0		0		0	
免疫系障害	0		0		0		1	(4.2)	0	
季節性アレルギー	0		0		0		1	(4.2)	0	
感染症および寄生虫症	7	(30.4)	4	(17.4)	3	(13.0)	11	(45.8)	8	(33.3)
上咽頭炎	3	(13.0)	2	(8.7)	2	(8.7)	7	(29.2)	4	(16.7)
気管支炎	2	(8.7)	0		0		0		0	
膀胱炎	1	(4.3)	0		0		0		0	
インフルエンザ	1	(4.3)	0		1	(4.3)	2	(8.3)	1	(4.2)
細菌性副鼻腔炎	1	(4.3)	0		0		0		0	
胃腸炎	0		1	(4.3)	0		0		1	(4.2)
ウイルス性胃腸炎	0		0		0		1	(4.2)	0	
ヘリコバクター性胃炎	0		0		0		0		1	(4.2)
ヘルペスウイルス感染	0		0		0		0		1	(4.2)
咽頭炎	0		0		0		1	(4.2)	1	(4.2)
副鼻腔炎	0		1	(4.3)	0		0		0	
上気道感染	0		0		0		0		2	(8.3)
傷害，中毒および処置合併症	2	(8.7)	0		0		0		1	(4.2)
足骨折	1	(4.3)	0		0		0		0	
靭帯捻挫	1	(4.3)	0		0		0		0	
橈骨骨折	0		0		0		0		1	(4.2)

SOC	QMF149 320/150 N = 23		QMF149 160/150 N = 23		MF 800 N = 23		MF 400 N = 24		F/S 500/50 N = 24	
PT	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
臨床検査	0		2	(8.7)	0		1	(4.2)	2	(8.3)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0		1	(4.3)	0		0		0	
血中ビリルビン増加	0		0		0		0		1	(4.2)
心電図 QT 延長	0		1	(4.3)	0		0		0	
体重増加	0		1	(4.3)	0		0		0	
白血球数減少	0		0		0		1	(4.2)	1	(4.2)
代謝および栄養障害	0		0		1	(4.3)	0		0	
高血糖	0		0		1	(4.3)	0		0	
筋骨格系および結合組織障害	2	(8.7)	2	(8.7)	1	(4.3)	0		0	
背部痛	1	(4.3)	0		0		0		0	
骨粗鬆症	1	(4.3)	0		0		0		0	
椎間板突出	0		1	(4.3)	0		0		0	
筋痙縮	0		1	(4.3)	0		0		0	
関節周囲炎	0		0		1	(4.3)	0		0	
神経系障害	0		0		0		3	(12.5)	1	(4.2)
浮動性めまい	0		0		0		2	(8.3)	0	
味覚異常	0		0		0		0		1	(4.2)
頭痛	0		0		0		1	(4.2)	0	
呼吸器，胸郭および縦隔障害	10	(43.5)	5	(21.7)	6	(26.1)	12	(50.0)	8	(33.3)
喘息	8	(34.8)	4	(17.4)	5	(21.7)	12	(50.0)	8	(33.3)
口腔咽頭不快感	1	(4.3)	0		1	(4.3)	1	(4.2)	0	
口腔咽頭痛	1	(4.3)	0		0		0		0	
上気道の炎症	1	(4.3)	0		0		1	(4.2)	0	
咽頭知覚不全	0		1	(4.3)	0		0		0	
アレルギー性鼻炎	0		0		1	(4.3)	0		0	
皮膚および皮下組織障害	0		0		0		2	(8.3)	2	(8.3)
アレルギー性皮膚炎	0		0		0		0		1	(4.2)
湿疹	0		0		0		1	(4.2)	0	
汗疹	0		0		0		1	(4.2)	0	
発疹	0		0		0		0		1	(4.2)
蕁麻疹	0		0		0		1	(4.2)	0	
血管障害	0		2	(8.7)	0		0		0	
大動脈解離	0		1	(4.3)	0		0		0	
レイノー現象	0		1	(4.3)	0		0		0	

Source：Table 14.3.1-1.1-J-最終解析

Table 4-21 すべての副作用の発現被験者数・発現率（B2301 試験，主要解析，SAF）

SOC	QMF149 320/150 N = 443		QMF149 160/150 N = 437		MF 800 N = 440		MF 400 N = 443		F/S 500/50 N = 444	
PT	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
合計	34	(7.7)	26	(5.9)	25	(5.7)	29	(6.5)	32	(7.2)
心臓障害	2	(0.5)	1	(0.2)	3	(0.7)	0		2	(0.5)
心房細動	1	(0.2)	0		1	(0.2)	0		0	
第一度房室ブロック	1	(0.2)	0		0		0		0	
動悸	0		1	(0.2)	2	(0.5)	0		0	
頻脈	0		0		0		0		1	(0.2)
心室性期外収縮	0		0		0		0		1	(0.2)
眼障害	1	(0.2)	1	(0.2)	1	(0.2)	0		0	
霧視	1	(0.2)	1	(0.2)	0		0		0	
眼部腫脹	0		0		1	(0.2)	0		0	
眼窩周囲腫脹	0		0		1	(0.2)	0		0	
胃腸障害	2	(0.5)	3	(0.7)	3	(0.7)	2	(0.5)	0	
口内乾燥	1	(0.2)	0		0		0		0	
悪心	1	(0.2)	0		0		0		0	
上腹部痛	0		1	(0.2)	1	(0.2)	0		0	
アフタ性潰瘍	0		0		1	(0.2)	0		0	
慢性胃炎	0		1	(0.2)	0		0		0	
下痢	0		0		0		1	(0.2)	0	
出血性胃潰瘍	0		1	(0.2)	0		0		0	
歯肉潰瘍	0		0		0		1	(0.2)	0	
痔核	0		1	(0.2)	0		0		0	
口腔内痛	0		0		1	(0.2)	0		0	
潰瘍性胃炎	0		1	(0.2)	0		0		0	
一般・全身障害および投与部位の状態	0		1	(0.2)	1	(0.2)	3	(0.7)	3	(0.7)
無力症	0		0		1	(0.2)	0		0	
インフルエンザ様疾患	0		0		0		1	(0.2)	3	(0.7)
非心臓性胸痛	0		1	(0.2)	0		2	(0.5)	0	
末梢腫脹	0		1	(0.2)	0		0		0	
肝胆道系障害	1	(0.2)	0		0		0		0	
肝機能異常	1	(0.2)	0		0		0		0	
感染症および寄生虫症	4	(0.9)	3	(0.7)	9	(2.0)	9	(2.0)	12	(2.7)
気管支炎	1	(0.2)	0		0		0		0	
喉頭炎	1	(0.2)	0		0		0		1	(0.2)
咽頭炎	1	(0.2)	1	(0.2)	0		1	(0.2)	2	(0.5)
上気道感染	1	(0.2)	1	(0.2)	1	(0.2)	2	(0.5)	2	(0.5)
四肢膿瘍	0		0		0		0		1	(0.2)
急性副鼻腔炎	0		0		0		0		1	(0.2)
膿痂疹	0		0		1	(0.2)	0		0	
筋膿瘍	0		0		1	(0.2)	0		0	
上咽頭炎	0		0		1	(0.2)	0		1	(0.2)
口腔カンジダ症	0		1	(0.2)	2	(0.5)	5	(1.1)	3	(0.7)

SOC	QMF149 320/150 N = 443		QMF149 160/150 N = 437		MF 800 N = 440		MF 400 N = 443		F/S 500/50 N = 444	
PT	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
中咽頭カンジダ症	0		0		1	(0.2)	0		0	
真菌性口腔咽頭炎	0		0		1	(0.2)	0		0	
細菌性咽頭炎	0		0		1	(0.2)	0		0	
鼻炎	0		0		0		1	(0.2)	0	
副鼻腔炎	0		0		1	(0.2)	1	(0.2)	0	
扁桃炎	0		0		1	(0.2)	0		0	
細菌性上気道感染	0		0		0		1	(0.2)	2	(0.5)
ウイルス性上気道感染	0		0		1	(0.2)	0		0	
傷害，中毒および処置合併症	1	(0.2)	0		0		0		2	(0.5)
過量投与	1	(0.2)	0		0		0		1	(0.2)
偶発的過量投与	0		0		0		0		1	(0.2)
臨床検査	4	(0.9)	2	(0.5)	3	(0.7)	1	(0.2)	5	(1.1)
体重増加	2	(0.5)	0		0		0		0	
拡張期血圧上昇	1	(0.2)	0		0		0		0	
収縮期血圧上昇	1	(0.2)	0		0		0		0	
心電図 QT 延長	1	(0.2)	1	(0.2)	1	(0.2)	0		1	(0.2)
血中アルカリホスファターゼ異常	0		0		0		0		1	(0.2)
血中クレアチニン増加	0		0		0		0		2	(0.5)
血圧上昇	0		0		0		0		1	(0.2)
心電図 ST 部分下降	0		0		0		0		1	(0.2)
心電図 T 波逆転	0		0		0		0		1	(0.2)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	0		0		1	(0.2)	0		0	
ヘモグロビン減少	0		0		0		1	(0.2)	0	
尿中ヘモグロビン陽性	0		0		0		0		1	(0.2)
血小板数増加	0		1	(0.2)	0		0		0	
白血球数増加	0		0		1	(0.2)	0		0	
代謝および栄養障害	2	(0.5)	1	(0.2)	0		0		1	(0.2)
高脂血症	1	(0.2)	0		0		0		0	
肥満	1	(0.2)	0		0		0		0	
糖尿病	0		1	(0.2)	0		0		0	
高血糖	0		0		0		0		1	(0.2)
筋骨格系および結合組織障害	1	(0.2)	2	(0.5)	1	(0.2)	2	(0.5)	0	
筋痙縮	1	(0.2)	1	(0.2)	0		0		0	
背部痛	0		1	(0.2)	0		1	(0.2)	0	
筋炎	0		0		0		1	(0.2)	0	
四肢痛	0		0		1	(0.2)	0		0	
神経系障害	3	(0.7)	0		2	(0.5)	2	(0.5)	1	(0.2)
注意力障害	1	(0.2)	0		0		0		0	
浮動性めまい	1	(0.2)	0		1	(0.2)	0		0	
頭痛	1	(0.2)	0		1	(0.2)	2	(0.5)	0	
味覚減退	1	(0.2)	0		0		0		0	
味覚異常	0		0		0		0		1	(0.2)

SOC	QMF149 320/150 N = 443		QMF149 160/150 N = 437		MF 800 N = 440		MF 400 N = 443		F/S 500/50 N = 444	
PT	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
製品の問題	0		1	(0.2)	0		0		0	
医療機器機能不良	0		1	(0.2)	0		0		0	
精神障害	0		0		0		0		1	(0.2)
不安	0		0		0		0		1	(0.2)
腎および尿路障害	0		0		0		0		1	(0.2)
血尿	0		0		0		0		1	(0.2)
呼吸器，胸郭および縦隔障害	11	(2.5)	16	(3.7)	12	(2.7)	18	(4.1)	14	(3.2)
発声障害	5	(1.1)	4	(0.9)	2	(0.5)	2	(0.5)	3	(0.7)
喘息	3	(0.7)	3	(0.7)	5	(1.1)	13	(2.9)	9	(2.0)
咳嗽	1	(0.2)	2	(0.5)	2	(0.5)	1	(0.2)	1	(0.2)
労作性呼吸困難	1	(0.2)	0		0		0		0	
鼻そう痒症	1	(0.2)	0		0		0		0	
口腔咽頭痛	1	(0.2)	3	(0.7)	1	(0.2)	3	(0.7)	2	(0.5)
咽喉刺激感	1	(0.2)	2	(0.5)	0		1	(0.2)	0	
気管支痙攣	0		0		1	(0.2)	0		0	
咽頭知覚不全	0		1	(0.2)	0		0		0	
呼吸困難	0		0		1	(0.2)	0		0	
鼻出血	0		1	(0.2)	0		0		0	
気管支分泌増加	0		0		1	(0.2)	0		0	
湿性咳嗽	0		1	(0.2)	0		0		0	
鼻漏	0		0		0		0		1	(0.2)
副鼻腔うっ血	0		0		1	(0.2)	0		0	
上気道咳症候群	0		0		0		1	(0.2)	1	(0.2)
喘鳴	0		0		1	(0.2)	1	(0.2)	0	
皮膚および皮下組織障害	5	(1.1)	0		1	(0.2)	3	(0.7)	1	(0.2)
ざ瘡	1	(0.2)	0		0		0		0	
紅斑	1	(0.2)	0		0		0		0	
多汗症	1	(0.2)	0		0		1	(0.2)	0	
全身性そう痒症	1	(0.2)	0		0		1	(0.2)	0	
発疹	1	(0.2)	0		0		0		0	
血管浮腫	0		0		0		1	(0.2)	0	
アトピー性皮膚炎	0		0		0		0		1	(0.2)
湿疹	0		0		1	(0.2)	0		0	
血管障害	1	(0.2)	1	(0.2)	2	(0.5)	0		1	(0.2)
ほてり	1	(0.2)	0		0		0		0	
高血圧	0		1	(0.2)	2	(0.5)	0		1	(0.2)

Source：Table 14.3.1-1.4

Table 4-22　すべての副作用の発現被験者数・発現率（B2301 試験，最終解析，SAF）

SOC	QMF149 320/150 N = 443		QMF149 160/150 N = 437		MF 800 N = 440		MF 400 N = 443		F/S 500/50 N = 444	
PT	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
合計	37	(8.4)	28	(6.4)	25	(5.7)	30	(6.8)	32	(7.2)
血液およびリンパ系障害	1	(0.2)	0		0		0		0	
リンパ節症	1	(0.2)	0		0		0		0	
心臓障害	2	(0.5)	1	(0.2)	3	(0.7)	0		2	(0.5)
心房細動	1	(0.2)	0		1	(0.2)	0		0	
第一度房室ブロック	1	(0.2)	0		0		0		0	
動悸	0		1	(0.2)	2	(0.5)	0		0	
頻脈	0		0		0		0		1	(0.2)
心室性期外収縮	0		0		0		0		1	(0.2)
眼障害	2	(0.5)	2	(0.5)	1	(0.2)	0		0	
霧視	1	(0.2)	1	(0.2)	0		0		0	
硝子体混濁	1	(0.2)	0		0		0		0	
眼部腫脹	0		0		1	(0.2)	0		0	
眼窩周囲腫脹	0		0		1	(0.2)	0		0	
眼瞼腫脹	0		1	(0.2)	0		0		0	
胃腸障害	2	(0.5)	3	(0.7)	3	(0.7)	2	(0.5)	0	
口内乾燥	1	(0.2)	0		0		0		0	
悪心	1	(0.2)	0		0		0		0	
上腹部痛	0		1	(0.2)	1	(0.2)	0		0	
アフタ性潰瘍	0		0		1	(0.2)	0		0	
慢性胃炎	0		1	(0.2)	0		0		0	
下痢	0		0		0		1	(0.2)	0	
出血性胃潰瘍	0		1	(0.2)	0		0		0	
歯肉潰瘍	0		0		0		1	(0.2)	0	
痔核	0		1	(0.2)	0		0		0	
口腔内痛	0		0		1	(0.2)	0		0	
潰瘍性胃炎	0		1	(0.2)	0		0		0	
一般・全身障害および投与部位の状態	0		1	(0.2)	1	(0.2)	3	(0.7)	3	(0.7)
無力症	0		0		1	(0.2)	0		0	
インフルエンザ様疾患	0		0		0		1	(0.2)	3	(0.7)
非心臓性胸痛	0		1	(0.2)	0		2	(0.5)	0	
末梢腫脹	0		1	(0.2)	0		0		0	
肝胆道系障害	1	(0.2)	1	(0.2)	0		1	(0.2)	0	
肝機能異常	1	(0.2)	1	(0.2)	0		1	(0.2)	0	
感染症および寄生虫症	7	(1.6)	5	(1.1)	9	(2.0)	9	(2.0)	12	(2.7)
咽頭炎	2	(0.5)	1	(0.2)	0		1	(0.2)	2	(0.5)
気管支炎	1	(0.2)	0		0		0		0	
結膜炎	1	(0.2)	0		0		0		0	
喉頭炎	1	(0.2)	0		0		0		1	(0.2)
口腔カンジダ症	1	(0.2)	2	(0.5)	2	(0.5)	5	(1.1)	3	(0.7)
上気道感染	1	(0.2)	1	(0.2)	1	(0.2)	2	(0.5)	2	(0.5)

SOC	QMF149 320/150 N = 443		QMF149 160/150 N = 437		MF 800 N = 440		MF 400 N = 443		F/S 500/50 N = 444	
PT	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
四肢膿瘍	0		0		0		0		1	(0.2)
急性副鼻腔炎	0		0		0		0		1	(0.2)
膿痂疹	0		0		1	(0.2)	0		0	
筋膿瘍	0		0		1	(0.2)	0		0	
上咽頭炎	0		1	(0.2)	1	(0.2)	0		1	(0.2)
中咽頭カンジダ症	0		0		1	(0.2)	0		0	
真菌性口腔咽頭炎	0		0		1	(0.2)	0		0	
細菌性咽頭炎	0		0		1	(0.2)	0		0	
鼻炎	0		0		0		1	(0.2)	0	
副鼻腔炎	0		0		1	(0.2)	1	(0.2)	0	
扁桃炎	0		0		1	(0.2)	0		0	
細菌性上気道感染	0		0		0		1	(0.2)	2	(0.5)
ウイルス性上気道感染	0		0		1	(0.2)	0		0	
傷害，中毒および処置合併症	0		0		0		0		1	(0.2)
過量投与	0		0		0		0		1	(0.2)
臨床検査	4	(0.9)	3	(0.7)	3	(0.7)	2	(0.5)	6	(1.4)
体重増加	2	(0.5)	0		0		0		0	
拡張期血圧上昇	1	(0.2)	0		0		0		0	
収縮期血圧上昇	1	(0.2)	0		0		0		0	
心電図 QT 延長	1	(0.2)	1	(0.2)	1	(0.2)	0		1	(0.2)
血中アルカリホスファターゼ異常	0		0		0		0		1	(0.2)
血中クレアチニン増加	0		0		0		0		2	(0.5)
血中ブドウ糖増加	0		1	(0.2)	0		1	(0.2)	0	
血圧上昇	0		0		0		0		1	(0.2)
心電図 ST 部分下降	0		0		0		0		1	(0.2)
心電図 T 波逆転	0		0		0		0		1	(0.2)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	0		0		1	(0.2)	0		0	
ヘモグロビン減少	0		0		0		1	(0.2)	0	
尿中ヘモグロビン陽性	0		0		0		0		1	(0.2)
血小板数増加	0		1	(0.2)	0		1	(0.2)	0	
尿蛋白	0		0		0		0		1	(0.2)
白血球数増加	0		0		1	(0.2)	0		0	
代謝および栄養障害	2	(0.5)	0		0		0		1	(0.2)
高脂血症	1	(0.2)	0		0		0		0	
肥満	1	(0.2)	0		0		0		0	
高血糖	0		0		0		0		1	(0.2)
筋骨格系および結合組織障害	1	(0.2)	2	(0.5)	1	(0.2)	2	(0.5)	0	
筋痙縮	1	(0.2)	1	(0.2)	0		0		0	
背部痛	0		1	(0.2)	0		1	(0.2)	0	
筋炎	0		0		0		1	(0.2)	0	
四肢痛	0		0		1	(0.2)	0		0	
神経系障害	3	(0.7)	0		2	(0.5)	2	(0.5)	1	(0.2)
注意力障害	1	(0.2)	0		0		0		0	

SOC	QMF149 320/150 N = 443		QMF149 160/150 N = 437		MF 800 N = 440		MF 400 N = 443		F/S 500/50 N = 444	
PT	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
浮動性めまい	1	(0.2)	0		1	(0.2)	0		0	
頭痛	1	(0.2)	0		1	(0.2)	2	(0.5)	0	
味覚減退	1	(0.2)	0		0		0		0	
味覚異常	0		0		0		0		1	(0.2)
製品の問題	0		1	(0.2)	0		0		0	
医療機器機能不良	0		1	(0.2)	0		0		0	
精神障害	0		0		0		0		1	(0.2)
不安	0		0		0		0		1	(0.2)
腎および尿路障害	1	(0.2)	0		0		0		1	(0.2)
腎不全	1	(0.2)	0		0		0		0	
血尿	0		0		0		0		1	(0.2)
呼吸器，胸郭および縦隔障害	11	(2.5)	16	(3.7)	12	(2.7)	18	(4.1)	14	(3.2)
発声障害	5	(1.1)	4	(0.9)	2	(0.5)	2	(0.5)	3	(0.7)
喘息	3	(0.7)	3	(0.7)	5	(1.1)	13	(2.9)	9	(2.0)
咳嗽	1	(0.2)	2	(0.5)	2	(0.5)	1	(0.2)	1	(0.2)
労作性呼吸困難	1	(0.2)	0		0		0		0	
鼻そう痒症	1	(0.2)	0		0		0		0	
口腔咽頭痛	1	(0.2)	3	(0.7)	1	(0.2)	3	(0.7)	2	(0.5)
咽喉刺激感	1	(0.2)	2	(0.5)	0		0		0	
気管支痙攣	0		0		1	(0.2)	0		0	
咽頭知覚不全	0		1	(0.2)	0		0		0	
呼吸困難	0		0		1	(0.2)	0		0	
鼻出血	0		1	(0.2)	0		0		0	
気管支分泌増加	0		0		1	(0.2)	0		0	
口腔咽頭不快感	0		0		0		1	(0.2)	0	
湿性咳嗽	0		1	(0.2)	0		0		0	
鼻漏	0		0		0		0		1	(0.2)
副鼻腔うっ血	0		0		1	(0.2)	0		0	
上気道咳症候群	0		0		0		1	(0.2)	1	(0.2)
喘鳴	0		0		1	(0.2)	1	(0.2)	0	
皮膚および皮下組織障害	5	(1.1)	0		1	(0.2)	3	(0.7)	1	(0.2)
ざ瘡	1	(0.2)	0		0		0		0	
紅斑	1	(0.2)	0		0		0		0	
多汗症	1	(0.2)	0		0		1	(0.2)	0	
全身性そう痒症	1	(0.2)	0		0		1	(0.2)	0	
発疹	1	(0.2)	0		0		0		0	
血管浮腫	0		0		0		1	(0.2)	0	
アトピー性皮膚炎	0		0		0		0		1	(0.2)
湿疹	0		0		1	(0.2)	0		0	
血管障害	1	(0.2)	1	(0.2)	2	(0.5)	0		1	(0.2)
ほてり	1	(0.2)	0		0		0		0	
高血圧	0		1	(0.2)	2	(0.5)	0		1	(0.2)

Source：Table 14.3.1-1.4-最終解析

Table 4-23 すべての副作用の発現被験者数・発現率（B2301 試験，最終解析，SAF，日本人）

SOC		QMF149 320/150 N = 23		QMF149 160/150 N = 23		MF 800 N = 23		MF 400 N = 24		F/S 500/50 N = 24	
PT		n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
合計		2	(8.7)	1	(4.3)	1	(4.3)	2	(8.3)	1	(4.2)
感染症および寄生虫症		1	(4.3)	0		0		0		0	
	気管支炎	1	(4.3)	0		0		0		0	
神経系障害		0		0		0		0		1	(4.2)
	味覚異常	0		0		0		0		1	(4.2)
呼吸器，胸郭および縦隔障害		1	(4.3)	1	(4.3)	1	(4.3)	2	(8.3)	0	
	口腔咽頭痛	1	(4.3)	0		0		0		0	
	喘息	0		0		1	(4.3)	2	(8.3)	0	
	咽頭知覚不全	0		1	(4.3)	0		0		0	
	口腔咽頭不快感	0		0		0		1	(4.2)	0	

Source：Table 14.3.1-1.4-J-最終解析

Table 4-24 死亡の一覧（B2301 試験，SAF）

投与群	Country/ Subject identifier	年齢/ 性別/ 人種	Day	死因	医師記載名	PT	Adjudicated cause	Subcategory (Type)
MF 800	HUN/1522001*	50/F/Ca	405#	Primary reason/	cardio-respiratory insufficiency/	心肺不全/		
				Contributing reason	perforation of stomach	胃穿孔		
				Adjudicated primary cause			OTHER	GASTROINTESTINAL
MF 400	BGR/1010004	17/F/Ca	314	Primary reason/	Asthma status/	喘息発作重積/		
				Contributing reason	Asphixia	窒息		
				Adjudicated primary cause			RESPIRATORY	ASTHMA EXACERBATION WITHOUT PNEUMONIA

Source：Listing 14.3.2-1.1，Listing 14.3.2-1.1-最終解析
性別： F = 女性，人種：Ca = Caucasian
* 主要解析のデータカットオフ日以降に報告された。
# 発現日が治験薬最終投与から 30 日以降の追跡調査期

Table 4-25 重篤な有害事象の発現被験者数・発現率（B2301 試験，主要解析，SAF）

SOC PT	QMF149 320/150 N = 443 n (%)	QMF149 160/150 N = 437 n (%)	MF 800 N = 440 n (%)	MF 400 N = 443 n (%)	F/S 500/50 N = 444 n (%)
合計	21 (4.7)	19 (4.3)	20 (4.5)	31 (7.0)	20 (4.5)
心臓障害	3 (0.7)	0	1 (0.2)	1 (0.2)	2 (0.5)
急性心筋梗塞	2 (0.5)	0	0	0	1 (0.2)
冠動脈疾患	1 (0.2)	0	0	1 (0.2)	0
心房細動	0	0	1 (0.2)	0	1 (0.2)
眼障害	1 (0.2)	1 (0.2)	0	1 (0.2)	0
網膜剥離	1 (0.2)	0	0	0	0
角膜沈着物	0	1 (0.2)	0	0	0
虚血性視神経症	0	0	0	1 (0.2)	0
胃腸障害	2 (0.5)	2 (0.5)	1 (0.2)	2 (0.5)	2 (0.5)
腹部ヘルニア	1 (0.2)	0	0	0	0
腸憩室	1 (0.2)	0	0	0	0
上腹部痛	0	1 (0.2)	0	0	0
出血性腸憩室	0	1 (0.2)	0	0	0
胃ポリープ	0	0	0	0	1 (0.2)
出血性胃潰瘍	0	1 (0.2)	0	0	0
鼠径ヘルニア	0	0	0	0	1 (0.2)
過敏性腸症候群	0	0	0	1 (0.2)	0
大腸ポリープ	0	0	0	0	1 (0.2)
急性膵炎	0	0	0	1 (0.2)	0
消化性潰瘍	0	0	1 (0.2)	0	0
肝胆道系障害	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0	0
急性胆嚢炎	1 (0.2)	0	0	0	0
胆石症	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0	0
感染症および寄生虫症	5 (1.1)	7 (1.6)	9 (2.0)	2 (0.5)	5 (1.1)
虫垂炎	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0	0
デング熱	1 (0.2)	0	0	0	0
憩室炎	1 (0.2)	0	0	0	0
肺炎	1 (0.2)	3 (0.7)	5 (1.1)	2 (0.5)	0
肺結核	1 (0.2)	0	0	0	0
合併症を伴う虫垂炎	0	0	0	0	1 (0.2)
サルモネラ菌性胃腸炎	0	0	1 (0.2)	0	0
下気道感染	0	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0
中耳炎	0	0	1 (0.2)	0	0
腹膜炎	0	0	0	0	3 (0.7)
ウイルス性肺炎	0	0	0	0	1 (0.2)
細菌性気道感染	0	0	0	0	1 (0.2)
唾液腺炎	0	1 (0.2)	0	0	0
細菌性上気道感染	0	0	1 (0.2)	0	0
尿路感染	0	1 (0.2)	0	0	0

SOC PT	QMF149 320/150 N = 443 n (%)	QMF149 160/150 N = 437 n (%)	MF 800 N = 440 n (%)	MF 400 N = 443 n (%)	F/S 500/50 N = 444 n (%)
傷害，中毒および処置合併症	3 (0.7)	1 (0.2)	2 (0.5)	5 (1.1)	3 (0.7)
手骨折	1 (0.2)	0	0	0	0
頭部損傷	1 (0.2)	0	0	0	0
半月板損傷	1 (0.2)	0	0	0	0
偶発的医療機器誤飲	0	0	0	1 (0.2)	0
足関節部骨折	0	0	0	1 (0.2)	0
鎖骨骨折	0	0	0	1 (0.2)	0
脳振盪	0	0	0	0	1 (0.2)
眼外傷	0	1 (0.2)	0	0	0
前腕骨折	0	0	0	0	1 (0.2)
上腕骨骨折	0	0	0	1 (0.2)	0
靭帯捻挫	0	0	1 (0.2)	0	0
術後創合併症	0	0	0	0	1 (0.2)
橈骨骨折	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)	0
肋骨骨折	0	0	0	2 (0.5)	0
臨床検査	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)	1 (0.2)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)	0
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0	0	0	1 (0.2)	0
血中ビリルビン増加	0	0	0	0	1 (0.2)
代謝および栄養障害	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)	1 (0.2)
コントロール不良の糖尿病	0	0	1 (0.2)	0	0
電解質失調	0	0	0	1 (0.2)	0
2 型糖尿病	0	0	0	0	1 (0.2)
筋骨格系および結合組織障害	3 (0.7)	2 (0.5)	1 (0.2)	2 (0.5)	0
関節障害	1 (0.2)	0	0	0	0
椎間板突出	1 (0.2)	0	1 (0.2)	0	0
関節滲出液	1 (0.2)	0	0	0	0
骨粗鬆症	1 (0.2)	0	0	0	0
肩回旋筋腱板症候群	1 (0.2)	0	0	0	0
背部痛	0	0	0	1 (0.2)	0
滑液包炎	0	1 (0.2)	0	0	0
足変形	0	0	0	1 (0.2)	0
骨端症	0	1 (0.2)	0	0	0
良性，悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	0	0	0	3 (0.7)	3 (0.7)
新生物	0	0	0	1 (0.2)	0
乳頭様甲状腺癌	0	0	0	0	1 (0.2)
腎新生物	0	0	0	1 (0.2)	0
子宮癌	0	0	0	0	1 (0.2)
子宮平滑筋腫	0	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)
神経系障害	1 (0.2)	1 (0.2)	3 (0.7)	1 (0.2)	1 (0.2)
脳梗塞	1 (0.2)	0	1 (0.2)	0	0
小脳血腫	0	0	1 (0.2)	0	0
頭痛	0	0	0	1 (0.2)	0

SOC PT	QMF149 320/150 N = 443 n (%)	QMF149 160/150 N = 437 n (%)	MF 800 N = 440 n (%)	MF 400 N = 443 n (%)	F/S 500/50 N = 444 n (%)
水頭症	0	0	1 (0.2)	0	0
頭蓋内動脈瘤	0	0	0	0	1 (0.2)
前兆を伴う片頭痛	0	1 (0.2)	0	0	0
坐骨神経痛	0	0	1 (0.2)	0	0
くも膜下出血	0	0	0	0	1 (0.2)
椎骨動脈瘤	0	0	0	0	1 (0.2)
精神障害	0	0	0	0	1 (0.2)
うつ病	0	0	0	0	1 (0.2)
腎および尿路障害	1 (0.2)	1 (0.2)	1 (0.2)	1 (0.2)	1 (0.2)
水腎症	1 (0.2)	0	0	0	0
水尿管症	1 (0.2)	0	0	0	0
尿管結石症	1 (0.2)	0	0	0	1 (0.2)
尿道結石	0	0	1 (0.2)	0	0
尿管狭窄	0	0	0	1 (0.2)	0
尿道狭窄	0	1 (0.2)	0	0	0
生殖系および乳房障害	0	2 (0.5)	0	2 (0.5)	1 (0.2)
良性前立腺肥大症	0	0	0	1 (0.2)	0
子宮頚部上皮異形成	0	0	0	1 (0.2)	0
子宮頚部肥大	0	1 (0.2)	0	0	0
子宮内膜増殖症	0	0	0	1 (0.2)	0
子宮内膜症	0	0	0	0	1 (0.2)
不正子宮出血	0	1 (0.2)	0	0	0
膣脱	0	1 (0.2)	0	0	0
呼吸器，胸郭および縦隔障害	3 (0.7)	3 (0.7)	8 (1.8)	10 (2.3)	3 (0.7)
喘息	3 (0.7)	2 (0.5)	6 (1.4)	8 (1.8)	2 (0.5)
窒息	0	0	0	1 (0.2)	0
無気肺	0	0	0	1 (0.2)	0
鼻茸を伴う慢性副鼻腔炎	0	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0
血胸	0	0	0	1 (0.2)	0
胸水症	0	0	0	1 (0.2)	0
鼻茸	0	0	0	0	1 (0.2)
鼻中隔弯曲	0	1 (0.2)	0	0	0
胸膜炎	0	0	1 (0.2)	0	0
皮膚および皮下組織障害	0	0	0	2 (0.5)	0
血管浮腫	0	0	0	1 (0.2)	0
アトピー性皮膚炎	0	0	0	1 (0.2)	0
血管障害	1 (0.2)	1 (0.2)	0	1 (0.2)	0
高血圧クリーゼ	1 (0.2)	0	0	1 (0.2)	0
大動脈解離	0	1 (0.2)	0	0	0

Source: Table 14.3.1-2.1

Table 4-26 重篤な有害事象の発現被験者数・発現率（B2301 試験，最終解析，SAF）

SOC PT	QMF149 320/150 N = 443 n (%)	QMF149 160/150 N = 437 n (%)	MF 800 N = 440 n (%)	MF 400 N = 443 n (%)	F/S 500/50 N = 444 n (%)
合計	21 (4.7)	20 (4.6)	21 (4.8)	31 (7.0)	21 (4.7)
心臓障害	3 (0.7)	0	1 (0.2)	1 (0.2)	2 (0.5)
急性心筋梗塞	2 (0.5)	0	0	0	1 (0.2)
冠動脈疾患	1 (0.2)	0	0	1 (0.2)	0
心房細動	0	0	1 (0.2)	0	1 (0.2)
耳および迷路障害	0	0	0	1 (0.2)	0
回転性めまい	0	0	0	1 (0.2)	0
内分泌障害	0	0	0	0	1 (0.2)
甲状腺腫	0	0	0	0	1 (0.2)
眼障害	1 (0.2)	1 (0.2)	0	1 (0.2)	0
網膜剥離	1 (0.2)	0	0	0	0
角膜沈着物	0	1 (0.2)	0	0	0
虚血性視神経症	0	0	0	1 (0.2)	0
胃腸障害	2 (0.5)	2 (0.5)	2 (0.5)	2 (0.5)	2 (0.5)
腹部ヘルニア	1 (0.2)	0	0	0	0
腸憩室	1 (0.2)	0	0	0	0
上腹部痛	0	1 (0.2)	0	0	0
出血性腸憩室	0	1 (0.2)	0	0	0
胃ポリープ	0	0	0	0	1 (0.2)
出血性胃潰瘍	0	1 (0.2)	0	0	0
胃炎	0	0	1 (0.2)	0	0
臍径ヘルニア	0	0	0	0	1 (0.2)
過敏性腸症候群	0	0	0	1 (0.2)	0
大腸ポリープ	0	0	0	0	1 (0.2)
急性膵炎	0	0	0	1 (0.2)	0
消化性潰瘍	0	0	1 (0.2)	0	0
肝胆道系障害	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0	0
急性胆嚢炎	1 (0.2)	0	0	0	0
胆石症	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0	0
感染症および寄生虫症	5 (1.1)	7 (1.6)	10 (2.3)	2 (0.5)	5 (1.1)
虫垂炎	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0	0
デング熱	1 (0.2)	0	0	0	0
憩室炎	1 (0.2)	0	0	0	0
肺炎	1 (0.2)	3 (0.7)	5 (1.1)	2 (0.5)	0
肺結核	1 (0.2)	0	0	0	0
合併症を伴う虫垂炎	0	0	0	0	1 (0.2)
サルモネラ菌性胃腸炎	0	0	1 (0.2)	0	0
下気道感染	0	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0
中耳炎	0	0	1 (0.2)	0	0
腹膜炎	0	0	1 (0.2)	0	3 (0.7)
ウイルス性肺炎	0	0	0	0	1 (0.2)
細菌性気道感染	0	0	0	0	1 (0.2)

SOC PT	QMF149 320/150 N = 443 n (%)	QMF149 160/150 N = 437 n (%)	MF 800 N = 440 n (%)	MF 400 N = 443 n (%)	F/S 500/50 N = 444 n (%)
敗血症	0	0	1 (0.2)	0	0
唾液腺炎	0	1 (0.2)	0	0	0
細菌性上気道感染	0	0	1 (0.2)	0	0
尿路感染	0	1 (0.2)	0	0	0
傷害，中毒および処置合併症	3 (0.7)	1 (0.2)	2 (0.5)	5 (1.1)	3 (0.7)
手骨折	1 (0.2)	0	0	0	0
頭部損傷	1 (0.2)	0	0	0	0
半月板損傷	1 (0.2)	0	0	0	0
偶発的医療機器誤飲	0	0	0	1 (0.2)	0
足関節部骨折	0	0	0	1 (0.2)	0
鎖骨骨折	0	0	0	1 (0.2)	0
脳振盪	0	0	0	0	1 (0.2)
眼外傷	0	1 (0.2)	0	0	0
前腕骨折	0	0	0	0	1 (0.2)
上腕骨骨折	0	0	0	1 (0.2)	0
靭帯捻挫	0	0	1 (0.2)	0	0
術後創合併症	0	0	0	0	1 (0.2)
橈骨骨折	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)	0
肋骨骨折	0	0	0	2 (0.5)	0
臨床検査	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)	1 (0.2)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)	0
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0	0	0	1 (0.2)	0
血中ビリルビン増加	0	0	0	0	1 (0.2)
代謝および栄養障害	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)	1 (0.2)
コントロール不良の糖尿病	0	0	1 (0.2)	0	0
電解質失調	0	0	0	1 (0.2)	0
2 型糖尿病	0	0	0	0	1 (0.2)
筋骨格系および結合組織障害	3 (0.7)	2 (0.5)	1 (0.2)	2 (0.5)	0
関節障害	1 (0.2)	0	0	0	0
椎間板突出	1 (0.2)	0	1 (0.2)	0	0
関節滲出液	1 (0.2)	0	0	0	0
骨粗鬆症	1 (0.2)	0	0	0	0
肩回旋筋腱板症候群	1 (0.2)	0	0	0	0
背部痛	0	0	0	1 (0.2)	0
滑液包炎	0	1 (0.2)	0	0	0
足変形	0	0	0	1 (0.2)	0
骨端症	0	1 (0.2)	0	0	0
良性，悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	0	0	0	3 (0.7)	3 (0.7)
新生物	0	0	0	1 (0.2)	0
乳頭様甲状腺癌	0	0	0	0	1 (0.2)
腎新生物	0	0	0	1 (0.2)	0
子宮癌	0	0	0	0	1 (0.2)
子宮平滑筋腫	0	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)

SOC PT	QMF149 320/150 N = 443 n (%)	QMF149 160/150 N = 437 n (%)	MF 800 N = 440 n (%)	MF 400 N = 443 n (%)	F/S 500/50 N = 444 n (%)
神経系障害	1 (0.2)	1 (0.2)	3 (0.7)	1 (0.2)	1 (0.2)
脳梗塞	1 (0.2)	0	1 (0.2)	0	0
小脳血腫	0	0	1 (0.2)	0	0
頭痛	0	0	0	1 (0.2)	0
水頭症	0	0	1 (0.2)	0	0
頭蓋内動脈瘤	0	0	0	0	1 (0.2)
前兆を伴う片頭痛	0	1 (0.2)	0	0	0
坐骨神経痛	0	0	1 (0.2)	0	0
くも膜下出血	0	0	0	0	1 (0.2)
椎骨動脈瘤	0	0	0	0	1 (0.2)
精神障害	0	0	0	0	1 (0.2)
うつ病	0	0	0	0	1 (0.2)
腎および尿路障害	1 (0.2)	1 (0.2)	1 (0.2)	1 (0.2)	1 (0.2)
水腎症	1 (0.2)	0	0	0	0
水尿管症	1 (0.2)	0	0	0	0
尿管結石症	1 (0.2)	0	0	0	1 (0.2)
尿道結石	0	0	1 (0.2)	0	0
尿管狭窄	0	0	0	1 (0.2)	0
尿道狭窄	0	1 (0.2)	0	0	0
生殖系および乳房障害	0	2 (0.5)	0	2 (0.5)	1 (0.2)
良性前立腺肥大症	0	0	0	1 (0.2)	0
子宮頚部上皮異形成	0	0	0	1 (0.2)	0
子宮頚部肥大	0	1 (0.2)	0	0	0
子宮内膜増殖症	0	0	0	1 (0.2)	0
子宮内膜症	0	0	0	0	1 (0.2)
不正子宮出血	0	1 (0.2)	0	0	0
腟脱	0	1 (0.2)	0	0	0
呼吸器，胸郭および縦隔障害	3 (0.7)	4 (0.9)	8 (1.8)	10 (2.3)	3 (0.7)
喘息	3 (0.7)	2 (0.5)	6 (1.4)	8 (1.8)	2 (0.5)
窒息	0	0	0	1 (0.2)	0
無気肺	0	0	0	1 (0.2)	0
鼻茸を伴う慢性副鼻腔炎	0	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0
血胸	0	0	0	1 (0.2)	0
胸水症	0	0	0	1 (0.2)	0
鼻茸	0	0	0	0	1 (0.2)
鼻中隔弯曲	0	1 (0.2)	0	0	0
胸膜炎	0	0	1 (0.2)	0	0
肺腫瘤	0	1 (0.2)	0	0	0
皮膚および皮下組織障害	0	0	0	2 (0.5)	0
血管浮腫	0	0	0	1 (0.2)	0
アトピー性皮膚炎	0	0	0	1 (0.2)	0
血管障害	1 (0.2)	1 (0.2)	0	1 (0.2)	0
高血圧クリーゼ	1 (0.2)	0	0	1 (0.2)	0

SOC PT	QMF149 320/150 N = 443 n (%)	QMF149 160/150 N = 437 n (%)	MF 800 N = 440 n (%)	MF 400 N = 443 n (%)	F/S 500/50 N = 444 n (%)
大動脈解離	0	1 (0.2)	0	0	0

Source: Table 14.3.1-2.1-最終解析

Table 4-27 重篤な有害事象の発現被験者数・発現率（B2301 試験，最終解析，SAF，日本人）

SOC PT	QMF149 320/150 N = 23 n (%)	QMF149 160/150 N = 23 n (%)	MF 800 N = 23 n (%)	MF 400 N = 24 n (%)	F/S 500/50 N = 24 n (%)
合計	0	1 (4.3)	0	0	0
血管障害	0	1 (4.3)	0	0	0
大動脈解離	0	1 (4.3)	0	0	0

Source: Table 14.3.1-2.1-J-最終解析

Table 4-28 重篤な有害事象の一覧（B2301 試験，SAF）

投与群 被験者番号	年齢/ 性別/ 人種	有害事象名(PT)	発現日 (Day)	消失日 (Day)	持続 期間 (days)	重症度	治験薬 との 関連	治験薬 に対す る処置	薬物/ 非薬物治療
QMF 320/150									
BGR/1010007	14/F/Ca	虫垂炎	56	60	5	高度	なし	2	あり
CHN/2033005	46/F/As	関節障害	297	359	63	中等度	なし	2	あり
		骨粗鬆症	297			軽度	なし	2	あり
		椎間板突出	297	359	63	軽度	なし	2	あり
CHN/2045010	66/F/As	冠動脈疾患	27	31	5	高度	なし	2	あり
CHN/2045015	56/F/As	喘息	78	82	5	高度	なし	2	あり
		喘息*	290	302	13	高度	なし	4	あり
DEU/1407011	57/F/Ca	急性心筋梗塞	275	280	6	中等度	なし	4	なし
DEU/1409001	66/M/Ca	網膜剥離	6			高度	なし	5	あり
DEU/1444001	65/F/Ca	急性心筋梗塞	386	386	1	高度	なし	999	あり
DEU/1471011	21/M/Ca	手骨折	63	66	4	中等度	なし	4	あり
HUN/1504020	53/F/Ca	憩室炎	65	71	7	中等度	なし	2	あり
		腸憩室	140	147	8	中等度	なし	2	あり
HUN/1511019	49/M/Ca	腹部ヘルニア	72	80	9	高度	なし	2	あり
		胆石症	91	130	40	高度	なし	2	あり
		急性胆嚢炎	122	130	9	高度	なし	2	あり
HUN/1518013	62/F/Ca	脳梗塞	53	57	5	高度	なし	2	あり
IND/2317005	33/M/As	デング熱	100	112	13	高度	なし	2	あり
IND/2318005	36/F/As	水尿管症	82	85	4	中等度	なし	2	あり
		水腎症	82	85	4	中等度	なし	2	あり
		尿管結石症	82	85	4	中等度	なし	2	あり
IND/2318032	62/M/As	肺結核	318	601	284	高度	なし	2	あり
IND/2321006	69/M/As	喘息	100	122	23	高度	あり	2	あり
KOR/2401006	49/F/As	肩回旋筋腱板症候群	126	130	5	高度	なし	2	あり
KOR/2407008	66/F/As	半月板損傷	113	136	24	高度	なし	2	あり
		関節滲出液	113	181	69	高度	なし	2	あり
POL/1160005	13/M/Ca	頭部損傷	106	248	143	中等度	なし	2	あり
RUS/1817004	35/M/Ca	喘息	123	143	21	高度	なし	2	あり
RUS/1830014	65/F/Ca	高血圧クリーゼ	209	219	11	中等度	なし	2	あり
ZAF/2502031	74/M/Ca	肺炎	174	182	9	高度	なし	4	あり
QMF 160/150									
BGR/1006001	46/F/Ca	胆石症	78	80	3	高度	なし	2	あり
CHN/2011008	32/M/As	鼻茸を伴う慢性副鼻腔炎	66	73	8	中等度	なし	2	あり
		鼻中隔弯曲	66	73	8	中等度	なし	2	あり
CHN/2037002	53/M/As	唾液腺炎	126			中等度	なし	2	あり
CHN/2045013	66/M/As	肺腫瘤*	348			高度	なし	2	あり
DEU/1404005	19/F/Ca	虫垂炎	137	139	3	高度	なし	2	あり
DEU/1412005	26/F/Ca	前兆を伴う片頭痛	234	236	3	中等度	なし	2	あり
DEU/1453005	64/M/Ca	滑液包炎	84	87	4	軽度	なし	2	あり
EST/1101001	68/F/Ca	尿路感染	221	235	15	高度	なし	2	あり

投与群 被験者番号	年齢/ 性別/ 人種	有害事象名(PT)	発現日 (Day)	消失日 (Day)	持続 期間 (days)	重症度	治験薬 との 関連	治験薬 に対す る処置	薬物/ 非薬物治療
JPN/2631003	51/M/As	大動脈解離	240			高度	なし	4	あり
POL/1160009	55/M/Ca	肺炎	73	96	24	中等度	なし	4	あり
ROU/1707004	67/M/Ca	眼外傷	83	85	3	高度	なし	2	あり
		角膜沈着物	154	154	1	中等度	なし	2	あり
ROU/1724004	40/M/Ca	尿道狭窄	141	149	9	中等度	なし	2	あり
RUS/1807005	52/M/Ca	喘息	237	298	62	高度	なし	2	あり
		骨端症	364	381	18	高度	なし	4	あり
RUS/1816007	56/M/Ca	肺炎	51	59	9	中等度	なし	2	あり
RUS/1819017	57/F/Ca	肺炎	143	153	11	高度	なし	4	あり
RUS/1834012	54/F/Ca	子宮頚部肥大	74	83	10	中等度	なし	2	あり
		膣脱	74	83	10	中等度	なし	2	あり
RUS/1839022	56/M/Ca	上腹部痛	279	280	2	高度	あり	4	なし
		出血性胃潰瘍	279	280	2	高度	あり	4	なし
SVK/1936006	66/F/Ca	不正子宮出血	21	60	40	中等度	なし	4	あり
ZAF/2502034	72/F/Oth	出血性腸憩室	44	51	8	高度	なし	2	あり
ZAF/2504047	42/M/Oth	喘息	342	349	8	高度	なし	2	あり
		下気道感染	347	349	3	中等度	なし	2	あり
MF 800									
BGR/1001002	54/F/Ca	肺炎	262	288	27	高度	なし	2	あり
		喘息	266	272	7	高度	なし	2	あり
		コントロール不良の糖尿病	266	284	19	高度	なし	2	あり
BGR/1001015	55/M/Ca	小脳血腫	143	154	12	高度	なし	5	あり
		水頭症	145	154	10	高度	なし	999	あり
BGR/1009008	32/F/Ca	肺炎	140	149	10	中等度	なし	2	あり
BGR/1014012	72/F/Ca	靭帯捻挫	71	77	7	中等度	なし	2	あり
CHN/2005009	50/M/As	喘息	26	81	56	高度	なし	5	あり
CHN/2022011	66/F/As	中耳炎	91	289	199	軽度	なし	2	あり
		鼻茸を伴う慢性副鼻腔炎	202	289	88	軽度	なし	2	あり
CHN/2033006	51/M/As	尿道結石	170	179	10	軽度	なし	4	あり
CHN/2039006	49/F/As	細菌性上気道感染	114	128	15	中等度	なし	4	あり
		喘息	114	128	15	高度	なし	4	あり
DEU/1411002	66/F/Ca	橈骨骨折	215			高度	なし	2	あり
DEU/1411009	72/M/Ca	サルモネラ菌性胃腸炎	346	353	8	高度	なし	5	なし
		脳梗塞	350	399	50	高度	なし	999	あり
DEU/1416003	59/M/Ca	心房細動	324	328	5	中等度	あり	4	あり
DEU/1435015	71/M/Ca	椎間板突出	21	99	79	高度	なし	2	あり
HUN/1504005	47/M/Ca	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	364	491	128	中等度	なし	2	なし
HUN/1522001	50/F/Ca	胃炎*	383	405	23	高度	なし	999	あり
		腹膜炎*	385			高度	なし	999	あり
		敗血症*	385			高度	なし	999	あり
		肺炎*	399#			高度	なし	999	あり
		急性呼吸窮迫症候群*	399#			高度	なし	999	あり
		急性呼吸不全*	399#			高度	なし	999	あり

投与群 被験者番号	年齢/ 性別/ 人種	有害事象名(PT)	発現日 (Day)	消失日 (Day)	持続 期間 (days)	重症度	治験薬 との 関連	治験薬 に対す る処置	薬物/ 非薬物治療
HUN/1522001	50/F/Ca	心肺不全*	405#	405	1	高度	なし	999	なし
IND/2317007	33/M/As	肺炎	110	136	27	高度	なし	2	あり
		喘息	110	136	27	高度	なし	2	あり
POL/1155004	43/M/Ca	坐骨神経痛	142	147	6	高度	なし	4	あり
ROU/1720015	50/M/Ca	喘息	19	25	7	高度	なし	2	あり
RUS/1807009	62/M/Ca	肺炎	15	25	11	中等度	なし	2	あり
		胸膜炎	15	25	11	中等度	なし	2	あり
RUS/1817002	61/F/Ca	肺炎	199	229	31	高度	なし	4	あり
SRB/1902006	55/M/Ca	下気道感染	271	274	4	高度	なし	2	あり
		喘息	271	282	12	高度	なし	2	あり
USA/4014001	66/F/Ca	消化性潰瘍	145	151	7	高度	なし	4	あり
MF 400									
BGR/1010004	17/F/Ca	喘息	314	314	1	高度	なし	5	なし
		窒息	314	314	1	高度	なし	5	なし
CHN/2010005	63/F/As	肺炎	10			中等度	なし	2	あり
		無気肺	10			中等度	なし	2	あり
CHN/2022009	68/M/As	冠動脈疾患	26	35	10	軽度	なし	2	あり
		回転性めまい*	383	395	13	軽度	なし	999	なし
CHN/2024001	71/F/As	虚血性視神経症	50	75	26	高度	なし	2	あり
CHN/2039001	56/F/As	橈骨骨折	47	163	117	高度	なし	5	あり
		鎖骨骨折	47	163	117	高度	なし	5	あり
		肋骨骨折	47	163	117	高度	なし	5	あり
DEU/1416024	57/F/Ca	頭痛	4	11	8	高度	あり	5	あり
DEU/1419023	57/F/Ca	足変形	183	207	25	中等度	なし	2	あり
DEU/1464003	69/M/Ca	偶発的医療機器誤飲	204	215	12	高度	なし	2	なし
HUN/1504013	40/M/Ca	急性膵炎	39	43	5	高度	なし	2	あり
HUN/1507003	33/F/Ca	子宮頚部上皮異形成	16	17	2	高度	なし	2	あり
		子宮内膜増殖症	16	17	2	中等度	なし	2	あり
HUN/1515012	45/F/Ca	足関節部骨折	101	116	16	高度	なし	2	あり
HUN/1518004	45/F/Ca	子宮平滑筋腫	125	154	30	軽度	なし	2	なし
HUN/1520006	67/M/Ca	腎新生物	154	155	2	高度	なし	2	あり
POL/1160013	70/M/Ca	良性前立腺肥大症	51			中等度	なし	2	あり
ROU/1707001	54/F/Ca	新生物	228			中等度	なし	2	あり
ROU/1707034	58/F/Ca	喘息	112	128	17	高度	なし	2	あり
ROU/1707037	73/F/Ca	喘息	63	74	12	高度	なし	2	あり
ROU/1707044	64/F/Ca	喘息	88	95	8	高度	なし	2	あり
ROU/1717006	55/F/Ca	過敏性腸症候群	152	213	62	高度	なし	2	あり
ROU/1725006	35/F/Ca	電解質失調	196	207	12	高度	なし	2	なし
		上腕骨骨折	196	207	12	高度	なし	2	あり
RUS/1807025	60/M/Ca	喘息	32	43	12	高度	なし	2	あり
RUS/1815010	62/M/Ca	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	93	122	30	中等度	なし	2	あり
		アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	93	122	30	中等度	なし	2	あり

投与群 被験者番号	年齢/ 性別/ 人種	有害事象名(PT)	発現日 (Day)	消失日 (Day)	持続 期間 (days)	重症度	治験薬 との 関連	治験薬 に対す る処置	薬物/ 非薬物治療
RUS/1815010	62/M/Ca	高血圧クリーゼ	94	107	14	中等度	なし	2	なし
RUS/1822011	68/F/Ca	喘息	56	71	16	高度	なし	2	あり
RUS/1830018	66/F/Ca	血管浮腫	4	5	2	中等度	あり	5	あり
RUS/1841002	47/M/Ca	肋骨骨折	35	45	11	中等度	なし	2	あり
		胸水症	35	45	11	中等度	なし	2	なし
		血胸	35	45	11	中等度	なし	2	あり
SRB/1902007	28/M/Ca	喘息	290	303	14	高度	なし	2	あり
SRB/1903023	48/F/Ca	喘息	65	77	13	高度	なし	4	あり
SRB/1904036	66/M/Ca	肺炎	17	130	114	中等度	なし	5	あり
SVK/1926010	41/M/Ca	背部痛	84	87	4	高度	なし	2	あり
SVK/1934003	39/M/Ca	尿管狭窄	38	270	233	高度	なし	4	あり
SVK/1944009	47/F/Ca	アトピー性皮膚炎	342	383	42	高度	なし	2	あり
F/S 500/50									
CHN/2015006	53/F/As	2型糖尿病	157			高度	なし	2	あり
		大腸ポリープ	263	269	7	中等度	なし	2	あり
		胃ポリープ	263	269	7	中等度	なし	2	あり
CHN/2039007	49/M/As	鼻茸	92	100	9	中等度	なし	4	あり
CHN/2039011	54/M/As	合併症を伴う虫垂炎	230	235	6	高度	なし	4	あり
		腹膜炎	230	235	6	高度	なし	4	あり
CHN/2045001	67/F/As	乳頭様甲状腺癌	176	198	23	高度	なし	2	あり
		くも膜下出血	198	209	12	高度	なし	4	あり
		椎骨動脈瘤	199			高度	なし	2	なし
		椎骨動脈瘤	199			高度	なし	2	なし
		頭蓋内動脈瘤	199	209	11	高度	なし	2	なし
		くも膜下出血	209	222	14	高度	なし	2	あり
CHN/2045002	74/F/As	腹膜炎	338	345	8	高度	なし	4	あり
DEU/1407009	49/M/Ca	尿管結石症	86	158	73	中等度	なし	2	あり
DEU/1438020	54/F/Ca	甲状腺腫*	332	336	5	中等度	なし	2	あり
DEU/1449002	67/F/Ca	術後創合併症	86	115	30	高度	なし	2	あり
GTM/3103009	37/M/Na	喘息	254	260	7	高度	なし	2	あり
		細菌性気道感染	254	260	7	高度	なし	2	あり
HUN/1511024	45/F/Ca	子宮内膜症	217	221	5	高度	なし	2	あり
HUN/1513002	63/M/Ca	心房細動	286	286	1	中等度	なし	2	なし
HUN/1516013	39/F/Ca	喘息	189	207	19	高度	なし	2	あり
IND/2305007	46/M/As	臍径ヘルニア	55	69	15	高度	なし	4	あり
LTU/1135002	14/M/Ca	脳振盪	65	70	6	軽度	なし	4	あり
ROU/1707033	49/F/Ca	ウイルス性肺炎	292	298	7	中等度	なし	2	あり
ROU/1707038	43/F/Ca	うつ病	149	162	14	中等度	なし	2	あり
RUS/1834006	52/M/Ca	血中ビリルビン増加	90			中等度	なし	5	あり
SRB/1901013	58/F/Ca	子宮癌	140	146	7	高度	なし	5	あり
SRB/1901036	46/M/Ca	急性心筋梗塞	164	169	6	高度	なし	5	あり
SVK/1940010	66/F/Ca	前腕骨折	98	147	50	軽度	なし	2	あり
		腹膜炎	268	317	50	中等度	なし	2	あり

投与群 被験者番号	年齢/ 性別/ 人種	有害事象名(PT)	発現日 (Day)	消失日 (Day)	持続 期間 (days)	重症度	治験薬 との 関連	治験薬 に対す る処置	薬物/ 非薬物治療
ZAF/2504013	37/F/Oth	子宮平滑筋腫	344	348	5	中等度	なし	4	あり

Source：Listing 14.3.2-1.2，Listing 14.3.2-1.2-最終解析

性別：M = 男性，F = 女性，人種：Ca = Caucasian，As = Asian，Na = Native American，Oth = その他，治験薬：2 = 治験薬の用量変更なし，4 = 治験薬の休止，5 = 治験薬の投与中止，999 = 該当なし
* 主要解析のデータカットオフ日以降に報告された。
# 発現日が治験薬最終投与から 30 日以降

Table 4-29 中止に至った有害事象の一覧（B2301 試験，SAF）

投与群 被験者番号	年齢/ 性別/ 人種	SAE	有害事象名(PT)	発現日 (Day)	消失日 (Day)	持続 期間 (days)	重症度	治験薬との 関連	薬物/ 非薬物治療
QMF 150/320									
CHN/2005003	63/M/As	No	霧視	3	86	84	軽度	あり	なし
CHN/2039012	49/F/As	No	浮動性めまい	18			軽度	あり	なし
		No	発疹	18			軽度	あり	なし
CZE/1305015	59/F/Ca	No	全身性そう痒症	48	55	8	中等度	あり	なし
DEU/1409001	66/M/Ca	Yes	網膜剥離	6			高度	なし	あり
DEU/1449003	74/F/Ca	No	心房細動	183			中等度	あり	あり
HUN/1522004	38/F/Ca	No	妊娠	187	227	41	高度	なし	あり
JPN/2611007	35/F/As	No	喘息*	231			高度	なし	あり
LVA/1123006	42/F/Ca	No	蕁麻疹	22	37	16	軽度	なし	あり
POL/1154012	58/F/Ca	No	紅斑	81	143	63	中等度	あり	あり
RUS/1836009	67/F/Ca	No	喉頭炎*	1§	3	3	中等度	あり	あり
QMF 160/150									
CHN/2005008	58/F/As	No	霧視	16	95	80	軽度	あり	なし
CHN/2039005	59/M/As	No	背部痛	14			軽度	あり	なし
		No	末梢腫脹	14			軽度	あり	なし
		No	非心臓性胸痛	14			軽度	あり	なし
JPN/2632009	53/M/As	No	咽頭知覚不全	205	237	33	軽度	あり	なし
MF 800									
BGR/1001015	55/M/Ca	Yes	小脳血腫	143	154	12	高度	なし	あり
CHN/2005009	50/M/As	Yes	喘息	26	81	56	高度	なし	あり
DEU/1411005	53/F/Ca	No	中咽頭カンジダ症	250	276	27	中等度	あり	あり
DEU/1411009	72/M/Ca	Yes	サルモネラ菌性胃腸炎	346	353	8	高度	なし	なし
DEU/1413008	35/F/Ca	No	下気道感染	68	86	19	軽度	なし	なし
		No	胸膜炎	70	86	17	軽度	なし	あり
DEU/1435015	71/M/Ca	No	喘息	314	331	18	高度	なし	あり
DEU/1442004	70/M/Ca	No	喘息*	165			高度	なし	あり
HUN/1504014	46/F/Ca	No	真菌性口腔咽頭炎	26	118	93	中等度	あり	あり
POL/1160006	60/F/Ca	No	γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	12	132	121	中等度	なし	なし
ROU/1721002	65/F/Ca	No	心電図 QT 延長	251	261	11	中等度	なし	なし
SRB/1903011	69/F/Oth	No	心電図 QT 延長	27	27	1	軽度	なし	なし
SVK/1945004	63/M/Ca	No	喘息	86	93	8	軽度	なし	あり
MF 400									
BGR/1010004	17/F/Ca	Yes	喘息	314	314	1	高度	なし	なし
		Yes	窒息	314	314	1	高度	なし	なし
CHN/2039001	56/F/As	Yes	橈骨骨折	47	163	117	高度	なし	あり
		Yes	鎖骨骨折	47	163	117	高度	なし	あり
		Yes	肋骨骨折	47	163	117	高度	なし	あり
DEU/1416007	66/M/Ca	No	喘息	33	50	18	高度	あり	あり

投与群 被験者番号	年齢/ 性別/ 人種	SAE	有害事象名(PT)	発現日 (Day)	消失日 (Day)	持続 期間 (days)	重症度	治験薬との 関連	薬物/ 非薬物治療
DEU/1416016	59/F/Ca	No	多汗症	5	31	27	軽度	あり	なし
		No	咳嗽	9	31	23	軽度	あり	なし
		No	喘息	20	31	12	軽度	あり	なし
DEU/1416024	57/F/Ca	Yes	頭痛	4	11	8	高度	あり	あり
GBR/1658009	30/F/Bl	No	喘息	19	30	12	高度	あり	なし
		No	喘鳴	20	30	11	中等度	あり	なし
HUN/1511009	24/F/Ca	No	妊娠	332	581	250	高度	なし	なし
POL/1159005	64/F/Ca	No	喘息	91	91	1	軽度	あり	あり
POL/1160011	49/M/Ca	No	上気道感染	73	101	29	中等度	なし	あり
RUS/1808004	68/F/Ca	No	高血糖	189	197	9	軽度	なし	なし
		No	血管浮腫	190	191	2	軽度	なし	あり
RUS/1830018	66/F/Ca	Yes	血管浮腫	4	5	2	中等度	あり	あり
RUS/1832023	71/F/Ca	No	喘息	171	248	78	高度	なし	あり
RUS/1833001	65/F/Ca	No	全身性そう痒症	2	17	16	軽度	あり	あり
		No	発声障害	3	17	15	軽度	あり	なし
SRB/1904036	66/M/Ca	Yes	肺炎	17	130	114	中等度	なし	あり
USA/4024001	60/M/Ca	No	喘息	97	111	15	高度	なし	あり
ZAF/2504002	53/F/Ca	No	発声障害	15	54	40	中等度	あり	なし
		No	上気道咳症候群	15	54	40	中等度	あり	なし
F/S 500/50									
BGR/1012007	53/F/Ca	No	心電図 QT 延長	327	364	38	軽度	なし	なし
CHN/2010004	56/F/As	No	不安	136	157	22	高度	あり	なし
DEU/1406004	65/M/Ca	No	喘息	220	240	21	軽度	なし	なし
GBR/1650016	58/M/Ca	No	喘息	113	208	96	高度	あり	あり
HUN/1503005	68/F/Ca	No	高血糖	68			軽度	なし	なし
JPN/2632003	38/F/As	No	心室性期外収縮	2			軽度	なし	なし
LVA/1124010	55/F/Ca	No	高血圧	27	31	5	中等度	あり	あり
ROU/1707035	40/F/Ca	No	妊娠	59	291	233	中等度	なし	なし
RUS/1834006	52/M/Ca	Yes	血中ビリルビン増加	90			中等度	なし	あり
SRB/1901013	58/F/Ca	Yes	子宮癌	140	146	7	高度	なし	あり
SRB/1901036	46/M/Ca	Yes	急性心筋梗塞	164	169	6	高度	なし	あり

Source：Listing 14.3.2-1.3，Listing 14.3.2-1.3-最終解析

性別：M = 男性，F = 女性，人種：Ca = Caucasian，As = Asian，Bl = Black，Oth = その他

* 主要解析のデータカットオフ日以降に報告された。

§ 発現日が Visit 1～二重盲検期の初回投与日

4.1.2 B2303 試験（評価資料）

添付資料番号：5.3.5.1-2-B2303 試験

試験の標題

A multi-center, randomized, 12-week treatment, double-blind study to assess the efficacy and safety of QMF149 (150/80 microgram)* compared with MF Twisthaler® (200 microgram) in adult and adolescent patients with asthma

*QMF149 (indacaterol acetate 150 microgram / MF 80 microgram)

治験実施医療機関

計 126 医療機関（ブルガリア，チリ，コロンビア，エストニア，ドイツ，ハンガリー，インド，イタリア，日本，ラトビア，リトアニア，マレーシア，ペルー，フィリピン，ポーランド，韓国，ロシア，スロバキア，南アフリカ，スウェーデン，タイ，ベトナム）

試験期間

2017 年 3 月 17 日（最初の被験者の初回来院日）～2018 年 11 月 30 日（最後の被験者の最終来院日）

開発の相

第 III 相

目的

主要目的

成人及び青少年の気管支喘息患者（以下，喘息患者）を対象に，Week 12 のトラフ 1 秒量（forced expiratory volume in one second，FEV_1）*を指標として，ツイストヘラーを用いた MF 200 µg（以下，MF 低用量）1 日 1 回（夕）投与に対する Concept1 を用いたモメタゾンフランカルボン酸エステル（以下，MF）及びインダカテロール酢酸塩（以下，インダカテロール）の 2 剤配合剤（以下，QMF）80/150 µg（以下，QMF 低用量）1 日 1 回（夕）投与の優越性を検証する。

*投与 23 時間 15 分後及び 23 時間 45 分後に測定した FEV_1 の平均値

主要な副次目的

Week 12 の Asthma Control Questionnaire（ACQ）-7 スコアを指標として，MF 低用量に対する QMF 低用量の優越性を検証する。

副次目的

以下の項目を指標として，QMF 低用量の有効性を MF 低用量と比較する。

- 呼吸機能：
  - Day 2 のトラフ FEV_1（Day 1 の投与 23 時間 15 分後及び 23 時間 45 分後に測定した FEV_1 の平均値）
  - Week 4 の pre-dose FEV_1（投与 45 分前及び投与 15 分前に測定した FEV_1 の平均値）
  - 投与 12 週間の努力肺活量（forced vital capacity，FVC），及び FVC の 25%から 75%の間の努力呼気流量（forced expiratory flow between 25% and 75% of FVC，$FEF_{25-75\%}$）
  - 投与 4 週間及び 12 週間の朝及び夜のピークフロー（peak expiratory flow，PEF）
- 症状及び喘息コントロール：
  - Week 12 に ACQ-7 スコアがベースラインから 0.5 以上増加（臨床的に意味のある改善）した被験者の割合
  - 投与 12 週間の喘息症状なしの日の割合，夜間覚醒なしの日の割合，及び起床時に喘息症状なしの朝の割合（日誌データに基づく）
  - Week 4 に ACQ-7 スコアによる喘息コントロールの評価
  - 投与 12 週間のレスキュー薬（サルブタモール又はアルブテロール）の使用状況（1 日，夜間，及び日中の平均使用回数）（日誌データに基づく）
  - 投与 12 週間のレスキュー薬を使用しなかった日の割合
  - 投与 12 週間の Asthma Quality of Life Questionnaire（AQLQ）スコアによる生活の質の評価
- 喘息増悪：

以下の喘息増悪関連の評価項目を指標として，重症度カテゴリー別（軽度，中等度，重度，中等度及び重度）に評価する（喘息増悪の重症度の定義は「評価項目」の項参照）。

- 喘息増悪の初回発現までの期間
- 喘息増悪の年間発現率

以下の評価項目を指標として，投与 12 週間の安全性及び忍容性を評価する。

- 重篤な喘息転帰（喘息による入院，喘息による気管内挿管，又は喘息による死亡からなる複合評価項目）の累積発現率
- 有害事象，バイタルサイン，心電図，及び臨床検査［血液学的検査，血液生化学的検査（グルコース，カリウムを含む），尿検査，血漿中コルチゾール濃度（夜間測定時）］

探索目的

- Week 4（Day 30）及び Week 12（Day 84）のスパース薬物動態（pharmacokinetics，PK）データを用いて，QMF 低用量又は MF 低用量投与後のインダカテロール及び MF の PK を評価する。

- Week 12 のバイオマーカー（例：血中好酸球数）を指標として，MF 低用量に対する QMF 低用量の有効性を評価する。

試験方法

本試験は，多施設共同，ランダム化，二重盲検，ダブルダミー，実薬対照，12 週投与，並行群間比較試験である。本試験は，スクリーニング期（最長 2 週間），導入期（3 週間），二重盲検期（12 週間），及び追跡調査期（30 日間）の 4 期で構成された（Figure 4-1）。

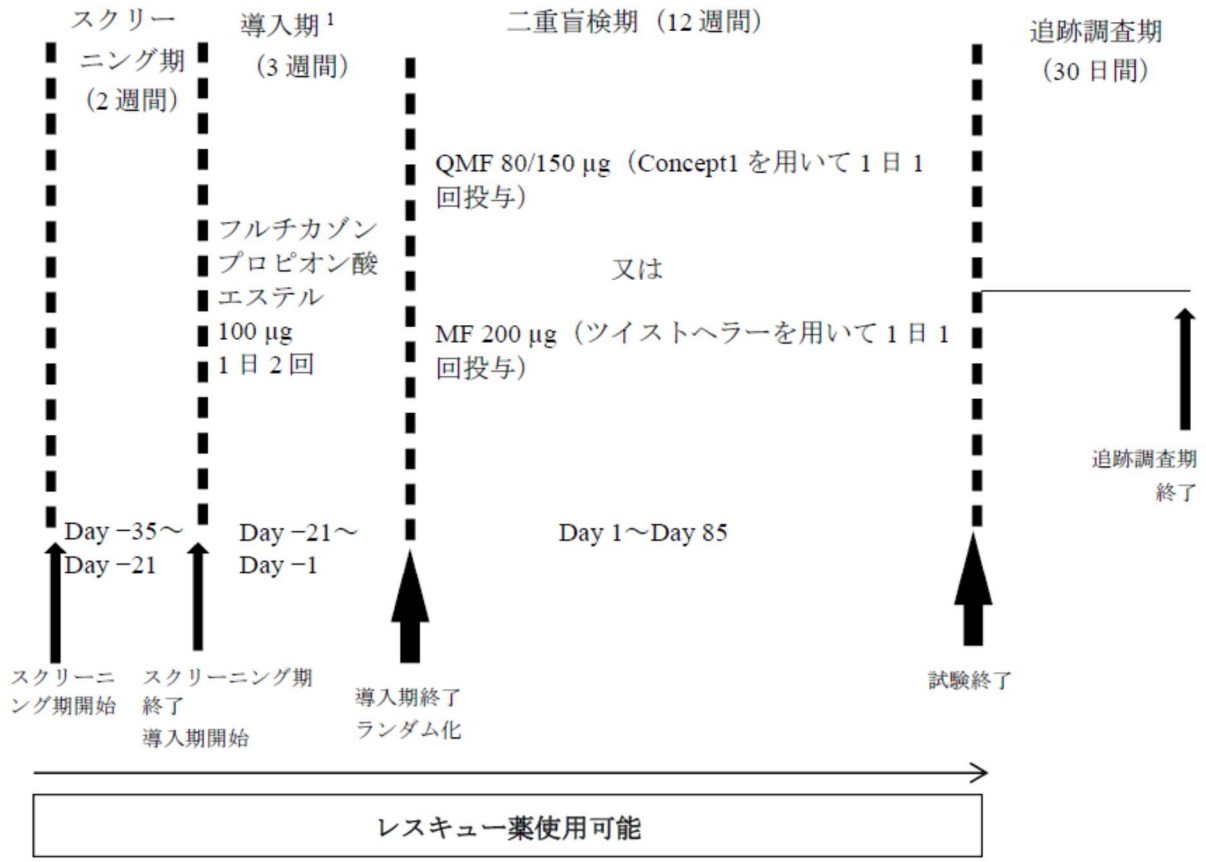
スクリーニング時に同意を取得し，必要に応じて併用薬の調節や併用禁止薬を試験期間を通して併用可能な喘息治療薬に切り替えた。すべての被験者は低用量の吸入ステロイド（inhaled corticosteroid，ICS）［長時間作用性 β_2 刺激薬（long acting beta-2 agonist，LABA）の併用の有無は問わない］の投与を受けており，導入期開始前 1 ヵ月以上は用量が一定であることを確認した。

適格な被験者は，導入期（Week −3～Week 0）へ移行した。導入期開始時，ACQ-7 スコアが 1.5 以上（青少年患者で LABA 併用の場合は 1 以上 1.5 未満）であることを確認し，すべての被験者に Accuhaler を用いてフルチカゾンプロピオン酸エステル 100 μg を 1 日 2 回，導入期終了時まで非盲検下で吸入投与した。Accuhaler を利用できない場合は，定量噴霧式吸入器を用いてフルチカゾンプロピオン酸エステル 125 μg を 1 日 2 回又は相当量のフルチカゾンプロピオン酸エステル代替製剤を，非盲検下で吸入投与した。

導入期終了後，ACQ-7 スコアが 1.5 以上であることを確認し，Day 1 に，被験者を QMF 低用量群又は MF 低用量群のいずれかに 1：1 の比で年齢（12 歳以上 18 歳未満，18 歳以上）及び地域を層別因子としてランダム化した。

ランダム化された被験者は 12 週間の二重盲検期に移行し，Day 1 に治験薬の投与を開始した。二重盲検期中は治験薬を二重盲検下で 1 日 1 回（夕）吸入投与した。安全性及び有効性は，12 週間の投与期を通して評価した。最終投与日から 30 日後に追跡調査を実施した。

Figure 4-1　　試験デザイン（B2303 試験）



Source：Figure 9-1

QMF = モメタゾンフランカルボン酸エステル及びインダカテロール酢酸塩の 2 剤配合剤，MF = モメタゾンフランカルボン酸エステル

[1] 導入期では，Accuhaler を用いてフルチカゾンプロピオン酸エステル 100 µg を 1 日 2 回又は定量噴霧式吸入器を用いてフルチカゾンプロピオン酸エステル 125 µg を 1 日 2 回投与した。いずれも利用できない場合は，相当量のフルチカゾンプロピオン酸エステル代替製剤を使用した。

目標被験者数

目標スクリーニング被験者数：1370 名

目標ランダム化被験者数：約 750 名（各投与群約 375 名）

目標完了被験者数：676 名以上（各投与群 338 名以上）

被験者数設定の根拠

目標被験者数は，以下の仮定に基づき設定した。

1. A2210 試験，E2201 試験，E2203 試験，及び文献データに基づき，主要評価項目である Week 12 のトラフ FEV_1 の QMF 低用量群と MF 低用量群の投与群間差を 100 mL（多くの

治療効果の範囲は約 80～120 mL），標準偏差を 380 mL と仮定し，検出力 90%以上となる被験者数

2. A2210 試験に基づき，主要な副次評価項目である ACQ-7 スコアの QMF 低用量群と MF 低用量群の投与群間差を−0.18，標準偏差を 0.80 と仮定し，検出力（多重性の調整下）75%以上となる被験者数

脱落率を 10%として，目標被験者数を 750 名（各投与群 375 名）と設定した場合，多重性の調整後，トラフ FEV_1 の投与群間差は検出力約 93%，ACQ-7 スコアの投与群間差は検出力 77%で検出することができる。

対象疾患及び主要な組入れ基準

主な選択基準

- 12 歳以上 18 歳未満の青少年［規制当局又は治験審査委員会（institutional review board，IRB），独立倫理委員会（independent ethics committee，IEC），研究倫理委員会（Research Ethics Board，REB）の承認状況により，年齢区分は異なる（日本では 16 歳以上 18 歳未満）］，及び 18 歳以上 75 歳以下の成人男女
- スクリーニングの 3 ヵ月以上前に喘息と診断された患者
- スクリーニング前 1 ヵ月以上にわたり一定用量の低用量 ICS 投与（他の長期管理薬の併用は問わない）を受けている患者［低用量の定義は Global Initiative for Asthma（GINA）2016 ガイドラインに基づく］
- 成人患者では，既存治療を受けているにもかかわらず，喘息症状がみられ，導入期開始時及び導入期終了時の ACQ-7 スコアが 1.5 以上の患者
- 青少年患者では，以下の基準を満たす者
  - 低用量 ICS 投与（LABA 併用なし）の場合：低用量 ICS 投与を受けているにもかかわらず，喘息症状がみられ，導入期開始時及び導入期終了時の ACQ-7 スコアが 1.5 以上の患者
  - 低用量 ICS/LABA 投与の場合：導入期開始時の ACQ-7 スコアが 1 以上 1.5 未満であり，導入期終了後ランダム化直前の ACQ-7 スコアが 1.5 以上の患者
- 導入期開始時及び導入期終了時ともに，ATS/ERS（American Thoracic Society/European Respiratory Society）基準に従い，気管支拡張薬吸入前の FEV_1 が正常予測値の 60%以上 90%未満の患者
- 導入期開始時，サルブタモール 400 µg 又はアルブテロール 360 µg（又は相当量）の投与後 15～30 分以内に FEV_1 が 12%以上かつ 200 mL 以上増加した患者

主な除外基準

- スクリーニング前 6 ヵ月以内に喫煙した患者，又は過去に 10 pack years 以上の喫煙歴のある患者

- 以下に示す期間中に，全身性ステロイド（錠剤，混濁液，又は注射剤）（以下，全身性ステロイド）治療，入院（24 時間超），又は救急受診（24 時間以内）を要する喘息発作又は喘息増悪を発現した患者（喘息増悪の重症度の定義は「評価項目」の項参照）
  - 成人患者：スクリーニング前 6 週間以内
  - 青少年患者：スクリーニング前 6 ヵ月以内
- 気管内挿管を要する重度の喘息発作又は喘息増悪を発現した患者
- ICS 投与により悪化する可能性がある合併症（例：緑内障，白内障，脆弱性骨折）を有し，本試験への参加にリスクがあると治験責任医師及び治験分担医師（以下，治験担当医師）が判断した患者
- スクリーニング前 4 週間以内，スクリーニング期中又は導入期中に気道感染した又は喘息悪化と治験担当医師が判断した患者
- 喘息以外の慢性肺疾患（慢性閉塞性肺疾患，サルコイドーシス，間質性肺疾患，嚢胞性線維症，臨床的に重要な気管支拡張症，活動性結核等）の既往を有する患者
- 希少遺伝性疾患であるガラクトース不耐症，ラップラクターゼ欠乏症，又はグルコース・ガラクトース吸収不良症，あるいは乳糖又は乳製品への不耐症を有する患者

用量及び投与方法

導入期

Accuhaler を用いてフルチカゾンプロピオン酸エステル 100 µg を 1 日 2 回，非盲検下で吸入投与した。Accuhaler を利用できない場合は，定量噴霧式吸入器を用いてフルチカゾンプロピオン酸エステル 125 µg を 1 日 2 回又は相当量のフルチカゾンプロピオン酸エステル代替製剤を，非盲検下で吸入投与した。

二重盲検期

本試験では，以下の治験薬を用いた。

被験薬

QMF 80/150 µg：Concept1 を用いて 1 日 1 回（夕）吸入投与

対照薬

MF 200 µg：ツイストヘラーを用いて 1 日 1 回（夕）吸入投与

なお，本試験では，ダブルダミーのためのプラセボを投与した。また，レスキュー薬として，スクリーニング期開始以降，サルブタモール 100 µg 又はアルブテロール 90 µg の吸入投与を可能とした。

投与（観察）期間

スクリーニング期：最長 2 週間

導入期：3 週間

二重盲検期：12 週間

追跡調査期：30 日間

評価項目

有効性

本書で示した有効性評価項目のみを以下に示す。なお，その他の有効性評価項目は第 5 部に添付した総括報告書に示した。

（1）主要評価項目

- Week 12 のトラフ FEV_1

（2）主要な副次評価項目

- Week 12 の ACQ-7 スコア

（3）副次評価項目

- トラフ FEV_1 の推移（Day 2，Day 85）
- トラフ FVC の推移（Day 2，Day 85）
- 朝及び夜の PEF（4 週ごと）
- ACQ-7 スコアの推移（Day 30，Day 84）
- ACQ-7 スコアがベースラインから 0.5 以上減少（改善）した被験者の割合（Day 30，Day 84）
- 喘息症状（喘息症状なしの日の割合，夜間覚醒なしの日の割合）
- レスキュー薬（サルブタモール又はアルブテロール）の 1 日使用回数，レスキュー薬を使用しなかった日の割合
- 喘息増悪の初回発現までの期間*
- 喘息増悪の年間発現率*
- 喘息増悪を 1 回以上発現した被験者の割合
- AQLQ 総スコアの推移（Day 84）
- AQLQ 総スコアがベースラインから 0.5 以上増加した被験者の割合（Day 84）

*喘息増悪の重症度カテゴリー別（軽度，中等度，重度，中等度及び重度）に評価した。

喘息増悪の重症度を以下のとおり定義した。

重度：全身性ステロイドの使用を 3 日間以上連続で必要とする喘息症状（息切れ，咳嗽，喘鳴，又は胸部絞扼感等）の悪化，若しくは喘息による救急受診又は入院，あるいは喘息による死亡

中等度：以下の 2 つ以上に該当する場合

1. 息切れ，咳嗽，喘鳴，又は胸部絞扼感等の喘息症状で 1 つ以上の進行性の悪化
2. 以下のとおり定義したレスキュー薬の使用量の増加：
    - レスキュー薬の使用量がベースラインに比べて 50%を超えて増加，かつ連続する任意の 3 日間のうち 2 日間の使用回数が 8 回超

又は

- 連続する任意の 3 日間のうち 2 日間以上でレスキュー薬の使用を要する夜間覚醒がみられる

3. 2 日間以上持続するが，2 日間を超える全身性ステロイドの使用又は入院を要するほど重度ではない以下のとおり定義した呼吸機能の悪化：
   - ベースラインから 20%を超える FEV_1 の低下

   又は
   - 連続する任意の 3 日間のうち 2 日間で朝又は夜の PEF がベースラインから 20%以上低下

   又は
   - PEF がベースラインの 60%未満に低下

軽度：以下の 1 つに該当する場合

1. 息切れ，咳嗽，喘鳴，又は胸部絞扼感等の喘息症状で 1 つ以上の悪化
2. レスキュー薬の使用量の増加（「レスキュー薬の使用量の増加」は中等度と同じ定義とした）
3. 2 日間以上持続するが，重度ではない（全身性ステロイドの使用又は入院を要しない）呼吸機能の悪化（「呼吸機能の悪化」は，中等度と同じ定義とした）

安全性

有害事象，臨床検査（血液学的検査，血液生化学的検査，尿検査），バイタルサイン，心電図

PK

Week 4（Day 30）及び Week 12（Day 84）の血漿中インダカテロール濃度及び MF 濃度

統計手法

（1）解析対象集団

- ランダム化された集団（randomized population，RAN）：ランダム化されたすべての被験者
- 最大の解析対象集団（full analysis set，FAS）：RAN のうち，治験薬を 1 回以上投与されたすべての被験者。Intent-to-treat の原則に従い，ランダム化された投与群に基づき解析した。
- 治験実施計画書に適合した対象集団（per protocol set，PPS）：FAS のうち，治験実施計画書からの重大な逸脱が認められなかったすべての被験者。実際に投与された治験薬に基づき解析した。
- 安全性解析対象集団（safety set，SAF）：治験薬を 1 回以上投与されたすべての被験者。ランダム化されずに誤って治験薬を投与された被験者も含まれる。実際に投与された治

験薬に基づき解析した。二重盲検期に移行した被験者は，最初に投与された治験薬に基づき解析した。

- PK 解析対象集団：RAN のうち，評価可能な PK データを有するすべての被験者。実際に投与された治験薬に基づき解析した。

（2）有効性

1）主要評価項目

QMF 低用量群と MF 低用量群の比較は，以下の帰無仮説（H_0）を対立仮説（H_a）に対して検定することによって評価した。

H_0：Week 12 のトラフ FEV_1 の値を指標として QMF 低用量群と MF 低用量群との間に差がない。

H_a：Week 12 のトラフ FEV_1 の値を指標として QMF 低用量群と MF 低用量群との間に差がある。

主要評価項目は，反復測定混合効果（mixed model for repeated measure，MMRM）モデルを用いて FAS で解析した。このモデルでは，投与群，年齢（12 歳以上 18 歳未満，又は 18 歳以上），地域，来院（Day 2 及び Day 85），投与群と来院の交互作用を固定効果として使用し，ベースラインの FEV_1（Day 1 の投与 45 分前及び 15 分前の平均値），ベースラインと来院の交互作用，サルブタモール又はアルブテロールの吸入前の FEV_1 及び吸入後 15～30 分の FEV_1［短時間作用性 β_2 刺激薬（short acting beta-2 agonist，SABA）可逆性コンポーネント］を共変量，地域にネストした実施医療機関を変量効果として使用した。このモデルでは，無構造共分散行列を用いて被験者内相関をモデル化した。Kenward-Roger 近似を用いて，分母の自由度を推定した。推定には制限付き最尤法を使用した。主要な治療効果に基づく調整平均値（最小二乗平均値）の差のほか，Day 85 に対応する投与群と来院との交互作用の係数を用いて，各投与群間の比較を実施した。

調整済みの投与群間差（QMF 低用量群 − MF 低用量群）の推定値を，標準誤差，両側 95%信頼区間，及び p 値（両側）とともに示した。

また，多重性の調整は，階層的な検定手順を用いて，主要変数及び主要な副次変数の第一種の過誤確率をコントロールした。すなわち，主要変数（トラフ FEV_1）の検定が 0.05 の両側有意水準で有意であった場合に限り，主要な副次変数である ACQ-7 スコアを検定した。

トラフ FEV_1 の算出に使用する 23 時間 15 分後と 23 時間 45 分後の FEV_1 値のいずれかが，全身性ステロイドの使用後 7 日以内又はレスキュー薬の使用後 6 時間以内に測定されたものである場合，若しくは実際の測定時刻が夕の投与 22～25 時間後を逸脱している場合は，その FEV_1 値を欠測値として取り扱った。一方の値のみが欠測あるいは欠測と取り扱われた場合，もう一方の値をトラフ FEV_1 とした。両方の値が欠測している場合，又は被験者が既に試験を中止している場合（中止理由は問わない）は，トラフ FEV_1 を欠測値とし，解析に含めなかった。

さらに，補助的解析として，治験実施計画書遵守例における治療効果を評価するため，主要解析と同じ MMRM モデルを用いた解析を PPS でも実施した。

2）主要な副次評価項目

主要な副次評価項目の解析は，主要解析と同じ MMRM モデルを用いて FAS で解析した。多重性の調整は，階層的な検定手順を用いて，主要変数（トラフ FEV_1）の検定が 0.05 の両側有意水準で有意であった場合に限り，主要な副次変数である ACQ-7 スコアを検定した。

3）副次評価項目

副次評価項目は FAS で解析し，多重性の調整は行わず，名目上の p 値を示した。トラフ FEV_1 の推移，ACQ-7 スコアの推移，及びトラフ FVC の推移は MMRM モデルを用いた。ACQ-7 スコアがベースラインから 0.5 以上減少（改善）した被験者の割合はロジスティック回帰モデルを用いた。朝及び夜の PEF，喘息症状（喘息症状なしの日の割合，夜間覚醒なしの日の割合），レスキュー薬の 1 日使用回数，レスキュー薬を使用しなかった日の割合，並びに AQLQ 総スコアがベースラインから 0.5 以上増加した被験者の割合は ANCOVA モデルを用いた。喘息増悪の初回発現までの期間は Cox 回帰モデルを用いた。喘息増悪の年間発現率は一般化線形モデルを用いた。喘息増悪を 1 回以上発現した被験者の割合及び AQLQ 総スコアの推移について要約した。

（3）安全性

安全性評価項目は，SAF を対象に解析した。有害事象の標準化に際し ICH 国際医薬用語集（Medical Dictionary for Regulatory Activities，MedDRA）version 21.1 を使用した。また，有害事象の和訳には，標準化に使用した MedDRA の日本語版（MedDRA/Japanese edition，MedDRA/J）を用いた。有害事象は特に記載のない限り，基本語（preferred term，PT）を記載した。

有害事象は，発現被験者数及び割合を投与群別，器官別大分類（system organ class，SOC）別，PT 別，重症度別，及び治験薬との関連別に集計した。

喘息の重篤な転帰は，その内訳（喘息による入院，喘息による気管内挿管，又は喘息による死亡）とともに被験者数及び年間発現率を示した。ランダム化の時点から治験薬投与中止の 30 日後までの間に生じたすべての喘息の重篤な転帰及び死亡は，外部の独立委員会が喘息との関連性を評価した。

臨床検査値，バイタルサイン，及び心電図は，臨床的に注目すべき異常値の基準に該当した被験者数とその割合を集計した。

その他の安全性評価項目の統計手法は第 5 部に添付した総括報告書に示した。

（4）PK

PK 解析対象集団の被験者について，インダカテロール及び MF の血漿中濃度データの一覧表及び記述統計量を示した。記述統計量は，Visit 202（Week 4，Day 30）及び Visit 204（Week 12，Day 84）（PK 解析対象集団の被験者が Visit 204 の前に治験薬の投与を中止した場合は投与中止

時）における投与 25 分前，投与 15 分後，投与 1 時間後のインダカテロール及び MF の血漿中濃度に関する算術平均値，幾何平均値，標準偏差，幾何平均値の変動係数，中央値，最小値及び最大値とすることとした。定量下限を下回る血漿中濃度はゼロとして取り扱った。

試験成績

被験者の内訳

被験者の内訳を Table 4-1 に示す。

1362 名がスクリーニングされ，うち 802 名がランダム化された（QMF 低用量群 398 名，MF 低用量群 404 名）。777 名（96.9%）が二重盲検期を完了した。二重盲検期を中止した被験者の割合は MF 低用量群に比べ QMF 低用量群で低かった。また，主な中止理由は有害事象（9 名，1.1%）及び治験実施計画書からの逸脱（7 名，0.9%）であった。

ランダム化された 802 名のうち，768 名（95.8%）が二重盲検期の投与を完了し，27 名（3.4%）が投与を早期中止した。7 名はランダム化されたが治験薬は投与されなかった。投与を早期中止した被験者の割合は MF 低用量群に比べ QMF 低用量群で低かった。主な投与早期中止理由は有害事象（13 名，1.6%）並びに被験者又は代諾者の申し出（9 名，1.1%）であった。

Table 4-1　被験者の内訳（B2303 試験，スクリーニングされた全被験者）

	QMF 80/150 µg n (%)	MF 200 µg n (%)	Total n (%)
スクリーニング			1362
ランダム化	398	404	802
二重盲検期完了	394 (99.0)	383 (94.8)	777 (96.9)
二重盲検期中止	4 (1.0)	21 (5.2)	25 (3.1)
二重盲検期中止理由			
治験実施計画書からの逸脱	3 (0.8)	4 (1.0)	7 (0.9)
有害事象	1 (0.3)	8 (2.0)	9 (1.1)
追跡不能	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.1)
治験薬の服薬不遵守	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.1)
医師の判断	0 (0.0)	2 (0.5)	2 (0.2)
被験者又は代諾者の申し出	0 (0.0)	4 (1.0)	4 (0.5)
試験管理上の問題	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.1)
二重盲検期の投与完了	386 (97.0)	382 (94.6)	768 (95.8)
ランダム化されたが治験薬を投与せず	2 (0.5)	5 (1.2)	7 (0.9)
二重盲検期の投与早期中止	10 (2.5)	17 (4.2)	27 (3.4)
二重盲検期の投与早期中止理由			
有害事象	4 (1.0)	9 (2.2)	13 (1.6)
被験者又は代諾者の申し出	4 (1.0)	5 (1.2)	9 (1.1)
医師の判断	2 (0.5)	2 (0.5)	4 (0.5)

	QMF 80/150 µg n (%)	MF 200 µg n (%)	Total n (%)
追跡不能	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.1)

Source：Table 14.1-1.3，Table 14.1-1.4，Listing 14.1-1.1，Listing 14.1-1.2
二重盲検期完了とは，二重盲検期を完了した被験者をさす（二重盲検期の投与を完了したかどうかは問わない）。
割合はランダム化された被験者数を分母として算出した。

解析したデータセット

解析対象集団を Table 4-2 に示す。

ランダム化された 802 名のうち，治験薬が投与されなかった 7 名を除く 795 名（99.1%）を SAF，治験薬が投与されなかった 7 名及び治験実施計画書からの重大な逸脱が認められた 1 名（本試験で 2 回以上のランダム化又は他試験でのランダム化）を除く 794 名（99.0%）を FAS に含めた。FAS のうち，治験実施計画書からの重大な逸脱が認められた 73 名を除く 721 名（89.9%）を PPS に含めた。PK 解析対象集団は 97 名（12.1%）であった。

PPS から除外した主な理由は，「安全性及び有効性のデータに影響を及ぼす不遵守と治験担当医師が判断」が 14 名，「ICS/LABA 投与中の青少年で導入期開始時の ACQ-7 スコアが 1 以上 1.5 未満ではない」及び「ATS/ERS 基準による評価を満たさない」が各 10 名，「併用禁止薬の使用」が 9 名，並びに「成人で導入期開始時及び導入期終了時の ACQ-7 スコアが 1.5 以上ではない」が 8 名であった（Table 14.1-1.8）。

FAS 及び PPS に含めた被験者数はいずれも，投与群間で同程度であった。

Table 4-2　　解析対象集団（B2303 試験）

解析対象集団	QMF 80/150 µg n (%)	MF 200 µg n (%)	Total n (%)
RAN	398 (100)	404 (100)	802 (100)
FAS	395 (99.2)	399 (98.8)	794 (99.0)
SAF	396 (99.5)	399 (98.8)	795 (99.1)
PPS	359 (90.2)	362 (89.6)	721 (89.9)
PK 解析対象集団	50 (12.6)	47 (11.6)	97 (12.1)

Source：Table 14.1-2.1

人口統計学的データ及び他の基準値の特性

年齢，性別，人種，身長，体重，BMI に投与群間で不均衡はみられなかった。年齢の平均値（標準偏差）は 45.6（16.26）歳であり，12～17 歳が 8.0%，65 歳以上が 13.5%であった。人種は Caucasian が全体の 65.7%を占め，24.8%が Asian であった。男性に比べ女性（60.8%）の割合が高かった（Table 14.1-3.1）。

疾患特性に投与群間で不均衡はみられなかった。喘息の罹病期間の平均値（標準偏差）は 14.0（12.83）年であり，罹病期間が 10 年超の被験者は 51.1%であった。多くの被験者（80.2%）はス

クリーニング前 12 ヵ月以内に治療を要する喘息増悪を認めなかった。ACQ-7 スコアの平均値（標準偏差）は 2.27（0.393）であった。また，多くの被験者（86.7%）は喫煙歴がなく，試験前には低用量の ICS（42.9%）又は低用量の ICS/LABA（56.0%）の投与を受けていた（Table 14.1-3.2）。

呼吸機能に投与群間で不均衡はみられなかった。導入期開始時，多くの被験者（99.0%）は気管支拡張薬吸入前の FEV_1 が正常予測値の 60%以上 90%未満であり，導入期開始時の平均値は 73.3%，導入期終了時は 75.1%であった。SABA 投与後の可逆性検査では，FEV_1 の増加は平均 0.456 L（20.7%）であり，87.0%の被験者が可逆性を示した（Table 14.1-3.3）。

有効性の結果

（1）主要評価項目

1）Week 12 のトラフ FEV_1

トラフ FEV_1 を Table 4-3 に示す。

主要評価項目である Week 12（Day 85）のトラフ FEV_1 を指標として，QMF 低用量の MF 低用量に対する優越性が検証され，主要目的が達成された。Week 12 のトラフ FEV_1 の投与群間差（QMF 低用量群－MF 低用量群）［最小二乗平均値（95%信頼区間）］は，0.182（0.148，0.217）L であり，投与群間で有意差がみられた（$p < 0.001$，MMRM モデル）。

PPS を対象とした補助的解析でも，主要解析結果と同様の結果が得られた（Table 14.2-1.3）。

Table 4-3　　トラフ FEV_1（B2303 試験，FAS）

					Treatment difference			
Visit	Treatment	n	Absolute value LS Mean (SE)	Change from baseline LS Mean (SE)	Comparison	LS Mean (SE)	(95% CI)	p-value
Baseline	All		2.328					
Day 2	QMF 80/150 µg	389	2.490 (0.0108)	0.162 (0.0108)	QMF 80/150 µg - MF 200 µg	0.132 (0.0134)	(0.105, 0.158)	< 0.001
	MF 200 µg	393	2.358 (0.0108)	0.030 (0.0108)				
Day 85	QMF 80/150 µg	377	2.562 (0.0134)	0.234 (0.0134)	QMF 80/150 µg - MF 200 µg	0.182 (0.0175)	(0.148, 0.217)	< 0.001
	MF 200 µg	375	2.379 (0.0134)	0.051 (0.0134)				

Source：Table 14.2-1.2

LS mean = 最小二乗平均値，SE = 標準誤差，CI = 信頼区間
解析対象被験者数：QMF 80/150 µg 394 名，MF 200 µg 395 名
n は評価時点のデータを有する被験者数。MMRM モデルによる推定には，評価時点のみのデータだけではなくすべての時点のデータを含む。
最小二乗平均値，標準誤差，信頼区間，及び p 値は MMRM モデルに基づく：トラフ FEV_1 のベースラインからの変化量 = 投与群 + ベースラインの FEV_1 + 年齢（12～17 歳，18 歳以上） + 地域 + 来院 + 投与群と来院の交互作用 + ベースラインの FEV_1 と来院の交互作用 + サルブタモール又はアルブテロールの吸入前の FEV_1 + サルブタモール又はアルブテロールの吸入 15～30 分後の FEV_1 + 変量効果として実施医療機関（地域）
階層的な検定手順を用いて，主要変数及び主要な副次変数の第一種の過誤確率をコントロールした。すなわち，主要変数（トラフ FEV_1）の検定が 0.05 の両側有意水準で有意であった場合に限り，主要な副次変数である ACQ-7 スコアを検定した。

2）トラフ FEV_1 の推移（副次評価項目）

トラフ FEV_1 のベースラインからの変化量の投与群間比較（QMF 低用量群－MF 低用量群）では，Day 2 及び Day 85 とも QMF 低用量群が大きかった（Table 4-3）。

（2）主要な副次評価項目

1）Week 12 の ACQ-7 スコア

ACQ-7 スコアを Table 4-4 に示す。

主要な副次評価項目である Week 12（Day 84）の ACQ-7 スコアを指標として，QMF 低用量の MF 低用量に対する優越性が検証され，主要な副次目的が達成された。Week 12 の ACQ-7 スコアの投与群間差（QMF 低用量群－MF 低用量群）［最小二乗平均値（95%信頼区間）］は，−0.218（−0.293，−0.143）であり，投与群間で有意差がみられた（$p < 0.001$，MMRM モデル）。

Table 4-4　　ACQ-7 スコア（B2303 試験，FAS）

					Treatment difference			
Visit	Treatment	n	Absolute value LS Mean (SE)	Change from baseline LS Mean (SE)	Comparison	LS Mean (SE)	(95% CI)	p-value
Baseline	All		2.270					
Day 30	QMF 80/150 µg	372	1.454 (0.0408)	−0.816 (0.0408)	QMF 80/150 µg - MF 200 µg	−0.204 (0.0373)	(−0.277, −0.131)	< 0.001
	MF 200 µg	378	1.658 (0.0406)	−0.613 (0.0406)				
Day 84	QMF 80/150 µg	375	1.323 (0.0411)	−0.947 (0.0411)	QMF 80/150 µg - MF 200 µg	−0.218 (0.0382)	(−0.293, −0.143)	< 0.001
	MF 200 µg	369	1.540 (0.0411)	−0.730 (0.0411)				

Source：Table 14.2-2.1

LS mean = 最小二乗平均値，SE = 標準誤差，CI = 信頼区間

解析対象被験者数：QMF 80/150 µg 387 名，MF 200 µg 384 名

n は評価時点のデータを有する被験者数。MMRM モデルによる推定には，評価時点のみのデータだけではなくすべての時点のデータを含む。

最小二乗平均値，標準誤差，信頼区間，及び p 値は MMRM モデルに基づく：ACQ-7 スコアのベースラインからの変化量 = 投与群 + ベースラインの ACQ-7 スコア + 年齢（12～17 歳，18 歳以上） + 地域 + 来院 + 投与群と来院の交互作用 + ベースラインの ACQ-7 スコアと来院の交互作用 + サルブタモール又はアルブテロールの吸入前の FEV_1 + サルブタモール又はアルブテロールの吸入 15～30 分後の FEV_1 + 変量効果として実施医療機関（地域）

階層的な検定手順を用いて，主要変数及び主要な副次変数の第一種の過誤確率をコントロールした。すなわち，主要変数（トラフ FEV_1）の検定が 0.05 の両側有意水準で有意であった場合に限り，主要な副次変数である ACQ-7 スコアを検定した。

2）ACQ-7 スコアの推移（副次評価項目）

ACQ-7 スコアのベースラインからの変化量の投与群間比較（QMF 低用量群－MF 低用量群）では，Day 30 及び Day 84 とも QMF 低用量群が大きかった（Table 4-4）。

3）ACQ-7 スコアがベースラインから 0.5 以上減少した被験者の割合（副次評価項目）

ACQ-7 スコアがベースラインから 0.5 以上減少した被験者の割合は，Week 4（Day 30）及び Week 12（Day 84）のいずれの時点でも，MF 低用量群に比べて QMF 低用量群で高かった。Week 4 に ACQ-7 スコアがベースラインから 0.5 以上減少した被験者の割合は，QMF 低用量群で

65.3%，MF 低用量群で 53.6%であり，オッズ比（QMF 低用量群/MF 低用量群）（95%信頼区間）は 1.75（1.30，2.36）であった。Week 12 に ACQ-7 スコアがベースラインから 0.5 以上減少した被験者の割合は，QMF 低用量群で 74.7%，MF 低用量群で 64.9%であり，オッズ比（QMF 低用量群/MF 低用量群）（95%信頼区間）は 1.69（1.23，2.33）であった（Table 14.2-2.3）。

（3）副次評価項目

1）トラフ FVC の推移

トラフ FVC のベースラインからの変化量の投与群間差（QMF 低用量群－MF 低用量群）［最小二乗平均値（95%信頼区間）］は，Day 2 で 0.074（0.040，0.108） L，Day 85 で 0.111（0.070，0.153） L であった（Table 14.2-3.4）。

2）朝及び夜の PEF

投与 12 週間の朝及び夜の PEF は，MF 低用量群に比べて QMF 低用量群で著名な改善がみられた。PEF の最小二乗平均値のベースラインからの変化量は，朝は QMF 低用量群で 31.0 L/min，MF 低用量群で 3.8 L/min，夜はそれぞれ 26.8 L/min，0.7 L/min であった。投与群間差（QMF 低用量群－MF 低用量群）［最小二乗平均値（95%信頼区間）］は，朝の PEF で 27.2（22.1，32.4） L/min，夜の PEF で 26.1（21.0，31.2） L/min であった（Table 14.2-4.1）。

4 週ごとの朝及び夜の PEF の最小二乗平均値のベースラインからの変化量は，すべての範囲（Week 1～Week 4，Week 5～Week 8，Week 9～Week 12）において，MF 低用量群に比べて QMF 低用量群で大きかった（Table 14.2-4.2）。

3）喘息症状

投与 12 週間の喘息症状のベースラインからの改善は，MF 低用量群に比べて QMF 低用量群で大きかった。1 日の総症状スコアの最小二乗平均値のベースラインからの変化量は，QMF 低用量群で−0.59，MF 低用量群で−0.44 であり，投与群間差（QMF 低用量群－MF 低用量群）［最小二乗平均値（95%信頼区間）］は−0.15（−0.26，−0.05）であった（Table 14.2-5.1）。

投与 12 週間の喘息症状なしの日の割合の最小二乗平均値のベースラインからの変化量は，QMF 低用量群で 17.1%，MF 低用量群で 14.4%であった。投与群間差（QMF 低用量群－MF 低用量群）［最小二乗平均値（95%信頼区間）］は，2.7（−1.0，6.4）%であった（Table 14.2-5.1）。

投与 12 週間の夜間覚醒なしの日の割合の最小二乗平均値のベースラインからの変化量は QMF 低用量群で 13.4%，MF 低用量群で 8.7%であり，投与群間差（QMF 低用量群－MF 低用量群）［最小二乗平均値（95%信頼区間）］は，4.8（1.8，7.7）%であった（Table 14.2-5.1）。

4）レスキュー薬の使用

レスキュー薬の 1 日使用回数は，MF 低用量群に比べて QMF 低用量群で減少した。

レスキュー薬の 1 日使用回数の最小二乗平均値のベースラインからの変化量は，QMF 低用量群で−0.65 回，MF 低用量群で−0.40 回であり，投与群間差（QMF 低用量群－MF 低用量群）［最小二乗平均値（95%信頼区間）］は，−0.26（−0.37，−0.14）回であった（Table 14.2-6.1）。

レスキュー薬を使用しなかった日の割合の最小二乗平均値のベースラインからの変化量は，QMF 低用量群で 22.2%，MF 低用量群で 14.1%であり，投与群間差（QMF 低用量群－MF 低用量群）［最小二乗平均値（95%信頼区間）］は，8.1（4.3，11.8）%であった（Table 14.2-6.1）。

5）喘息増悪の初回発現までの期間

Cox 回帰モデルを用いた喘息増悪の初回発現までの期間は，いずれのカテゴリー（中等度及び重度，すべての重症度）においても，MF 低用量群と比べて QMF 低用量群で長かった。ハザード比（QMF 低用量群/MF 低用量群）（95%信頼区間）は，中等度及び重度で 0.29（0.14，0.59），すべての重症度で 0.30（0.18，0.50）であった（Table 14.2-7.3）。

6）喘息増悪の年間発現率

喘息増悪の年間発現率は，中等度及び重度では MF 低用量群と比べて QMF 低用量群では 75%低く［投与群間比（QMF 低用量群/MF 低用量群）（95%信頼区間）：0.25（0.12，0.52）］，すべての重症度では 70%低かった［0.30（0.18，0.50）］（Table 14.2-7.5）。

7）喘息増悪を 1 回以上発現した被験者の割合

投与 12 週間に喘息増悪を 1 回以上発現した被験者の割合は，QMF 低用量群で 5.1%（20/395 名），MF 低用量群で 15.0%（60/399 名）であり，MF 低用量群に比べて QMF 低用量群で低かった。入院を要する喘息増悪は，いずれの投与群でも各 1 名（0.3%）にみられ，治験薬の投与中止を要する喘息増悪は，MF 低用量群の 4 名（1.0%）にみられたが，QMF 低用量群にはみられなかった（Table 14.2-7.1）。

8）AQLQ 総スコアの推移

QMF 低用量群及び MF 低用量群の AQLQ 総スコアは，いずれもベースラインから増加した。AQLQ 総スコアの平均値（標準偏差）は，QMF 低用量群はベースラインで 5.058（0.7499），Week 12（Day 84）で 5.744（0.7674），MF 低用量群はベースラインで 5.061（0.8144），Week 12 で 5.590（0.8145）であった（Table 14.2-8.2）。

9）AQLQ 総スコアがベースラインから 0.5 以上増加した被験者の割合

Week 12（Day 84）に AQLQ 総スコアがベースラインから 0.5 以上増加した被験者の割合は，QMF 低用量群で 58.5%，MF 低用量群で 50.8%と QMF 低用量群で高く，オッズ比（QMF 低用量群/MF 低用量群）（95%信頼区間）は 1.44（1.06，1.96）であった（Table 14.2-8.3）。

安全性の結果

（1）治験薬の曝露状況

治験薬投与期間の平均値（標準偏差）は，QMF 低用量群で 84.1（8.60）日，MF 低用量群で 83.3（10.74）日であり，投与群間で同程度であった。いずれの投与群でも，75%以上の被験者が 84 日以上の投与を受けていた（Table 14.3-1.1）。

（2）有害事象

1）有害事象

有害事象発現被験者数及び発現率を Table 4-5 に示す。

有害事象発現率は，QMF 低用量群で 32.3%（128/396 名），MF 低用量群で 38.3%（153/399 名）であり，MF 低用量 群に比べ QMF 低用量群で低かった。

SOC 別では，比較的よくみられた有害事象（いずれかの投与群で発現率 10%以上）は，「感染症および寄生虫症」（QMF 低用量群 13.1%，MF 低用量群 16.8%，以下同順），「呼吸器，胸郭および縦隔障害」（10.4%，18.3%）であった。「感染症および寄生虫症」の主な事象は上咽頭炎，「呼吸器，胸郭および縦隔障害」の主な事象は喘息（増悪）であった。

「皮膚および皮下組織障害」は，QMF 低用量群の 2.3%，MF 低用量群の 0.3%に認められた。QMF 低用量群で 2 名に発現した蕁麻疹を除き，「皮膚および皮下組織障害」で発現した事象は 1 名のみに認められた。「皮膚および皮下組織障害」で発現したいずれの事象も非重篤であった（Table 14.3.1-2.1）。

PT 別では，比較的よくみられた有害事象（いずれかの投与群で発現率 4%以上）は，喘息（5.3%，15.3%）及び上咽頭炎（4.3%，4.8%）であった。ほとんどの事象の発現率は投与群間で同程度であった。MF 低用量群に比べ QMF 低用量群で発現率が 1%を超えて低かった事象は，喘息（5.3%，15.3%），過量投与（1.3%，2.5%），頭痛（1.0%，2.3%），気管支炎（0.3%，1.5%），上気道感染（1.0%，2.5%），ウイルス性上気道感染（0.3%，1.5%），及び呼吸困難（0.0%，1.0%）であった。

Table 4-5　有害事象発現被験者数・発現率（B2303 試験，SAF）

SOC	QMF 80/150 µg N = 396		MF 200 µg N = 399	
PT	n	(%)	n	(%)
合計	128	(32.3)	153	(38.3)
血液およびリンパ系障害	1	(0.3)	2	(0.5)
リンパ節症	1	(0.3)	0	(0.0)
好酸球増加症	0	(0.0)	1	(0.3)
鉄欠乏性貧血	0	(0.0)	1	(0.3)
心臓障害	2	(0.5)	1	(0.3)
不整脈	1	(0.3)	0	(0.0)
右脚ブロック	1	(0.3)	0	(0.0)
心房細動	0	(0.0)	1	(0.3)
先天性，家族性および遺伝性障害	1	(0.3)	0	(0.0)
ジルベール症候群	1	(0.3)	0	(0.0)
耳および迷路障害	2	(0.5)	1	(0.3)
耳痛	1	(0.3)	1	(0.3)
回転性めまい	1	(0.3)	0	(0.0)

SOC	QMF 80/150 µg N = 396		MF 200 µg N = 399	
PT	n	(%)	n	(%)
内分泌障害	0	(0.0)	1	(0.3)
バセドウ病	0	(0.0)	1	(0.3)
眼障害	3	(0.8)	0	(0.0)
アレルギー性結膜炎	2	(0.5)	0	(0.0)
眼刺激	1	(0.3)	0	(0.0)
胃腸障害	14	(3.5)	12	(3.0)
下痢	3	(0.8)	1	(0.3)
消化不良	2	(0.5)	0	(0.0)
悪心	2	(0.5)	1	(0.3)
歯痛	2	(0.5)	1	(0.3)
腹痛	1	(0.3)	2	(0.5)
上腹部痛	1	(0.3)	0	(0.0)
齲歯	1	(0.3)	0	(0.0)
歯嚢胞	1	(0.3)	0	(0.0)
嚥下障害	1	(0.3)	0	(0.0)
小腸炎	1	(0.3)	1	(0.3)
鼓腸	1	(0.3)	0	(0.0)
口唇水疱	1	(0.3)	0	(0.0)
口唇乾燥	1	(0.3)	0	(0.0)
臍ヘルニア	1	(0.3)	1	(0.3)
虫垂障害	0	(0.0)	1	(0.3)
口内乾燥	0	(0.0)	2	(0.5)
胃炎	0	(0.0)	2	(0.5)
胃食道逆流性疾患	0	(0.0)	1	(0.3)
嘔吐	0	(0.0)	1	(0.3)
一般・全身障害および投与部位の状態	3	(0.8)	5	(1.3)
倦怠感	1	(0.3)	0	(0.0)
発熱	1	(0.3)	0	(0.0)
血管穿刺部位疼痛	1	(0.3)	0	(0.0)
非心臓性胸痛	0	(0.0)	2	(0.5)
疼痛	0	(0.0)	1	(0.3)
異物感	0	(0.0)	1	(0.3)
気象変化過敏	0	(0.0)	1	(0.3)
肝胆道系障害	1	(0.3)	3	(0.8)
脂肪肝	1	(0.3)	0	(0.0)
自己免疫性肝炎	0	(0.0)	1	(0.3)
胆石症	0	(0.0)	1	(0.3)
肝炎	0	(0.0)	1	(0.3)
免疫系障害	2	(0.5)	2	(0.5)
節足動物咬傷アレルギー	1	(0.3)	0	(0.0)

SOC	QMF 80/150 µg N = 396		MF 200 µg N = 399	
PT	n	(%)	n	(%)
季節性アレルギー	1	(0.3)	1	(0.3)
過敏症	0	(0.0)	1	(0.3)
感染症および寄生虫症	52	(13.1)	67	(16.8)
上咽頭炎	17	(4.3)	19	(4.8)
咽頭炎	5	(1.3)	2	(0.5)
副鼻腔炎	5	(1.3)	5	(1.3)
インフルエンザ	4	(1.0)	4	(1.0)
上気道感染	4	(1.0)	10	(2.5)
膀胱炎	3	(0.8)	0	(0.0)
帯状疱疹	2	(0.5)	0	(0.0)
気管気管支炎	2	(0.5)	1	(0.3)
細菌性上気道感染	2	(0.5)	1	(0.3)
ウイルス性咽頭炎	2	(0.5)	0	(0.0)
口腔膿瘍	1	(0.3)	0	(0.0)
気管支炎	1	(0.3)	6	(1.5)
C 型肝炎	1	(0.3)	0	(0.0)
咬傷感染	1	(0.3)	0	(0.0)
喉頭炎	1	(0.3)	0	(0.0)
口腔カンジダ症	1	(0.3)	1	(0.3)
口腔ヘルペス	1	(0.3)	0	(0.0)
ウイルス性気道感染	1	(0.3)	0	(0.0)
扁桃炎	1	(0.3)	1	(0.3)
気管炎	1	(0.3)	1	(0.3)
尿路感染	1	(0.3)	1	(0.3)
ウイルス感染	1	(0.3)	2	(0.5)
ウイルス性上気道感染	1	(0.3)	6	(1.5)
急性副鼻腔炎	0	(0.0)	1	(0.3)
結膜炎	0	(0.0)	1	(0.3)
丹毒	0	(0.0)	1	(0.3)
胃腸炎	0	(0.0)	1	(0.3)
消化管感染	0	(0.0)	1	(0.3)
ジアルジア症	0	(0.0)	1	(0.3)
歯肉炎	0	(0.0)	1	(0.3)
感染性皮膚嚢腫	0	(0.0)	1	(0.3)
下気道感染	0	(0.0)	1	(0.3)
爪囲炎	0	(0.0)	1	(0.3)
歯髄炎	0	(0.0)	1	(0.3)
気道感染	0	(0.0)	1	(0.3)
細菌性気道感染	0	(0.0)	1	(0.3)
鼻炎	0	(0.0)	1	(0.3)

SOC	QMF 80/150 µg N = 396		MF 200 µg N = 399	
PT	n	(%)	n	(%)
ガードネレラ菌性腟炎	0	(0.0)	1	(0.3)
傷害，中毒および処置合併症	11	(2.8)	16	(4.0)
過量投与	5	(1.3)	10	(2.5)
挫傷	1	(0.3)	1	(0.3)
瘢痕ヘルニア	1	(0.3)	0	(0.0)
医療機器による誤用量投与	1	(0.3)	0	(0.0)
靭帯断裂	1	(0.3)	1	(0.3)
肋骨骨折	1	(0.3)	0	(0.0)
皮膚裂傷	1	(0.3)	1	(0.3)
偶発的過量投与	0	(0.0)	1	(0.3)
足関節部骨折	0	(0.0)	1	(0.3)
腓骨骨折	0	(0.0)	1	(0.3)
尾骨骨折	0	(0.0)	1	(0.3)
損傷	0	(0.0)	1	(0.3)
製品適用の欠落	0	(0.0)	1	(0.3)
交通事故	0	(0.0)	1	(0.3)
皮膚擦過傷	0	(0.0)	1	(0.3)
脛骨骨折	0	(0.0)	1	(0.3)
手首関節骨折	0	(0.0)	1	(0.3)
臨床検査	5	(1.3)	6	(1.5)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	2	(0.5)	0	(0.0)
血中ブドウ糖増加	1	(0.3)	0	(0.0)
血圧上昇	1	(0.3)	1	(0.3)
好酸球数増加	1	(0.3)	0	(0.0)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0	(0.0)	2	(0.5)
血中尿素窒素／クレアチニン比増加	0	(0.0)	1	(0.3)
心電図 QT 延長	0	(0.0)	1	(0.3)
ヒトメタニューモウイルス検査陽性	0	(0.0)	1	(0.3)
最大呼気流量減少	0	(0.0)	1	(0.3)
代謝および栄養障害	4	(1.0)	4	(1.0)
高カリウム血症	2	(0.5)	1	(0.3)
糖尿病	1	(0.3)	1	(0.3)
痛風	1	(0.3)	0	(0.0)
高血糖	1	(0.3)	0	(0.0)
コントロール不良の糖尿病	0	(0.0)	1	(0.3)
高尿酸血症	0	(0.0)	1	(0.3)
筋骨格系および結合組織障害	5	(1.3)	7	(1.8)
背部痛	1	(0.3)	3	(0.8)
筋痙縮	1	(0.3)	0	(0.0)
変形性関節症	1	(0.3)	0	(0.0)

SOC	QMF 80/150 µg N = 396		MF 200 µg N = 399	
PT	n	(%)	n	(%)
関節周囲炎	1	(0.3)	1	(0.3)
脊椎痛	1	(0.3)	1	(0.3)
関節痛	0	(0.0)	1	(0.3)
椎間板腔狭窄	0	(0.0)	1	(0.3)
頚部痛	0	(0.0)	1	(0.3)
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	(0.5)	0	(0.0)
基底細胞癌	1	(0.3)	0	(0.0)
前立腺癌	1	(0.3)	0	(0.0)
神経系障害	5	(1.3)	10	(2.5)
頭痛	4	(1.0)	9	(2.3)
頚腕症候群	1	(0.3)	0	(0.0)
血管性頭痛	1	(0.3)	0	(0.0)
浮動性めまい	0	(0.0)	1	(0.3)
腎および尿路障害	2	(0.5)	2	(0.5)
慢性腎臓病	2	(0.5)	0	(0.0)
血尿	0	(0.0)	1	(0.3)
頻尿	0	(0.0)	1	(0.3)
生殖系および乳房障害	1	(0.3)	2	(0.5)
乳房石灰化	1	(0.3)	0	(0.0)
良性前立腺肥大症	0	(0.0)	1	(0.3)
閉経後出血	0	(0.0)	1	(0.3)
呼吸器，胸郭および縦隔障害	41	(10.4)	73	(18.3)
喘息	21	(5.3)	61	(15.3)
咳嗽	5	(1.3)	4	(1.0)
発声障害	5	(1.3)	2	(0.5)
アレルギー性鼻炎	4	(1.0)	0	(0.0)
口腔咽頭痛	2	(0.5)	2	(0.5)
鼻閉	1	(0.3)	0	(0.0)
鼻閉塞	1	(0.3)	0	(0.0)
鼻漏	1	(0.3)	0	(0.0)
睡眠時無呼吸症候群	1	(0.3)	0	(0.0)
咳払い	1	(0.3)	0	(0.0)
咽喉刺激感	1	(0.3)	1	(0.3)
気管支反応性亢進	0	(0.0)	1	(0.3)
鼻茸を伴う慢性副鼻腔炎	0	(0.0)	1	(0.3)
呼吸困難	0	(0.0)	4	(1.0)
上気道咳症候群	0	(0.0)	1	(0.3)
皮膚および皮下組織障害	9	(2.3)	1	(0.3)
蕁麻疹	2	(0.5)	0	(0.0)
アトピー性皮膚炎	1	(0.3)	0	(0.0)

SOC	QMF 80/150 µg N = 396		MF 200 µg N = 399	
PT	n	(%)	n	(%)
皮膚乾燥	1	(0.3)	0	(0.0)
多汗症	1	(0.3)	0	(0.0)
口囲皮膚炎	1	(0.3)	0	(0.0)
そう痒症	1	(0.3)	0	(0.0)
皮膚出血	1	(0.3)	0	(0.0)
日光皮膚炎	1	(0.3)	0	(0.0)
アレルギー性皮膚炎	0	(0.0)	1	(0.3)
血管障害	1	(0.3)	2	(0.5)
高血圧	1	(0.3)	2	(0.5)

Source：Table 14.3.1-1.1

2）治験薬との関連ありの有害事象（副作用）

副作用発現被験者数及び発現率を Table 4-6 に示す。

副作用発現率は，QMF 低用量群で 3.8%（15/396 名），MF 低用量群で 3.8%（15/399 名）であり，投与群間で同程度であった。

PT 別で，比較的よくみられた副作用（いずれかの投与群で発現率 0.8%以上）は，咳嗽（QMF 低用量群 0.8%，MF 低用量群 0.3%，以下同順），発声障害（0.8%，0.5%），喘息（0.3%，0.8%），及び過量投与（0.3%，1.0%）であった。

Table 4-6　副作用発現被験者数・発現率（B2303 試験，SAF）

SOC	QMF 80/150 µg N = 396		MF 200 µg N = 399	
PT	n	(%)	n	(%)
合計	15	(3.8)	15	(3.8)
心臓障害	1	(0.3)	0	(0.0)
右脚ブロック	1	(0.3)	0	(0.0)
眼障害	1	(0.3)	0	(0.0)
眼刺激	1	(0.3)	0	(0.0)
胃腸障害	3	(0.8)	2	(0.5)
腹痛	1	(0.3)	0	(0.0)
嚥下障害	1	(0.3)	0	(0.0)
鼓腸	1	(0.3)	0	(0.0)
口唇水疱	1	(0.3)	0	(0.0)
口唇乾燥	1	(0.3)	0	(0.0)
悪心	1	(0.3)	0	(0.0)
口内乾燥	0	(0.0)	2	(0.5)
一般・全身障害および投与部位の状態	0	(0.0)	1	(0.3)
異物感	0	(0.0)	1	(0.3)

SOC	QMF 80/150 µg N = 396		MF 200 µg N = 399	
PT	n	(%)	n	(%)
肝胆道系障害	0	(0.0)	1	(0.3)
肝炎	0	(0.0)	1	(0.3)
感染症および寄生虫症	1	(0.3)	2	(0.5)
口腔カンジダ症	1	(0.3)	1	(0.3)
上気道感染	0	(0.0)	1	(0.3)
傷害，中毒および処置合併症	1	(0.3)	4	(1.0)
過量投与	1	(0.3)	4	(1.0)
代謝および栄養障害	1	(0.3)	0	(0.0)
糖尿病	1	(0.3)	0	(0.0)
筋骨格系および結合組織障害	1	(0.3)	0	(0.0)
筋痙縮	1	(0.3)	0	(0.0)
神経系障害	0	(0.0)	1	(0.3)
頭痛	0	(0.0)	1	(0.3)
呼吸器，胸郭および縦隔障害	7	(1.8)	6	(1.5)
咳嗽	3	(0.8)	1	(0.3)
発声障害	3	(0.8)	2	(0.5)
喘息	1	(0.3)	3	(0.8)
咳払い	1	(0.3)	0	(0.0)
皮膚および皮下組織障害	3	(0.8)	0	(0.0)
皮膚乾燥	1	(0.3)	0	(0.0)
多汗症	1	(0.3)	0	(0.0)
蕁麻疹	1	(0.3)	0	(0.0)

Source：Table 14.3.1-1.4

3）重症度別の有害事象

有害事象の重症度は，ほとんど（90%超）が軽度又は中等度であり，重症度別の有害事象の発現率は投与群間で同程度であった。高度の有害事象の発現率は低く，QMF 低用量群で 1.8%（7/396 名），MF 低用量群で 3.5%（14/399 名）であった（Table 14.3.1-1.3）。PT 別で，全体で 2 名以上に発現した高度の有害事象は，喘息（QMF 低用量群 4 名，MF 低用量群 11 名，以下同順），背部痛（各 1 名），及び気管支炎（0 名，2 名）であった。ほとんどの高度の有害事象は非重篤であり，薬物治療等の処置により消失した（Listing 16.2.7-1.1）。

（3）死亡及び重篤な有害事象

1）死亡

本試験では，死亡の報告はなかった（Table 14.3.1-5.1）。

2）重篤な有害事象

重篤な有害事象の発現率は，QMF 低用量群で 1.3%（5/396 名），MF 低用量群で 1.8%（7/399 名）であった（Table 14.3.1-2.1）。すべての重篤な有害事象は，治験薬との関連なしと判断された。いずれかの投与群で 2 名以上に発現した重篤な有害事象は，MF 低用量群の気管支炎（2 名）のみであった。自己免疫性肝炎が MF 低用量群の 1 名に発現したが，QMF 低用量群での発現はなかった（Table 4-7）。

Table 4-7　　重篤な有害事象一覧（B2303 試験，SAF）

	被験者番号	年齢/性別/人種	事象名（PT）	発現日(Day)	持続期間(日)	重症度	関連	治験薬	処置	転帰
QMF 80/150 µg	2211015	45/M/Ca	変形性関節症	19	18	MOD	No	2	Yes	回復/消失
QMF 80/150 µg	2211019	60/M/Ca	前立腺癌	107	持続中	MOD	No	999	No	未回復/未消失
QMF 80/150 µg	2643003	14/F/Ca	歯嚢胞	57	8	MOD	No	2	Yes	回復/消失
			口腔膿瘍	57	8	MOD	No	2	Yes	回復/消失
QMF 80/150 µg	2851006	51/F/Ca	喘息	74	13	SEV	No	4	Yes	回復/消失
QMF 80/150 µg	2903007	64/F/Ca	瘢痕ヘルニア	65	5	SEV	No	2	Yes	回復/消失
MF 200 µg	2102003	13/M/Ca	虫垂障害	80	17	SEV	No	4	Yes	回復/消失
MF 200 µg	2121010	27/F/Oth	背部痛	8	5	SEV	No	2	Yes	回復/消失
			尿路感染	13	10	SEV	No	2	Yes	回復/消失
MF 200 µg	2200013	60/F/Ca	気管支炎	24	10	SEV	No	2	Yes	回復/消失
MF 200 µg	2207016	21/F/Ca	腓骨骨折	75	持続中	MOD	No	5	Yes	回復中/消失中
			足関節部骨折	75	持続中	MOD	No	5	Yes	回復中/消失中
			脛骨骨折	75	持続中	MOD	No	5	Yes	未回復/未消失
MF 200 µg	2642015	12/F/Ca	ウイルス性上気道感染	85	7	MOD	No	2	Yes	回復/消失
MF 200 µg	2850003	65/F/Ca	自己免疫性肝炎	102	持続中	MOD	No	999	Yes	未回復/未消失
MF 200 µg	2906013	46/M/Ca	気管支炎	31	16	SEV	No	5	Yes	回復/消失
			喘息	31	16	SEV	No	5	Yes	回復/消失

Source：Listing 14.3.2-1.2
性別：M＝男性，F＝女性，人種：Ca＝Caucasian，Oth＝その他，重症度：MOD＝中等度，SEV＝高度，治験薬：2＝治験薬の用量変更なし，4＝治験薬の休止，5＝治験薬の投与中止，999＝該当なし
発現日は二重盲検期の投与開始日を Day 1 とした。

（4）重要な有害事象

1）投与中止に至った有害事象

投与中止に至った有害事象の発現率は低く，QMF 低用量群で 0.8%（3/396 名），MF 低用量群で 2.0%（8/399 名）であった。治験薬との関連ありと判断された投与中止に至った有害事象は，いずれの投与群も 2 名に発現し，その内訳は QMF 低用量群では多汗症，咳嗽，悪心，腹痛，及び嚥下障害（各 1 名，同一被験者）並びに発声障害（1 名），MF 低用量群では咳嗽及び発声障害（各 1 名）であった。いずれかの投与群で 2 名以上に発現した投与中止に至った有害事象は，MF 低用量群の喘息（4 名）のみであった。MF 低用量群で発現した脛骨骨折及び糖尿病を除き，すべての投与中止に至った有害事象は治験薬の投与中止後又は薬物治療等の処置により回復／消失又は回復中／消失中となった（Table 14.3.1-1.5，Listing 14.3.2-1.3）。

2）注目すべき有害事象

発現率が最も高かった注目すべき有害事象は過敏症（QMF 低用量群 8.3%，MF 低用量群 16.3%，以下同順）であり，主な事象は喘息であった（5.3%，15.3%）。他の注目すべき有害事象（いずれかの投与群で発現率 2%超）は投薬過誤（1.5%，2.5%）及び免疫抑制（1.0%，2.3%）であった。アナフィラキシー及び血管浮腫の発現はなかった（Table 14.3.1-3.1）。脳心血管事象の発現率は両群で同程度であった（いずれの群も 0.5%）。

（5）臨床検査

1）血液学的検査

血液学的検査のうち，臨床的に注目すべき異常が認められた項目は，ヘマトクリット低値（QMF 低用量群 7 名，MF 低用量群 11 名，以下同順），ヘモグロビン低値（5 名，6 名），血小板数低値（0 名，1 名），白血球数低値（0 名，1 名），及び白血球数高値（1 名，1 名）であるが，いずれかの投与群で 5%以上にみられた項目はなく，異常値に該当した被験者の割合は投与群間で同程度であった（Table 14.3-3.4）。

2）血液生化学的検査

血液生化学的検査のうち，臨床的に注目すべき異常が認められた項目は，ALT 高値（QMF 低用量群 1 名，MF 低用量群 4 名，以下同順），AST 高値（2 名，1 名），総ビリルビン高値（2 名，0 名），血中尿素窒素高値（6 名，5 名），血清クレアチニン高値（各 1 名），グルコース低値（各 1 名），グルコース高値（10 名，17 名），グルコース低値及び高値（1 名，0 名），γ-GTP 高値（8 名，5 名），カリウム高値（4 名，2 名），マグネシウム低値（各 1 名），及びマグネシウム高値（2 名，1 名）であるが，いずれかの投与群で 5%以上にみられた項目はなく，異常値に該当した被験者の割合は投与群間で同程度であった（Table 14.3-3.8）。

3）尿検査

尿検査では，臨床的に重要な変動はみられなかった（Table 14.3-3.13）。

（6）その他の安全性評価項目

1）バイタルサイン

脈拍数（QMF 低用量群 0 名，MF 低用量群 2 名，以下同順），収縮期血圧（3 名，4 名），及び拡張期血圧（8 名，9 名）にベースラインからの変動がみられたが，全体として臨床的に注目すべき異常変動とされた被験者は少なく，投与群間で同程度であった（Table 14.3-4.4）。

2）心電図

450 ms 超（男性）又は 460 ms 超（女性）の QTcF は，QMF 低用量群の 3 名，MF 低用量群の 4 名にみられた。QTcF のベースラインから 60 ms 超の延長がみられた被験者はなかった。全体として心電図の臨床的に注目すべき異常値に該当した被験者は少なく，投与群間で同程度であった（Table 14.3-5.3）。

PK の結果

インダカテロール及び MF の PK

Day 84 の定常状態での血漿中インダカテロール濃度の平均値（標準偏差）は，投与前で 84.9（26.8） pg/mL，投与 15 分後では 304（109） pg/mL であった。Day 30 の血漿中インダカテロール濃度も同程度であった（Table 14.2-11.1）。

Day 84 の定常状態での投与前の血漿中 MF 濃度の平均値（標準偏差）は，QMF 低用量群で 7.2（7.44） pg/mL，MF 低用量群では 19.6（39.3） pg/mL であり，ばらつきの大きさを考慮すると投与群間で同程度であった。投与 15 分後及び投与 1 時間後の血漿中 MF 濃度も同程度であった。Day 30 の定常状態での血漿中 MF 濃度も投与群間で同程度であった（Table 14.2-11.2）。

4.1.3 B2302 試験（評価資料）

添付資料番号：5.3.5.1-1-B2302 試験

試験の標題

A multicenter, randomized, 52-week, double-blind, parallel-group, active controlled study to compare the efficacy and safety of QVM149 with QMF149 in patients with asthma

治験実施医療機関

計 415 医療機関（アルゼンチン，オーストリア，ベルギー，ブルガリア，カナダ，チリ，中国，コロンビア，クロアチア，デンマーク，エストニア，フィンランド，フランス，ドイツ，ギリシャ，ハンガリー，インド，アイルランド，イスラエル，イタリア，日本，ヨルダン，ラトビア，レバノン，リトアニア，メキシコ，オランダ，ペルー，フィリピン，ポーランド，ポルトガル，ルーマニア，ロシア，スロバキア，南アフリカ，スペイン，スウェーデン，スイス，タイ，イギリス，ベトナム）

試験期間

2015 年 12 月 8 日（最初の被験者の初回来院日）～2019 年 6 月 14 日（最後の被験者の最終来院日）

主要解析データカットオフ日：2[redacted]年[redacted]月[redacted]日（最後の被験者が Week 26 の投与を完了した時点）

最終解析データカットオフ日：2019 年 6 月 14 日（最後の被験者の最終来院日）

開発の相

第 III 相

目的

主要目的

喘息患者を対象に，Week 26 のトラフ 1 秒量（forced expiratory volume in one second，FEV_1）*を指標として，Concept1 を用いたモメタゾンフランカルボン酸エステル，インダカテロール酢酸塩，及びグリコピロニウム臭化物の配合剤（以下，QVM）80/150/50 μg（以下，QVM 中用量）のモメタゾンフランカルボン酸エステル及びインダカテロール酢酸塩の配合剤（以下，QMF）160/150 μg（以下，QMF 中用量）に対する優越性，Concept1 を用いた QVM 160/150/50 μg（以下，QVM 高用量）の QMF 320/150 μg（以下，QMF 高用量）に対する優越性を検証する。

*投与 23 時間 15 分後及び 23 時間 45 分後に測定した FEV_1 の平均値

主要な副次目的

喘息患者を対象に，Week 26 の Asthma Control Questionnaire（ACQ）-7 スコアにより評価した喘息コントロールを指標として，QVM 中用量の QMF 中用量に対する優越性，QVM 高用量の QMF 高用量に対する優越性を検証する。

副次目的

以下の評価項目を指標として，4 つの比較により QVM 中用量及び高用量の有効性を評価する［QVM 中用量と QMF 中用量の比較，QVM 高用量と QMF 高用量の比較，QVM 中用量と Accuhaler を用いたフルチカゾンプロピオン酸エステル及びサルメテロールキシナホ酸塩の配合剤 500/50 µg（以下，F/S）の比較，QVM 高用量と F/S の比較］。

- Week 52 のトラフ FEV_1
- Week 4 及び Week 12 の pre-dose FEV_1 及び努力肺活量（forced vital capacity，FVC）（投与 45 分前と 15 分前の平均値と定義）
- 投与 52 週間の FEV_1，FVC，及び FVC の 25%から 75%の間の努力呼気流量（forced expiratory flow between 25% and 75% of FVC，$FEF_{25-75\%}$）
- 投与 26 週間及び 52 週間の朝及び夜のピークフロー（peak expiratory flow，PEF）
- 投与 52 週間の ACQ-7 スコアにより評価した喘息コントロール
- 投与 52 週間の喘息症状なしの日の割合，夜間覚醒なしの日の割合，及び起床時の症状なしの朝の割合
- 投与 26 週間及び 52 週間のレスキュー薬（サルブタモール又はアルブテロール）を使用しなかった日の割合（日誌データに基づく）
- Week 26 及び Week 52 の ACQ-7 スコアがベースラインから 0.5 以上減少（臨床的に意味のある改善）した被験者の割合
- 以下の喘息増悪関連の評価項目を指標として，投与 52 週間の有効性を評価する。
  - 喘息増悪による初回入院までの期間
  - 喘息増悪の初回発現までの期間*
  - 喘息増悪の年間発現率*
    増悪後（増悪時に増量したステロイドの漸減投与以降）にステロイドの長期使用を必要とした被験者の測定値を除く。
  - 喘息増悪の持続期間*
  - 喘息増悪を 1 回以上発現した被験者の割合*
  - 喘息増悪による治験薬の投与中止までの期間
  - 喘息増悪により治験薬投与を中止した被験者の割合
  - 喘息増悪治療時の全身性ステロイドの総投与量

    * 喘息増悪の重症度別（軽度，中等度，重度，及び中等度又は重度）に評価（喘息増悪の重症度の定義は「評価項目」の項参照）。

- 投与 26 週間及び 52 週間のレスキュー薬を使用しなかった日の割合
- 投与 52 週間の Asthma Quality of Life Questionnaire（AQLQ）により評価した生活の質（quality of life，QOL）

さらに，以下の項目を指標として，QVM 中用量及び QVM 高用量と F/S を比較する。

- Week 26 のトラフ FEV_1
- Week 26 に ACQ-7 スコアにより評価した喘息コントロール

以下の評価項目を指標として安全性及び忍容性を評価する。

- 投与 52 週間の重篤な喘息転帰（喘息による入院，喘息による気管内挿管，又は喘息による死亡からなる複合評価項目），脳心血管事象及び心房細動からなる複合評価項目の累積発現率
- 投与 52 週間の有害事象，バイタルサイン，心電図，臨床検査［血液学的検査，血液生化学的検査（グルコース，カリウムを含む），尿検査］，及び有害事象による投与中止
- 投与 52 週間の血漿中コルチゾール濃度（夜間測定時）

探索目的

- QVM 中用量，QVM 高用量，QMF 中用量，及び QMF 高用量投与後のスパース薬物動態（pharmacokinetics，PK）データを用いて，インダカテロール，グリコピロニウム（QVM を投与した被験者のみ），及びモメタゾンフランカルボン酸エステルの PK を評価する。
- Week 26 及び Week 52 のバイオマーカー（例：血中好酸球数）を指標として，QMF 中用量に対する QVM 中用量，F/S に対する QVM 中用量の有効性を評価する。
- Week 26 及び Week 52 のバイオマーカー（例：血中好酸球数）を指標として，QMF 高用量に対する QVM 高用量，F/S に対する QVM 高用量の有効性を評価する。
- QVM（QVM 中用量及び QVM 高用量の 2 用量，以下，QVM 群併合）及び QMF（QMF 中用量及び QMF 高用量の 2 用量，以下，QMF 群併合）の併合解析
  - 以下の評価項目を指標として，QMF 群併合と比較した QVM 群併合の有効性を評価する。
    - Week 26 及び Week 52 のトラフ FEV_1
    - Week 26 及び Week 52 の ACQ-7 スコアにより評価した喘息コントロール（平均変化量，レスポンダー解析）
    - Week 52 の喘息増悪

試験方法

本試験は，多施設共同，ランダム化，二重盲検，ダブルダミー，52 週投与，並行群間比較，実薬対照試験である。本試験は，スクリーニング期（最長 2 週間），導入期（2 週間），二重盲検期（52 週間），及び追跡調査期（30 日間）の 4 期で構成された（Figure 4-1）。

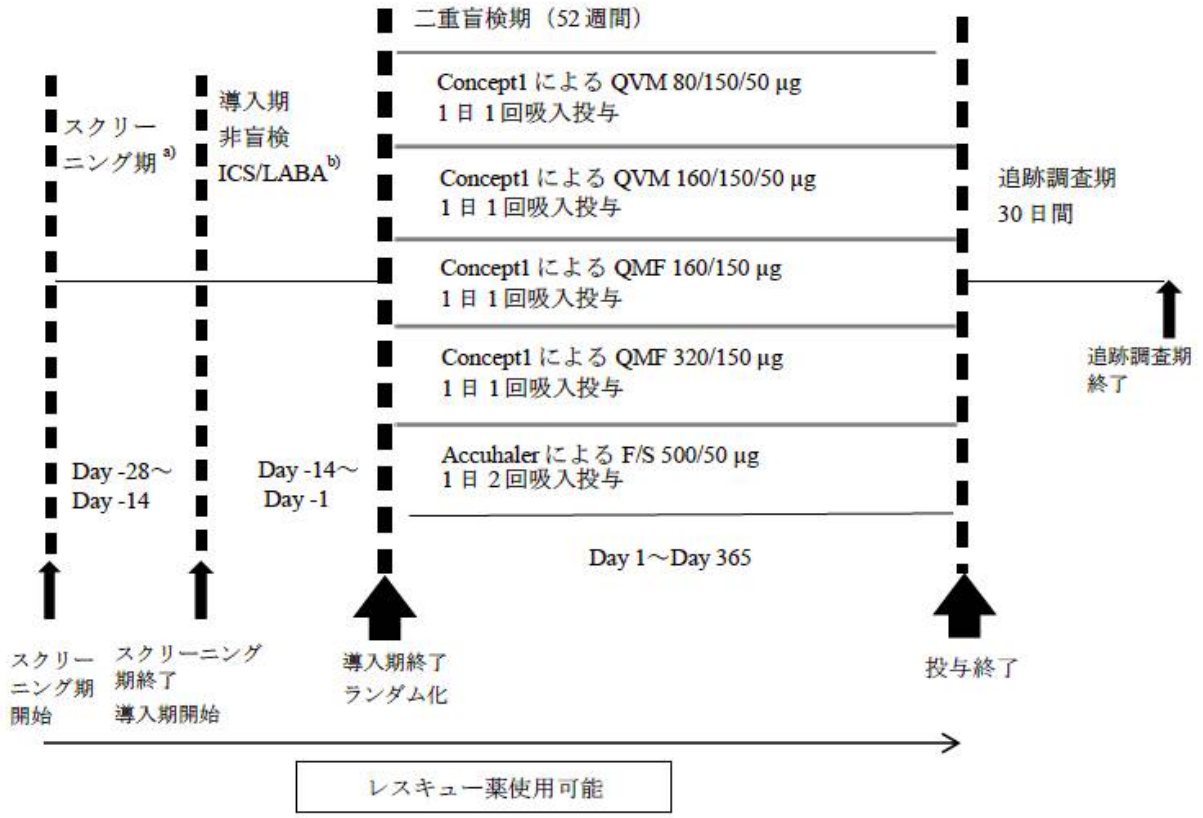
スクリーニング時（Day −28～Day −14）に同意を取得し，必要に応じて併用薬の調節や併用禁止薬を試験期間を通して併用可能な薬剤に切り替えた。

長時間作用性 β_2 刺激薬（long acting β_2 agonist，LABA）と中用量又は高用量の吸入ステロイド（inhaled corticosteroids，ICS）との併用投与を 3 ヵ月以上受けており，スクリーニング前の少なくとも 1 ヵ月は用量が一定であることを確認した。適格な被験者は，導入期（Day −14～Day −1）に移行した。導入期では，導入期開始時の ACQ-7 スコアが 1.5 以上であることを確認し，すべての被験者に Accuhaler を用いて F/S 250/50 µg を 1 日 2 回，導入期終了時まで非盲検下で投与した。

導入期終了後，二重盲検開始時に適格な被験者は，ACQ-7 スコアが 1.5 以上であることを確認し，Day 1 に，被験者を QVM 中用量群，QVM 高用量群，QMF 中用量群，QMF 高用量群，F/S 群のいずれかに 1：1：1：1：1 の比で地域を因子として層別ランダム化した。

ランダム化された被験者は 52 週間の二重盲検期に移行，Day 1 に治験薬の投与を開始し，二重盲検期終了後は追跡調査（30 日間）を実施した。

Figure 4-1　　試験デザイン（B2302 試験）



Source：Figure 9-1
F/S ＝フルチカゾンプロピオン酸エステル及びサルメテロールキシナホ酸塩の配合剤，ICS＝吸入ステロイド，LABA＝長時間作用性 β_2 刺激薬，QMF＝モメタゾンフランカルボン酸エステル及びインダカテロール酢酸塩の配合剤，QVM＝モメタゾンフランカルボン酸エステル，インダカテロール酢酸塩，及びグリコピロニウム臭化物の配合剤
a) 喘息に関連する併用薬の調整及びスパイロメトリーによる測定前の適切なウォッシュアウト期間の詳細は治験実施計画書に示した
b) Accuhaler による F/S 250/50 µg の 1 日 2 回非盲検投与

本試験の治験薬の投与期間は 52 週間であるが，主要評価項目及び主要な副次評価項目はそれぞれ Week 26 のトラフ FEV_1 及び ACQ-7 スコアであることから，最後の被験者が Week 26 の投与を完了した時点（Week 26，又は Week 26 以前に中止した被験者は試験中止日）をデータカットオフ日として主要解析を実施した。

目標被験者数

目標ランダム化被験者数：約 2980 名（各群約 596 名）
目標評価可能被験者数：2680 名（各群 536 名）

被験者数設定の根拠

目標被験者数は，以下の仮定に基づき設定した。

1. QVM と QMF の中用量での比較，高用量での比較ともに，主要評価項目である Week 26 のトラフ FEV_1 の投与群間差（各用量での QVM 群－QMF 群）を 90 mL，標準偏差を 380 mL と仮定し，90%以上の検出力（多重性調整後）を確保する
2. QVM と QMF の中用量での比較，高用量での比較ともに，主要な副次評価項目である Week 26 の ACQ-7 スコアの投与群間差（各用量での QVM 群－QMF 群）を−0.15，標準偏差を 0.80 と仮定し，80%以上の検出力（多重性調整後）を確保する。

なお，上記 1 及び 2 の群間差及び標準偏差は，A2210 試験，E2201 試験，及び E2203 試験の結果，並びに文献データを参考にして見積もった。脱落率を 10%として，目標ランダム化被験者数を 2980 名（各群 596 名）と設定した場合，多重性の調整後，トラフ FEV_1 の投与群間差は検出力 97%，ACQ-7 スコアの投与群間差は検出力 82%で検出することができる。

対象疾患及び主要な組入れ基準

主な選択基準

- 18 歳以上，75 歳以下の男女
- スクリーニング前 1 年以上に喘息と診断された患者
- 喘息の治療として中用量又は高用量の ICS と長時間作用性 β_2 刺激薬（long acting β_2 agonist，LABA）の併用投与を 3 ヵ月以上実施しており，スクリーニング前 1 ヵ月以上の用量が一定している患者
- 中用量又は高用量の一定用量で，ICS/LABA 併用投与を受けているにもかかわらず，スクリーニング時に喘息症状がみられ，導入期開始時及び導入期終了時の ACQ-7 スコアが 1.5 以上の患者
- 医師による治療，救命救急室（又は同等の設備）の受診又は入院を必要とし，かつ全身性ステロイド薬の投与を要した喘息増悪歴がスクリーニング前 12 ヵ月以内に 1 回以上記録されている患者
- 導入期開始時及び導入期終了時ともに，American Thoracic Society/European Respiratory Society （ATS/ERS）ガイドラインに従い，気管支拡張薬投与中断後の FEV_1（気管支拡張薬吸入前）が予測正常値の 80%未満の患者
- 導入期開始時に，サルブタモール 400 µg 又はアルブテロール 360 µg（又は等価量）の投与後 15～30 分以内に 12%以上かつ 200 mL 以上の FEV_1 増加が認められた患者

主な除外基準

- スクリーニング前 6 週間以内に全身性ステロイド投与，入院又は救急外来受診を必要とする喘息発作又は喘息増悪を発現した患者
- 気管内挿管を要する重度の喘息発作又は喘息増悪を発現した患者

- ICS により悪化する可能性がある臨床病態（例：緑内障，白内障，脆弱性骨折）を有し，本試験への参加にはリスクがあると治験責任医師又は治験分担医師（以下，治験担当医師）が医学的に判断した患者
- スクリーニング前 3 ヵ月以内に喘息の治療薬として LAMA を投与された患者
- 狭隅角緑内障，症候性良性前立腺肥大症，又は膀胱頸部閉塞，若しくは重度の腎機能障害又は尿閉を有する患者。治療で安定している症候性良性前立腺肥大症患者については，試験への組入れを検討することができる。
- スクリーニング前 4 週間以内又はスクリーニング時から導入期終了時までの間に気道感染又は治験担当医師の判断による喘息悪化を発現した患者
- 喘息以外の慢性肺疾患（慢性閉塞性肺疾患，サルコイドーシス，間質性肺疾患，嚢胞性線維症，臨床的に重要な気管支拡張症，及び活動性結核等）の既往を有する患者
- 重度のナルコレプシー又は不眠症の患者
- アレルギーに対する減感作療法を受けており，その実施期間が導入期開始時点で 3 ヵ月未満の患者，又は減感作療法を導入期開始時前 3 ヵ月超にわたって受けているが試験中に変更されることが予測される患者

用量及び投与方法

導入期

Accuhaler を用いて F/S 250/50 µg を 1 日 2 回（朝，夕），非盲検下で吸入投与した。

二重盲検期

以下の治験薬及びダブルダミーのためのプラセボを投与した。

被験薬

- QVM 中用量群：Concept1 を用いて QVM 80/150/50 µg を 1 日 1 回（夕）吸入投与
- QVM 高用量群：Concept1 を用いて QVM 160/150/50 µg を 1 日 1 回（夕）吸入投与

対照薬

- QMF 中用量群：Concept1 を用いて QMF 160/150 µg を 1 日 1 回（夕）吸入投与
- QMF 高用量群：Concept1 を用いて QMF 320/150 µg を 1 日 1 回（夕）吸入投与
- F/S 群：Accuhaler を用いて F/S 500/50 µg を 1 日 2 回（朝，夕）吸入投与

レスキュー薬

スクリーニング時（Day −28）以降，レスキュー薬としてサルブタモール 100 µg 又はアルブテロール 90 µg を吸入可能とした。

投与（観察）期間

スクリーニング期：最長 2 週間

導入期：2 週間

二重盲検期：52 週間
追跡調査期：30 日間

評価項目

有効性

本書で示した有効性評価項目のみを以下に示す。なお，その他の有効性評価項目は第 5 部に添付した治験総括報告書に示した。

（1）主要評価項目

- Week 26 のトラフ FEV_1

（2）主要な副次評価項目

- Week 26 の ACQ-7 スコア

（3）副次評価項目

- トラフ FEV_1 の推移
- pre-dose FEV_1 の推移
- post-dose FEV_1［投与 5 分後，15 分後（Day 1 のみ），30 分後，及び 1 時間後の FEV_1］の推移
- トラフ FVC の推移
- 朝及び夜の PEF
- ACQ-7 スコアの推移
- ACQ-7 スコアがベースラインから 0.5 以上減少（臨床的に意味のある改善）した被験者の割合
- 喘息症状なしの日の割合
- 夜間覚醒なしの日の割合
- レスキュー薬を使用しなかった日の割合
- レスキュー薬の 1 日の使用回数
- 喘息増悪を発現した被験者の割合*
- 喘息増悪の年間発現率*
- 喘息増悪の初回発現までの期間*
- AQLQ 総スコア
- AQLQ 総スコアがベースラインから 0.5 以上増加した被験者の割合

*喘息増悪の重症度別（軽度，中等度，重度，及び中等度又は重度）に評価した。
喘息増悪の各重症度は以下のとおり定義した。

重度：全身性ステロイドを 3 日間以上連続で必要とする喘息症状（息切れ，咳嗽，喘鳴，又は胸部絞扼感等）の悪化，若しくは喘息による救急受診，喘息による入院，又は喘息による死亡

中等度：以下の 2 つ以上が生じた場合

1. 息切れ，咳嗽，喘鳴，又は胸部絞扼感等の喘息症状で 1 つ以上の進行性の悪化
2. 以下のとおり定義したレスキュー薬の使用量の増加：
   - レスキュー薬の使用量がベースラインに比べて 50%を超えて増加，かつ連続する任意の 3 日間のうち 2 日間の使用回数が 8 回超

   又は
   - 連続する任意の 3 日間のうち 2 日間以上でレスキュー薬の使用を要する夜間覚醒がみられる
3. 2 日間以上持続するが，2 日間を超える全身性ステロイドの使用又は入院を要するほど重度ではない以下のとおり定義した呼吸機能の悪化
   - ベースライン値から 20%を超える FEV_1 低下

   又は
   - 連続する任意の 3 日間のうち 2 日間で朝又は夜の PEF がベースラインから 20%以上低下

   又は
   - PEF がベースラインの 60%未満に低下

軽度：以下の 1 つに該当する場合

1. 息切れ，咳嗽，喘鳴，又は胸部絞扼感等の喘息症状で 1 つ以上の悪化
2. レスキュー薬の使用量の増加
3. 2 日間以上持続するが，重度ではない（全身性ステロイドの使用又は入院を必要としない）呼吸機能の悪化（「呼吸機能の悪化」は，中等度と同じ定義とした）

安全性

有害事象，臨床検査（血液学的検査，血液生化学的検査，尿検査，血漿中コルチゾール濃度），バイタルサイン，心電図，外部独立判定委員会（IAC）により判定された重篤な喘息転帰（喘息に関連する入院，挿管，死亡），IAC により判定された重篤な脳心血管事象，IAC により判定された心房細動及び心房粗動

統計手法

（1）解析対象集団

- ランダム化された集団（randomized population，RAN）：ランダム化されたすべての被験者
- 最大の解析対象集団（full set analysis，FAS）：RAN のうち，治験薬を 1 回以上投与されたすべての被験者。Intent-to-treat の原則に従い，ランダム化された投与群に基づき解析した。
- 治験実施計画書に適合した対象集団（per protocol set，PPS）：FAS のうち，治験実施計画書からの重大な逸脱が認められなかったすべての被験者。実際に投与された治験薬に基づき解析した。
- 安全性解析対象集団（safety set，SAF）：治験薬を 1 回以上投与されたすべての被験者。実際に投与された治験薬に基づき解析した。

（2）有効性

有効性評価項目は，FAS を主な解析対象集団として解析した。

1）主要評価項目

主要評価項目の Week 26 のトラフ FEV_1 は，以下の帰無仮説（H_0）を対立仮説（H_a）に対して検定することにより，投与群間（QVM 中用量群と QMF 中用量群，QVM 高用量群と QMF 高用量群）で比較し，評価した。

H_{01}：Week 26 のトラフ FEV_1 の値を指標として，QVM 中用量群と QMF 中用量群との間に差はない。

H_{a1}：Week 26 のトラフ FEV_1 の値を指標として，QMF 中用量群と QVM 中用量群との間に差がある。

及び

H_{02}：Week 26 のトラフ FEV_1 の値を指標として，QMF 高用量群と QVM 高用量群との間に差はない。

H_{a2}：Week 26 のトラフ FEV_1 の値を指標として，QMF 高用量群と QVM 高用量群との間に差がある。

主要評価項目は，反復測定混合効果（mixed model for repeated measure，MMRM）モデルを用いて FAS で解析した。モデルには，固定効果として投与群，地域，来院（Day 2，Week 26，及び Week 52），投与群と来院の交互作用を，共変量としてベースラインの FEV_1（Day 1 の投与 45 分前及び 15 分前の FEV_1 の平均値），ベースラインと来院の交互作用，サルブタモール又はアルブ

テロールの吸入前の FEV_1 及び吸入 15～30 分後の FEV_1（SABA 可逆性コンポーネント）を，変量効果として地域にネストする実施医療機関を含め，無構造共分散行列を用いて被験者内相関をモデル化した。分母の自由度は，Kenward-Roger 近似を用いて推定した。投与群間の比較は，主要な治療効果に基づく調整平均値（最小二乗平均）の差及び投与群と来院（Week 26）との交互作用因子の係数を用いて実施した。調整済みの投与群間差（QVM 群－QMF 群）の推定値と標準誤差，95%信頼区間（confidence interval，CI），及び p 値（両側）を算出した。推定には制限付き最尤法を使用した。

さらに，補助的解析として，PPS を対象に主要解析と同じ MMRM モデルを用いて解析した。

2）主要な副次評価項目

Week 26 の ACQ-7 スコアは，主要評価項目と同じ MMRM モデル（ACQ-7 スコアのデータが得られたすべての規定来院日を含む）を用い，ベースラインの FEV_1 の代わりにベースラインの ACQ-7 スコアを使用し，実施医療機関の変量効果をモデルから除いて解析した。

3）多重性の調整

第 I 種のファミリーワイズ過誤率を両側 5%の有意水準にコントロールするため，generalized Simes test に基づくグラフィカルな検定手順を使用した。全体の第 I 種の過誤率をコントロールするファミリーは，主要評価項目のトラフ FEV_1 に関する 2 つの仮説（H1：QVM 中用量群と QMF 中用量群の比較，H2：QVM 高用量群と QMF 高用量群の比較）と主要な副次評価項目の ACQ-7 スコアに関する 2 つの仮説（H3：QVM 中用量群と QMF 中用量群の比較，H4：QVM 高用量群と QMF 高用量群の比較）からなり，4 つの仮説の p 値（両側）をそれぞれ p_1，p_2，p_3，p_4 とした。

ステップ 1：i = 1，2，3，4 のいずれかで p_i が 0.05 以下，かつ当該 pi での投与群間差が意図する方向と異なる場合（すなわち QVM と比べ QMF の結果が良好な場合）は，すべての仮説を維持し終了した。その他の場合はステップ 2 に進んだ。

ステップ 2：i = 1，2，3，4 のすべての i で p_i が 0.05 未満の場合は 4 つすべての仮説を棄却し，終了した。その他の場合はステップ 3 に進んだ。

ステップ 3：ステップ 1 及び 2 のいずれにも該当しない場合は，閉手順による逐次的な重み付き Bonferroni test を実施した。初めの重みは，H1 に 0.5（両側有意水準 0.025 に相当），H2 に 0.5（両側有意水準 0.025 に相当）を割り当てた。有意水準 0.025 で帰無仮説 H1 が棄却された場合は，H3 を有意水準 0.025 で検定することとした。同様に，帰無仮説 H2 が有意水準 0.025 で棄却された場合は，H4 を有意水準 0.025 で検定することとした。主要評価項目に関するいずれの帰無仮説も棄却できない場合は，検定を終了し，いずれの投与群及び評価項目も有効性を示すことはできないとすることとした。その他の場合は，グラフを逐次的に更新し，各仮説の棄却後に重みを再分配した。さらに，初めの有意水準で，主要評価項目と主要な副次評価項目の両方に対する有効性を一方の投与群で示すことができた場合は，それらの重みをもう一方の用量に再分配し，さらに検定を行うこととした。

主要評価項目及び主要な副次評価項目の検定は，主要解析で全体の第 I 種の過誤率が両側 5%の有意水準になるようコントロールして行ったため，最終解析では仮説検定を計画しなかった。

4）副次評価項目

Day 2 のトラフ FEV_1 は，主要評価項目と同じ MMRM モデルを用いて解析し，主要な治療効果に基づく調整平均（最小二乗平均）の差及び各来院と投与群の交互作用因子の係数を用いて投与群間で比較した。調整平均（最小二乗平均）の投与群間差の推定値，95% CI，及び両側 p 値を算出した。

pre-dose FEV_1，post-dose FEV_1，及びトラフ FVC は，トラフ FEV_1 と同様に解析した。

PEF は，朝と夜（朝の測定から約 12 時間後），1 日 2 回，投与前に測定した。ベースラインは導入期に記録した PEF の平均値とし，Week 26 の PEF の平均値は，投与 26 週間の朝と夜の平均使用回数をそれぞれ算出した。PEF の平均値のベースラインからの変化量の投与群間の比較は，固定効果として投与群，地域，共変量としてベースラインの PEF，サルブタモール又はアルブテロールの吸入前の FEV_1 及び吸入 15～30 分後の FEV_1（SABA 可逆性コンポーネント），変量効果として地域にネストする実施医療機関をモデルに含めた，共分散分析（analysis of covariance, ANCOVA）を用い，最小二乗平均及びその 95% CI を算出した。4 週ごとの PEF の平均値は，主要評価項目と同じ MMRM モデルを用い，ベースラインの FEV_1 の代わりにベースラインの PEF を使用して解析した。

Week 4，Week 12 の ACQ-7 スコアは，主要な副次評価項目と同じ MMRM モデルを用いて解析した。

ACQ-7 スコアがベースラインから 0.5 以上減少した被験者の割合は，一般化推定方程式（generalized estimating equation）によるロジスティック回帰モデルを用いて解析した。このモデルでは，主要な副次評価項目の MMRM モデルと同じ固定効果及び共変量を使用したが，地域にネストする実施医療機関の変量効果は除外した。調整オッズ比の推定値と 95% CI 及び p 値を算出した。

喘息症状なしの日の割合及び夜間覚醒なしの日の割合は，ベースライン（導入期のデータ）からの変化量について，PEF と同じ ANCOVA モデルを用い，共変量のベースラインの PEF はベースラインの臨床症状データに置き換えて解析した。

過去 12 時間以内のレスキュー薬の使用回数を，朝と夜 1 日 2 回患者日誌に記録した。ベースライン値は導入期に記録した使用回数の平均値とした。レスキュー薬の平均使用回数は被験者ごとの朝，夜，1 日（朝と夜）の平均使用回数を算出した。レスキュー薬の平均使用回数のベースラインからの変化量は，PEF と同じ ANCOVA モデルを用い，ベースラインの PEF の代わりにベースラインの使用回数を使用して解析した。レスキュー薬を使用しなかった日の割合は，使用回数と同じ ANCOVA モデルを用い，ベースラインの使用回数の代わりにベースラインの使用しなかった日の割合を使用して解析した。

喘息増悪を発現した被験者数及びその割合は，すべての増悪（軽度，中等度，重度），中等度又は重度，及び重度別に集計した。

喘息増悪の初回発現までの期間は，投与群を固定効果，スクリーニング前 12 ヵ月間の喘息増悪回数，サルブタモール又はアルブテロールの吸入前の FEV_1 及び吸入 15～30 分後の FEV_1（SABA 可逆性コンポーネント）を共変量とし，地域で層別した Cox 回帰モデルを用いて解析した。投与群間の比較には，調整ハザード比の推定値，95% CI，及び p 値を算出した。

喘息増悪の年間発現率は，固定効果を投与群及び地域，共変量をスクリーニング前 12 ヵ月間の喘息増悪回数，サルブタモール又はアルブテロールの吸入前の FEV_1 及び吸入 15～30 分後の FEV_1（SABA 可逆性コンポーネント）として，負の二項分布を仮定した一般化線形モデルを用いて解析した。このモデルでは，曝露年数の対数をオフセット変数として用いた。推定年間発現率の比，95% CI，及び p 値を算出した。

AQLQ 総スコアの投与群間の比較は，主要評価項目と同じ MMRM モデルを用い，ベースラインの FEV_1 の代わりにベースラインの AQLQ 総スコアを使用して解析した。

(3) 安全性

安全性評価項目は，SAF を対象に解析した。有害事象の標準化に際し ICH 国際医薬用語集（Medical Dictionary for Regulatory Activities，MedDRA）version 21.1（主要解析）及び version 22.0（最終解析）を使用した。また，有害事象の和訳には，標準化に使用した MedDRA の日本語版（MedDRA/Japanese edition，MedDRA/J）を用いた。有害事象は特に記載のない限り，基本語（preferred term，PT）を記載した。有害事象は発現被験者数とその割合を投与群別，器官別大分類（system organ class，SOC）別，PT 別，重症度別，及び治験薬との関連別に集計した。

臨床検査値，心電図，バイタルサインは，臨床的に注目すべき異常値の基準に該当した被験者数とその割合を来院別に要約した。血漿中コルチゾール濃度は，実測値及びベースラインからの変化量を投与群別，来院別に要約した。

その他の安全性評価項目の統計手法は第 5 部に添付した治験総括報告書に示した。

試験成績（主要解析）

主要解析は，最後の被験者が Week 26 の投与を完了した時点（Week 26，又は Week 26 以前に中止した被験者は試験中止日）をデータカットオフ日（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）として実施した。有効性は各被験者の Week 26 までのデータ，安全性はデータカットオフ日までに得られたすべてのデータを対象に解析した。

被験者の内訳

被験者の内訳を Table 4-1 に示す。

スクリーニングされた 4851 名のうち，3092 名がいずれかの群にランダム化された（Table 14.1-2.1）。データカットオフ時点で 52 週間の治験薬投与期を完了した被験者，治験薬投与継続中であった被験者，及び治験薬投与を中止した被験者の割合は，いずれの群でもそれぞれ約 60%，約 30%，約 10%であり，投与群間で同程度であった。治験薬の投与中止理由は，いずれの投与群も被験者又は代諾者の申し出が最も多かった（約 5%）。ランダム化後に治験薬を投与されなかった 24 名は，主に適格ではないが誤ってランダム化された被験者であった。

Table 4-1　被験者の内訳（B2302 試験，RAN）

	QVM149 160/150/50 N = 619 n (%)	QVM149 80/150/50 N = 620 n (%)	QMF149 320/150 N = 618 n (%)	QMF149 160/150 N = 617 n (%)	F/S 500/50 N = 618 n (%)	Total N = 3092 n (%)
投与完了 a)	378 (61.1)	378 (61.0)	374 (60.5)	376 (60.9)	378 (61.2)	1884 (60.9)
投与継続中 b)	183 (29.6)	171 (27.6)	181 (29.3)	173 (28.0)	174 (28.2)	882 (28.5)
ランダム化後未投与	3 (0.5)	3 (0.5)	5 (0.8)	9 (1.5)	4 (0.6)	24 (0.8)
投与中止	55 (8.9)	68 (11.0)	58 (9.4)	59 (9.6)	62 (10.0)	302 (9.8)
投与中止理由						
被験者又は代諾者の申し出	30 (4.8)	36 (5.8)	29 (4.7)	30 (4.9)	34 (5.5)	159 (5.1)
有害事象 c)	12 (1.9)	21 (3.4)	17 (2.8)	20 (3.2)	20 (3.2)	90 (2.9)
治験担当医師の判断	9 (1.5)	8 (1.3)	6 (1.0)	7 (1.1)	6 (1.0)	36 (1.2)
死亡	1 (0.2)	1 (0.2)	3 (0.5)	0	0	5 (0.2)
追跡不能	1 (0.2)	0	2 (0.3)	0	1 (0.2)	4 (0.1)
妊娠	1 (0.2)	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)	3 (0.1)
治験依頼者による試験中止 d)	1 (0.2)	0	0	0	0	1 (0.0)
技術的な問題	0	2 (0.3)	1 (0.2)	1 (0.2)	0	4 (0.1)

Source: Table 14.1-1.4，Listing 14.1-1.1

a) 二重盲検期中に投与中止しなかった被験者

b) データカットオフ日時点で投与継続中の被験者

c) QMF 中用量群の 1 名は，投与中止理由が誤って「有害事象」と入力，集計されたが，正しくは「妊娠」であった

d) 治験担当医師の判断により中止した 1 名で，誤って「治験依頼者による試験中止」と記録された

ランダム化されずに治験薬が投与された被験者 8 名（F/S 4 名，プラセボ 3 名，QVM 中用量及び F/S 1 名）は本集計に含まない

解析したデータセット

解析対象集団を Table 4-2 に示す。

ランダム化された 3092 名のうち，3068 名が治験薬を 1 回以上投与された。ランダム化された 3092 名のうち，ランダム化後に治験薬が投与されなかった 24 名又は 2 回以上ランダム化された 12 名（重複集計）を除く 3061 名（615 名，616 名，611 名，607 名，612 名）を FAS に含めた。FAS のうち，治験実施計画書からの重大な逸脱があった 292 名を除く 2769 名（557 名，551 名，555 名，553 名，553 名）を PPS に含めた。PPS から除外した主な理由は，いずれの投与群でも選択・除外基準違反であった。SAF は，ランダム化後に治験薬を 1 回以上投与された 3068 名に，誤ってランダム化されずに治験薬を投与された 8 名（F/S 投与 4 名，プラセボ投与 3 名，QVM 中用量及び F/S 投与 1 名）のうち，F/S を投与された 4 名を加えた 3072 名とした。ランダム化されずに治験薬を投与された残りの 4 名は，いずれの投与群にも割付けできなかったため，SAF から除外した。

FAS，SAF，及び PPS に含めた被験者数は，投与群間で同程度であった。

Table 4-2　解析対象集団（B2302 試験）

解析対象集団	QVM149 160/150/50 n (%)	QVM149 80/150/50 n (%)	QMF149 320/150 n (%)	QMF149 160/150 n (%)	F/S 500/50 n (%)	Total n (%)
RAN	619 (100)	620 (100)	618 (100)	617 (100)	618 (100)	3092 (100)
FAS	615 (99.4)	616 (99.4)	611 (98.9)	607 (98.4)	612 (99.0)	3061 (99.0)
SAF	616 (99.5)	617 (99.5)	613 (99.2)	608 (98.5)	618 (100)	3072 (99.4)
PPS	557 (90.0)	551 (88.9)	555 (89.8)	553 (89.6)	553 (89.5)	2769 (89.6)

Source: Table 14.1-2.1

ランダム化されなかったが治験薬が投与された被験者 8 名のうち，F/S が投与された 4 名は SAF に含め，プラセボが投与された 3 名，QVM 中用量及び F/S が投与された 1 名は，いずれの解析対象集団にも含めなかった

割合は，ランダム化された被験者を分母として算出した

人口統計学的データ及び他の基準値の特性

RAN での人口統計学的特性及び疾患特性に投与群間で不均衡はみられなかった。全体の年齢の平均値は 52.2 歳，性別は女性（62.0%）の割合が男性（38.0%）と比較して高かった。人種は，白人が全体の 74.0%を占め，アジア人は 21.7%であった（Table 14.1-3.1）。

喘息の疾患特性に投与群間で不均衡はみられなかった。罹患期間の平均値（標準偏差）は 18.1（15.30）年，10 年を超える被験者が全体の 60%超であった。直近 12 ヵ月以内に約 80%以上の被験者が喘息増悪を認め，19.7%が 2 回以上の増悪を認めた。ベースラインの ACQ-7 スコアの平均値（標準偏差）は 2.51（0.567）であった（Table 14.1-3.2）。

RAN での導入期開始時のベースラインの呼吸機能に，投与群間で不均衡はみられなかった。FEV_1 の予測正常値に対する割合（$\%FEV_1$）の平均値は，導入期開始時で 54.8%，導入期終了時で 59.0%であった。また，FEV_1 が正常予測値の 60%未満の被験者は約 6 割であった。SABA 吸収後

の FEV_1 の可逆性の平均値は 27.7%であり，FEV_1 が平均で 0.407 L 増加した。全体で 88.2%の被験者で導入期開始時に可逆性が認められた（Table 14.1-3.3）。

有効性の結果

（1）主要評価項目

Week 26 のトラフ FEV_1 の推移を Table 4-3 に示す。

Week 26 のトラフ FEV_1 について，QMF 高用量に対する QVM 高用量，QMF 中用量に対する QVM 中用量の優越性が示された。

FAS での Week 26 のトラフ FEV_1 のベースラインからの変化量の最小二乗平均は，QVM 高用量群で 0.320 L，QVM 中用量群で 0.298 L，QMF 高用量群で 0.255 L，QMF 中用量群で 0.224 L であった。Week 26 のトラフ FEV_1 のベースラインからの変化量の投与群間差（QVM 群－QMF 群）の最小二乗平均（95% CI）は，高用量群間で 0.065（0.027，0.103） L（調整後 $p = 0.002$），中用量群間で 0.074（0.036，0.112） L（調整後 $p < 0.001$）であり，いずれも有意差が認められた（Table 14.2-1.1）。

PPS を対象とした Week 26 のトラフ FEV_1 のベースラインからの変化量の投与群間差（QVM 群－QMF 群）の最小二乗平均（95% CI）は，高用量群間で 0.054（0.014，0.094） L，中用量群間で 0.079（0.039，0.120） L であった（Table 14.2-1.3）。

トラフ FEV_1 の推移（副次評価項目）

トラフ FEV_1 のベースラインからの変化量の投与群間の比較では，Day 2 及び Week 26 のいずれの評価時点も，QMF 群及び F/S 群と比べ QVM 群が大きかった（Table 4-3）。

Table 4-3　投与 26 週間のトラフ FEV_1（L）の推移（B2302 試験，FAS）

					投与群間比較			
Visit	投与群	n	測定値 LS Mean (SE)	ベースラインからの変化量 LS Mean (SE)	比較	LS Mean (SE)	(95% CI)	p-value
Baseline	All		1.732					
Day 2	QVM149 160/150/50	602	1.956 (0.0099)	0.224 (0.0099)	QVM149 160/150/50 − QMF149 320/150	0.080 (0.0133)	(0.054, 0.106)	< 0.001
					QVM149 160/150/50 − F/S 500/50	0.081 (0.0134)	(0.055, 0.107)	< 0.001
	QVM149 80/150/50	602	1.948 (0.0099)	0.216 (0.0099)	QVM149 80/150/50 − QMF149 160/150	0.095 (0.0134)	(0.069, 0.121)	< 0.001
					QVM149 80/150/50 − F/S 500/50	0.074 (0.0134)	(0.047, 0.100)	< 0.001
	QMF149 320/150	591	1.876 (0.0100)	0.144 (0.0100)				
	QMF149 160/150	588	1.853 (0.0100)	0.121 (0.0100)				
	F/S 500/50	571	1.875 (0.0101)	0.143 (0.0101)				

						投与群間比較		
Visit	投与群	n	測定値 LS Mean (SE)	ベースラインからの変化量 LS Mean (SE)	比較	LS Mean (SE)	(95% CI)	p-value
Day 184	QVM149 160/150/50	537	2.052 (0.0139)	0.320 (0.0139)	QVM149 160/150/50 − QMF149 320/150	0.065 (0.0192)	(0.027, 0.103)	< 0.001
					QVM149 160/150/50 − F/S 500/50	0.119 (0.0194)	(0.081, 0.157)	< 0.001
	QVM149 80/150/50	535	2.030 (0.0140)	0.298 (0.0140)	QVM149 80/150/50 − QMF149 160/150	0.074 (0.0193)	(0.036, 0.112)	< 0.001
					QVM149 80/150/50 − F/S 500/50	0.098 (0.0194)	(0.060, 0.136)	< 0.001
	QMF149 320/150	527	1.987 (0.0140)	0.255 (0.0140)				
	QMF149 160/150	526	1.956 (0.0141)	0.224 (0.0141)				
	F/S 500/50	504	1.932 (0.0143)	0.200 (0.0143)				

Source: Table 14.2-1.2

解析対象被験者数：QVM 高用量群 614 名，QVM 中用量群 614 名，QMF 高用量群 605 名，QMF 中用量群 601 名，F/S 群 606 名
混合効果モデル：トラフ FEV_1 の測定値又は変化量 = 投与群 + ベースラインの FEV_1 + 地域 + 来院 + 投与群と来院の交互作用 + ベースライン FEV_1 と来院の交互作用 + サルブタモール又はアルブテロールの吸入前の FEV_1 + 吸入 15～30 分後の FEV_1 + 実施医療機関（地域）の変量効果
Day 184 = Week 26

（2）主要な副次評価項目

Week 26 の ACQ-7 スコア

Week 26 の ACQ-7 スコアのベースラインからの変化量の最小二乗平均は，QVM 高用量群で−0.977，QVM 中用量群で−0.963，QMF 高用量群で−0.997，QMF 中用量群で−0.902 であり，いずれの投与群でも臨床的に意味のある改善（ベースラインから 0.5 以上減少）が認められた。F/S 群では，ACQ-7 スコアのベースラインからの変化量の最小二乗平均は−0.889 であった（Table 4-4）。

ACQ-7 スコアの推移（副次評価項目）

Week 4，Week 12，及び Week 26 のいずれの評価時点，いずれの用量でも，ACQ-7 スコアのベースラインからの変化量に QVM 群と QMF 群で違いはみられなかった（Table 4-4）。

Table 4-4 投与 26 週間の ACQ-7 スコアの推移（B2302 試験，FAS）

					投与群間比較			
Visit	投与群	n	測定値 LS Mean (SE)	ベースラインからの変化量 LS Mean (SE)	比較	LS Mean (SE)	(95% CI)	p-value
Baseline	All		2.513					
Day 30	QVM149 160/150/50	602	1.710 (0.0273)	−0.803 (0.0273)	QVM149 160/150/50− QMF149 320/150	−0.035 (0.0387)	(−0.111, 0.041)	0.367
					QVM149 160/150/50− F/S 500/50	−0.146 (0.0387)	(−0.222, −0.070)	< 0.001
	QVM149 80/150/50	592	1.799 (0.0275)	−0.713 (0.0275)	QVM149 80/150/50− QMF149 160/150	−0.021 (0.0388)	(−0.097, 0.055)	0.591
					QVM149 80/150/50− F/S 500/50	−0.056 (0.0389)	(−0.133, 0.020)	0.146
	QMF149 320/150	593	1.744 (0.0275)	−0.768 (0.0275)				
	QMF149 160/150	597	1.820 (0.0274)	−0.693 (0.0274)				
	F/S 500/50	594	1.856 (0.0275)	−0.657 (0.0275)				
Day 86	QVM149 160/150/50	589	1.611 (0.0296)	−0.901 (0.0296)	QVM149 160/150/50− QMF149 320/150	−0.006 (0.0419)	(−0.088, 0.077)	0.895
					QVM149 160/150/50− F/S 500/50	−0.122 (0.0420)	(−0.205, −0.040)	0.004
	QVM149 80/150/50	581	1.684 (0.0298)	−0.829 (0.0298)	QVM149 80/150/50− QMF149 160/150	−0.035 (0.0422)	(−0.117, 0.048)	0.412
					QVM149 80/150/50− F/S 500/50	−0.050 (0.0421)	(−0.133, 0.033)	0.237
	QMF149 320/150	587	1.617 (0.0297)	−0.896 (0.0297)				
	QMF149 160/150	578	1.718 (0.0299)	−0.794 (0.0299)				
	F/S 500/50	582	1.734 (0.0298)	−0.779 (0.0298)				
Day 183	QVM149 160/150/50	563	1.535 (0.0302)	−0.977 (0.0302)	QVM149 160/150/50− QMF149 320/150	0.020 (0.0429)	(−0.064, 0.104)	0.647
					QVM149 160/150/50− F/S 500/50	−0.089 (0.0429)	(−0.173, −0.004)	0.039
	QVM149 80/150/50	559	1.550 (0.0304)	−0.963 (0.0304)	QVM149 80/150/50− QMF149 160/150	−0.061 (0.0430)	(−0.145, 0.023)	0.156
					QVM149 80/150/50− F/S 500/50	−0.074 (0.0430)	(−0.158, 0.010)	0.085
	QMF149 320/150	558	1.516 (0.0304)	−0.997 (0.0304)				
	QMF149 160/150	559	1.611 (0.0304)	−0.902 (0.0304)				
	F/S 500/50	560	1.624 (0.0304)	−0.889 (0.0304)				

Source: Table 14.2-2.1
解析対象被験者数：QVM 高用量群 607 名，QVM 中用量群 595 名，QMF 高用量群 596 名，QMF 中用量群 598 名，F/S 群 599 名
混合効果モデル：ACQ-7 スコアの測定値又は変化量 = 投与群 + ベースラインの ACQ-7 スコア + 地域 + 来院 + 投与群と来院の交互作用 + ベースライン ACQ-7 スコアと来院の交互作用 + サルブタモール又はアルブテロールの吸入前の FEV_1 + 吸入 15～30 分後の FEV_1
Day 30，86，183 = Week 4，12，26

ACQ-7 スコアがベースラインから 0.5 以上減少（臨床的に意味のある改善）した被験者の割合（副次評価項目）

Week 26 で ACQ-7 スコアがベースラインから 0.5 以上減少した被験者の割合は，QVM 高用量群で 71.0%（400/563 名），QVM 中用量群で 71.7%（401/559 名），QMF 高用量群で 74.2%（414/558 名），QMF 中用量群で 70.7%（395/559 名），F/S 群 67.7%（379/560 名）であり，投与群間で違いはみれらなかった（Table 14.2-2.3）。

（3）副次評価項目

1）トラフ FVC の推移

Week 26 のトラフ FVC のベースラインからの変化量の投与群間差（QVM 群－QMF 群）の最小二乗平均（95% CI）は，高用量群間で 0.048（0.002，0.094） L，中用量群間で 0.064（0.018，0.111） L であった。

F/S 群との比較では，投与群間差（QVM 群－F/S 群）の最小二乗平均（95% CI）は，QVM 高用量群で 0.116（0.069，0.162） L，QVM 中用量群で 0.125（0.078，0.171） L であった。

2）朝及び夜の PEF

朝の PEF

26 週間の朝の PEF のベースラインからの変化量の投与群間差（QVM 群－QMF 群）の最小二乗平均（95% CI）は，高用量群間で 18.2（13.2，23.3） L/min，中用量群間で 14.9（9.8，20.0） L/min であり，いずれも QMF 群と比べ QVM 群の変化量が大きかった。F/S 群との比較では，投与群間差（QVM 群－F/S 群）の最小二乗平均（95% CI）は，QVM 高用量群で 35.3（30.2，40.3） L/min，QVM 中用量群で 28.0（22.9，33.1） L/min であった（Table 14.2-4.1）。

4 週ごとの朝の PEF のベースラインからの変化量は，いずれの期間も QVM 群が QMF 群及び F/S 群と比べて大きかった（Table 14.2-4.3）。

夜の PEF

26 週間の夜の PEF のベースラインからの変化量の投与群間差（QVM 群－QMF 群）の最小二乗平均（95% CI）は，高用量群間で 16.8（11.8，21.7） L/min，中用量群間で 14.1（9.1，19.1） L/min であり，いずれも QMF 群と比べ QVM 群の変化量が大きかった。F/S 群との比較では，投与群間差（QVM 群－F/S 群）の最小二乗平均（95% CI）は，QVM 高用量群で 29.1（24.2，34.1） L/min，QVM 中用量群で 24.3（19.3，29.3） L/min であった（Table 14.2-4.1）。

4 週ごとの夜の PEF のベースラインからの変化量は，いずれの期間も QVM 群が QMF 群及び F/S 群と比べて大きかった（Table 14.2-4.3）。

3）喘息症状

喘息症状なしの日の割合

26 週間の喘息症状なしの日の割合のベースラインからの変化量の最小二乗平均は，QVM 高用量群で 18.2%，QVM 中用量群で 14.1%，QMF 高用量群で 18.5%，QMF 中用量群で 14.9%，F/S 群

で 15.6%であった。いずれの投与群も喘息症状なしの日の割合はベースラインから増加し，変化量は投与群間で同程度であった（Table 14.2-5.1）。

夜間覚醒なしの日の割合

26 週間の夜間覚醒なしの日の割合のベースラインからの変化量の最小二乗平均は，QVM 高用量群で 16.3%，QVM 中用量群で 15.4%，QMF 高用量群で 16.9%，QMF 中用量群で 14.5%，F/S 群で 15.3%であった。いずれの投与群も夜間覚醒なしの日の割合はベースラインから増加し，変化量は投与群間で同程度であった（Table 14.2-5.1）。

4）レスキュー薬の使用

レスキュー薬を使用しなかった日の割合

26 週間のレスキュー薬を使用しなかった日の割合のベースラインからの変化量の最小二乗平均は，QVM 高用量群で 22.5%，QVM 中用量群で 19.5%，QMF 高用量群で 23.3%，QMF 中用量群で 18.2%，F/S 群で 19.6%であった。いずれの投与群もレスキュー薬を使用しなかった日の割合はベースラインから増加し，変化量は投与群間で同程度であった（Table 14.2-6.1）。

レスキュー薬の 1 日の使用回数

26 週間のレスキュー薬の 1 日平均使用回数のベースラインからの変化量の最小二乗平均は，QVM 高用量群で−0.81 回，QVM 中用量群で−0.75 回，QMF 高用量群で−0.80 回，QMF 中用量群で−0.66 回，F/S 群で−0.70 回であった。いずれの投与群もレスキュー薬の 1 日平均使用回数はベースラインから減少し，変化量は投与群間で同程度であった（Table 14.2-6.1）。

5）喘息増悪

喘息増悪を発現した被験者の割合

初回投与からデータカットオフ時点までに中等度又は重度の喘息増悪を発現した被験者の割合は，QVM 高用量群で 26.8%（165/615 名），QVM 中用量群で 29.7%（183/616 名），QMF 高用量群で 27.0%（165/611 名），QMF 中用量群で 32.3%（196/607 名），F/S 群で 35.9%（220/612 名）であった（Table 14.2-7.1）。中等度又は重度の喘息増悪を発現した被験者の割合は，F/S 群と比べ，QVM 群及び QMF 群で低かった。

喘息増悪の年間発現率

中等度又は重度の喘息増悪の推定年間発現率（95% CI）は，QVM 高用量群で 0.41（0.35，0.49），QVM 中用量群で 0.54（0.46，0.62），QMF 高用量群で 0.49（0.42，0.57），QMF 中用量群で 0.58（0.50，0.67），F/S 群で 0.65（0.56，0.75）であった。

中等度又は重度の喘息増悪の年間発現率の投与群間比（QVM 群／QMF 群）（95% CI）は，中用量群間で 0.92（0.75，1.14），高用量群間で 0.86（0.68，1.07）であり，年間発現率は QVM 中用量群で 8%低く，QVM 高用量群で 14%低かった。F/S 群と QVM 群の比較（QVM 群／F/S 群）では，投与群間比（95% CI）は高用量群で 0.64（0.51，0.79），中用量群で 0.82（0.67，1.01）であり，F/S 群と比べ，年間発現率は QVM 中用量群で 18%低く，QVM 高用量群で 36%低かった（Table 14.2-7.5）。

喘息増悪の初回発現までの期間

喘息増悪（中等度又は重度）の初回発現までの期間の投与群間比較（QVM 群／QMF 群）のハザード比（95% CI）は，高用量群間で 0.99（0.79，1.22）と喘息増悪のリスクに明らかな差がなかった。中用量群間比較のハザード比（95% CI）は 0.89（0.72，1.08）であり，QVM 中用量群で QMF 中用量群よりも喘息増悪のリスクは低かった（Cox 回帰モデル）。喘息増悪（中等度又は重度）の初回発現までの期間の QVM 群と F/S 群との比較（QVM 群／F/S 群）では，QVM 群のいずれの用量でも喘息増悪の発現リスクの低下が認められた［ハザード比（95% CI）：高用量群 0.70（0.57，0.85），中用量群 0.78（0.64，0.95）］（Table 14.2-7.3）。

6）AQLQ 総スコア

Week 26 の AQLQ 総スコアのベースラインからの変化量の最小二乗平均は，QVM 高用量群で 0.732，QVM 中用量群で 0.667，QMF 高用量群で 0.768，QMF 中用量群で 0.707，F/S 群で 0.636 であった。いずれの投与群も AQLQ 総スコアはベースラインから 0.5 以上増加し，変化量は投与群間で同程度であった（Table 14.2-8.1）。

Week 26 の AQLQ 総スコアがベースラインから 0.5 以上改善した被験者の割合は，QVM 高用量群 55.9%，QMF 高用量群 59.6%，QVM 中用量群 55.5%，QMF 中用量群 57.5%，F/S 群 54.2%であり，QVM 群と対応する用量の QMF 群及び F/S 群で差は認められなかった（Table 14.2-8.3）。

安全性の結果

（1）治験薬の曝露状況

SAF での治験薬投与期間を Table 4-5 に示す。

投与群別の治験薬投与期間の平均値は 311.7～316.2 日であり，365 日を超えて投与された被験者の割合は 36.7%～40.0%であった。52 週間の治験薬投与期を完了した被験者の割合は 60.9%（1884 名）であった（Table 4-1）。

データカットオフ日時点での総曝露は 2644 人年であり，これはランダム化されたすべての被験者が規定通り 52 週間の投与を完了したと仮定した場合の総曝露の 85%であった。曝露の程度は投与群間で同程度であった。

Table 4-5　治験薬投与期間（B2302 試験，二重盲検期，SAF）

		QVM149 160/150/50 N = 616	QVM149 80/150/50 N = 617	QMF149 320/150 N = 613	QMF149 160/150 N = 608	F/S 500/50 N = 618
投与期間（日）	n	616	617	613	608	618
	Mean (SD)	316.2 (83.27)	313.6 (88.84)	315.1 (85.08)	315.5 (83.50)	311.7 (90.43)
	Q1	276.5	270.0	269.0	267.0	263.0
	Median	365.0	365.0	365.0	365.0	365.0
	Q3	366.0	366.0	366.0	366.0	366.0
	Min - Max	12 - 401	1 - 395	2 - 410	1 - 398	1 - 415
総曝露（人年）	Sum	533.28	529.74	528.89	525.16	527.36
投与期間						
1 - 29 days	n (%)	6 (1.0)	13 (2.1)	10 (1.6)	5 (0.8)	14 (2.3)
30 - 86 days	n (%)	13 (2.1)	15 (2.4)	12 (2.0)	13 (2.1)	19 (3.1)
87 - 183 days	n (%)	23 (3.7)	20 (3.2)	16 (2.6)	21 (3.5)	15 (2.4)
184 - 254 days	n (%)	91 (14.8)	89 (14.4)	100 (16.3)	102 (16.8)	93 (15.0)
255 - 365 days	n (%)	253 (41.1)	253 (41.0)	250 (40.8)	224 (36.8)	236 (38.2)
> 365 days	n (%)	230 (37.3)	227 (36.8)	225 (36.7)	243 (40.0)	241 (39.0)
累積投与期間						
> 29 days	n (%)	610 (99.0)	604 (97.9)	603 (98.4)	603 (99.2)	604 (97.7)
> 86 days	n (%)	597 (96.9)	589 (95.5)	591 (96.4)	590 (97.0)	585 (94.7)
> 183 days	n (%)	574 (93.2)	569 (92.2)	575 (93.8)	569 (93.6)	570 (92.2)
> 254 days	n (%)	483 (78.4)	480 (77.8)	475 (77.5)	467 (76.8)	477 (77.2)
> 365 days	n (%)	230 (37.3)	227 (36.8)	225 (36.7)	243 (40.0)	241 (39.0)

Source: Table 14.3-1.1

治験薬投与期間 = 治験薬最終投与日 − 治験薬投与開始日 + 1

データカットオフ日に治験薬投与を継続している被験者は，最後の被験者の Week 26 評価日又は中止日までを投与日とした。

（2）有害事象

有害事象の発現状況を Table 4-6 に示す。

Table 4-6　有害事象の発現状況（B2302 試験，SAF）

	QVM149 160/150/50 N = 616 n (%)	QVM149 80/150/50 N = 617 n (%)	QMF149 320/150 N = 613 n (%)	QMF149 160/150 N = 608 n (%)	F/S 500/50 N = 618 n (%)
有害事象	426 (69.2)	442 (71.6)	429 (70.0)	425 (69.9)	458 (74.1)
副作用	51 (8.3)	45 (7.3)	37 (6.0)	41 (6.7)	50 (8.1)
死亡	2 (0.3)	1 (0.2)	4 (0.7)	0	0
重篤な有害事象	43 (7.0)	45 (7.3)	50 (8.2)	34 (5.6)	40 (6.5)
投与中止に至った有害事象	14 (2.3)	23 (3.7)	18 (2.9)	19 (3.1)	22 (3.6)

Source：Table 14.3.1-1.1，Table 14.3.1-1.4，Table 14.3.1-2.5，Table 14.3.1-2.1，Table 14.3.1-1.5

1）有害事象

有害事象発現被験者数及び発現率を Table 4-20（付録）に示す。

有害事象の発現率は，QVM 高用量群で 69.2%（426/616 名），QVM 中用量群で 71.6%（442/617 名），QMF 高用量群で 70.0%（429/613 名），QMF 中用量群で 69.9%（425/608 名），F/S 群で 74.1%（458/618 名）であり，投与群間で同程度であった。

SOC 別で最も発現率が高かった有害事象は，「感染症および寄生虫症」及び「呼吸器，胸郭および縦隔障害」であった。これら事象の発現率は QVM 群と QMF 群で同程度であったが，F/S 群に比べ低かった。

PT 別で最も発現率が高かった有害事象は喘息であり，発現率は F/S 群（44.3%）に比べ QVM 群（高用量群 35.4%，中用量群 36.5%）及び QMF 群（高用量群 35.2%，中用量群 40.0%）で低かった。発声障害の発現率は，他の投与群（1.5%～1.9%）と比べ，QVM 高用量群（3.9%）で高かった。

2）副作用

副作用発現被験者数及び発現率を Table 4-23（付録）に示す。

副作用の発現率は，QVM 高用量群で 8.3%（51/616 名），QVM 中用量群で 7.3%（45/617 名），QMF 高用量群で 6.0%（37/613 名），QMF 中用量群で 6.7%（41/608 名），F/S 群で 8.1%（50/618 名）であり，投与群間で同程度であった。

PT 別で発現率が高かった副作用（いずれの投与群でも 0.5%以上）は発声障害及び喘息であり，発声障害は他の投与群（0.8%～1.5%）に比べ QVM 高用量群（3.4%）で高く，喘息は F/S 群（1.6%）の発現率が最も高かった。

3）重症度別の有害事象

いずれの投与群も約 4 割の被験者に軽度又は中等度の有害事象がみられた。高度の有害事象の発現率は，QVM 高用量群で 22.2%（137/616 名），QVM 中用量群で 24.6%（152/617 名），QMF

高用量群で 23.2%（142/613 名），QMF 中用量群で 27.3%（166/608 名），F/S 群で 29.3%（181/618 名）であり，他の投与群に比べ F/S 群で高かった。発現率が最も高かった高度の有害事象（いずれの投与群でも 20%以上）は喘息［QVM 高用量群 20.1%（124/616 名），QVM 中用量群 22.7%（140/617 名），QMF 高用量群 20.4%（125/613 名），QMF 中用量群 25.2%（153/608 名），F/S 群 27.0%（167/618 名）］であった。その他の発現率が高かった高度の有害事象（いずれかの投与群で 1%以上）は，細菌性上気道感染，気管支炎，ウイルス性上気道感染，下気道感染であり，F/S 群の高度の気管支炎（2.1%）を除き，各投与群の発現率は 2%未満であった（Table 14.3.1-1.3）。

（3）死亡及び重篤な有害事象

1）死亡

死亡の内訳を Table 4-7 に示す。

本試験期間中に 7 名（二重盲検期 5 名，追跡調査期 2 名）の死亡が報告された。治験責任医師はいずれの死亡も治験薬との関連なしと判断した。

本試験では，IAC が死因を評価した。主な死因は，心血管事象（QVM 高用量群 2 名，QVM 中用量群 1 名，QMF 高用量群 2 名），がん（QMF 高用量群 1 名），事故（QMF 高用量群 1 名）であった。IAC はいずれの死亡も喘息との関連なしと判定した。（Table 14.3.1-5.2，Listing 14.3.2-1.1）。

死亡の一覧を Table 4-26（付録）に示す。

Table 4-7　　死亡の被験者数及び死因ごとの発現率（B2302 試験，SAF）

主な死因カテゴリー サブカテゴリー	QVM149 160/150/50 N = 616 n (%)	QVM149 80/150/50 N = 617 n (%)	QMF149 320/150 N = 613 n (%)	QMF149 160/150 N = 608 n (%)	F/S 500/50 N = 618 n (%)
死亡	2 (0.3)	1 (0.2)	4 (0.7)	0	0
がん	0	0	1 (0.2)	0	0
その他のがん	0	0	1 (0.2)	0	0
心血管事象	2 (0.3)	1 (0.2)	2 (0.3)	0	0
その他	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0	0
突然死	1 (0.2)	0	2 (0.3)	0	0
その他	0	0	1 (0.2)	0	0
事故	0	0	1 (0.2)	0	0

Source: Table 14.3.1-5.2

2）重篤な有害事象

重篤な有害事象の発現被験者数及び発現率を Table 4-27（付録）に示す。

重篤な有害事象の発現率は，QVM 高用量群で 7.0%（43/616 名），QVM 中用量群で 7.3%（45/617 名），QMF 高用量群で 8.2%（50/613 名），QMF 中用量群で 5.6%（34/608 名），F/S 群で 6.5%（40/618 名）であり，投与群間で同程度であった。

発現率が最も高かった重篤な有害事象は，喘息［QVM 高用量群 1.3%（8 名），QVM 中用量群 2.3%（14 名），QMF 高用量群 2.0%（12 名），QMF 中用量群 1.0%（6 名），F/S 群 1.5%（9 名）］であり，特定の投与群で発現率が高い等の傾向はみられなかった。その他，QVM 高用量群又は QVM 中用量群で 3 名以上に発現した重篤な有害事象は肺炎（QVM 高用量群 3 名，QVM 中用量群 2 名）及び胆石症（QVM 高用量群 3 名）であり，いずれの事象もその他の群でも認められた（Table 14.3.1-2.1）。

重篤な有害事象の一覧を Table 4-30（付録）に示す。

（4）重要な有害事象

1）投与中止に至った有害事象

投与中止に至った有害事象の発現率は，QVM 高用量群で 2.3%（14/616 名），QVM 中用量群で 3.7%（23/617 名），QMF 高用量群で 2.9%（18/613 名），QMF 中用量群で 3.1%（19/608 名），F/S 群で 3.6%（22/618 名）であり，投与群間で同程度であった。

QVM 高用量群又は QVM 中用量群で 2 名以上に発現した投与中止に至った有害事象は，喘息［QVM 高用量群 0.5%（3 名），QVM 中用量群 1.3%（8 名），QMF 高用量群 1.0%（6 名），QMF 中用量群 2.0%（12 名），F/S 群 1.6%（10 名）］であった（Table 14.3.1-1.5）。

投与中止に至った有害事象の一覧を Table 4-31（付録）に示す。

2）臨床的に注目すべき有害事象

発現率が最も高かった臨床的に注目すべき有害事象は「過敏症」の喘息，「免疫抑制」の気管支炎であった。「脳心血管事象」の発現率は，投与群間で同程度であった（Table 14.3.1-3.1）。

3）IAC により判定された重篤な脳心血管事象

IAC により判定された脳心血管事象の発現率は，QVM 高用量群で 1.3%（8/616 名），QVM 中用量群で 0.8%（5/617 名），QMF 高用量群で 2.0%（12/613 名），QMF 中用量群で 2.0%（12/608 名），F/S 群で 0.5%（3/618 名）であり，投与群間で同程度であった（Table 14.3.1-4.5）。

4）IAC により判定された重篤な喘息転帰

IAC により判定された重篤な喘息転帰（喘息に関連する入院，挿管，死亡）の発現率は，QVM 高用量群で 1.3%（8/616 名），QVM 中用量群で 2.1%（13/617 名），QMF 高用量群で 1.8%（11/613 名），QMF 中用量群で 1.3%（8/608 名），F/S 群で 1.1%（7/618 名）であり，投与群間で同程度であった（Table 14.3.1-4.1）。

（5）臨床検査

1）血液学的検査

血液学的検査の変動について，投与群間で明らかな違いはみられなかった。血液学的検査の注目すべき異常値のうち，ベースライン後新たに異常値に該当又は悪化した被験者の割合はいずれの投与群でも少なく（3%未満），投与群間で同程度であった（Table 14.3-3.4）。

2）血液生化学的検査

ベースライン後新たに異常値に該当又は悪化した被験者の割合は，カリウム，グルコース及びBUN を除きいずれのパラメータでも少なく，投与群間で同程度であった（Table 14.3-3.8）。

ベースライン後にカリウム高値（> 6.0 mmol/L）に新たに該当又は悪化した被験者の割合は3.6%～6.8%であった。カリウム高値を認めた投与群，被験者，測定ポイントに一定の傾向はみられなかった（Table 14.3-3.8）。

ベースライン後にグルコース高値（> 9.99 mmol/L）に新たに該当又は悪化した被験者の割合は4.7%～5.2%であり，いずれの投与群でも同程度であった。

ベースライン後に BUN の異常値（> 9.99 mmol/L）に新たに該当又は悪化した被験者の割合は，他の投与群に比べて QVM 高用量群及び QMF 中用量群でやや高かったものの，特定の投与群で割合が高い等の明らかな傾向はみられなかった。

3）血漿中コルチゾール濃度

血漿中コルチゾール濃度のベースラインからの変化量の平均値は，QVM 中・高用量群及び QMF 中・高用量群では−4.2～12.4 nmol/L であり，ベースラインからの低下は認められなかった。F/S 群では，ベースラインからの変化量の平均値は−3.6～−14.3 nmol/L であった（Table 14.3-3.14）。

4）尿検査

ベースラインからの変動は小さく，いずれの投与群でも臨床的に重要な尿検査結果の変動はみられなかった（Table 14.3-3.12，Table 14.3-3.13）。

（6）その他の安全性評価項目

1）バイタルサイン

バイタルサインの注目すべき異常値に新たに該当又は悪化した被験者の割合はいずれの投与群でも低く，投与群間で同程度であった（Table 14.3-4.4）。

2）心電図

ベースライン後 に QTcF 値の異常基準に新たに該当又は悪化した被験者の割合は低かった。QTcF がベースラインから 60 ms を超えて延長した被験者は，QVM 高用量群の 3 名及び F/S 群の 1 名であった。そのうち QVM 高用量群の 1 名は QTcF が 500 ms を超えて延長したが，治験薬投与は継続され，3 日後には回復した。QVM 高用量群の他の 2 名は治験薬の投与を中止した。中止理由はそれぞれ有害事象（左脚ブロック），被験者又は代諾者の申し出であった。F/S 群の 1 名

は心電図 QTc 延長により治験薬の投与を中止した（Table 14.3-5.3，Listing 14.3-5.1，Listing 14.1-1.1，Listing 16.2.7-1.1）。

試験成績（最終解析）

最終解析では，本試験で得られたすべてのデータを解析対象とした。

被験者の内訳

被験者の内訳を Table 4-8 に示す。

スクリーニングされた 4851 名のうち，3092 名がいずれかの群にランダム化された。52 週間の治験薬投与期を完了した被験者は 2901 名（93.8%）であり，治験薬投与を完了した被験者は 2747 名（88.8%）であった（Table 14.1-1.3-最終解析）。治験薬投与を中止した被験者は 321 名（10.4%）であり，治験薬投与を中止した被験者の割合は投与群間で同程度であった。主な投与中止理由は，被験者又は代諾者の申し出及び有害事象であった。

Table 4-8　　被験者の内訳（B2302 試験，最終解析，RAN）

	QVM149 160/150/50 N = 619 n (%)	QVM149 80/150/50 N = 620 n (%)	QMF149 320/150 N = 618 n (%)	QMF149 160/150 N = 617 n (%)	F/S 500/50 N = 618 n (%)	Total N = 3092 n (%)
投与完了	557 (90.0)	543 (87.6)	552 (89.3)	543 (88.0)	552 (89.3)	2747 (88.8)
ランダム化後未投与	3 (0.5)	3 (0.5)	5 (0.8)	9 (1.5)	4 (0.6)	24 (0.8)
投与中止	59 (9.5)	74 (11.9)	61 (9.9)	65 (10.5)	62 (10.0)	321 (10.4)
投与中止理由						
被験者又は代諾者の申し出	32 (5.2)	38 (6.1)	30 (4.9)	33 (5.3)	34 (5.5)	167 (5.4)
有害事象	12 (1.9)	24 (3.9)	17 (2.8)	19 (3.1)	21 (3.4)	93 (3.0)
治験担当医師の判断	11 (1.8)	9 (1.5)	8 (1.3)	9 (1.5)	5 (0.8)	42 (1.4)
死亡	1 (0.2)	1 (0.2)	3 (0.5)	0	0	5 (0.2)
追跡不能	1 (0.2)	0	2 (0.3)	0	1 (0.2)	4 (0.1)
妊娠	1 (0.2)	0	0	4 (0.6)	1 (0.2)	6 (0.2)
技術的な問題	1 (0.2)	2 (0.3)	1 (0.2)	0	0	4 (0.1)

Source: Table 14.1-1.4-最終解析，Listing 14.1-1.1-最終解析
ランダム化されずに治験薬が投与された被験者 8 名（F/S 4 名，プラセボ 3 名，QVM 中用量及び F/S 1 名）は本集計に含まない

解析したデータセット

解析対象集団を Table 4-9 に示す。

FAS には 3061 名を，SAF には 3072 名を含めた（主要解析の項参照）。FAS のうち，治験実施計画書からの重大な逸脱があった 300 名を除く 2761 名を PPS に含めた。治験実施計画書からの重大な逸脱があった被験者の割合は投与群間で同程度であり，PPS から除外した主な理由は，選択・除外基準違反であった（Table 14.1-1.8-最終解析）。

Table 4-9 解析対象集団（B2302 試験，最終解析）

解析対象集団	QVM149 160/150/50 n (%)	QVM149 80/150/50 n (%)	QMF149 320/150 n (%)	QMF149 160/150 n (%)	F/S 500/50 n (%)	Total n (%)
RAN	619 (100)	620 (100)	618 (100)	617 (100)	618 (100)	3092 (100)
FAS	615 (99.4)	616 (99.4)	611 (98.9)	607 (98.4)	612 (99.0)	3061 (99.0)
SAF	616 (99.5)	617 (99.5)	613 (99.2)	608 (98.5)	618 (100)	3072 (99.4)
PPS	553 (89.3)	550 (88.7)	554 (89.6)	548 (88.8)	556 (90.0)	2761 (89.3)

Source: Table 14.1-2.1-最終解析

ランダム化されなかったが治験薬が投与された被験者 8 名のうち，F/S が投与された 4 名は SAF に含め，プラセボが投与された 3 名，QVM 中用量及び F/S が投与された 1 名は，いずれの解析対象集団にも含めなかった

割合は，ランダム化された被験者を分母として算出した

人口統計学的データ及び他の基準値の特性

最終解析のベースラインの疾患特性を Table 4-10 に示す。人口統計学的データ及びベースラインの呼吸機能は主要解析時の結果に示す。

Table 4-10 ベースラインの疾患特性（B2302 試験，最終解析，RAN）

Variable Statistic/Category	QVM149 160/150/50 N = 619	QVM149 80/150/50 N = 620	QMF149 320/150 N = 618	QMF149 160/150 N = 617	F/S 500/50 N = 618	Total N = 3092
Duration of asthma (years)						
n	619	620	617	617	618	3091
Mean (SD)	19.2 (15.58)	17.6 (14.68)	16.8 (14.66)	18.3 (15.69)	18.6 (15.75)	18.1 (15.29)
Median	14.8	12.9	12.4	14.5	13.9	13.6
Min - Max	1.0 - 74.3	1.0 - 68.4	0.5 - 67.8	1.0 - 68.2	1.1 - 68.4	0.5 - 74.3
Duration of asthma, n (%)						
< 1 year	0	0	1 (0.2)	0	0	1 (0.0)
1 - 5 years	110 (17.8)	134 (21.6)	139 (22.5)	146 (23.7)	132 (21.4)	661 (21.4)
> 5 - 10 years	120 (19.4)	110 (17.7)	119 (19.3)	95 (15.4)	112 (18.1)	556 (18.0)
> 10 - 15 years	83 (13.4)	90 (14.5)	93 (15.0)	77 (12.5)	75 (12.1)	418 (13.5)
> 15 - 20 years	72 (11.6)	66 (10.6)	67 (10.8)	64 (10.4)	73 (11.8)	342 (11.1)
> 20 years	234 (37.8)	220 (35.5)	198 (32.0)	235 (38.1)	226 (36.6)	1113 (36.0)
Missing	0	0	1 (0.2)	0	0	1 (0.0)
Number of asthma exacerbations in the 12 months prior to start of study that required treatment, n (%)						
0	0	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0	2 (0.1)
1	515 (83.2)	502 (81.0)	501 (81.1)	469 (76.0)	496 (80.3)	2483 (80.3)
2	78 (12.6)	95 (15.3)	98 (15.9)	119 (19.3)	94 (15.2)	484 (15.7)
3	18 (2.9)	16 (2.6)	11 (1.8)	18 (2.9)	16 (2.6)	79 (2.6)
≥ 4	8 (1.3)	6 (1.0)	7 (1.1)	11 (1.8)	12 (1.9)	44 (1.4)
Smoking status at screening, n (%)						
Never smoker	505 (81.6)	489 (78.9)	501 (81.1)	493 (79.9)	492 (79.6)	2480 (80.2)
Former smoker	114 (18.4)	131 (21.1)	117 (18.9)	124 (20.1)	126 (20.4)	612 (19.8)

Variable Statistic/Category	QVM149 160/150/50 N = 619	QVM149 80/150/50 N = 620	QMF149 320/150 N = 618	QMF149 160/150 N = 617	F/S 500/50 N = 618	Total N = 3092
Baseline ACQ-7 score						
n	618	620	618	617	618	3091
Mean (SD)	2.51 (0.607)	2.50 (0.560)	2.56 (0.570)	2.53 (0.535)	2.47 (0.559)	2.51 (0.567)
Median	2.43	2.43	2.57	2.57	2.43	2.43
Min - Max	0.71 - 5.00	1.00 - 4.57	0.43 - 4.71	0.71 - 4.86	0.43 - 4.71	0.43 - 5.00
Baseline ACQ-7 score, n (%)						
< 1.5	20 (3.2)	16 (2.6)	12 (1.9)	11 (1.8)	20 (3.2)	79 (2.6)
1.5 - < 2	72 (11.6)	72 (11.6)	62 (10.0)	55 (8.9)	70 (11.3)	331 (10.7)
2 - < 2.5	225 (36.3)	234 (37.7)	217 (35.1)	238 (38.6)	242 (39.2)	1156 (37.4)
≥ 2.5	301 (48.6)	298 (48.1)	327 (52.9)	313 (50.7)	286 (46.3)	1525 (49.3)
Missing	1 (0.2)	0	0	0	0	1 (0.0)
Prior asthma treatment, n (%)						
ICS/LABA medium dose	389 (62.8)	376 (60.6)	398 (64.4)	390 (63.2)	375 (60.7)	1928 (62.4)
ICS/LABA high dose	225 (36.3)	238 (38.4)	218 (35.3)	223 (36.1)	239 (38.7)	1143 (37.0)
ICS/LABA low dose or no ICS/LABA	2 (0.3)	4 (0.6)	2 (0.3)	3 (0.5)	2 (0.3)	13 (0.4)
Missing	3 (0.5)	2 (0.3)	0	1 (0.2)	2 (0.3)	8 (0.3)

Source: Table 14.1-3.2-最終解析

喘息の罹病期間は，eCRF に記録された喘息初回発現日からスクリーニング時までとした。

ベースラインの ACQ-7 スコアは Day 1 に測定し，欠測の場合は導入期終了時又は導入期の規定外来院時の値を用いた。ベースラインの ACQ-7 スコアが 1.5 未満の場合は選択基準からの逸脱とした。

喘息の前治療：ICS の用量レベルはフルチカゾンプロピオン酸エステル相当量に基づいた。低用量 ICS/LABA の場合及び ICS/LABA による前治療がない場合は選択基準からの逸脱とした。

有効性の結果

（1）主要評価項目

トラフ FEV_1 の推移を Table 4-11 に示す。

最終解析の FAS での Week 26 のトラフ FEV_1 のベースラインからの変化量の最小二乗平均は，QVM 高用量群で 0.320 L，QVM 中用量群で 0.299 L，QMF 高用量群で 0.255 L，QMF 中用量群で 0.223 L であった。Week 26 のトラフ FEV_1 のベースラインからの変化量の投与群間差（QVM 群－QMF 群）の最小二乗平均（95% CI）は，高用量群間で 0.065（0.031，0.099） L，中用量群間で 0.076（0.041，0.111） L であった。

最終解析と主要解析の結果には，数値上で軽微な相違が認められたが，解析モデルがわずかに変更され，データがアップデートされたためであり，重要な相違とは考えられず，主要解析からの結論の変更はなかった。

PPS を対象とした Week 26 のトラフ FEV_1 のベースラインからの変化量の投与群間差（QVM 群－QMF 群）の最小二乗平均（95% CI）は，高用量群間で 0.053（0.017，0.090） L，中用量群間で 0.077（0.041，0.114） L であった（Table 14.2-1.3-最終解析）。

トラフ FEV_1 の推移（副次評価項目）

トラフ FEV_1 のベースラインからの変化量は，Day 2 から Week 52 まで，QMF 群及び F/S 群に比べ QVM 群で大きく，QVM 群での呼吸機能の維持と持続的な効果が示された（Table 4-11）。

Table 4-11　投与 52 週間のトラフ FEV_1（L）の推移（B2302 試験，最終解析，FAS）

					投与群間比較		
Visit	投与群	n	測定値 LS Mean (SE)	ベースラインからの変化量 LS Mean (SE)	比較	LS Mean (SE)	(95% CI)	p-value
Baseline	All		1.729					
Day 2	QVM149 160/150/50	604	1.955 (0.0124)	0.225 (0.0124)	QVM149 160/150/50 − QMF149 320/150	0.080 (0.0169)	(0.047, 0.113)	< 0.001
					QVM149 160/150/50 − F/S 500/50	0.084 (0.0169)	(0.050, 0.117)	< 0.001
	QVM149 80/150/50	608	1.947 (0.0124)	0.217 (0.0124)	QVM149 80/150/50 − QMF149 160/150	0.095 (0.0169)	(0.062, 0.128)	< 0.001
					QVM149 80/150/50 − F/S 500/50	0.076 (0.0169)	(0.042, 0.109)	< 0.001
	QMF149 320/150	593	1.875 (0.0125)	0.146 (0.0125)				
	QMF149 160/150	592	1.852 (0.0125)	0.122 (0.0125)				
	F/S 500/50	573	1.871 (0.0126)	0.142 (0.0126)				
Day 184	QVM149 160/150/50	541	2.050 (0.0128)	0.320 (0.0128)	QVM149 160/150/50 − QMF149 320/150	0.065 (0.0176)	(0.031, 0.099)	< 0.001
					QVM149 160/150/50 − F/S 500/50	0.119 (0.0177)	(0.085, 0.154)	< 0.001

					投与群間比較			
Visit	投与群	n	測定値 LS Mean (SE)	ベースラインからの変化量 LS Mean (SE)	比較	LS Mean (SE)	(95% CI)	p-value
	QVM149 80/150/50	538	2.029 (0.0129)	0.299 (0.0129)	QVM149 80/150/50 − QMF149 160/150	0.076 (0.0176)	(0.041, 0.111)	< 0.001
					QVM149 80/150/50 − F/S 500/50	0.099 (0.0177)	(0.064, 0.133)	< 0.001
	QMF149 320/150	527	1.984 (0.0129)	0.255 (0.0129)				
	QMF149 160/150	527	1.953 (0.0130)	0.223 (0.0130)				
	F/S 500/50	506	1.930 (0.0131)	0.201 (0.0131)				
Day 365	QVM149 160/150/50	532	2.050 (0.0129)	0.321 (0.0129)	QVM149 160/150/50 − QMF149 320/150	0.086 (0.0176)	(0.051, 0.120)	< 0.001
					QVM149 160/150/50 − F/S 500/50	0.145 (0.0178)	(0.111, 0.180)	< 0.001
	QVM149 80/150/50	512	1.992 (0.0130)	0.263 (0.0130)	QVM149 80/150/50 − QMF149 160/150	0.062 (0.0178)	(0.027, 0.096)	< 0.001
					QVM149 80/150/50 − F/S 500/50	0.087 (0.0179)	(0.052, 0.122)	< 0.001
	QMF149 320/150	520	1.965 (0.0130)	0.236 (0.0130)				
	QMF149 160/150	523	1.930 (0.0130)	0.201 (0.0130)				
	F/S 500/50	492	1.905 (0.0132)	0.176 (0.0132)				

Source: Table 14.2-1.2-最終解析

解析対象被験者数：QVM 高用量群 614 名，QVM 中用量群 614 名，QMF 高用量群 606 名，QMF 中用量群 602 名，F/S 群 607 名
混合効果モデル：トラフ FEV_1 の測定値又は変化量 = 投与群 + ベースラインの FEV_1 + 地域 + 来院 + 投与群と来院の交互作用 + ベースライン FEV_1 と来院の交互作用 + サルブタモール又はアルブテロールの吸入前の FEV_1 + 吸入 15～30 分後の FEV_1 + 実施医療機関（地域）の変量効果
Day 184 = Week 26，Day 365 = Week 52

（2）主要な副次評価項目

Week 26 の ACQ-7 スコア

最終解析での Week 26 の ACQ-7 スコアのベースラインからの変化量の最小二乗平均は，QVM 高用量群で−0.975，QVM 中用量群で−0.974，QMF 高用量群で−0.989，QMF 中用量群で−0.903 であり，いずれの投与群でも臨床的に意味のある改善（ベースラインから 0.5 以上減少）が認められた。F/S 群では，ACQ-7 スコアのベースラインからの変化量の最小二乗平均は−0.889 であった（Table 4-12）。

最終解析と主要解析の結果には，主要評価項目と同様に数値上で軽微な相違が認められたが，重要な相違とは考えられなかった。

ACQ-7 スコアの推移（副次評価項目）

Week 52 までのいずれの評価時点，いずれの用量でも，臨床的に意味のある ACQ-7 スコアの改善が認められたが，ベースラインからの変化量に QVM 群と QMF 群で違いはみられなかった（Table 4-12）。

Table 4-12 投与 52 週間の ACQ-7 スコアの推移（B2302 試験，最終解析，FAS）

					投与群間比較			
Visit	投与群	n	測定値 LS Mean (SE)	ベースラインからの変化量 LS Mean (SE)	比較	LS Mean (SE)	(95% CI)	p-value
Baseline	All		2.517					
Day 30	QVM149 160/150/50	602	1.715 (0.0303)	−0.803 (0.0303)	QVM149 160/150/50− QMF149 320/150	−0.042 (0.0364)	(−0.113, 0.030)	0.251
					QVM149 160/150/50− F/S 500/50	−0.146 (0.0362)	(−0.217, −0.075)	< 0.001
	QVM149 80/150/50	592	1.794 (0.0304)	−0.723 (0.0304)	QVM149 80/150/50− QMF149 160/150	−0.030 (0.0366)	(−0.102, 0.042)	0.416
					QVM149 80/150/50− F/S 500/50	−0.066 (0.0364)	(−0.138, 0.005)	0.068
	QMF149 320/150	593	1.756 (0.0304)	−0.761 (0.0304)				
	QMF149 160/150	597	1.824 (0.0305)	−0.693 (0.0305)				
	F/S 500/50	594	1.861 (0.0304)	−0.656 (0.0304)				
Day 86	QVM149 160/150/50	589	1.616 (0.0322)	−0.901 (0.0322)	QVM149 160/150/50− QMF149 320/150	−0.012 (0.0395)	(−0.090, 0.065)	0.758
					QVM149 160/150/50− F/S 500/50	−0.120 (0.0394)	(−0.197, −0.042)	0.002
	QVM149 80/150/50	581	1.678 (0.0323)	−0.839 (0.0323)	QVM149 80/150/50− QMF149 160/150	−0.044 (0.0398)	(−0.122, 0.034)	0.266
					QVM149 80/150/50− F/S 500/50	−0.057 (0.0395)	(−0.135, 0.020)	0.147
	QMF149 320/150	587	1.628 (0.0322)	−0.889 (0.0322)				
	QMF149 160/150	578	1.722 (0.0325)	−0.795 (0.0325)				
	F/S 500/50	581	1.735 (0.0323)	−0.782 (0.0323)				
Day 183	QVM149 160/150/50	566	1.542 (0.0329)	−0.975 (0.0329)	QVM149 160/150/50− QMF149 320/150	0.014 (0.0406)	(−0.066, 0.094)	0.729
					QVM149 160/150/50− F/S 500/50	−0.086 (0.0404)	(−0.165, −0.006)	0.034
	QVM149 80/150/50	559	1.543 (0.0330)	−0.974 (0.0330)	QVM149 80/150/50− QMF149 160/150	−0.071 (0.0409)	(−0.151, 0.010)	0.085
					QVM149 80/150/50− F/S 500/50	−0.084 (0.0406)	(−0.164, −0.005)	0.038
	QMF149 320/150	562	1.528 (0.0329)	−0.989 (0.0329)				
	QMF149 160/150	559	1.614 (0.0331)	−0.903 (0.0331)				
	F/S 500/50	562	1.628 (0.0329)	−0.889 (0.0329)				
Day 364	QVM149 160/150/50	552	1.406 (0.0334)	−1.111 (0.0334)	QVM149 160/150/50− QMF149 320/150	−0.059 (0.0415)	(−0.140, 0.023)	0.157
					QVM149 160/150/50− F/S 500/50	−0.121 (0.0414)	(−0.202, −0.040)	0.003

					投与群間比較			
Visit	投与群	n	測定値 LS Mean (SE)	ベースラインからの変化量 LS Mean (SE)	比較	LS Mean (SE)	(95% CI)	p-value
	QVM149 80/150/50	537	1.535 (0.0337)	−0.982 (0.0337)	QVM149 80/150/50− QMF149 160/150	−0.010 (0.0420)	(−0.092, 0.072)	0.814
					QVM149 80/150/50− F/S 500/50	0.008 (0.0416)	(−0.073, 0.090)	0.845
	QMF149 320/150	547	1.465 (0.0335)	−1.053 (0.0335)				
	QMF149 160/150	536	1.545 (0.0338)	−0.972 (0.0338)				
	F/S 500/50	547	1.527 (0.0335)	−0.990 (0.0335)				

Source: Table 14.2-2.1-最終解析
解析対象被験者数：QVM 高用量群 607 名，QVM 中用量群 595 名，QMF 高用量群 596 名，QMF 中用量群 598 名，F/S 群 599 名
混合効果モデル：ACQ-7 スコアの測定値又は変化量 = 投与群 + ベースラインの ACQ-7 スコア + 地域 + 来院 + 投与群と来院の交互作用 + ベースライン ACQ-7 スコアと来院の交互作用 + サルブタモール又はアルブテロールの吸入前の FEV_1 + 吸入 15～30 分後の FEV_1 + 実施医療機関（地域）の変量効果
Day 30，86，183，364 = Week 4，12，26，52

ACQ-7 スコアがベースラインから 0.5 以上減少（臨床的に意味のある改善）した被験者の割合（副次評価項目）

ACQ-7 スコアがベースラインから 0.5 以上減少した被験者の割合は，Week 26 で 67.4%～74.2%，Week 52 で 72.8%～78.8%であった。Week 52 で ACQ-7 スコアがベースラインから 0.5 以上減少した被験者の割合は，QVM 高用量群で 78.8%（435/552 名），QVM 中用量群で 72.8%（391/537 名），QMF 高用量群で 77.9%（426/547 名），QMF 中用量群で 73.1%（392/536 名），F/S 群 72.8%（398/547 名）であり，投与群間で違いは認められなかった（Table 14.2-2.3-最終解析）。

（3）副次評価項目

1）pre-dose FEV_1

Week 26 の pre-dose FEV_1 のベースラインからの変化量の投与群間差（QVM 群－QMF 群）の最小二乗平均（95% CI）は，高用量群間で 0.058（0.021，0.095） L，中用量群間で 0.053（0.016，0.090） L であった。F/S 群との比較では，投与群間差（QVM 群－F/S 群）の最小二乗平均（95% CI）は，QVM 高用量群で 0.113（0.076，0.150） L，QVM 中用量群で 0.068（0.031，0.106） L であった（Table 14.2-3.1-最終解析）。

Week 52 の pre-dose FEV_1 のベースラインからの変化量の投与群間差（QVM 群－QMF 群）の最小二乗平均（95% CI）は，高用量群間で 0.072（0.033，0.110） L，中用量群間で 0.055（0.016，0.094） L であった。F/S 群との比較では，投与群間差（QVM 群－F/S 群）の最小二乗平均（95% CI）は，QVM 高用量群で 0.135（0.096，0.173） L，QVM 中用量群で 0.083（0.044，0.122） L であった（Table 14.2-3.1-最終解析）。

2）post-dose FEV_1

Day 1 の投与 5 分後，15 分後，30 分後，及び 1 時間後の FEV_1 のベースラインからの変化量の投与群間差（QVM 群－QMF 群）の最小二乗平均は，高用量群間で 0.050～0.089 L，中用量群間で 0.056～0.095 L であった。F/S 群との比較では，投与群間差（QVM 群－F/S 群）の最小二乗平均は，QVM 高用量群で 0.114～0.129 L，QVM 中用量群で 0.117～0.130 L であった（Table 14.2-3.2-最終解析）。

Week 26 の投与 5 分後，30 分後，及び 1 時間後の FEV_1 のベースラインからの変化量の投与群間差（QVM 群－QMF 群）の最小二乗平均は，高用量群間で 0.074～0.095 L，中用量群間で 0.072～0.101 L であった。F/S 群との投与群間差（QVM 群－F/S 群）の最小二乗平均は，QVM 高用量群で 0.149～0.155 L，QVM 中用量群で 0.109～0.120 L であった。Week 52 の投与 5 分後，30 分後，及び 1 時間後の FEV_1 のベースラインからの変化量の投与群間差（QVM 群－QMF 群）の最小二乗平均は，高用量群間で 0.086～0.111 L，中用量群間で 0.077～0.096 L であった。F/S 群との投与群間差（QVM 群－F/S 群）の最小二乗平均は，QVM 高用量群で 0.157～0.173 L，QVM 中用量群で 0.120～0.135 L であった（Table 14.2-3.2-最終解析）。

3）トラフ FVC の推移

Week 26 のトラフ FVC のベースラインからの変化量の投与群間差（QVM 群－QMF 群）の最小二乗平均（95% CI）は，高用量群間で 0.046（0.000，0.092） L，中用量群間で 0.067（0.021，0.113） L であった。F/S 群との比較では，投与群間差（QVM 群－F/S 群）の最小二乗平均（95% CI）は，QVM 高用量群で 0.112（0.065，0.158） L，QVM 中用量群で 0.123（0.077，0.169） L であった（Table 14.2-3.4-最終解析）。

Week 52 のトラフ FVC のベースラインからの変化量の投与群間差（QVM 群－QMF 群）の最小二乗平均（95% CI）は，高用量群間で 0.070（0.024，0.117）L，中用量群間で 0.048（0.001，0.095） L であった。F/S 群との比較では，投与群間差（QVM 群－F/S 群）の最小二乗平均（95% CI）は，QVM 高用量群で 0.136（0.089，0.183） L，QVM 中用量群で 0.098（0.051，0.145） L であった（Table 14.2-3.4-最終解析）。

4）朝及び夜の PEF

朝の PEF

52 週間の朝の PEF のベースラインからの変化量の投与群間差（QVM 群－QMF 群）の最小二乗平均（95% CI）は，高用量群間で 18.7（13.4，24.1） L/min，中用量群間で 15.6（10.2，20.9） L/min であり，いずれも QMF 群と比べ QVM 群の変化量が大きかった。F/S 群との比較では，投与群間差（QVM 群－F/S 群）の最小二乗平均（95% CI）は，QVM 高用量群で 34.8（29.5，40.1） L/min，QVM 中用量群で 28.5（23.2，33.8） L/min であった（Table 14.2-4.2-最終解析）。

4 週ごとの朝の PEF のベースラインからの変化量は，いずれの期間も QVM 群が QMF 群及び F/S 群と比べて大きかった（Table 14.2-4.3-最終解析）。

夜の PEF

52 週間の夜の PEF のベースラインからの変化量の投与群間差（QVM 群－QMF 群）の最小二乗平均（95% CI）は，高用量群間で 17.5（12.3，22.8） L/min，中用量群間で 15.0（9.7，20.2） L/min であり，いずれも QMF 群と比べ QVM 群の変化量が大きかった。F/S 群との比較では，投与群間差（QVM 群－F/S 群）の最小二乗平均（95% CI）は，QVM 高用量群で 29.5（24.2，34.7） L/min，QVM 中用量群で 25.8（20.5，31.0） L/min であった（Table 14.2-4.2-最終解析）。

4 週ごとの夜の PEF のベースラインからの変化量は，いずれの期間も QVM 群が QMF 群及び F/S 群と比べて大きかった（Table 14.2-4.3-最終解析）。

5）喘息症状

喘息症状なしの日の割合

52 週間の喘息症状なしの日の割合のベースラインからの変化量の最小二乗平均は，QVM 高用量群で 22.4%，QVM 中用量群で 18.0%，QMF 高用量群で 22.2%，QMF 中用量群で 18.0%，F/S 群で 18.9%であった。いずれの投与群も喘息症状なしの日の割合はベースラインから増加し，変化量は投与群間で同程度であった（Table 14.2-5.2-最終解析）。

夜間覚醒なしの日の割合

52 週間の夜間覚醒なしの日の割合のベースラインからの変化量の最小二乗平均は，QVM 高用量群で 18.0%，QVM 中用量群で 17.6%，QMF 高用量群で 18.4%，QMF 中用量群で 16.1%，F/S 群で 16.9%であった。いずれの投与群も夜間覚醒なしの日の割合はベースラインから増加し，変化量は投与群間で同程度であった（Table 14.2-5.2-最終解析）。

6）レスキュー薬の使用

レスキュー薬を使用しなかった日の割合

52 週間のレスキュー薬を使用しなかった日の割合のベースラインからの変化量の最小二乗平均は，QVM 高用量群で 25.0%，QVM 中用量群で 21.9%，QMF 高用量群で 24.9%，QMF 中用量群で 20.8%，F/S 群で 21.8%であった。いずれの投与群もレスキュー薬を使用しなかった日の割合はベースラインから増加し，変化量は投与群間で同程度であった（Table 14.2-6.2-最終解析）。

レスキュー薬の 1 日の使用回数

52 週間のレスキュー薬の 1 日平均使用回数のベースラインからの変化量の最小二乗平均は，QVM 高用量群で−0.88 回，QVM 中用量群で−0.81 回，QMF 高用量群で−0.83 回，QMF 中用量群で−0.72 回，F/S 群で−0.76 回であった。いずれの投与群もレスキュー薬の 1 日平均使用回数はベースラインから減少し，変化量は投与群間で同程度であった（Table 14.2-6.2-最終解析）。

7）喘息増悪

喘息増悪を発現した被験者の割合

中等度又は重度の喘息増悪を発現した被験者の割合は，QVM 高用量群で 30.2%（186/615 名），QVM 中用量群で 32.6%（201/616 名），QMF 高用量群で 31.8%（194/611 名），QMF 中用

量群で 35.9%（218/607 名），F/S 群で 39.7%（243/612 名）であった。中等度又は重度の喘息増悪を発現した被験者の割合は，F/S 群と比べ，QVM 群及び QMF 群で低かった（Table 4-13）。

Table 4-13　　Week 52 までの喘息増悪の発現状況（B2302 試験，FAS）

Type of exacerbation	QVM149 160/150/50 N = 615 n (%)	QVM149 80/150/50 N = 616 n (%)	QMF149 320/150 N = 611 n (%)	QMF149 160/150 N = 607 n (%)	F/S 500/50 N = 612 n (%)
Moderate or severe asthma exacerbation	186 (30.2)	201 (32.6)	194 (31.8)	218 (35.9)	243 (39.7)
Severe asthma exacerbation	134 (21.8)	151 (24.5)	142 (23.2)	166 (27.3)	182 (29.7)
Moderate asthma exacerbation	71 (11.5)	81 (13.1)	69 (11.3)	89 (14.7)	93 (15.2)
Mild asthma exacerbation	91 (14.8)	83 (13.5)	102 (16.7)	95 (15.7)	119 (19.4)
All (mild, moderate, severe) asthma exacerbation	247 (40.2)	248 (40.3)	256 (41.9)	267 (44.0)	309 (50.5)
Asthma exacerbation requiring hospitalization	8 (1.3)	15 (2.4)	12 (2.0)	8 (1.3)	8 (1.3)
Asthma exacerbation causing permanent discontinuation of study drug	3 (0.5)	8 (1.3)	6 (1.0)	12 (2.0)	10 (1.6)

Source: Table 14.2-7.1-最終解析

初回投与から最終投与翌日までに発現した喘息増悪を集計した。

喘息増悪の年間発現率

中等度又は重度の喘息増悪の推定年間発現率（95% CI）は，QVM 高用量群で 0.46（0.39，0.54），QVM 中用量群で 0.58（0.50，0.67），QMF 高用量群で 0.54（0.47，0.63），QMF 中用量群で 0.67（0.58，0.77），F/S 群で 0.72（0.63，0.82）であった。

中等度又は重度の喘息増悪の年間発現率の投与群間比（QVM 群／QMF 群）（95% CI）は，高用量群間で 0.85（0.68，1.04），中用量群間で 0.87（0.71，1.06）であり，年間発現率は QVM 高用量群で 15%低く，QVM 中用量群で 13%低かった。F/S 群と QVM 群の比較（QVM 群／F/S 群）では，投与群間比（95% CI）は高用量群で 0.64（0.52，0.78），中用量群で 0.81（0.66，0.99）であり，F/S 群と比べ，年間発現率は QVM 高用量群で 36%低く，QVM 中用量群で 19%低かった（Table 14.2-7.5-最終解析）。

喘息増悪の初回発現までの期間

喘息増悪（中等度又は重度）の初回発現までの期間の投与群間比較（QVM 群／QMF 群）のハザード比（95% CI）は，高用量群間で 0.94（0.77，1.15）と喘息増悪のリスクに明らかな差がなかった。中用量群間比較のハザード比（95% CI）は 0.87（0.72，1.06）であり，QVM 中用量群で QMF 中用量群よりも喘息増悪のリスクは低かった（Cox 回帰モデル）。喘息増悪（中等度又は重度）の初回発現までの期間の QVM 群と F/S 群との比較（QVM 群／F/S 群）では，QVM 群のいずれの用量でも喘息増悪の発現リスクの低下が認められた［ハザード比（95% CI）：高用量群 0.70（0.58，0.84），中用量群 0.76（0.63，0.92）］（Table 4-14）。

Table 4-14 Week 52 までの喘息増悪の初回発現までの期間の Cox 回帰分析（B2302 試験，FAS）

増悪の重症度カテゴリー 投与群	n/M (%)	比較	ハザード比	(95% CI)	p-value
Moderate or severe asthma exacerbation					
QVM149 160/150/50 (N=615)	186/615 (30.2)	QVM149 160/150/50 / QMF149 320/150	0.94	(0.77, 1.15)	0.523
		QVM149 160/150/50 / F/S 500/50	0.70	(0.58, 0.84)	< 0.001
QVM149 80/150/50 (N=616)	200/615 (32.5)	QVM149 80/150/50 / QMF149 160/150	0.87	(0.72, 1.06)	0.164
		QVM149 80/150/50 / F/S 500/50	0.76	(0.63, 0.92)	0.005
QMF149 320/150 (N=611)	194/611 (31.8)				
QMF149 160/150 (N=607)	218/607 (35.9)				
F/S 500/50 (N=612)	243/612 (39.7)				
Severe asthma exacerbation					
QVM149 160/150/50 (N=615)	134/615 (21.8)	QVM149 160/150/50 / QMF149 320/150	0.92	(0.72, 1.16)	0.476
		QVM149 160/150/50 / F/S 500/50	0.68	(0.54, 0.85)	< 0.001
QVM149 80/150/50 (N=616)	151/615 (24.6)	QVM149 80/150/50 / QMF149 160/150	0.88	(0.70, 1.09)	0.243
		QVM149 80/150/50 / F/S 500/50	0.78	(0.63, 0.97)	0.027
QMF149 320/150 (N=611)	142/611 (23.2)				
QMF149 160/150 (N=607)	166/607 (27.3)				
F/S 500/50 (N=612)	182/612 (29.7)				
All (mild, moderate, severe) asthma exacerbation					
QVM149 160/150/50 (N=615)	247/615 (40.2)	QVM149 160/150/50 / QMF149 320/150	0.94	(0.79, 1.12)	0.497
		QVM149 160/150/50 / F/S 500/50	0.71	(0.60, 0.84)	< 0.001
QVM149 80/150/50 (N=616)	247/615 (40.2)	QVM149 80/150/50 / QMF149 160/150	0.87	(0.73, 1.04)	0.126
		QVM149 80/150/50 / F/S 500/50	0.72	(0.61, 0.85)	< 0.001
QMF149 320/150 (N=611)	256/611 (41.9)				
QMF149 160/150 (N=607)	267/607 (44.0)				
F/S 500/50 (N=612)	309/612 (50.5)				

Source: Table 14.2-7.3-最終解析

n = いずれかの重症度カテゴリーの喘息増悪を 1 回以上発現した被験者数，M = 解析に含めた被験者数，N = 解析対象集団の被験者数

Cox 回帰モデルでは，投与群を固定効果，スクリーニング前 12 ヵ月間の喘息増悪の発現回数，サルブタモール又はアルブテロールの吸入前の FEV_1，及び吸入 15～30 分後の FEV_1 を共変量とし，地域で層別した。

喘息増悪を発現しなかった被験者は，最終投与 + 1 日，死亡，最終来院のうち最も早い日で打切りとした。

初回投与から最終投与翌日までに発現した喘息増悪を解析した。

8）AQLQ 総スコア

Week 52 の AQLQ 総スコアのベースラインからの変化量の最小二乗平均は，QVM 高用量群で 0.868，QVM 中用量群で 0.758，QMF 高用量群で 0.848，QMF 中用量群で 0.812，F/S 群で 0.808 であった。いずれの投与群も AQLQ 総スコアはベースラインから 0.5 以上増加し，変化量は投与群間で同程度であった（Table 14.2-8.1-最終解析）。

Week 52 の AQLQ 総スコアがベースラインから 0.5 以上改善した被験者の割合は，QVM 高用量群 60.5%，QMF 高用量群 59.4%，QVM 中用量群 61.8%，QMF 中用量群 62.1%，F/S 群 60.4%であり，QVM 群と対応する用量の QMF 群及び F/S 群で差は認められなかった（Table 14.2-8.3-最終解析）。

安全性の結果

（1）治験薬の曝露状況

SAF での治験薬投与期間を Table 4-15 に示す。

最終解析では，52 週間の治験薬投与期を完了した被験者の割合は 93.8%（2901 名）であった（Table 14.1-1.3-最終解析）。投与群別の治験薬投与期間の平均値は 340.2～346.2 日であり，365 日を超えて投与された被験者の割合は 53.2%～56.0%であった。

Table 4-15　治験薬投与期間（B2302 試験，二重盲検期，最終解析，SAF）

		QVM149 160/150/50 N = 616	QVM149 80/150/50 N = 617	QMF149 320/150 N = 613	QMF149 160/150 N = 608	F/S 500/50 N = 618
投与期間（日）	n	616	617	613	608	618
	Mean (SD)	346.2 (72.00)	340.9 (80.59)	344.9 (74.47)	344.3 (73.14)	340.2 (82.51)
	Q1	364.0	364.0	365.0	364.0	364.0
	Median	366.0	366.0	366.0	366.0	366.0
	Q3	367.0	367.0	367.0	367.0	367.0
	Min - Max	12 - 415	1 - 398	2 - 410	1 - 407	1 - 415
総曝露（人年）	Sum	583.84	575.88	578.88	573.16	575.57
投与期間						
1 - 29 days	n (%)	6 (1.0)	13 (2.1)	10 (1.6)	5 (0.8)	14 (2.3)
30 - 86 days	n (%)	13 (2.1)	15 (2.4)	12 (2.0)	13 (2.1)	19 (3.1)
87 - 183 days	n (%)	23 (3.7)	20 (3.2)	15 (2.4)	21 (3.5)	15 (2.4)
184 - 254 days	n (%)	3 (0.5)	10 (1.6)	13 (2.1)	14 (2.3)	11 (1.8)
255 - 365 days	n (%)	226 (36.7)	227 (36.8)	233 (38.0)	219 (36.0)	230 (37.2)
> 365 days	n (%)	345 (56.0)	332 (53.8)	330 (53.8)	336 (55.3)	329 (53.2)
累積投与期間						
> 29 days	n (%)	610 (99.0)	604 (97.9)	603 (98.4)	603 (99.2)	604 (97.7)
> 86 days	n (%)	597 (96.9)	589 (95.5)	591 (96.4)	590 (97.0)	585 (94.7)
> 183 days	n (%)	574 (93.2)	569 (92.2)	576 (94.0)	569 (93.6)	570 (92.2)
> 254 days	n (%)	571 (92.7)	559 (90.6)	563 (91.8)	555 (91.3)	559 (90.5)
> 365 days	n (%)	345 (56.0)	332 (53.8)	330 (53.8)	336 (55.3)	329 (53.2)

Source: Table 14.3-1.1-最終解析

治験薬投与期間 = 治験薬最終投与日 − 治験薬投与開始日 + 1

（2）有害事象

有害事象の発現状況を Table 4-16 に示す。

Table 4-16　有害事象の発現状況（B2302 試験，最終解析，SAF）

	QVM149 160/150/50 N = 616 n (%)	QVM149 80/150/50 N = 617 n (%)	QMF149 320/150 N = 613 n (%)	QMF149 160/150 N = 608 n (%)	F/S 500/50 N = 618 n (%)
有害事象	458 (74.4)	460 (74.6)	454 (74.1)	453 (74.5)	487 (78.8)
副作用	51 (8.3)	46 (7.5)	38 (6.2)	42 (6.9)	51 (8.3)
死亡	2 (0.3)	1 (0.2)	4 (0.7)	0	0
重篤な有害事象	46 (7.5)	49 (7.9)	52 (8.5)	38 (6.3)	39 (6.3)
投与中止に至った有害事象	13 (2.1)	25 (4.1)	18 (2.9)	19 (3.1)	21 (3.4)

Source：Table 14.3.1-1.1-最終解析，Table 14.3.1-1.4-最終解析，Table 14.3.1-2.5-最終解析，Table 14.3.1-2.1-最終解析，Table 14.3.1-1.5-最終解析

1）有害事象

最終解析での有害事象発現被験者数及び発現率を Table 4-21（付録）に示す。

有害事象の発現率は，QVM 高用量群で 74.4%（458/616 名），QVM 中用量群で 74.6%（460/617 名），QMF 高用量群で 74.1%（454/613 名），QMF 中用量群で 74.5%（453/608 名），F/S 群で 78.8%（487/618 名）であり，投与群間で同程度であった。

SOC 別で最も発現率が高かった有害事象は，「感染症および寄生虫症」及び「呼吸器，胸郭および縦隔障害」であった。これら事象の発現率は QVM 群と QMF 群で同程度であったが，F/S 群に比べ低かった。

PT 別で最も発現率が高かった有害事象は喘息であり，発現率は F/S 群（50.0%）に比べ QVM 群（高用量群 40.1%，中用量群 40.2%）及び QMF 群（高用量群 41.8%，中用量群 44.1%）で低かった。発声障害の発現率は，他の投与群（1.5%～2.1%）と比べ，QVM 高用量群（3.9%）で高かった。

2）副作用

最終解析での副作用発現被験者数及び発現率を Table 4-24（付録）に示す。

副作用の発現率は，QVM 高用量群で 8.3%（51/616 名），QVM 中用量群で 7.5%（46/617 名），QMF 高用量群で 6.2%（38/613 名），QMF 中用量群で 6.9%（42/608 名），F/S 群で 8.3%（51/618 名）であり，投与群間で同程度であった。

PT 別で発現率が高かった副作用（いずれの投与群でも 0.5%以上）は発声障害及び喘息であり，発声障害は他の投与群（0.8%～1.5%）に比べ QVM 高用量群（3.4%）で高く，喘息は QMF 中用量群及び F/S 群（1.6%）の発現率が最も高かった。

3）重症度別の有害事象

いずれの投与群も約 4～5 割の被験者に軽度又は中等度の有害事象がみられた。高度の有害事象の発現率は，QVM 高用量群で 23.7%（146/616 名），QVM 中用量群で 26.4%（163/617 名），QMF 高用量群で 26.3%（161/613 名），QMF 中用量群で 29.8%（181/608 名），F/S 群で 31.7%（196/618 名）であり，他の投与群に比べ F/S 群で高かった。発現率が最も高かった高度の有害事象（いずれの投与群でも 20%以上）は喘息［QVM 高用量群 21.8%（134/616 名），QVM 中用量群 24.5%（151/617 名），QMF 高用量群 23.2%（142/613 名），QMF 中用量群 27.3%（166/608 名），F/S 群 29.4%（182/618 名）］であった。その他の発現率が高かった高度の有害事象（いずれかの投与群で 1%以上）は，気管支炎，ウイルス性上気道感染，細菌性上気道感染，下気道感染であり，QMF 中用量群の高度の気管支炎（2.0%），F/S 群の高度の気管支炎及びウイルス性上気道感染（各 2.1%）を除き，各投与群の発現率は 2%未満であった（Table 14.3.1-1.3-最終解析）。

（3）死亡及び重篤な有害事象

1）死亡

死亡の内訳を Table 4-17 に示す。

本試験期間中に 7 名（二重盲検期 5 名，追跡調査期 2 名）の死亡が報告された。治験責任医師はいずれの死亡も治験薬との関連なしと判断した。

本試験では，IAC が死因を評価した。主な死因は，心血管事象（QVM 高用量群 2 名，QVM 中用量群 1 名，QMF 高用量群 2 名），中枢神経系リンパ腫（QMF 高用量群 1 名），事故（QMF 高用量群 1 名）であった。IAC はいずれの死亡も喘息との関連なしと判定した（Table 14.3.1-5.2-最終解析，Listing 14.3.2-1.1-最終解析）。

死亡の一覧を Table 4-26（付録）に示す。

Table 4-17　死亡の被験者数及び死因ごとの発現率（B2302 試験，最終解析，SAF）

主な死因カテゴリー サブカテゴリー	QVM149 160/150/50 N = 616 n (%)	QVM149 80/150/50 N = 617 n (%)	QMF149 320/150 N = 613 n (%)	QMF149 160/150 N = 608 n (%)	F/S 500/50 N = 618 n (%)
死亡	2 (0.3)	1 (0.2)	4 (0.7)	0	0
がん	0	0	1 (0.2)	0	0
その他のがん	0	0	1 (0.2)	0	0
心血管事象	2 (0.3)	1 (0.2)	2 (0.3)	0	0
その他	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0	0
突然死	1 (0.2)	0	2 (0.3)	0	0
その他	0	0	1 (0.2)	0	0
事故	0	0	1 (0.2)	0	0

Source: Table 14.3.1-5.2-最終解析

2）重篤な有害事象

最終解析での重篤な有害事象の発現被験者数及び発現率を Table 4-28（付録）に示す。

重篤な有害事象の発現率は，QVM 高用量群で 7.5%（46/616 名），QVM 中用量群で 7.9%（49/617 名），QMF 高用量群で 8.5%（52/613 名），QMF 中用量群で 6.3%（38/608 名），F/S 群で 6.3%（39/618 名）であり，投与群間で同程度であった。

発現率が最も高かった重篤な有害事象は，喘息［QVM 高用量群 1.5%（9 名），QVM 中用量群 2.4%（15 名），QMF 高用量群 2.0%（12 名），QMF 中用量群 1.3%（8 名），F/S 群 1.5%（9 名）］であり，特定の投与群で発現率が高い等の傾向はみられなかった。その他，いずれかの群で 3 名以上に発現した重篤な有害事象は肺炎（QVM 高用量群 3 名，QVM 中用量群 2 名，QMF 高用量群 1 名，QMF 中用量群 3 名，F/S 群 5 名），胆石症（QVM 高用量群 3 名，QMF 中用量群 1 名，F/S 群 1 名），下気道感染（QVM 高用量群 1 名，QVM 中用量群 1 名，QMF 高用量群 3 名，QMF 中用量群 1 名，F/S 群 2 名），肺塞栓症（QVM 高用量群 1 名，QMF 高用量群 3 名）であった（Table 14.3.1-2.1-最終解析）。

重篤な有害事象の一覧を Table 4-30（付録）に示す。

（4）重要な有害事象

1）投与中止に至った有害事象

投与中止に至った有害事象の発現率は，QVM 高用量群で 2.1%（13/616 名），QVM 中用量群で 4.1%（25/617 名），QMF 高用量群で 2.9%（18/613 名），QMF 中用量群で 3.1%（19/608 名），F/S 群で 3.4%（21/618 名）であり，投与群間で同程度であった。

QVM 高用量群又は QVM 中用量群で 2 名以上に発現した投与中止に至った有害事象は，喘息［QVM 高用量群 0.5%（3 名），QVM 中用量群 1.3%（8 名），QMF 高用量群 1.0%（6 名），QMF 中用量群 2.0%（12 名），F/S 群 1.6%（10 名）］であった（Table 14.3.1-1.5-最終解析）。

投与中止に至った有害事象の一覧を Table 4-31（付録）に示す。

2）臨床的に注目すべき有害事象

発現率が最も高かった臨床的に注目すべき有害事象は「過敏症」の喘息，次いで「免疫抑制」の気管支炎であった（Table 14.3.1-3.1-最終解析）。

「脳心血管事象」の発現率は，投与群間で同程度であった。「心不整脈」のうち，伝導異常及び異所性の発現率は投与群間で同程度であり，一定の傾向はみられなかった。頻脈性不整脈は，QVM 高用量群で 8 名，QMF 高用量群で 7 名，QVM 中用量群及び QMF 中用量群で各 3 名，F/S 群で 4 名に認められた。「心不全」は 8 名（QVM 高用量群で 4 名，QVM 中用量群で 2 名，QMF 中用量群で 2 名）に認められ，被験者の大半は心不全のリスク因子である合併症を有していた。心房細動は，QVM 中用量群で 1 名，QMF 高用量群で 6 名，QMF 中用量群で 4 名，F/S 群で 3 名に認められた（Table 14.3.1-3.1-最終解析）。

3）IAC により判定された重篤な脳心血管事象

IAC により評価された脳心血管事象の発現率は，QVM 高用量群で 1.5%（9/616 名），QVM 中用量群で 1.0%（6/617 名），QMF 高用量群で 2.1%（13/613 名），QMF 中用量群で 2.1%（13/608 名），F/S 群で 0.5%（3/618 名）であった。MACE と判定された事象の発現率は，QVM 高用量群で 0.3%（2/616 名），QVM 中用量群で 0.3%（2/617 名），QMF 高用量群で 0.2%（1/613 名），QMF 中用量群で 1.2%（7/608 名），F/S 群で 0.2%（1/618 名）であった（Table 14.3.1-4.5-最終解析）。MACE と判定された事象のうち，治験責任医師により治験薬との関連ありと判断された事象はなかった（Listing 16.2.7-1.1-最終解析）。

4）IAC により判定された重篤な喘息転帰

IAC により判定された重篤な喘息転帰（喘息に関連する入院，挿管，死亡）の発現率は，QVM 高用量群で 1.3%（8/616 名），QVM 中用量群で 2.3%（14/617 名），QMF 高用量群で 1.8%（11/613 名），QMF 中用量群で 1.5%（9/608 名），F/S 群で 1.1%（7/618 名）であり，投与群間で同程度であった（Table 14.3.1-4.1-最終解析）。

5）その他の注目すべき有害事象

糖尿病／高血糖の発現率は，QVM 高用量群で 2.1%（13/616 名），QVM 中用量群で 1.3%（8/617 名），QMF 高用量群で 2.4%（15/613 名），QMF 中用量群で 1.6%（10/608 名），F/S 群で 1.1%（7/618 名）であり，QVM 高用量群及び QMF 高用量群で高かった（Table 14.3.1-3.1-最終解析）。

肺炎と同じく「免疫抑制」リスクに分類される口腔カンジダ症の発現率は，QVM 高用量群で 0.2%（1/616 名），QVM 中用量群で 1.0%（6/617 名），QMF 高用量群で 0.8%（5/613 名），QMF 中用量群で 1.0%（6/608 名），F/S 群で 1.6%（10/618 名）であり，F/S 群に比べて QVM 群及び QMF 群で低かった（Table 14.3.1-3.1-最終解析）。

（5）臨床検査

1）血液学的検査

血液学的検査の変動について，投与群間で明らかな違いはみられなかった。血液学的検査の注目すべき異常値のうち，ベースライン後新たに異常値に該当又は悪化した被験者の割合はいずれの投与群でも低く（3%未満），投与群間で同程度であった（Table 14.3-3.4-最終解析）。

2）血液生化学的検査

ベースライン後新たに異常値に該当又は悪化した被験者の割合は，カリウム，グルコース及び BUN を除きいずれのパラメータでも低く，投与群間で同程度であった（Table 14.3-3.8-最終解析）。

ベースライン後にカリウム高値（> 6.0 mmol/L）に新たに該当又は悪化した被験者の割合は 4.1%～7.4%であった。カリウム高値を認めた投与群，被験者，測定ポイントに一定の傾向はみられなかった（Listing 14.3.4-1.2-最終解析）。また，いずれの群でも問題となるベースラインから

のカリウム低下は認められなかった。ベースライン後にグルコース高値（> 9.99 mmol/L）に新たに該当又は悪化した被験者の割合は 5.3%～6.2%であり，いずれの投与群でも同程度であった。ベースライン後に BUN の異常値（> 9.99 mmol/L）に新たに該当又は悪化した被験者の割合は，他の投与群に比べて QVM 高用量群及び QMF 中用量群でやや高かったものの，特定の投与群で割合が高い等の明らかな傾向はみられなかった（Table 14.3-3.8-最終解析）。

3）血漿中コルチゾール濃度

Week 26，Week 52 Day 1，Week 52 Day 2 の血漿中コルチゾール濃度のベースラインからの変化量の平均値は，QVM 中・高用量群及び QMF 中・高用量群では−4.1～13.8 nmol/L であった。F/S 群では，ベースラインからの変化量の平均値は−9.2～−14.3 nmol/L であった（Table 14.3-3.14-最終解析）。

4）尿検査

ベースラインからの変動は小さく，いずれの投与群でも臨床的に重要な尿検査結果の変動はみられなかった（Table 14.3-3.12-最終解析，Table 14.3-3.13-最終解析）。

（6）その他の安全性評価項目

1）バイタルサイン

バイタルサインの注目すべき異常値に新たに該当又は悪化した被験者の割合はいずれの投与群でも低く，投与群間で同程度であった（Table 14.3-4.4-最終解析）。

2）心電図

ベースライン後に QTcF 値の異常基準に新たに該当又は悪化した被験者の割合は低かった。QTcF がベースラインから 60 ms を超えて延長した被験者は，QVM 高用量群の 3 名，QVM 中用量群の 1 名，及び F/S 群の 1 名であった。そのうち QVM 高用量群の 1 名は QTcF が 500 ms を超えて延長したが，治験薬投与は継続され，3 日後には回復した。QVM 高用量群の他の 2 名は治験薬の投与を中止した。中止理由はそれぞれ有害事象（左脚ブロック），被験者又は代諾者の申し出であった。F/S 群の 1 名は心電図 QTc 延長により治験薬の投与を中止した（Table 14.3-5.3-最終解析，Listing 14.3-5.1-最終解析，Listing 14.1-1.1-最終解析，Listing 16.2.7-1.1-最終解析）。

日本人部分集団での安全性の結果

（1）治験薬の曝露状況

日本人部分集団での治験薬投与期間を Table 4-18 に示す。

日本人部分集団では，52 週間の治験薬投与期を完了した被験者の割合は 91.0%（71 名）であった（Table 14.1-1.3-J-最終解析）。投与群別の治験薬投与期間の平均値は 303.9～365.5 日であり，365 日を超えて投与された被験者の割合は 46.7%～68.8%であった。

Table 4-18　治験薬投与期間（B2302 試験，二重盲検期，最終解析，SAF，日本人）

		QVM149 160/150/50 N = 16	QVM149 80/150/50 N = 16	QMF149 320/150 N = 15	QMF149 160/150 N = 15	F/S 500/50 N = 16
投与期間（日）	n	16	16	15	15	16
	Mean (SD)	303.9 (106.39)	356.1 (39.86)	353.1 (48.85)	318.1 (84.56)	365.5 (1.63)
	Q1	241.0	364.5	363.0	241.0	365.0
	Median	365.5	366.0	365.0	366.0	366.0
	Q3	367.0	366.5	366.0	366.0	366.0
	Min - Max	81 - 372	207 - 372	177 - 374	117 - 367	360 - 368
総曝露（人年）	Sum	13.31	15.60	14.50	13.06	16.01
投与期間						
1 - 29 days	n (%)	0	0	0	0	0
30 - 86 days	n (%)	2 (12.5)	0	0	0	0
87 - 183 days	n (%)	1 (6.3)	0	1 (6.7)	1 (6.7)	0
184 - 254 days	n (%)	1 (6.3)	1 (6.3)	0	3 (20.0)	0
255 - 365 days	n (%)	4 (25.0)	6 (37.5)	7 (46.7)	3 (20.0)	5 (31.3)
> 365 days	n (%)	8 (50.0)	9 (56.3)	7 (46.7)	8 (53.3)	11 (68.8)
累積投与期間						
> 29 days	n (%)	16 (100)	16 (100)	15 (100)	15 (100)	16 (100)
> 86 days	n (%)	14 (87.5)	16 (100)	15 (100)	15 (100)	16 (100)
> 183 days	n (%)	13 (81.3)	16 (100)	14 (93.3)	14 (93.3)	16 (100)
> 254 days	n (%)	12 (75.0)	15 (93.8)	14 (93.3)	11 (73.3)	16 (100)
> 365 days	n (%)	8 (50.0)	9 (56.3)	7 (46.7)	8 (53.3)	11 (68.8)

Source: Table 14.3-1.1-J-最終解析

治験薬投与期間 = 治験薬最終投与日 − 治験薬投与開始日 + 1

（2）有害事象

日本人部分集団での有害事象の発現状況を Table 4-19 に示す。

Table 4-19　有害事象の発現状況（B2302 試験，最終解析，SAF，日本人）

	QVM149 160/150/50 N = 16 n (%)	QVM149 80/150/50 N = 16 n (%)	QMF149 320/150 N = 15 n (%)	QMF149 160/150 N = 15 n (%)	F/S 500/50 N = 16 n (%)
有害事象	13 (81.3)	14 (87.5)	10 (66.7)	12 (80.0)	15 (93.8)
副作用	1 (6.3)	3 (18.8)	2 (13.3)	4 (26.7)	1 (6.3)
死亡	0	0	0	0	0
重篤な有害事象	0	2 (12.5)	1 (6.7)	1 (6.7)	1 (6.3)
投与中止に至った有害事象	0	1 (6.3)	0	1 (6.7)	0

Source：Table 14.3.1-1.1-J-最終解析，Table 14.3.1-1.4-J-最終解析，Listing 14.3.2-1.1-最終解析，Table 14.3.1-2.1-J-最終解析，Table 14.3.1-1.5-J-最終解析

1）有害事象

日本人部分集団での有害事象発現被験者数及び発現率を Table 4-22（付録）に示す。

有害事象の発現率は，QVM 高用量群で 81.3%（13/16 名），QVM 中用量群で 87.5%（14/16 名），QMF 高用量群で 66.7%（10/15 名），QMF 中用量群で 80.0%（12/15 名），F/S 群で 93.8%（15/16 名）であった。

SOC 別で最も発現率が高かった有害事象は，いずれの投与群でも「感染症および寄生虫症」［QVM 高用量群 56.3%（9/16 名），QVM 中用量群 50.0%（8/16 名），QMF 高用量群 60.0%（9/15 名），QMF 中用量群 53.3%（8/15 名），F/S 群 37.5%（6/16 名）］及び「呼吸器，胸郭および縦隔障害」［QVM 高用量群 56.3%（9/16 名），QVM 中用量群 68.8%（11/16 名），QMF 高用量群 53.3%（8/15 名），QMF 中用量群 73.3%（11/15 名），F/S 群 75.0%（12/16 名）］であった。

PT 別で最も発現率が高かった有害事象は，いずれの投与群でも喘息［QVM 高用量群 50.0%（8/16 名），QVM 中用量群 56.3%（9/16 名），QMF 高用量群 46.7%（7/15 名），QMF 中用量群 66.7%（10/15 名），F/S 群 68.8%（11/16 名）］であった。

2）副作用

日本人部分集団での副作用発現被験者数及び発現率を Table 4-25（付録）に示す。

副作用の発現率は，QVM 高用量群で 6.3%（1/16 名），QVM 中用量群で 18.8%（3/16 名），QMF 高用量群で 13.3%（2/15 名），QMF 中用量群で 26.7%（4/15 名），F/S 群で 6.3%（1/16 名）であった。

3）重症度別の有害事象

日本人部分集団では，いずれの投与群も約 5 割の被験者に軽度又は中等度の有害事象がみられた。高度の有害事象の発現率は，QVM 高用量群で 31.3%（5/16 名），QVM 中用量群で 31.3%（5/16 名），QMF 高用量群で 13.3%（2/15 名），QMF 中用量群で 26.7%（4/15 名），F/S 群で 37.5%（6/16 名）であった。発現率が最も高かった高度の有害事象は喘息［QVM 高用量群で

31.3%（5/16 名），QVM 中用量群で 31.3%（5/16 名），QMF 高用量群で 13.3%（2/15 名），QMF 中用量群で 26.7%（4/15 名），F/S 群で 25.0%（4/16 名）］であった（Table 14.3.1-1.3-J-最終解析）。

（3）死亡及び重篤な有害事象

1）死亡

日本人部分集団では，死亡の報告はなかった（Listing 14.3.2-1.1-最終解析）。

2）重篤な有害事象

日本人部分集団での重篤な有害事象の発現被験者数及び発現率を Table 4-29（付録）に示す。

重篤な有害事象の発現率は，QVM 中用量群で 12.5%（2/16 名），QMF 高用量群で 6.7%（1/15 名），QMF 中用量群で 6.7%（1/15 名），F/S 群で 6.3%（1/16 名）であり，QVM 高用量群では重篤な有害事象は認められなかった。重篤な有害事象の一覧を Table 4-30（付録）に示す。

（4）重要な有害事象

1）投与中止に至った有害事象

日本人部分集団での投与中止に至った有害事象の発現率は，QVM 中用量群で 6.3%（1/16 名），QMF 中用量群で 6.7%（1/15 名）であり，投与中止に至った有害事象はいずれも喘息であった。QVM 高用量群，QMF 高用量群，及び F/S 群では投与中止に至った有害事象は認められなかった（Table 14.3.1-1.5-J-最終解析）。投与中止に至った有害事象の一覧を Table 4-31（付録）に示す。

2）IAC により判定された重篤な脳心血管事象

日本人部分集団では，IAC により評価された脳心血管事象は，QMF 中用量群の 1 名に認められた。本事象は MACE と判定されなかった（Listing 14.3.2-1.8-最終解析）。

3）IAC により判定された重篤な喘息転帰

日本人部分集団では，IAC により判定された重篤な喘息転帰（喘息に関連する入院，挿管，死亡）は，QVM 中用量群の 1 名に認められた（Listing 14.3.2-1.5-最終解析）。

4.1.3.1 B2302 試験（付録）

Table 4-20 すべての有害事象の発現被験者数・発現率（B2302，主要解析，SAF）

SOC	QVM 160/150/50 N = 616		QVM 80/150/50 N = 617		QMF 320/150 N = 613		QMF 160/150 N = 608		F/S 500/50 N = 618	
PT	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
合計	426	(69.2)	442	(71.6)	429	(70.0)	425	(69.9)	458	(74.1)
血液およびリンパ系障害	7	(1.1)	6	(1.0)	8	(1.3)	11	(1.8)	7	(1.1)
貧血	5	(0.8)	4	(0.6)	5	(0.8)	5	(0.8)	6	(1.0)
鉄欠乏性貧血	1	(0.2)	0		1	(0.2)	3	(0.5)	0	
白血球減少症	1	(0.2)	0		1	(0.2)	0		0	
好酸球増加症	0		0		0		0		1	(0.2)
赤血球減少症	0		0		1	(0.2)	0		0	
免疫性血小板減少性紫斑病	0		1	(0.2)	0		0		0	
白血球増加症	0		1	(0.2)	1	(0.2)	2	(0.3)	0	
小球性貧血	0		0		0		1	(0.2)	0	
好中球増加症	0		0		1	(0.2)	1	(0.2)	0	
心臓障害	23	(3.7)	22	(3.6)	18	(2.9)	21	(3.5)	17	(2.8)
頻脈	4	(0.6)	3	(0.5)	4	(0.7)	1	(0.2)	2	(0.3)
第一度房室ブロック	3	(0.5)	1	(0.2)	2	(0.3)	2	(0.3)	0	
洞性頻脈	3	(0.5)	0		2	(0.3)	2	(0.3)	1	(0.2)
狭心症	2	(0.3)	3	(0.5)	1	(0.2)	1	(0.2)	2	(0.3)
左脚ブロック	2	(0.3)	1	(0.2)	1	(0.2)	2	(0.3)	1	(0.2)
心不全	2	(0.3)	1	(0.2)	0		1	(0.2)	0	
心筋虚血	2	(0.3)	1	(0.2)	1	(0.2)	1	(0.2)	1	(0.2)
動悸	2	(0.3)	1	(0.2)	0		2	(0.3)	4	(0.6)
心室性期外収縮	2	(0.3)	4	(0.6)	2	(0.3)	0		1	(0.2)
不整脈	1	(0.2)	0		0		1	(0.2)	0	
完全房室ブロック	1	(0.2)	0		0		1	(0.2)	0	
慢性心不全	1	(0.2)	1	(0.2)	0		0		0	
うっ血性心不全	1	(0.2)	0		0		1	(0.2)	0	
心タンポナーデ	1	(0.2)	0		0		0		0	
変性大動脈弁疾患	1	(0.2)	0		0		0		0	
期外収縮	1	(0.2)	0		1	(0.2)	0		1	(0.2)
心筋梗塞	1	(0.2)	0		1	(0.2)	1	(0.2)	0	
上室性頻脈	1	(0.2)	0		2	(0.3)	0		0	
急性心イベント	0		0		1	(0.2)	0		0	
急性心筋梗塞	0		0		1	(0.2)	0		1	(0.2)
冠動脈硬化症	0		1	(0.2)	0		0		0	
心房細動	0		1	(0.2)	5	(0.8)	3	(0.5)	2	(0.3)
右脚ブロック	0		1	(0.2)	0		0		0	
心筋症	0		1	(0.2)	0		0		0	
冠動脈疾患	0		1	(0.2)	1	(0.2)	0		0	
心室内伝導障害	0		0		0		1	(0.2)	0	
変性僧帽弁疾患	0		0		0		0		1	(0.2)

SOC	QVM 160/150/50 N = 616		QVM 80/150/50 N = 617		QMF 320/150 N = 613		QMF 160/150 N = 608		F/S 500/50 N = 618	
PT	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
高血圧性心筋症	0		0		1	(0.2)	0		0	
高血圧性心疾患	0		1	(0.2)	0		0		0	
左室肥大	0		1	(0.2)	0		0		0	
僧帽弁閉鎖不全症	0		0		2	(0.3)	0		0	
上室性期外収縮	0		2	(0.3)	0		2	(0.3)	1	(0.2)
心室拡大	0		0		0		1	(0.2)	0	
先天性，家族性および遺伝性障害	0		1	(0.2)	0		1	(0.2)	3	(0.5)
炭水化物代謝障害	0		0		0		0		1	(0.2)
皮様嚢腫	0		1	(0.2)	0		0		0	
甲状舌管嚢胞	0		0		0		0		1	(0.2)
2a型高脂血症	0		0		0		1	(0.2)	0	
椎骨動脈形成不全	0		0		0		0		1	(0.2)
耳および迷路障害	7	(1.1)	9	(1.5)	7	(1.1)	5	(0.8)	8	(1.3)
中耳の炎症	2	(0.3)	0		0		0		0	
伝音難聴	1	(0.2)	0		0		0		0	
耳痛	1	(0.2)	1	(0.2)	0		1	(0.2)	1	(0.2)
メニエール病	1	(0.2)	0		0		0		0	
突発性難聴	1	(0.2)	0		1	(0.2)	0		0	
回転性めまい	1	(0.2)	4	(0.6)	4	(0.7)	2	(0.3)	0	
頭位性回転性めまい	1	(0.2)	2	(0.3)	1	(0.2)	0		2	(0.3)
感音性難聴	0		0		0		0		1	(0.2)
耳不快感	0		0		0		1	(0.2)	0	
耳管機能障害	0		1	(0.2)	0		0		0	
耳垢分泌過多	0		0		1	(0.2)	0		2	(0.3)
中耳滲出液	0		0		0		1	(0.2)	0	
混合性難聴	0		0		1	(0.2)	0		0	
乗物酔い	0		0		0		0		1	(0.2)
耳漏	0		0		0		1	(0.2)	0	
耳鳴	0		1	(0.2)	0		0		0	
鼓膜穿孔	0		1	(0.2)	1	(0.2)	1	(0.2)	0	
前庭性運動失調	0		0		1	(0.2)	0		1	(0.2)
内分泌障害	3	(0.5)	3	(0.5)	2	(0.3)	1	(0.2)	6	(1.0)
副腎機能不全	1	(0.2)	0		0		0		0	
自己免疫性甲状腺炎	1	(0.2)	0		1	(0.2)	0		0	
甲状腺機能低下症	1	(0.2)	1	(0.2)	1	(0.2)	1	(0.2)	3	(0.5)
グルココルチコイド欠乏症	0		0		0		0		1	(0.2)
甲状腺腫	0		1	(0.2)	0		0		0	
甲状腺機能亢進症	0		1	(0.2)	0		0		0	
甲状腺腫瘤	0		0		0		0		1	(0.2)
甲状腺炎	0		0		0		0		1	(0.2)
眼障害	10	(1.6)	6	(1.0)	8	(1.3)	4	(0.7)	6	(1.0)
アレルギー性結膜炎	6	(1.0)	0		1	(0.2)	0		3	(0.5)
白内障	1	(0.2)	1	(0.2)	3	(0.5)	1	(0.2)	0	

SOC		QVM 160/150/50 N = 616		QVM 80/150/50 N = 617		QMF 320/150 N = 613		QMF 160/150 N = 608		F/S 500/50 N = 618	
	PT	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
	眼の障害	1	(0.2)	0		0		0		0	
	眼そう痒症	1	(0.2)	0		0		1	(0.2)	0	
	遠視	1	(0.2)	0		1	(0.2)	0		1	(0.2)
	視力障害	1	(0.2)	0		0		0		0	
	乱視	0		1	(0.2)	0		0		0	
	眼瞼炎	0		1	(0.2)	0		0		0	
	皮質白内障	0		0		0		1	(0.2)	0	
	網脈絡膜萎縮	0		0		1	(0.2)	0		0	
	結膜出血	0		1	(0.2)	0		0		0	
	角膜障害	0		0		1	(0.2)	0		0	
	眼瞼血腫	0		1	(0.2)	0		0		0	
	角膜炎	0		0		1	(0.2)	0		0	
	兎眼	0		0		1	(0.2)	0		0	
	眼充血	0		0		1	(0.2)	0		0	
	開放隅角緑内障	0		0		0		1	(0.2)	0	
	虚血性視神経症	0		0		0		0		1	(0.2)
	老視	0		1	(0.2)	0		0		1	(0.2)
	翼状片	0		1	(0.2)	0		0		1	(0.2)
	網膜出血	0		1	(0.2)	0		0		0	
	網膜血管障害	0		0		0		0		1	(0.2)
	高血圧性網膜症	0		0		0		0		1	(0.2)
	霧視	0		0		1	(0.2)	0		0	
	硝子体浮遊物	0		0		1	(0.2)	0		0	
胃腸障害		71	(11.5)	59	(9.6)	50	(8.2)	51	(8.4)	46	(7.4)
	胃炎	11	(1.8)	4	(0.6)	2	(0.3)	3	(0.5)	6	(1.0)
	歯痛	7	(1.1)	10	(1.6)	7	(1.1)	4	(0.7)	0	
	下痢	6	(1.0)	9	(1.5)	7	(1.1)	8	(1.3)	8	(1.3)
	胃食道逆流性疾患	5	(0.8)	1	(0.2)	9	(1.5)	3	(0.5)	7	(1.1)
	嚥下痛	5	(0.8)	0		0		1	(0.2)	0	
	上腹部痛	4	(0.6)	7	(1.1)	6	(1.0)	2	(0.3)	3	(0.5)
	口内乾燥	4	(0.6)	4	(0.6)	1	(0.2)	2	(0.3)	2	(0.3)
	消化不良	4	(0.6)	3	(0.5)	3	(0.5)	4	(0.7)	4	(0.6)
	腹痛	3	(0.5)	6	(1.0)	4	(0.7)	4	(0.7)	3	(0.5)
	嘔吐	3	(0.5)	3	(0.5)	4	(0.7)	3	(0.5)	4	(0.6)
	嚥下障害	2	(0.3)	0		0		0		0	
	小腸炎	2	(0.3)	0		2	(0.3)	0		0	
	痔核	2	(0.3)	2	(0.3)	0		3	(0.5)	1	(0.2)
	悪心	2	(0.3)	4	(0.6)	2	(0.3)	4	(0.7)	3	(0.5)
	口内炎	2	(0.3)	0		1	(0.2)	1	(0.2)	1	(0.2)
	腹部癒着	1	(0.2)	0		1	(0.2)	0		0	
	腹部不快感	1	(0.2)	1	(0.2)	0		0		0	
	下腹部痛	1	(0.2)	0		0		0		0	
	酸消化性障害	1	(0.2)	0		0		0		0	

SOC		QVM 160/150/50 N = 616		QVM 80/150/50 N = 617		QMF 320/150 N = 613		QMF 160/150 N = 608		F/S 500/50 N = 618	
	PT	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
	腹水	1	(0.2)	0		0		0		0	
	便秘	1	(0.2)	0		0		3	(0.5)	4	(0.6)
	齲歯	1	(0.2)	5	(0.8)	1	(0.2)	3	(0.5)	2	(0.3)
	おくび	1	(0.2)	0		0		0		0	
	胃腸管血管異形成	1	(0.2)	0		0		0		0	
	胃腸出血	1	(0.2)	0		0		0		0	
	胃酸過多	1	(0.2)	1	(0.2)	0		1	(0.2)	2	(0.3)
	鼠径ヘルニア	1	(0.2)	1	(0.2)	0		0		0	
	腸管ポリープ	1	(0.2)	0		0		0		0	
	腹腔内液貯留	1	(0.2)	0		0		0		0	
	口腔内潰瘍形成	1	(0.2)	0		0		0		0	
	急性膵炎	1	(0.2)	1	(0.2)	0		0		0	
	腹膜癒着	1	(0.2)	0		0		0		0	
	直腸炎	1	(0.2)	0		0		0		0	
	直腸出血	1	(0.2)	0		0		0		0	
	直腸ポリープ	1	(0.2)	0		1	(0.2)	0		0	
	歯の発育障害	1	(0.2)	0		0		0		0	
	腹部膨満	0		1	(0.2)	0		2	(0.3)	1	(0.2)
	腹部ヘルニア	0		0		0		1	(0.2)	0	
	アフタ性潰瘍	0		0		1	(0.2)	0		1	(0.2)
	慢性胃炎	0		1	(0.2)	0		0		0	
	憩室	0		0		0		0		1	(0.2)
	腸憩室	0		0		0		0		1	(0.2)
	食道憩室	0		0		0		1	(0.2)	0	
	腸炎	0		0		0		1	(0.2)	0	
	心窩部不快感	0		1	(0.2)	0		1	(0.2)	0	
	鼓腸	0		1	(0.2)	0		0		0	
	食中毒	0		0		1	(0.2)	0		0	
	胃ポリープ	0		1	(0.2)	1	(0.2)	0		0	
	胃潰瘍	0		1	(0.2)	0		0		0	
	びらん性胃炎	0		0		1	(0.2)	1	(0.2)	0	
	胃腸の炎症	0		0		0		1	(0.2)	0	
	歯肉萎縮	0		1	(0.2)	0		0		0	
	歯肉腫脹	0		0		1	(0.2)	0		0	
	歯肉潰瘍	0		2	(0.3)	0		0		0	
	裂孔ヘルニア	0		0		1	(0.2)	0		0	
	過敏性腸症候群	0		0		1	(0.2)	0		0	
	大腸穿孔	0		0		1	(0.2)	0		0	
	大腸ポリープ	0		0		1	(0.2)	0		1	(0.2)
	口唇腫脹	0		0		1	(0.2)	0		0	
	弛緩歯	0		0		1	(0.2)	0		0	
	非感染性歯肉炎	0		1	(0.2)	0		0		0	
	非感染性唾液腺炎	0		0		1	(0.2)	0		0	

SOC		QVM 160/150/50 N = 616		QVM 80/150/50 N = 617		QMF 320/150 N = 613		QMF 160/150 N = 608		F/S 500/50 N = 618	
	PT	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
	食道炎	0		0		0		0		1	(0.2)
	口腔内不快感	0		0		0		0		1	(0.2)
	口腔粘膜水疱形成	0		0		0		1	(0.2)	0	
	慢性膵炎	0		1	(0.2)	0		0		0	
	消化性潰瘍	0		0		1	(0.2)	1	(0.2)	0	
	歯の脱落	0		0		0		0		2	(0.3)
	臍ヘルニア	0		0		0		2	(0.3)	0	
一般・全身障害および投与部位の状態		31	(5.0)	26	(4.2)	23	(3.8)	16	(2.6)	26	(4.2)
	発熱	13	(2.1)	10	(1.6)	11	(1.8)	5	(0.8)	14	(2.3)
	非心臓性胸痛	4	(0.6)	6	(1.0)	3	(0.5)	3	(0.5)	2	(0.3)
	胸部不快感	3	(0.5)	1	(0.2)	0		0		1	(0.2)
	疲労	3	(0.5)	1	(0.2)	1	(0.2)	2	(0.3)	0	
	倦怠感	2	(0.3)	0		0		0		0	
	無力症	1	(0.2)	1	(0.2)	4	(0.7)	0		2	(0.3)
	浮腫	1	(0.2)	0		0		0		0	
	末梢性浮腫	1	(0.2)	4	(0.6)	2	(0.3)	2	(0.3)	1	(0.2)
	末梢腫脹	1	(0.2)	0		1	(0.2)	1	(0.2)	1	(0.2)
	異物感	1	(0.2)	0		0		0		0	
	腫脹	1	(0.2)	0		1	(0.2)	0		0	
	腋窩痛	0		0		0		0		1	(0.2)
	嚢胞	0		0		0		0		1	(0.2)
	全身健康状態悪化	0		0		0		0		1	(0.2)
	全身性浮腫	0		0		0		1	(0.2)	0	
	肉芽腫	0		0		0		0		1	(0.2)
	高熱	0		0		0		0		1	(0.2)
	インフルエンザ様疾患	0		0		1	(0.2)	1	(0.2)	0	
	疼痛	0		4	(0.6)	1	(0.2)	2	(0.3)	5	(0.8)
	心突然死	0		0		1	(0.2)	0		0	
肝胆道系障害		9	(1.5)	5	(0.8)	7	(1.1)	5	(0.8)	5	(0.8)
	胆石症	3	(0.5)	1	(0.2)	0		3	(0.5)	2	(0.3)
	高ビリルビン血症	2	(0.3)	0		1	(0.2)	0		0	
	胆管結石	1	(0.2)	0		1	(0.2)	0		0	
	胆道仙痛	1	(0.2)	0		1	(0.2)	1	(0.2)	0	
	脂肪肝	1	(0.2)	2	(0.3)	2	(0.3)	1	(0.2)	0	
	脂肪性肝炎	1	(0.2)	0		0		0		0	
	急性胆嚢炎	0		1	(0.2)	0		0		0	
	慢性胆嚢炎	0		0		0		0		1	(0.2)
	薬物性肝障害	0		0		0		1	(0.2)	0	
	胆嚢障害	0		0		0		1	(0.2)	0	
	肝硬変	0		1	(0.2)	0		0		0	
	肝機能異常	0		0		0		0		1	(0.2)
	肝細胞損傷	0		0		0		0		1	(0.2)
	肝損傷	0		0		1	(0.2)	0		0	

SOC		QVM 160/150/50 N = 616		QVM 80/150/50 N = 617		QMF 320/150 N = 613		QMF 160/150 N = 608		F/S 500/50 N = 618	
	PT	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
	胆嚢摘出術後症候群	0		0		1	(0.2)	0		0	
免疫系障害		8	(1.3)	1	(0.2)	3	(0.5)	4	(0.7)	4	(0.6)
	薬物過敏症	3	(0.5)	0		1	(0.2)	0		1	(0.2)
	季節性アレルギー	2	(0.3)	1	(0.2)	2	(0.3)	2	(0.3)	1	(0.2)
	節足動物刺傷アレルギー	1	(0.2)	0		0		0		0	
	過敏症	1	(0.2)	0		0		0		1	(0.2)
	複合アレルギー	1	(0.2)	0		0		0		0	
	節足動物咬傷アレルギー	0		0		0		1	(0.2)	0	
	食物アレルギー	0		0		0		1	(0.2)	0	
	サルコイドーシス	0		0		0		0		1	(0.2)
感染症および寄生虫症		256	(41.6)	287	(46.5)	270	(44.0)	283	(46.5)	312	(50.5)
	上咽頭炎	57	(9.3)	68	(11.0)	63	(10.3)	57	(9.4)	77	(12.5)
	気管支炎	44	(7.1)	45	(7.3)	41	(6.7)	38	(6.3)	48	(7.8)
	上気道感染	31	(5.0)	44	(7.1)	48	(7.8)	45	(7.4)	45	(7.3)
	インフルエンザ	18	(2.9)	20	(3.2)	18	(2.9)	26	(4.3)	22	(3.6)
	咽頭炎	18	(2.9)	17	(2.8)	19	(3.1)	16	(2.6)	17	(2.8)
	ウイルス性上気道感染	18	(2.9)	28	(4.5)	31	(5.1)	25	(4.1)	43	(7.0)
	ウイルス性気道感染	16	(2.6)	17	(2.8)	11	(1.8)	28	(4.6)	20	(3.2)
	細菌性上気道感染	15	(2.4)	22	(3.6)	25	(4.1)	27	(4.4)	29	(4.7)
	副鼻腔炎	12	(1.9)	19	(3.1)	9	(1.5)	15	(2.5)	13	(2.1)
	ウイルス感染	12	(1.9)	6	(1.0)	5	(0.8)	4	(0.7)	7	(1.1)
	下気道感染	11	(1.8)	10	(1.6)	14	(2.3)	13	(2.1)	21	(3.4)
	鼻炎	11	(1.8)	18	(2.9)	15	(2.4)	15	(2.5)	11	(1.8)
	気道感染	10	(1.6)	7	(1.1)	6	(1.0)	8	(1.3)	8	(1.3)
	喉頭炎	9	(1.5)	1	(0.2)	7	(1.1)	4	(0.7)	6	(1.0)
	肺炎	9	(1.5)	6	(1.0)	4	(0.7)	10	(1.6)	10	(1.6)
	尿路感染	9	(1.5)	5	(0.8)	10	(1.6)	7	(1.2)	14	(2.3)
	膀胱炎	7	(1.1)	4	(0.6)	5	(0.8)	4	(0.7)	3	(0.5)
	気管炎	6	(1.0)	2	(0.3)	3	(0.5)	3	(0.5)	5	(0.8)
	胃腸炎	5	(0.8)	2	(0.3)	7	(1.1)	5	(0.8)	4	(0.6)
	扁桃炎	5	(0.8)	9	(1.5)	6	(1.0)	10	(1.6)	2	(0.3)
	口腔ヘルペス	4	(0.6)	2	(0.3)	4	(0.7)	0		1	(0.2)
	急性副鼻腔炎	3	(0.5)	10	(1.6)	3	(0.5)	5	(0.8)	8	(1.3)
	細菌性気管支炎	2	(0.3)	0		2	(0.3)	1	(0.2)	2	(0.3)
	慢性副鼻腔炎	2	(0.3)	1	(0.2)	0		4	(0.7)	3	(0.5)
	ウイルス性胃腸炎	2	(0.3)	0		0		3	(0.5)	0	
	単純ヘルペス	2	(0.3)	2	(0.3)	0		0		0	
	中耳炎	2	(0.3)	1	(0.2)	1	(0.2)	1	(0.2)	4	(0.6)
	歯周炎	2	(0.3)	1	(0.2)	1	(0.2)	0		0	
	歯膿瘍	2	(0.3)	0		2	(0.3)	0		0	
	四肢膿瘍	1	(0.2)	0		1	(0.2)	0		0	
	ダニ皮膚炎	1	(0.2)	0		0		0		0	
	虫垂炎	1	(0.2)	0		0		0		2	(0.3)

SOC		QVM 160/150/50 N = 616		QVM 80/150/50 N = 617		QMF 320/150 N = 613		QMF 160/150 N = 608		F/S 500/50 N = 618	
	PT	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
	細菌感染	1	(0.2)	0		0		1	(0.2)	2	(0.3)
	細菌尿	1	(0.2)	0		0		0		0	
	細気管支炎	1	(0.2)	0		0		0		0	
	ウイルス性気管支炎	1	(0.2)	0		1	(0.2)	0		0	
	蜂巣炎	1	(0.2)	1	(0.2)	4	(0.7)	0		3	(0.5)
	子宮頚管炎	1	(0.2)	0		0		0		0	
	結膜炎	1	(0.2)	2	(0.3)	1	(0.2)	1	(0.2)	3	(0.5)
	耳感染	1	(0.2)	2	(0.3)	1	(0.2)	3	(0.5)	2	(0.3)
	ウイルス性消化管感染	1	(0.2)	0		0		0		0	
	歯肉炎	1	(0.2)	2	(0.3)	0		2	(0.3)	0	
	細菌性下気道感染	1	(0.2)	2	(0.3)	1	(0.2)	2	(0.3)	1	(0.2)
	肺感染	1	(0.2)	0		0		0		0	
	細菌性乳腺炎	1	(0.2)	0		0		0		0	
	乳様突起炎	1	(0.2)	0		0		0		0	
	爪真菌症	1	(0.2)	1	(0.2)	1	(0.2)	0		0	
	口腔カンジダ症	1	(0.2)	6	(1.0)	5	(0.8)	6	(1.0)	9	(1.5)
	口腔真菌感染	1	(0.2)	3	(0.5)	1	(0.2)	0		0	
	中咽頭カンジダ症	1	(0.2)	2	(0.3)	0		0		2	(0.3)
	慢性中耳炎	1	(0.2)	0		0		0		1	(0.2)
	細菌性肺炎	1	(0.2)	0		0		0		0	
	腎盂腎炎	1	(0.2)	0		0		0		0	
	慢性腎盂腎炎	1	(0.2)	0		0		0		0	
	レンサ球菌感染	1	(0.2)	0		1	(0.2)	0		0	
	股部白癬	1	(0.2)	2	(0.3)	1	(0.2)	0		0	
	気管気管支炎	1	(0.2)	1	(0.2)	1	(0.2)	0		1	(0.2)
	ウイルス性尿路感染	1	(0.2)	0		0		0		0	
	尿路性敗血症	1	(0.2)	0		0		0		0	
	腟感染	1	(0.2)	0		0		1	(0.2)	0	
	水痘	1	(0.2)	0		1	(0.2)	0		0	
	ウイルス性咽頭炎	1	(0.2)	0		1	(0.2)	1	(0.2)	2	(0.3)
	外陰部炎	1	(0.2)	0		0		0		0	
	外陰腟真菌感染	1	(0.2)	0		0		1	(0.2)	0	
	歯槽骨炎	0		0		1	(0.2)	0		0	
	無症候性細菌尿	0		0		1	(0.2)	0		0	
	細菌性気管炎	0		0		0		1	(0.2)	0	
	細菌性腟症	0		0		0		0		1	(0.2)
	バルトリン腺炎	0		0		1	(0.2)	0		0	
	体部白癬	0		1	(0.2)	1	(0.2)	0		0	
	感染性滑液包炎	0		1	(0.2)	0		0		0	
	カンジダ感染	0		1	(0.2)	0		0		0	
	感染性胆嚢炎	0		1	(0.2)	0		0		0	
	慢性扁桃炎	0		0		0		1	(0.2)	1	(0.2)
	感染性クループ	0		0		0		1	(0.2)	0	

SOC		QVM 160/150/50 N = 616		QVM 80/150/50 N = 617		QMF 320/150 N = 613		QMF 160/150 N = 608		F/S 500/50 N = 618	
	PT	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
	デング熱	0		1	(0.2)	0		0		0	
	歯瘻	0		1	(0.2)	0		0		0	
	憩室炎	0		0		0		1	(0.2)	0	
	ウイルス性腸炎	0		0		0		1	(0.2)	0	
	丹毒	0		3	(0.5)	1	(0.2)	3	(0.5)	0	
	真菌感染	0		0		0		1	(0.2)	0	
	皮膚真菌感染	0		0		0		1	(0.2)	0	
	せつ	0		0		1	(0.2)	0		1	(0.2)
	ロタウイルス胃腸炎	0		1	(0.2)	0		0		0	
	消化管感染	0		1	(0.2)	1	(0.2)	1	(0.2)	0	
	HIV 感染	0		1	(0.2)	0		0		0	
	ヘリコバクター性胃炎	0		0		0		0		1	(0.2)
	C 型肝炎	0		1	(0.2)	0		0		0	
	ヘルペスウイルス感染	0		0		0		1	(0.2)	0	
	帯状疱疹	0		1	(0.2)	1	(0.2)	2	(0.3)	3	(0.5)
	咬傷感染	0		0		0		2	(0.3)	0	
	感染性胸水	0		0		1	(0.2)	0		0	
	真菌性喉頭炎	0		1	(0.2)	0		0		1	(0.2)
	限局性感染	0		0		0		1	(0.2)	0	
	ウイルス性下気道感染	0		1	(0.2)	0		0		0	
	ライム病	0		1	(0.2)	0		0		0	
	マラリア	0		0		0		1	(0.2)	0	
	モラクセラ感染	0		0		0		0		1	(0.2)
	鼻ヘルペス	0		0		1	(0.2)	0		0	
	食道カンジダ症	0		0		1	(0.2)	0		0	
	真菌性口腔咽頭炎	0		0		0		0		1	(0.2)
	外耳炎	0		0		1	(0.2)	0		0	
	急性中耳炎	0		1	(0.2)	1	(0.2)	0		2	(0.3)
	爪囲炎	0		1	(0.2)	0		0		0	
	耳下腺炎	0		0		0		0		1	(0.2)
	腹膜炎	0		1	(0.2)	1	(0.2)	0		0	
	細菌性咽頭炎	0		1	(0.2)	1	(0.2)	0		0	
	咽頭扁桃炎	0		0		2	(0.3)	1	(0.2)	0	
	肺結核	0		0		0		0		1	(0.2)
	腎盂炎	0		0		0		1	(0.2)	0	
	急性腎盂腎炎	0		0		0		1	(0.2)	0	
	膿皮症	0		0		1	(0.2)	0		0	
	細菌性気道感染	0		0		0		2	(0.3)	0	
	鼻気管炎	0		1	(0.2)	0		0		0	
	卵管炎	0		1	(0.2)	0		0		0	
	卵管卵巣炎	0		1	(0.2)	0		0		0	
	副鼻腔気管支炎	0		0		1	(0.2)	0		0	
	細菌性副鼻腔炎	0		0		1	(0.2)	1	(0.2)	3	(0.5)

SOC		QVM 160/150/50 N = 616		QVM 80/150/50 N = 617		QMF 320/150 N = 613		QMF 160/150 N = 608		F/S 500/50 N = 618	
	PT	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
	皮膚感染	0		0		0		1	(0.2)	0	
	皮下組織膿瘍	0		1	(0.2)	0		1	(0.2)	0	
	足部白癬	0		0		0		0		1	(0.2)
	細菌性扁桃炎	0		0		1	(0.2)	0		0	
	歯感染	0		0		1	(0.2)	0		4	(0.6)
	ウイルス性気管気管支炎	0		1	(0.2)	0		0		0	
	トラコーマ	0		0		0		1	(0.2)	0	
	ウレアプラズマ感染	0		0		0		0		1	(0.2)
	尿道炎	0		0		0		1	(0.2)	0	
	ウイルス性鼻炎	0		0		1	(0.2)	0		2	(0.3)
	外陰部腟カンジダ症	0		1	(0.2)	0		0		2	(0.3)
	外陰腟炎	0		0		0		1	(0.2)	0	
傷害，中毒および処置合併症		28	(4.5)	26	(4.2)	33	(5.4)	30	(4.9)	26	(4.2)
	挫傷	6	(1.0)	5	(0.8)	3	(0.5)	1	(0.2)	4	(0.6)
	関節損傷	3	(0.5)	1	(0.2)	1	(0.2)	1	(0.2)	0	
	四肢損傷	3	(0.5)	2	(0.3)	2	(0.3)	4	(0.7)	0	
	関節脱臼	2	(0.3)	1	(0.2)	1	(0.2)	1	(0.2)	1	(0.2)
	皮膚擦過傷	2	(0.3)	1	(0.2)	1	(0.2)	0		0	
	皮膚裂傷	2	(0.3)	0		1	(0.2)	2	(0.3)	0	
	労働災害	1	(0.2)	0		0		0		0	
	節足動物咬傷	1	(0.2)	0		0		0		1	(0.2)
	節足動物刺傷	1	(0.2)	0		1	(0.2)	0		0	
	骨挫傷	1	(0.2)	0		2	(0.3)	0		2	(0.3)
	転倒	1	(0.2)	0		0		4	(0.7)	1	(0.2)
	腓骨骨折	1	(0.2)	0		0		0		0	
	手骨折	1	(0.2)	0		1	(0.2)	2	(0.3)	1	(0.2)
	股関節部骨折	1	(0.2)	0		0		0		1	(0.2)
	半月板損傷	1	(0.2)	1	(0.2)	1	(0.2)	1	(0.2)	2	(0.3)
	過量投与	1	(0.2)	0		0		0		0	
	眼窩周囲血腫	1	(0.2)	0		0		0		0	
	処置による疼痛	1	(0.2)	1	(0.2)	0		0		1	(0.2)
	上肢骨折	1	(0.2)	0		0		2	(0.3)	0	
	静脈損傷	1	(0.2)	0		0		0		0	
	アルコール中毒	0		1	(0.2)	0		0		0	
	動物咬傷	0		0		2	(0.3)	1	(0.2)	0	
	足関節部骨折	0		1	(0.2)	3	(0.5)	0		1	(0.2)
	胸部損傷	0		2	(0.3)	1	(0.2)	0		0	
	鎖骨骨折	0		0		0		1	(0.2)	0	
	脳振盪	0		3	(0.5)	0		0		1	(0.2)
	上顆炎	0		2	(0.3)	0		1	(0.2)	0	
	アレルゲン曝露	0		0		2	(0.3)	0		1	(0.2)
	顔面骨骨折	0		1	(0.2)	0		0		0	
	大腿骨骨折	0		1	(0.2)	0		0		0	

SOC		QVM 160/150/50 N = 616		QVM 80/150/50 N = 617		QMF 320/150 N = 613		QMF 160/150 N = 608		F/S 500/50 N = 618	
	PT	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
	足骨折	0		1	(0.2)	1	(0.2)	1	(0.2)	0	
	前腕骨折	0		0		0		1	(0.2)	0	
	頭部損傷	0		2	(0.3)	0		0		0	
	上腕骨骨折	0		1	(0.2)	0		0		0	
	創部炎症	0		1	(0.2)	0		0		0	
	損傷	0		0		1	(0.2)	0		0	
	角膜損傷	0		0		1	(0.2)	0		0	
	靱帯損傷	0		1	(0.2)	0		0		0	
	靱帯断裂	0		0		0		1	(0.2)	1	(0.2)
	靱帯捻挫	0		3	(0.5)	0		5	(0.8)	2	(0.3)
	下肢骨折	0		1	(0.2)	0		0		0	
	腰椎骨折	0		0		1	(0.2)	0		1	(0.2)
	多発骨折	0		1	(0.2)	0		0		0	
	筋挫傷	0		1	(0.2)	0		0		0	
	筋断裂	0		2	(0.3)	1	(0.2)	0		0	
	肉離れ	0		0		1	(0.2)	3	(0.5)	1	(0.2)
	爪損傷	0		0		1	(0.2)	0		0	
	処置後不快感	0		0		0		0		1	(0.2)
	処置によるめまい	0		0		0		0		1	(0.2)
	肋骨骨折	0		1	(0.2)	2	(0.3)	0		0	
	交通事故	0		0		1	(0.2)	0		1	(0.2)
	坐骨神経損傷	0		1	(0.2)	0		0		0	
	軟部組織損傷	0		0		0		0		1	(0.2)
	胸骨損傷	0		0		0		1	(0.2)	0	
	腱断裂	0		0		0		1	(0.2)	0	
	胸椎骨折	0		1	(0.2)	0		0		0	
	歯牙破折	0		1	(0.2)	0		2	(0.3)	0	
	創傷	0		1	(0.2)	1	(0.2)	1	(0.2)	0	
	手首関節骨折	0		1	(0.2)	2	(0.3)	0		1	(0.2)
臨床検査		13	(2.1)	15	(2.4)	19	(3.1)	15	(2.5)	18	(2.9)
	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	2	(0.3)	3	(0.5)	1	(0.2)	0		0	
	血中ブドウ糖増加	2	(0.3)	0		0		1	(0.2)	0	
	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1	(0.2)	0		1	(0.2)	1	(0.2)	1	(0.2)
	血中葉酸減少	1	(0.2)	0		0		0		0	
	血中カリウム増加	1	(0.2)	2	(0.3)	0		1	(0.2)	2	(0.3)
	血圧上昇	1	(0.2)	1	(0.2)	1	(0.2)	4	(0.7)	1	(0.2)
	血中尿酸増加	1	(0.2)	0		0		0		0	
	γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	1	(0.2)	1	(0.2)	1	(0.2)	0		1	(0.2)
	尿中ブドウ糖陽性	1	(0.2)	1	(0.2)	0		1	(0.2)	0	
	尿中ヘモグロビン陽性	1	(0.2)	0		0		0		0	
	眼圧上昇	1	(0.2)	0		0		0		0	
	リンパ球数増加	1	(0.2)	0		0		0		0	
	尿中蛋白陽性	1	(0.2)	0		0		0		0	

SOC		QVM 160/150/50 N = 616		QVM 80/150/50 N = 617		QMF 320/150 N = 613		QMF 160/150 N = 608		F/S 500/50 N = 618	
	PT	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
	尿中赤血球陽性	1	(0.2)	0		0		0		0	
	トランスアミナーゼ上昇	1	(0.2)	1	(0.2)	0		1	(0.2)	0	
	体重増加	1	(0.2)	1	(0.2)	1	(0.2)	0		1	(0.2)
	白血球数増加	1	(0.2)	0		1	(0.2)	0		1	(0.2)
	尿中白血球陽性	1	(0.2)	0		1	(0.2)	1	(0.2)	0	
	血中アルカリホスファターゼ増加	0		1	(0.2)	0		0		0	
	血中ビリルビン増加	0		0		0		0		1	(0.2)
	血中非抱合ビリルビン増加	0		0		0		0		1	(0.2)
	血中コレステロール増加	0		0		1	(0.2)	0		1	(0.2)
	血中クレアチニン増加	0		1	(0.2)	3	(0.5)	2	(0.3)	1	(0.2)
	血中ブドウ糖減少	0		0		1	(0.2)	1	(0.2)	0	
	血中マグネシウム減少	0		0		1	(0.2)	0		1	(0.2)
	血中トリグリセリド増加	0		0		1	(0.2)	0		0	
	尿中血陽性	0		0		1	(0.2)	0		0	
	コルチゾール減少	0		1	(0.2)	0		0		0	
	心電図 QT 延長	0		0		0		0		1	(0.2)
	心電図 ST 部分異常	0		1	(0.2)	0		1	(0.2)	0	
	心電図 ST 部分下降	0		0		0		0		1	(0.2)
	心電図 ST-T 変化	0		0		1	(0.2)	0		0	
	心電図 T 波逆転	0		0		0		1	(0.2)	0	
	ヘモグロビン減少	0		1	(0.2)	0		1	(0.2)	1	(0.2)
	肝酵素上昇	0		1	(0.2)	2	(0.3)	0		1	(0.2)
	インフルエンザウイルス検査	0		0		0		1	(0.2)	0	
	好中球数増加	0		0		0		0		1	(0.2)
	便潜血陽性	0		0		1	(0.2)	0		0	
	血小板数減少	0		0		3	(0.5)	1	(0.2)	0	
	赤血球数増加	0		0		0		0		1	(0.2)
	卵巣超音波検査異常	0		1	(0.2)	0		0		0	
	膵超音波検査異常	0		0		1	(0.2)	0		0	
	体重減少	0		0		0		0		2	(0.3)
代謝および栄養障害		17	(2.8)	14	(2.3)	21	(3.4)	11	(1.8)	14	(2.3)
	糖尿病	5	(0.8)	0		4	(0.7)	6	(1.0)	3	(0.5)
	痛風	2	(0.3)	3	(0.5)	0		1	(0.2)	1	(0.2)
	高血糖	2	(0.3)	3	(0.5)	2	(0.3)	1	(0.2)	1	(0.2)
	低マグネシウム血症	2	(0.3)	0		1	(0.2)	1	(0.2)	1	(0.2)
	食欲減退	1	(0.2)	0		1	(0.2)	0		0	
	脂質異常症	1	(0.2)	2	(0.3)	2	(0.3)	0		0	
	高コレステロール血症	1	(0.2)	1	(0.2)	3	(0.5)	1	(0.2)	1	(0.2)
	高カリウム血症	1	(0.2)	1	(0.2)	3	(0.5)	0		1	(0.2)
	鉄欠乏	1	(0.2)	0		0		0		0	
	肥満	1	(0.2)	0		0		0		0	
	2 型糖尿病	1	(0.2)	3	(0.5)	5	(0.8)	1	(0.2)	3	(0.5)
	耐糖能障害	0		0		1	(0.2)	0		0	

SOC		QVM 160/150/50 N = 616		QVM 80/150/50 N = 617		QMF 320/150 N = 613		QMF 160/150 N = 608		F/S 500/50 N = 618	
	PT	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
	高脂血症	0		1	(0.2)	0		0		0	
	低血糖	0		1	(0.2)	0		0		0	
	低カリウム血症	0		0		0		0		1	(0.2)
	ビタミン欠乏症	0		0		0		0		1	(0.2)
	ビタミン B12 欠乏	0		0		0		0		1	(0.2)
	ビタミン D 欠乏	0		0		1	(0.2)	0		0	
筋骨格系および結合組織障害		44	(7.1)	62	(10.0)	41	(6.7)	56	(9.2)	50	(8.1)
	背部痛	11	(1.8)	17	(2.8)	17	(2.8)	13	(2.1)	12	(1.9)
	筋痙縮	9	(1.5)	8	(1.3)	4	(0.7)	2	(0.3)	3	(0.5)
	四肢痛	4	(0.6)	1	(0.2)	3	(0.5)	2	(0.3)	2	(0.3)
	筋肉痛	3	(0.5)	1	(0.2)	2	(0.3)	7	(1.2)	4	(0.6)
	変形性関節症	3	(0.5)	8	(1.3)	4	(0.7)	5	(0.8)	2	(0.3)
	関節痛	2	(0.3)	13	(2.1)	3	(0.5)	11	(1.8)	7	(1.1)
	骨端症	2	(0.3)	1	(0.2)	0		0		2	(0.3)
	脊椎痛	2	(0.3)	0		1	(0.2)	1	(0.2)	1	(0.2)
	関節炎	1	(0.2)	1	(0.2)	0		1	(0.2)	1	(0.2)
	椎間板突出	1	(0.2)	0		1	(0.2)	0		1	(0.2)
	関節腫脹	1	(0.2)	1	(0.2)	0		0		1	(0.2)
	筋障害	1	(0.2)	0		0		0		0	
	筋緊張	1	(0.2)	0		0		0		0	
	頚部痛	1	(0.2)	2	(0.3)	0		2	(0.3)	2	(0.3)
	骨減少症	1	(0.2)	1	(0.2)	1	(0.2)	0		1	(0.2)
	病的骨折	1	(0.2)	0		0		0		0	
	変形性脊椎症	1	(0.2)	5	(0.8)	2	(0.3)	2	(0.3)	1	(0.2)
	脊椎すべり症	1	(0.2)	0		0		0		0	
	腱炎	1	(0.2)	0		0		2	(0.3)	0	
	骨痛	0		0		0		0		1	(0.2)
	腱付着部症	0		0		0		0		1	(0.2)
	外骨腫	0		1	(0.2)	0		1	(0.2)	0	
	足変形	0		0		0		0		1	(0.2)
	椎間板圧迫	0		1	(0.2)	0		0		0	
	椎間板変性症	0		2	(0.3)	0		0		3	(0.5)
	椎間板障害	0		3	(0.5)	0		0		0	
	顎骨嚢胞	0		0		0		1	(0.2)	0	
	靱帯障害	0		1	(0.2)	0		0		0	
	四肢腫瘤	0		1	(0.2)	0		0		0	
	筋拘縮	0		0		1	(0.2)	0		0	
	筋骨格系胸痛	0		2	(0.3)	0		3	(0.5)	1	(0.2)
	筋骨格痛	0		4	(0.6)	1	(0.2)	1	(0.2)	2	(0.3)
	筋膜疼痛症候群	0		0		0		1	(0.2)	1	(0.2)
	筋炎	0		0		0		1	(0.2)	0	
	骨炎	0		0		1	(0.2)	0		0	
	骨軟骨炎	0		0		0		2	(0.3)	0	

SOC		QVM 160/150/50 N = 616		QVM 80/150/50 N = 617		QMF 320/150 N = 613		QMF 160/150 N = 608		F/S 500/50 N = 618	
	PT	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
	骨粗鬆症	0		0		1	(0.2)	3	(0.5)	1	(0.2)
	足底筋膜炎	0		0		1	(0.2)	0		0	
	リウマチ性多発筋痛	0		1	(0.2)	0		0		0	
	肩回旋筋腱板症候群	0		1	(0.2)	0		3	(0.5)	1	(0.2)
	仙腸骨炎	0		1	(0.2)	0		0		0	
	側弯症	0		1	(0.2)	1	(0.2)	1	(0.2)	0	
	軟部組織腫脹	0		0		0		1	(0.2)	0	
	脊柱管狭窄症	0		1	(0.2)	0		0		0	
	脊柱変形	0		1	(0.2)	0		0		0	
	滑膜炎	0		1	(0.2)	0		0		0	
	全身性エリテマトーデス	0		1	(0.2)	0		0		0	
	腱障害	0		1	(0.2)	0		0		0	
	腱鞘炎	0		0		0		1	(0.2)	0	
	弾発指	0		0		0		1	(0.2)	0	
	開口障害	0		0		1	(0.2)	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）		4	(0.6)	5	(0.8)	8	(1.3)	3	(0.5)	1	(0.2)
	子宮平滑筋腫	2	(0.3)	0		0		1	(0.2)	0	
	結腸癌	1	(0.2)	0		0		0		0	
	骨血管腫	1	(0.2)	0		0		0		0	
	軟部組織肉腫	1	(0.2)	0		0		0		0	
	急性白血病	0		1	(0.2)	0		0		0	
	結腸腺癌	0		1	(0.2)	0		0		0	
	基底細胞癌	0		0		1	(0.2)	0		0	
	乳房の良性新生物	0		0		0		1	(0.2)	0	
	甲状腺の良性新生物	0		0		0		0		1	(0.2)
	乳癌	0		1	(0.2)	1	(0.2)	0		0	
	中枢神経系リンパ腫	0		0		1	(0.2)	0		0	
	慢性リンパ性白血病	0		0		1	(0.2)	0		0	
	子宮内膜癌	0		0		1	(0.2)	0		0	
	脂肪肉腫	0		0		1	(0.2)	0		0	
	肺の悪性新生物	0		0		1	(0.2)	0		0	
	メラノサイト性母斑	0		1	(0.2)	1	(0.2)	0		0	
	卵巣腺腫	0		0		0		1	(0.2)	0	
	前立腺癌	0		0		0		1	(0.2)	0	
	唾液腺腫	0		0		1	(0.2)	0		0	
	扁平上皮癌	0		1	(0.2)	0		0		0	
	子宮癌	0		0		1	(0.2)	0		0	
神経系障害		41	(6.7)	43	(7.0)	45	(7.3)	54	(8.9)	37	(6.0)
	頭痛	22	(3.6)	28	(4.5)	23	(3.8)	27	(4.4)	22	(3.6)
	浮動性めまい	2	(0.3)	1	(0.2)	5	(0.8)	5	(0.8)	1	(0.2)
	神経痛	2	(0.3)	0		0		0		0	
	神経炎	2	(0.3)	0		0		1	(0.2)	0	

SOC		QVM 160/150/50 N = 616		QVM 80/150/50 N = 617		QMF 320/150 N = 613		QMF 160/150 N = 608		F/S 500/50 N = 618	
	PT	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
	緊張性頭痛	2	(0.3)	0		1	(0.2)	0		1	(0.2)
	健忘	1	(0.2)	0		0		0		0	
	失声症	1	(0.2)	0		0		3	(0.5)	0	
	認知症	1	(0.2)	0		0		0		0	
	肋間神経痛	1	(0.2)	3	(0.5)	0		3	(0.5)	1	(0.2)
	ラクナ梗塞	1	(0.2)	0		1	(0.2)	0		0	
	意識消失	1	(0.2)	0		0		0		2	(0.3)
	片頭痛	1	(0.2)	1	(0.2)	1	(0.2)	4	(0.7)	0	
	神経筋痛	1	(0.2)	0		0		0		0	
	上腕の神経根炎	1	(0.2)	0		0		0		0	
	神経根障害	1	(0.2)	0		0		1	(0.2)	0	
	坐骨神経痛	1	(0.2)	2	(0.3)	0		2	(0.3)	0	
	一過性脳虚血発作	1	(0.2)	1	(0.2)	0		0		0	
	振戦	1	(0.2)	1	(0.2)	2	(0.3)	0		1	(0.2)
	三叉神経障害	1	(0.2)	0		0		0		0	
	三叉神経痛	1	(0.2)	0		0		0		1	(0.2)
	アルコール性痙攣	0		0		1	(0.2)	0		0	
	無嗅覚	0		0		1	(0.2)	0		0	
	自律神経失調	0		0		1	(0.2)	0		1	(0.2)
	頚動脈閉塞	0		0		0		1	(0.2)	0	
	手根管症候群	0		0		0		1	(0.2)	0	
	脳梗塞	0		0		1	(0.2)	1	(0.2)	0	
	脳血管発作	0		1	(0.2)	0		1	(0.2)	0	
	脳血管障害	0		0		1	(0.2)	0		0	
	頚部神経炎	0		0		0		1	(0.2)	0	
	頚髄神経根障害	0		0		1	(0.2)	0		0	
	頚腕症候群	0		1	(0.2)	0		0		0	
	錐体外路障害	0		0		1	(0.2)	0		0	
	高血圧性脳症	0		0		1	(0.2)	0		0	
	感覚鈍麻	0		0		0		0		1	(0.2)
	虚血性ニューロパチー	0		0		1	(0.2)	0		0	
	虚血性脳卒中	0		0		0		1	(0.2)	0	
	腰髄神経根障害	0		0		1	(0.2)	1	(0.2)	2	(0.3)
	感覚異常性大腿神経痛	0		1	(0.2)	0		0		0	
	モートン神経痛	0		0		0		1	(0.2)	0	
	末梢性ニューロパチー	0		1	(0.2)	0		1	(0.2)	0	
	錯感覚	0		2	(0.3)	0		0		0	
	嗅覚錯誤	0		0		1	(0.2)	0		0	
	睡眠の質低下	0		0		0		1	(0.2)	0	
	失神寸前の状態	0		1	(0.2)	0		0		0	
	鎮静	0		1	(0.2)	0		0		0	
	痙攣発作	0		1	(0.2)	2	(0.3)	0		1	(0.2)
	失神	0		0		2	(0.3)	1	(0.2)	2	(0.3)

SOC		QVM 160/150/50 N = 616		QVM 80/150/50 N = 617		QMF 320/150 N = 613		QMF 160/150 N = 608		F/S 500/50 N = 618	
	PT	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
	一過性全健忘	0		1	(0.2)	0		0		0	
	血管性脳症	0		0		1	(0.2)	0		1	(0.2)
	椎骨脳底動脈不全	0		0		0		0		1	(0.2)
	中枢神経系に起因する回転性めまい	0		0		0		1	(0.2)	0	
	声帯麻痺	0		0		1	(0.2)	0		0	
妊娠，産褥および周産期の状態		0		0		0		0		1	(0.2)
	自然流産	0		0		0		0		1	(0.2)
精神障害		7	(1.1)	10	(1.6)	3	(0.5)	7	(1.2)	7	(1.1)
	不眠症	3	(0.5)	4	(0.6)	1	(0.2)	0		1	(0.2)
	うつ病	2	(0.3)	3	(0.5)	1	(0.2)	1	(0.2)	3	(0.5)
	不安	1	(0.2)	1	(0.2)	0		5	(0.8)	2	(0.3)
	混合性不安抑うつ障害	1	(0.2)	0		0		0		0	
	自殺企図	1	(0.2)	0		0		0		0	
	錯乱状態	0		0		0		1	(0.2)	0	
	失見当識	0		0		0		1	(0.2)	0	
	恐怖	0		0		0		0		1	(0.2)
	神経過敏	0		1	(0.2)	1	(0.2)	0		1	(0.2)
	睡眠障害	0		1	(0.2)	0		0		0	
腎および尿路障害		6	(1.0)	7	(1.1)	8	(1.3)	4	(0.7)	7	(1.1)
	急性腎障害	1	(0.2)	0		0		0		0	
	排尿困難	1	(0.2)	3	(0.5)	0		0		0	
	水腎症	1	(0.2)	0		0		0		0	
	腎仙痛	1	(0.2)	1	(0.2)	1	(0.2)	0		0	
	腎嚢胞	1	(0.2)	2	(0.3)	1	(0.2)	0		0	
	尿失禁	1	(0.2)	0		0		0		0	
	尿道結石	0		0		0		0		1	(0.2)
	尿路結石	0		0		1	(0.2)	0		0	
	慢性腎臓病	0		0		0		0		1	(0.2)
	糖尿	0		0		1	(0.2)	0		0	
	血尿	0		1	(0.2)	1	(0.2)	0		1	(0.2)
	ヘモグロビン尿	0		1	(0.2)	0		0		0	
	腎炎	0		0		0		0		1	(0.2)
	腎結石症	0		1	(0.2)	1	(0.2)	2	(0.3)	3	(0.5)
	頻尿	0		0		1	(0.2)	0		0	
	腎不全	0		0		1	(0.2)	0		0	
	尿道障害	0		0		1	(0.2)	0		0	
	尿道狭窄	0		0		0		1	(0.2)	0	
	尿閉	0		0		0		1	(0.2)	1	(0.2)
生殖系および乳房障害		5	(0.8)	8	(1.3)	4	(0.7)	5	(0.8)	9	(1.5)
	月経過多	2	(0.3)	0		0		0		0	
	卵巣嚢胞	2	(0.3)	0		0		0		0	
	無月経	1	(0.2)	0		0		0		0	
	子宮ポリープ	1	(0.2)	1	(0.2)	1	(0.2)	0		0	

SOC		QVM 160/150/50 N = 616		QVM 80/150/50 N = 617		QMF 320/150 N = 613		QMF 160/150 N = 608		F/S 500/50 N = 618	
	PT	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
	腺筋症	0		0		1	(0.2)	0		0	
	亀頭包皮炎	0		0		0		0		1	(0.2)
	良性前立腺肥大症	0		1	(0.2)	0		2	(0.3)	1	(0.2)
	子宮頚管ポリープ	0		0		1	(0.2)	0		1	(0.2)
	膀胱瘤	0		1	(0.2)	0		0		0	
	子宮内膜症	0		0		1	(0.2)	0		0	
	精巣上体嚢胞	0		1	(0.2)	0		0		0	
	月経障害	0		0		0		0		1	(0.2)
	不正子宮出血	0		1	(0.2)	1	(0.2)	0		0	
	希発月経	0		0		0		0		1	(0.2)
	卵巣癒着	0		0		1	(0.2)	0		0	
	多嚢胞性卵巣	0		1	(0.2)	1	(0.2)	0		0	
	閉経後出血	0		1	(0.2)	0		0		0	
	前立腺症	0		0		0		0		1	(0.2)
	前立腺炎	0		0		0		1	(0.2)	0	
	前立腺腫大	0		1	(0.2)	0		0		2	(0.3)
	陰部そう痒症	0		0		0		1	(0.2)	0	
	腟分泌物	0		0		0		0		1	(0.2)
	腟出血	0		0		0		1	(0.2)	0	
	外陰腟乾燥	0		1	(0.2)	0		0		0	
呼吸器，胸郭および縦隔障害		265	(43.0)	259	(42.0)	245	(40.0)	267	(43.9)	302	(48.9)
	喘息	218	(35.4)	225	(36.5)	216	(35.2)	243	(40.0)	274	(44.3)
	発声障害	24	(3.9)	12	(1.9)	10	(1.6)	9	(1.5)	12	(1.9)
	咳嗽	19	(3.1)	16	(2.6)	11	(1.8)	9	(1.5)	14	(2.3)
	アレルギー性鼻炎	18	(2.9)	15	(2.4)	8	(1.3)	14	(2.3)	19	(3.1)
	口腔咽頭痛	11	(1.8)	9	(1.5)	9	(1.5)	4	(0.7)	8	(1.3)
	呼吸困難	6	(1.0)	9	(1.5)	4	(0.7)	2	(0.3)	2	(0.3)
	鼻茸	3	(0.5)	2	(0.3)	0		0		1	(0.2)
	湿性咳嗽	3	(0.5)	4	(0.6)	1	(0.2)	3	(0.5)	0	
	鼻閉	2	(0.3)	1	(0.2)	5	(0.8)	0		6	(1.0)
	口腔咽頭不快感	2	(0.3)	0		0		0		0	
	鼻漏	2	(0.3)	2	(0.3)	4	(0.7)	5	(0.8)	2	(0.3)
	咽喉刺激感	2	(0.3)	1	(0.2)	2	(0.3)	1	(0.2)	0	
	咽喉絞扼感	2	(0.3)	0		1	(0.2)	0		0	
	アレルギー性気管支炎	1	(0.2)	0		1	(0.2)	0		0	
	アレルギー性咽頭炎	1	(0.2)	1	(0.2)	0		0		0	
	アレルギー性呼吸器疾患	1	(0.2)	1	(0.2)	0		0		0	
	気管支拡張症	1	(0.2)	0		0		0		0	
	労作性呼吸困難	1	(0.2)	0		0		1	(0.2)	0	
	鼻出血	1	(0.2)	0		0		1	(0.2)	2	(0.3)
	鼻中隔弯曲	1	(0.2)	0		0		0		0	
	胸膜癒着	1	(0.2)	0		0		0		0	
	肺塞栓症	1	(0.2)	0		3	(0.5)	0		0	

SOC		QVM 160/150/50 N = 616		QVM 80/150/50 N = 617		QMF 320/150 N = 613		QMF 160/150 N = 608		F/S 500/50 N = 618	
	PT	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
	気道うっ血	1	(0.2)	0		0		0		0	
	上気道の炎症	1	(0.2)	0		1	(0.2)	1	(0.2)	1	(0.2)
	上気道咳症候群	1	(0.2)	1	(0.2)	0		0		1	(0.2)
	アレルギー性咳嗽	0		0		0		0		1	(0.2)
	アレルギー性副鼻腔炎	0		0		0		0		1	(0.2)
	慢性気管支炎	0		0		0		0		1	(0.2)
	気管支痙攣	0		1	(0.2)	0		1	(0.2)	0	
	カタル	0		0		0		2	(0.3)	0	
	慢性好酸球性副鼻腔炎	0		0		1	(0.2)	0		0	
	鼻茸を伴う慢性副鼻腔炎	0		0		0		0		1	(0.2)
	咽喉乾燥	0		2	(0.3)	1	(0.2)	0		1	(0.2)
	肺気腫	0		1	(0.2)	0		0		0	
	好酸球性肺炎	0		0		1	(0.2)	0		0	
	喀血	0		0		0		0		1	(0.2)
	気管支分泌増加	0		0		0		1	(0.2)	0	
	鼻乾燥	0		1	(0.2)	0		0		0	
	鼻粘膜障害	0		0		0		1	(0.2)	0	
	鼻閉塞	0		0		0		0		1	(0.2)
	鼻甲介肥大	0		1	(0.2)	0		0		1	(0.2)
	咽頭の炎症	0		0		0		0		1	(0.2)
	胸水	0		1	(0.2)	0		0		1	(0.2)
	胸膜痛	0		0		1	(0.2)	0		0	
	気胸	0		0		0		1	(0.2)	0	
	逆流性喉頭炎	0		0		0		0		1	(0.2)
	副鼻腔ポリープ	0		1	(0.2)	0		0		0	
	睡眠時無呼吸症候群	0		2	(0.3)	0		2	(0.3)	0	
	くしゃみ	0		1	(0.2)	0		2	(0.3)	0	
	いびき	0		1	(0.2)	0		0		0	
	声帯の炎症	0		1	(0.2)	0		0		0	
	声帯白斑症	0		0		0		0		1	(0.2)
	声帯ポリープ	0		0		0		1	(0.2)	0	
	喘鳴	0		1	(0.2)	0		1	(0.2)	1	(0.2)
皮膚および皮下組織障害		15	(2.4)	25	(4.1)	18	(2.9)	13	(2.1)	21	(3.4)
	そう痒症	3	(0.5)	1	(0.2)	2	(0.3)	0		3	(0.5)
	アトピー性皮膚炎	2	(0.3)	1	(0.2)	0		3	(0.5)	1	(0.2)
	湿疹	2	(0.3)	1	(0.2)	1	(0.2)	2	(0.3)	0	
	蕁麻疹	2	(0.3)	3	(0.5)	1	(0.2)	1	(0.2)	9	(1.5)
	アレルギー性皮膚炎	1	(0.2)	0		2	(0.3)	1	(0.2)	1	(0.2)
	嵌入爪	1	(0.2)	0		0		0		0	
	口囲皮膚炎	1	(0.2)	0		1	(0.2)	0		0	
	ばら色粃糠疹	1	(0.2)	0		0		0		0	
	丘疹性皮疹	1	(0.2)	0		0		0		0	
	そう痒性皮疹	1	(0.2)	1	(0.2)	0		0		0	

SOC		QVM 160/150/50 N = 616		QVM 80/150/50 N = 617		QMF 320/150 N = 613		QMF 160/150 N = 608		F/S 500/50 N = 618	
	PT	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
	皮膚病変	1	(0.2)	0		0		0		0	
	黄色板腫	1	(0.2)	0		0		0		0	
	ざ瘡	0		1	(0.2)	0		0		0	
	脱毛症	0		1	(0.2)	1	(0.2)	1	(0.2)	0	
	円形脱毛症	0		0		1	(0.2)	0		0	
	血管浮腫	0		0		2	(0.3)	0		1	(0.2)
	水疱	0		1	(0.2)	0		0		0	
	皮膚嚢腫	0		0		0		1	(0.2)	0	
	皮膚炎	0		1	(0.2)	1	(0.2)	3	(0.5)	1	(0.2)
	接触皮膚炎	0		1	(0.2)	1	(0.2)	0		0	
	薬疹	0		1	(0.2)	0		0		0	
	斑状出血	0		0		1	(0.2)	0		0	
	紅斑	0		1	(0.2)	0		0		0	
	多汗症	0		1	(0.2)	1	(0.2)	0		0	
	過角化	0		0		0		1	(0.2)	0	
	間擦疹	0		0		0		1	(0.2)	0	
	扁平苔癬	0		1	(0.2)	0		0		1	(0.2)
	機械性蕁麻疹	0		1	(0.2)	0		0		0	
	神経皮膚炎	0		0		0		0		2	(0.3)
	寝汗	0		1	(0.2)	0		0		0	
	痒疹	0		0		0		1	(0.2)	0	
	全身性そう痒症	0		2	(0.3)	0		0		0	
	乾癬	0		1	(0.2)	0		0		0	
	発疹	0		4	(0.6)	1	(0.2)	0		3	(0.5)
	紅斑性皮疹	0		0		0		0		1	(0.2)
	全身性皮疹	0		1	(0.2)	0		0		0	
	皮膚剥脱	0		1	(0.2)	0		0		0	
	皮膚潰瘍	0		0		1	(0.2)	0		0	
	日光皮膚炎	0		1	(0.2)	0		0		0	
	顔面腫脹	0		0		1	(0.2)	0		0	
血管障害		29	(4.7)	25	(4.1)	18	(2.9)	19	(3.1)	32	(5.2)
	高血圧	14	(2.3)	17	(2.8)	14	(2.3)	14	(2.3)	20	(3.2)
	高血圧クリーゼ	3	(0.5)	2	(0.3)	2	(0.3)	0		2	(0.3)
	末梢静脈疾患	3	(0.5)	0		0		2	(0.3)	0	
	深部静脈血栓症	2	(0.3)	0		0		1	(0.2)	0	
	低血圧	2	(0.3)	0		0		0		0	
	静脈瘤	2	(0.3)	0		0		1	(0.2)	3	(0.5)
	大動脈解離	1	(0.2)	0		0		0		0	
	循環虚脱	1	(0.2)	0		0		0		0	
	リンパ浮腫	1	(0.2)	0		0		0		0	
	静脈炎	1	(0.2)	0		0		0		0	
	血栓性静脈炎	1	(0.2)	0		0		0		0	
	血管障害	0		0		1	(0.2)	0		0	

SOC		QVM 160/150/50 N = 616		QVM 80/150/50 N = 617		QMF 320/150 N = 613		QMF 160/150 N = 608		F/S 500/50 N = 618	
	PT	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
	大動脈硬化症	0		0		0		0		1	(0.2)
	大動脈拡張	0		1	(0.2)	0		0		0	
	大動脈解離破裂	0		1	(0.2)	0		0		0	
	腕頭動脈硬化症	0		0		0		1	(0.2)	0	
	本態性高血圧症	0		2	(0.3)	0		0		2	(0.3)
	血腫	0		1	(0.2)	0		0		2	(0.3)
	出血性血管炎	0		0		0		0		1	(0.2)
	高血圧緊急症	0		0		1	(0.2)	0		0	
	収縮期高血圧	0		0		0		1	(0.2)	0	
	表在性血栓性静脈炎	0		0		0		0		1	(0.2)
	血栓症	0		1	(0.2)	1	(0.2)	0		1	(0.2)
	静脈瘤性静脈炎	0		0		0		0		1	(0.2)

Source：Table 14.3.1-1.1

Table 4-21　すべての有害事象の発現被験者数・発現率（B2302，最終解析，SAF）

SOC		QVM 160/150/50 N = 616		QVM 80/150/50 N = 617		QMF 320/150 N = 613		QMF 160/150 N = 608		F/S 500/50 N = 618	
	PT	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
合計		458	(74.4)	460	(74.6)	454	(74.1)	453	(74.5)	487	(78.8)
血液およびリンパ系障害		8	(1.3)	8	(1.3)	9	(1.5)	12	(2.0)	7	(1.1)
	貧血	6	(1.0)	6	(1.0)	5	(0.8)	6	(1.0)	6	(1.0)
	鉄欠乏性貧血	1	(0.2)	0		1	(0.2)	3	(0.5)	0	
	白血球減少症	1	(0.2)	0		1	(0.2)	0		0	
	好酸球増加症	0		1	(0.2)	0		0		1	(0.2)
	赤血球減少症	0		0		1	(0.2)	0		0	
	免疫性血小板減少性紫斑病	0		1	(0.2)	0		0		0	
	白血球増加症	0		1	(0.2)	1	(0.2)	2	(0.3)	0	
	リンパ節炎	0		0		1	(0.2)	0		0	
	小球性貧血	0		0		0		1	(0.2)	0	
	好中球増加症	0		0		1	(0.2)	1	(0.2)	0	
心臓障害		25	(4.1)	22	(3.6)	19	(3.1)	24	(3.9)	19	(3.1)
	頻脈	4	(0.6)	3	(0.5)	4	(0.7)	1	(0.2)	3	(0.5)
	第一度房室ブロック	3	(0.5)	1	(0.2)	2	(0.3)	2	(0.3)	0	
	動悸	3	(0.5)	1	(0.2)	0		2	(0.3)	4	(0.6)
	洞性頻脈	3	(0.5)	0		2	(0.3)	2	(0.3)	1	(0.2)
	心室性期外収縮	3	(0.5)	4	(0.6)	2	(0.3)	0		1	(0.2)
	狭心症	2	(0.3)	3	(0.5)	1	(0.2)	2	(0.3)	2	(0.3)
	不整脈	2	(0.3)	0		0		1	(0.2)	0	
	左脚ブロック	2	(0.3)	1	(0.2)	1	(0.2)	3	(0.5)	1	(0.2)
	心不全	2	(0.3)	1	(0.2)	0		1	(0.2)	0	
	慢性心不全	2	(0.3)	1	(0.2)	0		0		0	
	心筋虚血	2	(0.3)	1	(0.2)	1	(0.2)	2	(0.3)	1	(0.2)
	完全房室ブロック	1	(0.2)	0		0		1	(0.2)	0	

SOC		QVM 160/150/50 N = 616		QVM 80/150/50 N = 617		QMF 320/150 N = 613		QMF 160/150 N = 608		F/S 500/50 N = 618	
	PT	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
	心タンポナーデ	1	(0.2)	0		0		0		0	
	変性大動脈弁疾患	1	(0.2)	0		0		0		0	
	期外収縮	1	(0.2)	0		1	(0.2)	0		1	(0.2)
	心筋梗塞	1	(0.2)	0		1	(0.2)	2	(0.3)	0	
	上室性頻脈	1	(0.2)	0		2	(0.3)	0		0	
	急性心イベント	0		0		1	(0.2)	0		0	
	急性冠動脈症候群	0		1	(0.2)	0		0		0	
	急性心筋梗塞	0		0		1	(0.2)	0		1	(0.2)
	冠動脈硬化症	0		1	(0.2)	0		0		0	
	心房細動	0		1	(0.2)	6	(1.0)	4	(0.7)	3	(0.5)
	右脚ブロック	0		1	(0.2)	0		0		0	
	うっ血性心不全	0		0		0		1	(0.2)	0	
	心筋症	0		1	(0.2)	0		0		0	
	冠動脈疾患	0		1	(0.2)	1	(0.2)	0		0	
	心室内伝導障害	0		0		0		1	(0.2)	0	
	変性僧帽弁疾患	0		0		0		0		1	(0.2)
	高血圧性心筋症	0		0		1	(0.2)	0		0	
	高血圧性心疾患	0		1	(0.2)	0		0		0	
	左室肥大	0		1	(0.2)	0		0		0	
	僧帽弁閉鎖不全症	0		0		2	(0.3)	0		0	
	上室性期外収縮	0		2	(0.3)	0		2	(0.3)	1	(0.2)
	心室拡大	0		0		0		1	(0.2)	0	
先天性，家族性および遺伝性障害		0		1	(0.2)	0		1	(0.2)	3	(0.5)
	炭水化物代謝障害	0		0		0		0		1	(0.2)
	皮様嚢腫	0		1	(0.2)	0		0		0	
	甲状舌管嚢胞	0		0		0		0		1	(0.2)
	2a 型高脂血症	0		0		0		1	(0.2)	0	
	椎骨動脈形成不全	0		0		0		0		1	(0.2)
耳および迷路障害		8	(1.3)	9	(1.5)	8	(1.3)	5	(0.8)	9	(1.5)
	中耳の炎症	2	(0.3)	0		0		0		0	
	伝音難聴	1	(0.2)	0		0		0		0	
	耳不快感	1	(0.2)	0		0		1	(0.2)	0	
	耳痛	1	(0.2)	1	(0.2)	0		1	(0.2)	1	(0.2)
	メニエール病	1	(0.2)	0		0		0		0	
	突発性難聴	1	(0.2)	0		1	(0.2)	0		0	
	回転性めまい	1	(0.2)	4	(0.6)	4	(0.7)	2	(0.3)	1	(0.2)
	頭位性回転性めまい	1	(0.2)	2	(0.3)	1	(0.2)	0		2	(0.3)
	感音性難聴	0		0		0		0		1	(0.2)
	耳管機能障害	0		1	(0.2)	0		0		0	
	耳垢分泌過多	0		0		1	(0.2)	0		2	(0.3)
	聴力低下	0		0		1	(0.2)	0		0	
	中耳滲出液	0		0		0		1	(0.2)	0	
	混合性難聴	0		0		1	(0.2)	0		0	

SOC		QVM 160/150/50 N = 616		QVM 80/150/50 N = 617		QMF 320/150 N = 613		QMF 160/150 N = 608		F/S 500/50 N = 618	
	PT	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
	乗物酔い	0		0		0		0		1	(0.2)
	耳漏	0		0		0		1	(0.2)	0	
	耳鳴	0		1	(0.2)	0		0		0	
	鼓膜穿孔	0		1	(0.2)	1	(0.2)	1	(0.2)	0	
	前庭性運動失調	0		0		1	(0.2)	0		1	(0.2)
内分泌障害		3	(0.5)	4	(0.6)	2	(0.3)	1	(0.2)	6	(1.0)
	副腎機能不全	1	(0.2)	1	(0.2)	0		0		0	
	自己免疫性甲状腺炎	1	(0.2)	0		1	(0.2)	0		0	
	甲状腺機能低下症	1	(0.2)	1	(0.2)	1	(0.2)	1	(0.2)	3	(0.5)
	グルココルチコイド欠乏症	0		0		0		0		1	(0.2)
	甲状腺腫	0		1	(0.2)	0		0		0	
	甲状腺機能亢進症	0		1	(0.2)	0		0		0	
	甲状腺腫瘤	0		0		0		0		1	(0.2)
	甲状腺炎	0		0		0		0		1	(0.2)
眼障害		11	(1.8)	8	(1.3)	9	(1.5)	4	(0.7)	7	(1.1)
	アレルギー性結膜炎	7	(1.1)	0		2	(0.3)	0		3	(0.5)
	白内障	3	(0.5)	1	(0.2)	3	(0.5)	1	(0.2)	0	
	眼の障害	1	(0.2)	0		0		0		0	
	眼そう痒症	1	(0.2)	0		0		1	(0.2)	0	
	遠視	1	(0.2)	0		1	(0.2)	0		1	(0.2)
	乱視	0		1	(0.2)	0		0		0	
	眼瞼炎	0		1	(0.2)	0		0		0	
	皮質白内障	0		0		0		1	(0.2)	0	
	網脈絡膜萎縮	0		0		1	(0.2)	0		0	
	結膜出血	0		1	(0.2)	0		0		0	
	角膜障害	0		0		1	(0.2)	0		0	
	眼瞼血腫	0		1	(0.2)	0		0		0	
	角膜炎	0		0		1	(0.2)	0		0	
	涙液分泌低下	0		1	(0.2)	0		0		0	
	流涙増加	0		0		0		0		1	(0.2)
	兎眼	0		0		1	(0.2)	0		0	
	眼充血	0		0		1	(0.2)	0		0	
	開放隅角緑内障	0		0		0		1	(0.2)	0	
	虚血性視神経症	0		0		0		0		1	(0.2)
	老視	0		1	(0.2)	0		0		1	(0.2)
	翼状片	0		1	(0.2)	0		0		1	(0.2)
	網膜出血	0		1	(0.2)	0		0		0	
	網膜血管障害	0		0		0		0		1	(0.2)
	高血圧性網膜症	0		0		0		0		1	(0.2)
	霧視	0		0		1	(0.2)	0		0	
	硝子体浮遊物	0		0		1	(0.2)	0		0	
胃腸障害		74	(12.0)	66	(10.7)	54	(8.8)	57	(9.4)	49	(7.9)
	胃炎	12	(1.9)	6	(1.0)	1	(0.2)	3	(0.5)	6	(1.0)

SOC		QVM 160/150/50 N = 616		QVM 80/150/50 N = 617		QMF 320/150 N = 613		QMF 160/150 N = 608		F/S 500/50 N = 618	
	PT	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
	歯痛	8	(1.3)	10	(1.6)	7	(1.1)	5	(0.8)	0	
	下痢	6	(1.0)	10	(1.6)	8	(1.3)	8	(1.3)	9	(1.5)
	上腹部痛	5	(0.8)	7	(1.1)	6	(1.0)	3	(0.5)	4	(0.6)
	胃食道逆流性疾患	5	(0.8)	2	(0.3)	10	(1.6)	4	(0.7)	7	(1.1)
	嚥下痛	5	(0.8)	0		0		1	(0.2)	0	
	口内乾燥	4	(0.6)	4	(0.6)	1	(0.2)	2	(0.3)	2	(0.3)
	消化不良	4	(0.6)	3	(0.5)	3	(0.5)	4	(0.7)	5	(0.8)
	腹痛	3	(0.5)	6	(1.0)	4	(0.7)	4	(0.7)	3	(0.5)
	嘔吐	3	(0.5)	4	(0.6)	4	(0.7)	3	(0.5)	4	(0.6)
	腹部不快感	2	(0.3)	1	(0.2)	0		0		0	
	齲歯	2	(0.3)	5	(0.8)	2	(0.3)	4	(0.7)	3	(0.5)
	嚥下障害	2	(0.3)	0		0		0		0	
	小腸炎	2	(0.3)	0		2	(0.3)	0		0	
	痔核	2	(0.3)	3	(0.5)	0		3	(0.5)	1	(0.2)
	悪心	2	(0.3)	4	(0.6)	3	(0.5)	4	(0.7)	3	(0.5)
	口内炎	2	(0.3)	0		1	(0.2)	1	(0.2)	1	(0.2)
	腹部癒着	1	(0.2)	0		1	(0.2)	0		0	
	下腹部痛	1	(0.2)	0		0		0		0	
	酸消化性障害	1	(0.2)	0		0		0		0	
	腹水	1	(0.2)	0		0		0		0	
	便秘	1	(0.2)	0		0		3	(0.5)	4	(0.6)
	おくび	1	(0.2)	0		0		0		0	
	胃腸管血管異形成	1	(0.2)	0		0		0		0	
	胃腸出血	1	(0.2)	0		0		0		0	
	歯の知覚過敏	1	(0.2)	0		0		0		0	
	胃酸過多	1	(0.2)	1	(0.2)	0		2	(0.3)	2	(0.3)
	鼠径ヘルニア	1	(0.2)	1	(0.2)	0		0		0	
	腸管ポリープ	1	(0.2)	0		0		0		0	
	腹腔内液貯留	1	(0.2)	0		0		0		0	
	口腔内潰瘍形成	1	(0.2)	0		0		0		0	
	急性膵炎	1	(0.2)	1	(0.2)	0		0		0	
	腹膜癒着	1	(0.2)	0		0		0		0	
	直腸炎	1	(0.2)	0		0		0		0	
	直腸出血	1	(0.2)	0		0		0		0	
	直腸ポリープ	1	(0.2)	0		1	(0.2)	0		0	
	歯の発育障害	1	(0.2)	0		0		0		0	
	腹部膨満	0		1	(0.2)	0		3	(0.5)	1	(0.2)
	腹部ヘルニア	0		0		0		1	(0.2)	0	
	アフタ性潰瘍	0		1	(0.2)	1	(0.2)	0		1	(0.2)
	慢性胃炎	0		2	(0.3)	1	(0.2)	0		0	
	憩室	0		0		0		0		1	(0.2)
	腸憩室	0		0		0		0		1	(0.2)
	食道憩室	0		0		0		1	(0.2)	0	

SOC		QVM 160/150/50 N = 616		QVM 80/150/50 N = 617		QMF 320/150 N = 613		QMF 160/150 N = 608		F/S 500/50 N = 618	
	PT	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
	腸炎	0		0		0		1	(0.2)	0	
	心窩部不快感	0		1	(0.2)	0		1	(0.2)	0	
	鼓腸	0		1	(0.2)	0		0		0	
	食中毒	0		0		1	(0.2)	0		0	
	胃ポリープ	0		1	(0.2)	1	(0.2)	0		0	
	胃潰瘍	0		1	(0.2)	0		0		0	
	びらん性胃炎	0		0		1	(0.2)	1	(0.2)	0	
	胃腸の炎症	0		0		0		1	(0.2)	0	
	歯肉萎縮	0		1	(0.2)	0		0		0	
	歯肉腫脹	0		0		1	(0.2)	0		0	
	歯肉潰瘍	0		2	(0.3)	0		0		0	
	裂孔ヘルニア	0		0		1	(0.2)	0		0	
	過敏性腸症候群	0		0		1	(0.2)	0		0	
	大腸穿孔	0		0		1	(0.2)	0		0	
	大腸ポリープ	0		0		1	(0.2)	0		1	(0.2)
	口唇腫脹	0		0		1	(0.2)	0		0	
	弛緩歯	0		0		1	(0.2)	0		0	
	非感染性歯肉炎	0		1	(0.2)	0		0		0	
	非感染性唾液腺炎	0		0		1	(0.2)	0		0	
	食道炎	0		0		0		0		1	(0.2)
	口腔内不快感	0		0		0		0		1	(0.2)
	口腔粘膜水疱形成	0		0		0		1	(0.2)	0	
	膵脂肪変性	0		0		0		1	(0.2)	0	
	慢性膵炎	0		1	(0.2)	0		0		0	
	消化性潰瘍	0		0		1	(0.2)	1	(0.2)	0	
	歯の脱落	0		0		0		0		2	(0.3)
	臍ヘルニア	0		0		1	(0.2)	2	(0.3)	0	
一般・全身障害および投与部位の状態		38	(6.2)	29	(4.7)	25	(4.1)	21	(3.5)	27	(4.4)
	発熱	17	(2.8)	12	(1.9)	11	(1.8)	10	(1.6)	15	(2.4)
	非心臓性胸痛	6	(1.0)	7	(1.1)	3	(0.5)	3	(0.5)	2	(0.3)
	胸部不快感	4	(0.6)	1	(0.2)	0		0		1	(0.2)
	疲労	3	(0.5)	1	(0.2)	4	(0.7)	2	(0.3)	0	
	無力症	2	(0.3)	2	(0.3)	4	(0.7)	1	(0.2)	2	(0.3)
	倦怠感	2	(0.3)	0		1	(0.2)	0		0	
	不快感	1	(0.2)	0		0		0		0	
	浮腫	1	(0.2)	0		0		0		0	
	末梢性浮腫	1	(0.2)	4	(0.6)	2	(0.3)	2	(0.3)	1	(0.2)
	末梢腫脹	1	(0.2)	0		1	(0.2)	1	(0.2)	1	(0.2)
	異物感	1	(0.2)	0		0		0		0	
	腫脹	1	(0.2)	0		1	(0.2)	0		0	
	腋窩痛	0		0		0		0		1	(0.2)
	嚢胞	0		0		0		0		1	(0.2)
	全身健康状態悪化	0		0		0		0		1	(0.2)

SOC		QVM 160/150/50 N = 616		QVM 80/150/50 N = 617		QMF 320/150 N = 613		QMF 160/150 N = 608		F/S 500/50 N = 618	
	PT	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
	全身性浮腫	0		0		0		1	(0.2)	0	
	肉芽腫	0		0		0		0		1	(0.2)
	高熱	0		0		0		0		1	(0.2)
	インフルエンザ様疾患	0		0		1	(0.2)	1	(0.2)	0	
	疼痛	0		4	(0.6)	1	(0.2)	3	(0.5)	5	(0.8)
	心突然死	0		0		1	(0.2)	0		0	
肝胆道系障害		10	(1.6)	5	(0.8)	7	(1.1)	7	(1.2)	6	(1.0)
	胆石症	4	(0.6)	1	(0.2)	0		2	(0.3)	2	(0.3)
	高ビリルビン血症	2	(0.3)	0		1	(0.2)	0		0	
	胆管結石	1	(0.2)	0		1	(0.2)	0		0	
	胆道仙痛	1	(0.2)	0		1	(0.2)	1	(0.2)	0	
	脂肪肝	1	(0.2)	2	(0.3)	2	(0.3)	2	(0.3)	0	
	脂肪性肝炎	1	(0.2)	0		0		0		0	
	急性胆嚢炎	0		1	(0.2)	0		0		0	
	慢性胆嚢炎	0		0		0		1	(0.2)	1	(0.2)
	薬物性肝障害	0		0		0		1	(0.2)	0	
	胆嚢障害	0		0		0		1	(0.2)	0	
	肝硬変	0		1	(0.2)	0		0		0	
	肝嚢胞	0		0		0		0		1	(0.2)
	肝機能異常	0		0		0		0		1	(0.2)
	肝細胞損傷	0		0		0		0		1	(0.2)
	肝損傷	0		0		1	(0.2)	0		0	
	胆嚢摘出術後症候群	0		0		1	(0.2)	0		0	
	原発性胆汁性胆管炎	0		0		0		1	(0.2)	0	
免疫系障害		8	(1.3)	1	(0.2)	5	(0.8)	4	(0.7)	4	(0.6)
	薬物過敏症	3	(0.5)	0		1	(0.2)	0		1	(0.2)
	季節性アレルギー	2	(0.3)	1	(0.2)	3	(0.5)	2	(0.3)	1	(0.2)
	節足動物刺傷アレルギー	1	(0.2)	0		0		0		0	
	過敏症	1	(0.2)	0		1	(0.2)	0		1	(0.2)
	複合アレルギー	1	(0.2)	0		0		0		0	
	節足動物咬傷アレルギー	0		0		0		1	(0.2)	0	
	食物アレルギー	0		0		0		1	(0.2)	0	
	サルコイドーシス	0		0		0		0		1	(0.2)
感染症および寄生虫症		277	(45.0)	295	(47.8)	297	(48.5)	302	(49.7)	332	(53.7)
	上咽頭炎	64	(10.4)	77	(12.5)	73	(11.9)	64	(10.5)	83	(13.4)
	気管支炎	49	(8.0)	48	(7.8)	46	(7.5)	44	(7.2)	55	(8.9)
	上気道感染	33	(5.4)	45	(7.3)	52	(8.5)	48	(7.9)	52	(8.4)
	咽頭炎	22	(3.6)	21	(3.4)	20	(3.3)	19	(3.1)	20	(3.2)
	ウイルス性上気道感染	21	(3.4)	31	(5.0)	38	(6.2)	27	(4.4)	47	(7.6)
	インフルエンザ	19	(3.1)	21	(3.4)	23	(3.8)	27	(4.4)	25	(4.0)
	ウイルス性気道感染	18	(2.9)	17	(2.8)	11	(1.8)	29	(4.8)	22	(3.6)
	細菌性上気道感染	17	(2.8)	22	(3.6)	27	(4.4)	28	(4.6)	29	(4.7)
	下気道感染	14	(2.3)	13	(2.1)	14	(2.3)	18	(3.0)	24	(3.9)

SOC		QVM 160/150/50 N = 616		QVM 80/150/50 N = 617		QMF 320/150 N = 613		QMF 160/150 N = 608		F/S 500/50 N = 618	
	PT	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
	副鼻腔炎	14	(2.3)	19	(3.1)	9	(1.5)	17	(2.8)	14	(2.3)
	鼻炎	12	(1.9)	20	(3.2)	17	(2.8)	20	(3.3)	12	(1.9)
	ウイルス感染	12	(1.9)	5	(0.8)	5	(0.8)	4	(0.7)	5	(0.8)
	喉頭炎	11	(1.8)	2	(0.3)	7	(1.1)	4	(0.7)	7	(1.1)
	気道感染	10	(1.6)	7	(1.1)	6	(1.0)	10	(1.6)	9	(1.5)
	尿路感染	10	(1.6)	5	(0.8)	10	(1.6)	9	(1.5)	14	(2.3)
	肺炎	9	(1.5)	6	(1.0)	4	(0.7)	9	(1.5)	9	(1.5)
	膀胱炎	8	(1.3)	4	(0.6)	5	(0.8)	4	(0.7)	3	(0.5)
	気管炎	6	(1.0)	3	(0.5)	5	(0.8)	5	(0.8)	6	(1.0)
	胃腸炎	5	(0.8)	2	(0.3)	8	(1.3)	6	(1.0)	4	(0.6)
	口腔ヘルペス	5	(0.8)	2	(0.3)	4	(0.7)	0		1	(0.2)
	扁桃炎	5	(0.8)	9	(1.5)	6	(1.0)	10	(1.6)	2	(0.3)
	急性副鼻腔炎	3	(0.5)	10	(1.6)	4	(0.7)	5	(0.8)	9	(1.5)
	中耳炎	3	(0.5)	1	(0.2)	2	(0.3)	1	(0.2)	4	(0.6)
	ダニ皮膚炎	2	(0.3)	0		0		0		0	
	細菌性気管支炎	2	(0.3)	0		2	(0.3)	1	(0.2)	2	(0.3)
	慢性副鼻腔炎	2	(0.3)	2	(0.3)	1	(0.2)	4	(0.7)	3	(0.5)
	結膜炎	2	(0.3)	2	(0.3)	2	(0.3)	1	(0.2)	3	(0.5)
	ウイルス性胃腸炎	2	(0.3)	0		2	(0.3)	4	(0.7)	0	
	単純ヘルペス	2	(0.3)	2	(0.3)	0		0		0	
	歯周炎	2	(0.3)	1	(0.2)	1	(0.2)	0		1	(0.2)
	歯膿瘍	2	(0.3)	1	(0.2)	2	(0.3)	0		0	
	ウイルス性尿路感染	2	(0.3)	0		0		0		0	
	四肢膿瘍	1	(0.2)	0		1	(0.2)	0		0	
	虫垂炎	1	(0.2)	0		0		0		2	(0.3)
	細菌感染	1	(0.2)	0		0		1	(0.2)	1	(0.2)
	細菌尿	1	(0.2)	0		0		0		0	
	細気管支炎	1	(0.2)	0		0		0		0	
	ウイルス性気管支炎	1	(0.2)	0		1	(0.2)	0		0	
	蜂巣炎	1	(0.2)	1	(0.2)	4	(0.7)	0		3	(0.5)
	子宮頚管炎	1	(0.2)	0		0		0		0	
	耳感染	1	(0.2)	2	(0.3)	1	(0.2)	4	(0.7)	2	(0.3)
	ウイルス性消化管感染	1	(0.2)	1	(0.2)	0		0		0	
	歯肉炎	1	(0.2)	2	(0.3)	0		2	(0.3)	0	
	細菌性下気道感染	1	(0.2)	2	(0.3)	1	(0.2)	2	(0.3)	1	(0.2)
	細菌性乳腺炎	1	(0.2)	0		0		0		0	
	乳様突起炎	1	(0.2)	0		0		0		0	
	爪真菌症	1	(0.2)	1	(0.2)	1	(0.2)	0		0	
	口腔カンジダ症	1	(0.2)	6	(1.0)	5	(0.8)	6	(1.0)	10	(1.6)
	口腔真菌感染	1	(0.2)	2	(0.3)	1	(0.2)	0		0	
	中咽頭カンジダ症	1	(0.2)	3	(0.5)	0		0		2	(0.3)
	慢性中耳炎	1	(0.2)	0		0		0		1	(0.2)
	細菌性肺炎	1	(0.2)	0		0		0		0	

SOC		QVM 160/150/50 N = 616		QVM 80/150/50 N = 617		QMF 320/150 N = 613		QMF 160/150 N = 608		F/S 500/50 N = 618	
	PT	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
	腎盂腎炎	1	(0.2)	0		0		0		0	
	慢性腎盂腎炎	1	(0.2)	0		0		0		0	
	レンサ球菌感染	1	(0.2)	0		1	(0.2)	0		0	
	股部白癬	1	(0.2)	2	(0.3)	1	(0.2)	0		0	
	細菌性扁桃炎	1	(0.2)	0		1	(0.2)	0		0	
	気管気管支炎	1	(0.2)	1	(0.2)	1	(0.2)	0		1	(0.2)
	尿路性敗血症	1	(0.2)	0		0		0		0	
	腟感染	1	(0.2)	0		0		2	(0.3)	0	
	水痘	1	(0.2)	0		1	(0.2)	0		0	
	ウイルス性咽頭炎	1	(0.2)	0		1	(0.2)	1	(0.2)	2	(0.3)
	外陰部炎	1	(0.2)	0		0		0		0	
	外陰腟真菌感染	1	(0.2)	1	(0.2)	0		1	(0.2)	0	
	歯槽骨炎	0		0		1	(0.2)	0		0	
	無症候性細菌尿	0		0		1	(0.2)	0		0	
	細菌性気管炎	0		0		0		1	(0.2)	0	
	細菌性腟症	0		0		0		0		1	(0.2)
	バルトリン腺炎	0		0		1	(0.2)	0		0	
	体部白癬	0		1	(0.2)	1	(0.2)	0		0	
	感染性滑液包炎	0		1	(0.2)	0		0		0	
	感染性胆嚢炎	0		1	(0.2)	0		0		0	
	慢性扁桃炎	0		0		0		1	(0.2)	1	(0.2)
	デング熱	0		1	(0.2)	0		0		0	
	歯瘻	0		1	(0.2)	0		0		0	
	憩室炎	0		0		0		1	(0.2)	0	
	ウイルス性腸炎	0		0		0		1	(0.2)	0	
	丹毒	0		3	(0.5)	1	(0.2)	3	(0.5)	0	
	眼感染	0		0		0		1	(0.2)	0	
	真菌感染	0		0		0		1	(0.2)	0	
	皮膚真菌感染	0		0		0		1	(0.2)	0	
	せつ	0		0		1	(0.2)	0		1	(0.2)
	ロタウイルス胃腸炎	0		1	(0.2)	0		0		0	
	消化管感染	0		1	(0.2)	1	(0.2)	2	(0.3)	1	(0.2)
	HIV 感染	0		1	(0.2)	0		0		0	
	ヘリコバクター性胃炎	0		0		0		0		1	(0.2)
	C 型肝炎	0		1	(0.2)	0		0		0	
	ヘルペスウイルス感染	0		0		1	(0.2)	1	(0.2)	0	
	帯状疱疹	0		1	(0.2)	1	(0.2)	2	(0.3)	3	(0.5)
	咬傷感染	0		0		0		2	(0.3)	0	
	感染性胸水	0		0		1	(0.2)	0		0	
	真菌性喉頭炎	0		1	(0.2)	0		0		1	(0.2)
	限局性感染	0		0		0		1	(0.2)	0	
	ウイルス性下気道感染	0		2	(0.3)	0		0		1	(0.2)
	肺感染	0		0		1	(0.2)	0		0	

SOC		QVM 160/150/50 N = 616		QVM 80/150/50 N = 617		QMF 320/150 N = 613		QMF 160/150 N = 608		F/S 500/50 N = 618	
	PT	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
	ライム病	0		1	(0.2)	0		0		0	
	マラリア	0		0		0		1	(0.2)	0	
	モラクセラ感染	0		0		0		0		1	(0.2)
	鼻ヘルペス	0		0		1	(0.2)	0		0	
	食道カンジダ症	0		0		1	(0.2)	0		0	
	精巣炎	0		0		1	(0.2)	0		0	
	真菌性口腔咽頭炎	0		0		0		0		1	(0.2)
	外耳炎	0		0		1	(0.2)	0		0	
	急性中耳炎	0		1	(0.2)	1	(0.2)	0		2	(0.3)
	爪囲炎	0		1	(0.2)	0		0		0	
	耳下腺炎	0		0		0		0		1	(0.2)
	腹膜炎	0		1	(0.2)	1	(0.2)	0		0	
	細菌性咽頭炎	0		1	(0.2)	1	(0.2)	0		0	
	咽頭扁桃炎	0		0		2	(0.3)	1	(0.2)	1	(0.2)
	術後創感染	0		1	(0.2)	0		0		0	
	肺結核	0		0		0		0		1	(0.2)
	歯髄炎	0		0		1	(0.2)	0		0	
	腎盂炎	0		0		0		1	(0.2)	0	
	急性腎盂腎炎	0		0		0		1	(0.2)	0	
	膿皮症	0		0		1	(0.2)	0		0	
	細菌性気道感染	0		0		0		2	(0.3)	0	
	鼻気管炎	0		1	(0.2)	0		0		0	
	卵管炎	0		1	(0.2)	0		0		0	
	卵管卵巣炎	0		1	(0.2)	0		1	(0.2)	0	
	副鼻腔気管支炎	0		0		1	(0.2)	0		0	
	細菌性副鼻腔炎	0		0		1	(0.2)	2	(0.3)	4	(0.6)
	皮膚感染	0		0		0		1	(0.2)	0	
	皮下組織膿瘍	0		1	(0.2)	0		1	(0.2)	0	
	声門下喉頭炎	0		0		0		1	(0.2)	0	
	足部白癬	0		0		0		0		1	(0.2)
	歯感染	0		0		1	(0.2)	0		4	(0.6)
	ウイルス性気管気管支炎	0		1	(0.2)	0		0		0	
	トラコーマ	0		0		0		1	(0.2)	0	
	ウレアプラズマ感染	0		0		0		0		1	(0.2)
	尿道炎	0		0		0		1	(0.2)	0	
	ウイルス性鼻炎	0		0		1	(0.2)	0		2	(0.3)
	外陰部腟カンジダ症	0		1	(0.2)	0		1	(0.2)	2	(0.3)
	外陰腟炎	0		0		0		1	(0.2)	0	
傷害，中毒および処置合併症		31	(5.0)	27	(4.4)	37	(6.0)	33	(5.4)	29	(4.7)
	挫傷	6	(1.0)	5	(0.8)	3	(0.5)	2	(0.3)	5	(0.8)
	関節損傷	4	(0.6)	1	(0.2)	2	(0.3)	1	(0.2)	0	
	四肢損傷	3	(0.5)	2	(0.3)	3	(0.5)	3	(0.5)	0	
	皮膚擦過傷	2	(0.3)	1	(0.2)	1	(0.2)	0		0	

SOC		QVM 160/150/50 N = 616		QVM 80/150/50 N = 617		QMF 320/150 N = 613		QMF 160/150 N = 608		F/S 500/50 N = 618	
	PT	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
	創傷	2	(0.3)	1	(0.2)	1	(0.2)	2	(0.3)	0	
	労働災害	1	(0.2)	0		0		0		0	
	節足動物咬傷	1	(0.2)	0		0		0		1	(0.2)
	節足動物刺傷	1	(0.2)	0		1	(0.2)	0		0	
	骨挫傷	1	(0.2)	0		2	(0.3)	0		2	(0.3)
	転倒	1	(0.2)	0		0		5	(0.8)	1	(0.2)
	腓骨骨折	1	(0.2)	0		0		0		0	
	手骨折	1	(0.2)	0		1	(0.2)	2	(0.3)	1	(0.2)
	股関節部骨折	1	(0.2)	0		0		0		1	(0.2)
	関節脱臼	1	(0.2)	1	(0.2)	1	(0.2)	1	(0.2)	1	(0.2)
	半月板損傷	1	(0.2)	1	(0.2)	1	(0.2)	1	(0.2)	2	(0.3)
	過量投与	1	(0.2)	0		0		0		0	
	眼窩周囲血腫	1	(0.2)	0		0		0		0	
	処置による疼痛	1	(0.2)	1	(0.2)	0		0		1	(0.2)
	皮膚裂傷	1	(0.2)	0		1	(0.2)	2	(0.3)	1	(0.2)
	熱傷	1	(0.2)	0		0		0		0	
	組織損傷	1	(0.2)	0		0		0		0	
	上肢骨折	1	(0.2)	0		0		2	(0.3)	0	
	静脈損傷	1	(0.2)	0		0		0		0	
	アルコール中毒	0		1	(0.2)	0		0		0	
	動物咬傷	0		0		2	(0.3)	1	(0.2)	0	
	足関節部骨折	0		1	(0.2)	3	(0.5)	0		1	(0.2)
	胸部損傷	0		2	(0.3)	1	(0.2)	0		0	
	鎖骨骨折	0		0		0		1	(0.2)	0	
	脳振盪	0		3	(0.5)	0		0		1	(0.2)
	上顆炎	0		2	(0.3)	0		1	(0.2)	0	
	アレルゲン曝露	0		0		2	(0.3)	0		1	(0.2)
	顔面骨骨折	0		1	(0.2)	0		0		0	
	大腿骨骨折	0		1	(0.2)	0		0		0	
	足骨折	0		1	(0.2)	1	(0.2)	1	(0.2)	0	
	前腕骨折	0		0		0		1	(0.2)	0	
	骨折	0		0		1	(0.2)	0		0	
	頭部損傷	0		3	(0.5)	0		0		0	
	上腕骨骨折	0		1	(0.2)	0		0		0	
	創部炎症	0		1	(0.2)	0		0		0	
	損傷	0		0		1	(0.2)	0		0	
	角膜損傷	0		0		1	(0.2)	0		0	
	靱帯損傷	0		1	(0.2)	0		0		0	
	靱帯断裂	0		0		0		1	(0.2)	1	(0.2)
	靱帯捻挫	0		3	(0.5)	1	(0.2)	6	(1.0)	2	(0.3)
	下肢骨折	0		1	(0.2)	0		0		0	
	腰椎骨折	0		0		1	(0.2)	0		1	(0.2)
	多発骨折	0		1	(0.2)	0		0		0	

SOC		QVM 160/150/50 N = 616		QVM 80/150/50 N = 617		QMF 320/150 N = 613		QMF 160/150 N = 608		F/S 500/50 N = 618	
	PT	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
	筋挫傷	0		1	(0.2)	0		0		0	
	筋断裂	0		2	(0.3)	1	(0.2)	0		0	
	肉離れ	0		0		1	(0.2)	3	(0.5)	1	(0.2)
	爪損傷	0		0		1	(0.2)	0		0	
	職業性粉塵曝露	0		0		0		0		1	(0.2)
	処置後不快感	0		0		0		0		1	(0.2)
	処置によるめまい	0		0		0		0		1	(0.2)
	肋骨骨折	0		1	(0.2)	2	(0.3)	1	(0.2)	0	
	交通事故	0		0		1	(0.2)	0		1	(0.2)
	坐骨神経損傷	0		1	(0.2)	0		0		0	
	軟部組織損傷	0		0		1	(0.2)	0		1	(0.2)
	胸骨損傷	0		0		0		1	(0.2)	0	
	腱断裂	0		0		0		1	(0.2)	0	
	胸椎骨折	0		1	(0.2)	0		0		0	
	歯牙破折	0		1	(0.2)	0		2	(0.3)	0	
	手首関節骨折	0		1	(0.2)	2	(0.3)	0		1	(0.2)
臨床検査		17	(2.8)	18	(2.9)	21	(3.4)	18	(3.0)	19	(3.1)
	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	2	(0.3)	4	(0.6)	1	(0.2)	2	(0.3)	0	
	血中ブドウ糖増加	2	(0.3)	0		0		1	(0.2)	0	
	γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	2	(0.3)	1	(0.2)	1	(0.2)	0		1	(0.2)
	尿中ブドウ糖陽性	2	(0.3)	2	(0.3)	0		1	(0.2)	0	
	体重増加	2	(0.3)	1	(0.2)	1	(0.2)	1	(0.2)	1	(0.2)
	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1	(0.2)	1	(0.2)	1	(0.2)	3	(0.5)	1	(0.2)
	血中葉酸減少	1	(0.2)	0		0		0		0	
	血中カリウム増加	1	(0.2)	2	(0.3)	0		1	(0.2)	2	(0.3)
	血圧上昇	1	(0.2)	1	(0.2)	1	(0.2)	4	(0.7)	1	(0.2)
	血中尿酸増加	1	(0.2)	0		0		0		0	
	コルチゾール減少	1	(0.2)	1	(0.2)	0		1	(0.2)	0	
	尿中ヘモグロビン陽性	1	(0.2)	0		0		0		0	
	眼圧上昇	1	(0.2)	0		0		0		0	
	リンパ球数増加	1	(0.2)	0		0		0		0	
	尿中蛋白陽性	1	(0.2)	0		0		0		0	
	尿中赤血球陽性	1	(0.2)	0		0		0		0	
	トランスアミナーゼ上昇	1	(0.2)	1	(0.2)	0		0		0	
	白血球数増加	1	(0.2)	0		1	(0.2)	0		1	(0.2)
	尿中白血球陽性	1	(0.2)	0		1	(0.2)	1	(0.2)	0	
	血中アルカリホスファターゼ増加	0		2	(0.3)	1	(0.2)	0		0	
	血中ビリルビン増加	0		0		0		0		1	(0.2)
	血中非抱合ビリルビン増加	0		0		0		0		1	(0.2)
	血中コレステロール増加	0		0		1	(0.2)	0		1	(0.2)
	血中クレアチニン増加	0		2	(0.3)	3	(0.5)	2	(0.3)	2	(0.3)
	血中ブドウ糖減少	0		0		1	(0.2)	1	(0.2)	0	
	血中マグネシウム減少	0		0		1	(0.2)	0		1	(0.2)

SOC		QVM 160/150/50 N = 616		QVM 80/150/50 N = 617		QMF 320/150 N = 613		QMF 160/150 N = 608		F/S 500/50 N = 618	
	PT	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
	血中トリグリセリド増加	0		0		1	(0.2)	0		0	
	血中尿素増加	0		0		0		0		1	(0.2)
	尿中血陽性	0		0		2	(0.3)	0		0	
	心電図 QT 延長	0		0		0		0		1	(0.2)
	心電図 ST 部分異常	0		1	(0.2)	0		1	(0.2)	0	
	心電図 ST 部分下降	0		0		0		0		1	(0.2)
	心電図 ST-T 変化	0		0		1	(0.2)	0		0	
	心電図 T 波逆転	0		0		0		1	(0.2)	0	
	ヘモグロビン減少	0		0		0		1	(0.2)	1	(0.2)
	肝酵素上昇	0		1	(0.2)	2	(0.3)	0		1	(0.2)
	インフルエンザウイルス検査	0		0		0		1	(0.2)	0	
	好中球数増加	0		0		0		0		1	(0.2)
	便潜血陽性	0		0		1	(0.2)	0		0	
	血小板数減少	0		0		3	(0.5)	1	(0.2)	0	
	血小板数増加	0		1	(0.2)	0		0		0	
	赤血球数増加	0		0		0		0		1	(0.2)
	卵巣超音波検査異常	0		1	(0.2)	0		0		0	
	膵超音波検査異常	0		0		1	(0.2)	0		0	
	体重減少	0		0		0		0		2	(0.3)
代謝および栄養障害		18	(2.9)	15	(2.4)	24	(3.9)	14	(2.3)	15	(2.4)
	糖尿病	5	(0.8)	0		4	(0.7)	6	(1.0)	3	(0.5)
	2 型糖尿病	3	(0.5)	4	(0.6)	5	(0.8)	1	(0.2)	2	(0.3)
	痛風	2	(0.3)	3	(0.5)	0		1	(0.2)	1	(0.2)
	高血糖	2	(0.3)	3	(0.5)	3	(0.5)	1	(0.2)	2	(0.3)
	低マグネシウム血症	2	(0.3)	0		1	(0.2)	1	(0.2)	1	(0.2)
	食欲減退	1	(0.2)	0		1	(0.2)	0		0	
	脂質異常症	1	(0.2)	2	(0.3)	2	(0.3)	0		0	
	高コレステロール血症	1	(0.2)	1	(0.2)	3	(0.5)	2	(0.3)	2	(0.3)
	高カリウム血症	1	(0.2)	1	(0.2)	3	(0.5)	1	(0.2)	1	(0.2)
	鉄欠乏	1	(0.2)	0		0		0		0	
	肥満	1	(0.2)	0		0		0		0	
	糖尿病性代謝代償不全	0		0		1	(0.2)	0		0	
	耐糖能障害	0		0		1	(0.2)	0		0	
	高脂血症	0		1	(0.2)	0		0		0	
	高尿酸血症	0		0		0		1	(0.2)	0	
	低血糖	0		1	(0.2)	0		0		0	
	低カリウム血症	0		0		1	(0.2)	0		1	(0.2)
	ビタミン欠乏症	0		0		0		0		1	(0.2)
	ビタミン B12 欠乏	0		0		0		0		1	(0.2)
	ビタミン D 欠乏	0		0		1	(0.2)	0		0	
筋骨格系および結合組織障害		50	(8.1)	69	(11.2)	47	(7.7)	64	(10.5)	55	(8.9)
	背部痛	13	(2.1)	18	(2.9)	18	(2.9)	16	(2.6)	14	(2.3)
	筋痙縮	10	(1.6)	8	(1.3)	4	(0.7)	2	(0.3)	3	(0.5)

SOC		QVM 160/150/50 N = 616		QVM 80/150/50 N = 617		QMF 320/150 N = 613		QMF 160/150 N = 608		F/S 500/50 N = 618	
	PT	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
	筋肉痛	4	(0.6)	2	(0.3)	4	(0.7)	7	(1.2)	5	(0.8)
	変形性関節症	4	(0.6)	8	(1.3)	5	(0.8)	7	(1.2)	2	(0.3)
	四肢痛	4	(0.6)	1	(0.2)	3	(0.5)	3	(0.5)	2	(0.3)
	関節痛	2	(0.3)	14	(2.3)	5	(0.8)	12	(2.0)	10	(1.6)
	骨端症	2	(0.3)	1	(0.2)	0		0		2	(0.3)
	脊椎痛	2	(0.3)	0		1	(0.2)	1	(0.2)	1	(0.2)
	脊椎すべり症	2	(0.3)	0		1	(0.2)	0		0	
	関節炎	1	(0.2)	1	(0.2)	0		1	(0.2)	1	(0.2)
	椎間板突出	1	(0.2)	1	(0.2)	1	(0.2)	1	(0.2)	1	(0.2)
	顎障害	1	(0.2)	0		0		0		0	
	関節腫脹	1	(0.2)	1	(0.2)	0		0		1	(0.2)
	筋障害	1	(0.2)	0		0		0		0	
	筋緊張	1	(0.2)	0		0		1	(0.2)	0	
	頚部痛	1	(0.2)	2	(0.3)	0		2	(0.3)	2	(0.3)
	骨減少症	1	(0.2)	1	(0.2)	1	(0.2)	0		1	(0.2)
	病的骨折	1	(0.2)	0		0		0		0	
	変形性脊椎症	1	(0.2)	5	(0.8)	2	(0.3)	2	(0.3)	1	(0.2)
	腱炎	1	(0.2)	0		0		2	(0.3)	0	
	骨痛	0		0		0		0		1	(0.2)
	腱付着部症	0		0		0		0		1	(0.2)
	外骨腫	0		1	(0.2)	0		1	(0.2)	0	
	線維筋痛	0		1	(0.2)	0		0		0	
	足変形	0		0		0		0		1	(0.2)
	椎間板圧迫	0		1	(0.2)	0		0		0	
	椎間板変性症	0		2	(0.3)	0		0		3	(0.5)
	椎間板障害	0		3	(0.5)	0		0		0	
	顎骨嚢胞	0		0		0		1	(0.2)	0	
	靱帯障害	0		1	(0.2)	0		0		0	
	四肢腫瘤	0		1	(0.2)	0		0		0	
	筋拘縮	0		0		1	(0.2)	0		0	
	筋骨格系胸痛	0		3	(0.5)	0		3	(0.5)	1	(0.2)
	筋骨格痛	0		5	(0.8)	1	(0.2)	1	(0.2)	3	(0.5)
	筋膜疼痛症候群	0		0		0		1	(0.2)	1	(0.2)
	筋炎	0		0		0		1	(0.2)	0	
	骨炎	0		0		1	(0.2)	0		0	
	骨軟骨炎	0		0		0		2	(0.3)	0	
	骨粗鬆症	0		0		1	(0.2)	3	(0.5)	1	(0.2)
	足底筋膜炎	0		0		1	(0.2)	0		0	
	リウマチ性多発筋痛	0		1	(0.2)	0		0		0	
	肩回旋筋腱板症候群	0		2	(0.3)	0		3	(0.5)	1	(0.2)
	仙腸骨炎	0		1	(0.2)	0		0		0	
	側弯症	0		1	(0.2)	1	(0.2)	1	(0.2)	0	
	軟部組織腫脹	0		0		0		1	(0.2)	0	

SOC		QVM 160/150/50 N = 616		QVM 80/150/50 N = 617		QMF 320/150 N = 613		QMF 160/150 N = 608		F/S 500/50 N = 618	
	PT	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
	脊柱変形	0		1	(0.2)	0		0		0	
	脊柱管狭窄症	0		1	(0.2)	0		0		0	
	滑膜炎	0		1	(0.2)	0		0		0	
	全身性エリテマトーデス	0		1	(0.2)	0		0		0	
	顎関節症候群	0		1	(0.2)	0		0		0	
	腱障害	0		1	(0.2)	0		0		0	
	腱鞘炎	0		0		0		1	(0.2)	0	
	弾発指	0		1	(0.2)	0		1	(0.2)	0	
	開口障害	0		0		1	(0.2)	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）		4	(0.6)	6	(1.0)	9	(1.5)	3	(0.5)	2	(0.3)
	子宮平滑筋腫	2	(0.3)	1	(0.2)	0		1	(0.2)	1	(0.2)
	結腸癌	1	(0.2)	0		0		0		0	
	骨血管腫	1	(0.2)	0		0		0		0	
	軟部組織肉腫	1	(0.2)	0		0		0		0	
	急性白血病	0		1	(0.2)	0		0		0	
	結腸腺癌	0		1	(0.2)	0		0		0	
	基底細胞癌	0		0		1	(0.2)	0		0	
	乳房の良性新生物	0		0		0		1	(0.2)	0	
	甲状腺の良性新生物	0		0		0		0		1	(0.2)
	乳癌	0		1	(0.2)	1	(0.2)	0		0	
	中枢神経系リンパ腫	0		0		1	(0.2)	0		0	
	慢性リンパ性白血病	0		0		1	(0.2)	0		0	
	子宮内膜癌	0		0		1	(0.2)	0		0	
	脂肪腫	0		0		1	(0.2)	0		0	
	脂肪肉腫	0		0		1	(0.2)	0		0	
	肺の悪性新生物	0		0		1	(0.2)	0		0	
	メラノサイト性母斑	0		1	(0.2)	1	(0.2)	0		0	
	卵巣腺腫	0		0		0		1	(0.2)	0	
	前立腺癌	0		0		0		1	(0.2)	0	
	唾液腺腫	0		0		1	(0.2)	0		0	
	扁平上皮癌	0		1	(0.2)	0		0		0	
	子宮癌	0		0		1	(0.2)	0		0	
神経系障害		44	(7.1)	47	(7.6)	51	(8.3)	65	(10.7)	41	(6.6)
	頭痛	23	(3.7)	30	(4.9)	24	(3.9)	34	(5.6)	25	(4.0)
	浮動性めまい	3	(0.5)	1	(0.2)	6	(1.0)	6	(1.0)	1	(0.2)
	神経痛	2	(0.3)	0		1	(0.2)	0		0	
	神経炎	2	(0.3)	0		0		1	(0.2)	0	
	緊張性頭痛	2	(0.3)	0		1	(0.2)	0		1	(0.2)
	一過性脳虚血発作	2	(0.3)	1	(0.2)	1	(0.2)	0		0	
	健忘	1	(0.2)	0		0		0		0	
	失声症	1	(0.2)	0		0		3	(0.5)	0	
	認知症	1	(0.2)	0		0		0		0	

SOC		QVM 160/150/50 N = 616		QVM 80/150/50 N = 617		QMF 320/150 N = 613		QMF 160/150 N = 608		F/S 500/50 N = 618	
	PT	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
	肋間神経痛	1	(0.2)	3	(0.5)	0		3	(0.5)	1	(0.2)
	ラクナ梗塞	1	(0.2)	0		1	(0.2)	0		0	
	意識消失	1	(0.2)	0		0		0		2	(0.3)
	片頭痛	1	(0.2)	1	(0.2)	1	(0.2)	4	(0.7)	0	
	神経筋痛	1	(0.2)	0		0		0		0	
	錯感覚	1	(0.2)	2	(0.3)	0		1	(0.2)	0	
	上腕の神経根炎	1	(0.2)	0		0		0		0	
	神経根障害	1	(0.2)	0		0		1	(0.2)	0	
	坐骨神経痛	1	(0.2)	3	(0.5)	1	(0.2)	2	(0.3)	0	
	振戦	1	(0.2)	1	(0.2)	2	(0.3)	0		1	(0.2)
	三叉神経障害	1	(0.2)	0		0		0		0	
	三叉神経痛	1	(0.2)	0		1	(0.2)	0		1	(0.2)
	アルコール性痙攣	0		0		1	(0.2)	0		0	
	無嗅覚	0		0		1	(0.2)	0		0	
	自律神経失調	0		0		1	(0.2)	0		1	(0.2)
	頚動脈閉塞	0		0		0		1	(0.2)	0	
	手根管症候群	0		0		0		1	(0.2)	0	
	脳梗塞	0		0		1	(0.2)	1	(0.2)	0	
	脳血管発作	0		1	(0.2)	0		1	(0.2)	0	
	脳血管障害	0		0		1	(0.2)	0		0	
	頚部神経炎	0		0		0		1	(0.2)	0	
	頚髄神経根障害	0		0		1	(0.2)	0		0	
	頚腕症候群	0		1	(0.2)	0		0		0	
	錐体外路障害	0		0		1	(0.2)	0		0	
	高血圧性脳症	0		0		1	(0.2)	0		0	
	感覚鈍麻	0		0		0		1	(0.2)	1	(0.2)
	虚血性ニューロパチー	0		0		1	(0.2)	0		0	
	虚血性脳卒中	0		0		0		1	(0.2)	0	
	嗜眠	0		0		0		1	(0.2)	0	
	腰髄神経根障害	0		0		1	(0.2)	1	(0.2)	2	(0.3)
	感覚異常性大腿神経痛	0		1	(0.2)	0		0		0	
	モートン神経痛	0		0		0		1	(0.2)	0	
	末梢性ニューロパチー	0		1	(0.2)	0		1	(0.2)	1	(0.2)
	嗅覚錯誤	0		0		1	(0.2)	0		0	
	睡眠の質低下	0		0		0		1	(0.2)	0	
	失神寸前の状態	0		1	(0.2)	0		0		0	
	鎮静	0		1	(0.2)	0		0		0	
	痙攣発作	0		1	(0.2)	2	(0.3)	0		1	(0.2)
	失神	0		0		2	(0.3)	1	(0.2)	2	(0.3)
	一過性全健忘	0		1	(0.2)	0		0		0	
	血管性脳症	0		0		1	(0.2)	0		1	(0.2)
	椎骨脳底動脈不全	0		0		0		0		1	(0.2)
	中枢神経系に起因する回転性めまい	0		0		0		1	(0.2)	0	

SOC		QVM 160/150/50 N = 616		QVM 80/150/50 N = 617		QMF 320/150 N = 613		QMF 160/150 N = 608		F/S 500/50 N = 618	
	PT	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
	声帯麻痺	0		0		1	(0.2)	0		0	
妊娠，産褥および周産期の状態		0		0		0		0		1	(0.2)
	自然流産	0		0		0		0		1	(0.2)
精神障害		7	(1.1)	10	(1.6)	5	(0.8)	7	(1.2)	7	(1.1)
	不眠症	3	(0.5)	4	(0.6)	2	(0.3)	0		1	(0.2)
	うつ病	2	(0.3)	3	(0.5)	2	(0.3)	1	(0.2)	3	(0.5)
	不安	1	(0.2)	1	(0.2)	0		4	(0.7)	2	(0.3)
	混合性不安抑うつ障害	1	(0.2)	0		0		0		0	
	自殺企図	1	(0.2)	0		0		0		0	
	不安障害	0		0		0		1	(0.2)	0	
	錯乱状態	0		0		0		1	(0.2)	0	
	失見当識	0		0		0		1	(0.2)	0	
	恐怖	0		0		0		0		1	(0.2)
	神経過敏	0		1	(0.2)	1	(0.2)	0		1	(0.2)
	睡眠障害	0		1	(0.2)	0		0		0	
腎および尿路障害		6	(1.0)	12	(1.9)	9	(1.5)	5	(0.8)	8	(1.3)
	急性腎障害	1	(0.2)	0		0		0		0	
	排尿困難	1	(0.2)	4	(0.6)	0		0		0	
	水腎症	1	(0.2)	0		0		0		0	
	腎仙痛	1	(0.2)	3	(0.5)	1	(0.2)	0		1	(0.2)
	腎嚢胞	1	(0.2)	2	(0.3)	1	(0.2)	0		0	
	尿失禁	1	(0.2)	0		0		0		0	
	尿道結石	0		0		0		0		1	(0.2)
	尿路結石	0		0		1	(0.2)	0		0	
	慢性腎臓病	0		1	(0.2)	0		0		1	(0.2)
	糖尿	0		0		1	(0.2)	0		0	
	血尿	0		1	(0.2)	2	(0.3)	0		1	(0.2)
	ヘモグロビン尿	0		1	(0.2)	0		0		0	
	腎炎	0		0		0		0		1	(0.2)
	腎結石症	0		1	(0.2)	1	(0.2)	2	(0.3)	3	(0.5)
	頻尿	0		0		1	(0.2)	0		0	
	腎不全	0		0		1	(0.2)	0		0	
	腎機能障害	0		0		0		1	(0.2)	0	
	尿道障害	0		0		1	(0.2)	0		0	
	尿道狭窄	0		0		0		1	(0.2)	0	
	尿閉	0		1	(0.2)	0		1	(0.2)	1	(0.2)
生殖系および乳房障害		6	(1.0)	9	(1.5)	4	(0.7)	5	(0.8)	10	(1.6)
	月経過多	2	(0.3)	0		0		0		0	
	卵巣嚢胞	2	(0.3)	0		0		0		0	
	無月経	1	(0.2)	0		0		0		0	
	子宮内膜症	1	(0.2)	0		1	(0.2)	0		0	
	子宮ポリープ	1	(0.2)	1	(0.2)	1	(0.2)	0		0	
	腺筋症	0		0		1	(0.2)	0		0	

SOC		QVM 160/150/50 N = 616		QVM 80/150/50 N = 617		QMF 320/150 N = 613		QMF 160/150 N = 608		F/S 500/50 N = 618	
	PT	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
	亀頭包皮炎	0		0		0		0		1	(0.2)
	良性前立腺肥大症	0		1	(0.2)	0		2	(0.3)	1	(0.2)
	子宮頚管ポリープ	0		0		1	(0.2)	0		1	(0.2)
	膀胱瘤	0		1	(0.2)	0		0		0	
	月経困難症	0		0		0		0		1	(0.2)
	精巣上体嚢胞	0		1	(0.2)	0		0		0	
	月経障害	0		0		0		0		1	(0.2)
	不正子宮出血	0		1	(0.2)	1	(0.2)	0		0	
	希発月経	0		0		0		0		1	(0.2)
	卵巣癒着	0		0		1	(0.2)	0		0	
	多嚢胞性卵巣	0		1	(0.2)	1	(0.2)	0		0	
	閉経後出血	0		1	(0.2)	0		0		0	
	前立腺症	0		0		0		0		1	(0.2)
	前立腺炎	0		0		0		1	(0.2)	0	
	前立腺腫大	0		1	(0.2)	0		0		2	(0.3)
	陰部そう痒症	0		0		0		1	(0.2)	0	
	腟分泌物	0		0		0		0		1	(0.2)
	腟出血	0		1	(0.2)	0		1	(0.2)	0	
	外陰腟乾燥	0		1	(0.2)	0		0		0	
呼吸器，胸郭および縦隔障害		295	(47.9)	287	(46.5)	281	(45.8)	291	(47.9)	336	(54.4)
	喘息	247	(40.1)	248	(40.2)	256	(41.8)	268	(44.1)	309	(50.0)
	咳嗽	24	(3.9)	19	(3.1)	11	(1.8)	14	(2.3)	15	(2.4)
	発声障害	24	(3.9)	13	(2.1)	10	(1.6)	9	(1.5)	12	(1.9)
	アレルギー性鼻炎	19	(3.1)	17	(2.8)	9	(1.5)	15	(2.5)	20	(3.2)
	口腔咽頭痛	11	(1.8)	10	(1.6)	10	(1.6)	5	(0.8)	8	(1.3)
	呼吸困難	6	(1.0)	12	(1.9)	3	(0.5)	6	(1.0)	2	(0.3)
	湿性咳嗽	4	(0.6)	6	(1.0)	1	(0.2)	4	(0.7)	0	
	鼻漏	4	(0.6)	3	(0.5)	4	(0.7)	5	(0.8)	2	(0.3)
	鼻茸	3	(0.5)	3	(0.5)	1	(0.2)	0		1	(0.2)
	鼻閉	2	(0.3)	2	(0.3)	5	(0.8)	2	(0.3)	6	(1.0)
	口腔咽頭不快感	2	(0.3)	0		0		0		0	
	咽喉刺激感	2	(0.3)	2	(0.3)	2	(0.3)	1	(0.2)	0	
	咽喉絞扼感	2	(0.3)	0		1	(0.2)	0		0	
	アレルギー性気管支炎	1	(0.2)	0		1	(0.2)	0		0	
	アレルギー性咽頭炎	1	(0.2)	1	(0.2)	0		0		0	
	アレルギー性呼吸器疾患	1	(0.2)	1	(0.2)	0		0		0	
	気管支拡張症	1	(0.2)	0		0		0		0	
	労作性呼吸困難	1	(0.2)	0		0		1	(0.2)	0	
	鼻出血	1	(0.2)	0		0		1	(0.2)	2	(0.3)
	鼻中隔弯曲	1	(0.2)	0		0		0		0	
	胸膜癒着	1	(0.2)	0		0		0		0	
	肺塞栓症	1	(0.2)	0		3	(0.5)	0		0	
	気道うっ血	1	(0.2)	0		0		0		0	

SOC		QVM 160/150/50 N = 616		QVM 80/150/50 N = 617		QMF 320/150 N = 613		QMF 160/150 N = 608		F/S 500/50 N = 618	
	PT	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
	上気道の炎症	1	(0.2)	0		1	(0.2)	1	(0.2)	1	(0.2)
	上気道咳症候群	1	(0.2)	1	(0.2)	0		0		1	(0.2)
	喘鳴	1	(0.2)	2	(0.3)	0		2	(0.3)	1	(0.2)
	アレルギー性咳嗽	0		0		0		0		1	(0.2)
	アレルギー性副鼻腔炎	0		0		0		0		1	(0.2)
	慢性気管支炎	0		0		0		0		1	(0.2)
	気管支痙攣	0		1	(0.2)	0		1	(0.2)	0	
	カタル	0		0		0		2	(0.3)	0	
	慢性好酸球性副鼻腔炎	0		0		1	(0.2)	0		0	
	咽喉乾燥	0		2	(0.3)	1	(0.2)	1	(0.2)	1	(0.2)
	肺気腫	0		1	(0.2)	0		0		0	
	好酸球性肺炎	0		0		1	(0.2)	0		0	
	喀血	0		0		0		0		1	(0.2)
	血胸	0		0		0		1	(0.2)	0	
	低酸素症	0		1	(0.2)	0		0		0	
	気管支分泌増加	0		0		0		1	(0.2)	0	
	鼻乾燥	0		0		1	(0.2)	0		0	
	鼻粘膜障害	0		1	(0.2)	0		1	(0.2)	0	
	鼻閉塞	0		0		0		1	(0.2)	1	(0.2)
	鼻甲介肥大	0		1	(0.2)	0		0		1	(0.2)
	胸水	0		1	(0.2)	0		0		1	(0.2)
	胸膜痛	0		0		1	(0.2)	0		0	
	気胸	0		0		0		1	(0.2)	0	
	逆流性喉頭炎	0		0		0		0		1	(0.2)
	副鼻腔ポリープ	0		1	(0.2)	0		0		0	
	睡眠時無呼吸症候群	0		2	(0.3)	0		2	(0.3)	0	
	くしゃみ	0		1	(0.2)	0		2	(0.3)	0	
	いびき	0		1	(0.2)	0		0		0	
	声帯の炎症	0		1	(0.2)	0		0		0	
	声帯白斑症	0		0		0		0		1	(0.2)
	声帯ポリープ	0		0		0		1	(0.2)	0	
	声帯肥厚	0		1	(0.2)	0		0		0	
皮膚および皮下組織障害		16	(2.6)	27	(4.4)	19	(3.1)	14	(2.3)	23	(3.7)
	そう痒症	3	(0.5)	2	(0.3)	2	(0.3)	0		3	(0.5)
	アレルギー性皮膚炎	2	(0.3)	0		2	(0.3)	1	(0.2)	1	(0.2)
	アトピー性皮膚炎	2	(0.3)	1	(0.2)	0		3	(0.5)	1	(0.2)
	湿疹	2	(0.3)	1	(0.2)	2	(0.3)	3	(0.5)	0	
	蕁麻疹	2	(0.3)	3	(0.5)	1	(0.2)	1	(0.2)	9	(1.5)
	嵌入爪	1	(0.2)	0		0		0		0	
	口囲皮膚炎	1	(0.2)	0		1	(0.2)	0		0	
	ばら色粃糠疹	1	(0.2)	0		0		0		0	
	丘疹性皮疹	1	(0.2)	0		0		0		0	
	そう痒性皮疹	1	(0.2)	1	(0.2)	0		0		0	

SOC		QVM 160/150/50 N = 616		QVM 80/150/50 N = 617		QMF 320/150 N = 613		QMF 160/150 N = 608		F/S 500/50 N = 618	
	PT	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
	皮膚病変	1	(0.2)	0		0		0		0	
	黄色板腫	1	(0.2)	0		0		0		0	
	ざ瘡	0		1	(0.2)	0		0		0	
	脱毛症	0		1	(0.2)	1	(0.2)	1	(0.2)	0	
	円形脱毛症	0		0		1	(0.2)	0		0	
	血管浮腫	0		0		2	(0.3)	0		1	(0.2)
	皮脂欠乏症	0		1	(0.2)	0		0		0	
	水疱	0		1	(0.2)	0		0		0	
	皮膚嚢腫	0		0		0		1	(0.2)	0	
	皮膚炎	0		2	(0.3)	1	(0.2)	3	(0.5)	2	(0.3)
	接触皮膚炎	0		1	(0.2)	1	(0.2)	0		0	
	薬疹	0		1	(0.2)	0		0		0	
	斑状出血	0		0		1	(0.2)	0		0	
	紅斑	0		1	(0.2)	0		0		0	
	多汗症	0		1	(0.2)	1	(0.2)	0		0	
	過角化	0		0		0		1	(0.2)	0	
	間擦疹	0		0		0		1	(0.2)	0	
	扁平苔癬	0		1	(0.2)	0		0		1	(0.2)
	機械性蕁麻疹	0		1	(0.2)	0		0		0	
	神経皮膚炎	0		0		0		0		2	(0.3)
	寝汗	0		1	(0.2)	0		0		0	
	多形日光疹	0		0		0		0		1	(0.2)
	痒疹	0		0		0		1	(0.2)	0	
	全身性そう痒症	0		1	(0.2)	0		0		0	
	乾癬	0		1	(0.2)	0		0		0	
	発疹	0		4	(0.6)	1	(0.2)	0		3	(0.5)
	紅斑性皮疹	0		0		0		0		1	(0.2)
	全身性皮疹	0		1	(0.2)	0		0		0	
	皮膚剥脱	0		1	(0.2)	0		0		0	
	皮膚潰瘍	0		0		1	(0.2)	0		0	
	日光皮膚炎	0		1	(0.2)	0		0		0	
	顔面腫脹	0		0		1	(0.2)	0		0	
血管障害		31	(5.0)	29	(4.7)	18	(2.9)	23	(3.8)	35	(5.7)
	高血圧	16	(2.6)	21	(3.4)	14	(2.3)	17	(2.8)	23	(3.7)
	末梢静脈疾患	3	(0.5)	0		0		2	(0.3)	0	
	深部静脈血栓症	2	(0.3)	0		0		1	(0.2)	0	
	高血圧クリーゼ	2	(0.3)	2	(0.3)	1	(0.2)	0		2	(0.3)
	低血圧	2	(0.3)	0		0		0		0	
	静脈瘤	2	(0.3)	0		0		1	(0.2)	3	(0.5)
	大動脈解離	1	(0.2)	0		0		0		0	
	循環虚脱	1	(0.2)	0		0		0		0	
	リンパ浮腫	1	(0.2)	0		0		0		0	
	静脈炎	1	(0.2)	0		0		0		0	

SOC		QVM 160/150/50 N = 616		QVM 80/150/50 N = 617		QMF 320/150 N = 613		QMF 160/150 N = 608		F/S 500/50 N = 618	
	PT	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
	血栓性静脈炎	1	(0.2)	0		0		0		0	
	血管障害	0		0		1	(0.2)	0		0	
	大動脈硬化症	0		0		0		0		1	(0.2)
	大動脈拡張	0		1	(0.2)	0		0		0	
	大動脈解離破裂	0		1	(0.2)	0		0		0	
	腕頭動脈硬化症	0		0		0		1	(0.2)	0	
	本態性高血圧症	0		2	(0.3)	0		1	(0.2)	2	(0.3)
	血腫	0		1	(0.2)	0		0		2	(0.3)
	出血性血管炎	0		0		0		0		1	(0.2)
	ほてり	0		0		0		0		1	(0.2)
	高血圧緊急症	0		0		1	(0.2)	0		0	
	収縮期高血圧	0		0		0		1	(0.2)	0	
	表在性血栓性静脈炎	0		0		0		0		1	(0.2)
	血栓症	0		1	(0.2)	1	(0.2)	0		1	(0.2)
	静脈瘤性静脈炎	0		0		0		0		1	(0.2)

Source：Table 14.3.1-1.1-最終解析

Table 4-22 すべての有害事象の発現被験者数・発現率（B2302，最終解析，SAF，日本人）

SOC		QVM 160/150/50 N = 16		QVM 80/150/50 N = 16		QMF 320/150 N = 15		QMF 160/150 N = 15		F/S 500/50 N = 16	
	PT	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
合計		13	(81.3)	14	(87.5)	10	(66.7)	12	(80.0)	15	(93.8)
血液およびリンパ系障害		0		0		1	(6.7)	0		0	
	赤血球減少症	0		0		1	(6.7)	0		0	
	白血球減少症	0		0		1	(6.7)	0		0	
心臓障害		1	(6.3)	0		0		0		0	
	狭心症	1	(6.3)	0		0		0		0	
	心不全	1	(6.3)	0		0		0		0	
	動悸	1	(6.3)	0		0		0		0	
耳および迷路障害		2	(12.5)	1	(6.3)	1	(6.7)	1	(6.7)	0	
	突発性難聴	1	(6.3)	0		1	(6.7)	0		0	
	頭位性回転性めまい	1	(6.3)	1	(6.3)	0		0		0	
	回転性めまい	0		0		1	(6.7)	1	(6.7)	0	
眼障害		0		1	(6.3)	0		0		0	
	涙液分泌低下	0		1	(6.3)	0		0		0	
胃腸障害		1	(6.3)	0		1	(6.7)	4	(26.7)	1	(6.3)
	小腸炎	1	(6.3)	0		0		0		0	
	上腹部痛	0		0		1	(6.7)	0		0	
	便秘	0		0		0		2	(13.3)	1	(6.3)
	下痢	0		0		0		1	(6.7)	0	
	腸炎	0		0		0		1	(6.7)	0	

SOC	QVM 160/150/50 N = 16		QVM 80/150/50 N = 16		QMF 320/150 N = 15		QMF 160/150 N = 15		F/S 500/50 N = 16	
PT	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
悪心	0		0		0		1	(6.7)	0	
口内炎	0		0		0		0		1	(6.3)
一般・全身障害および投与部位の状態	2	(12.5)	0		2	(13.3)	1	(6.7)	0	
倦怠感	1	(6.3)	0		0		0		0	
浮腫	1	(6.3)	0		0		0		0	
全身性浮腫	0		0		0		1	(6.7)	0	
インフルエンザ様疾患	0		0		1	(6.7)	0		0	
非心臓性胸痛	0		0		1	(6.7)	0		0	
発熱	0		0		1	(6.7)	0		0	
免疫系障害	0		0		1	(6.7)	1	(6.7)	0	
季節性アレルギー	0		0		1	(6.7)	1	(6.7)	0	
感染症および寄生虫症	9	(56.3)	8	(50.0)	9	(60.0)	8	(53.3)	6	(37.5)
上咽頭炎	4	(25.0)	6	(37.5)	5	(33.3)	4	(26.7)	4	(25.0)
気管支炎	2	(12.5)	1	(6.3)	1	(6.7)	0		0	
咽頭炎	2	(12.5)	1	(6.3)	1	(6.7)	1	(6.7)	1	(6.3)
ウイルス性気管支炎	1	(6.3)	0		0		0		0	
慢性副鼻腔炎	1	(6.3)	0		0		1	(6.7)	1	(6.3)
胃腸炎	1	(6.3)	0		2	(13.3)	1	(6.7)	0	
ウイルス性胃腸炎	1	(6.3)	0		0		1	(6.7)	0	
レンサ球菌感染	1	(6.3)	0		1	(6.7)	0		0	
上気道感染	1	(6.3)	0		0		2	(13.3)	1	(6.3)
膀胱炎	0		0		1	(6.7)	0		0	
ヘルペスウイルス感染	0		0		0		1	(6.7)	0	
帯状疱疹	0		0		1	(6.7)	0		0	
インフルエンザ	0		0		0		1	(6.7)	1	(6.3)
限局性感染	0		0		0		1	(6.7)	0	
口腔カンジダ症	0		0		1	(6.7)	0		1	(6.3)
中耳炎	0		1	(6.3)	0		0		0	
腎盂炎	0		0		0		1	(6.7)	0	
副鼻腔炎	0		1	(6.3)	0		1	(6.7)	0	
細菌性副鼻腔炎	0		0		1	(6.7)	0		0	
細菌性上気道感染	0		0		0		0		1	(6.3)
傷害，中毒および処置合併症	0		1	(6.3)	2	(13.3)	0		2	(12.5)
挫傷	0		1	(6.3)	0		0		1	(6.3)
手骨折	0		0		0		0		1	(6.3)
半月板損傷	0		0		1	(6.7)	0		0	
肋骨骨折	0		0		1	(6.7)	0		0	
臨床検査	0		0		1	(6.7)	0		0	
血小板数減少	0		0		1	(6.7)	0		0	
代謝および栄養障害	1	(6.3)	0		1	(6.7)	1	(6.7)	0	
糖尿病	1	(6.3)	0		0		0		0	
2 型糖尿病	0		0		1	(6.7)	1	(6.7)	0	

SOC	QVM 160/150/50 N = 16		QVM 80/150/50 N = 16		QMF 320/150 N = 15		QMF 160/150 N = 15		F/S 500/50 N = 16	
PT	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
筋骨格系および結合組織障害	3	(18.8)	2	(12.5)	1	(6.7)	4	(26.7)	1	(6.3)
背部痛	1	(6.3)	1	(6.3)	0		0		0	
椎間板突出	1	(6.3)	0		0		0		0	
筋肉痛	1	(6.3)	0		0		1	(6.7)	0	
筋痙縮	0		0		1	(6.7)	2	(13.3)	0	
骨粗鬆症	0		0		0		1	(6.7)	0	
四肢痛	0		0		0		1	(6.7)	0	
肩回旋筋腱板症候群	0		0		0		0		1	(6.3)
弾発指	0		1	(6.3)	0		1	(6.7)	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		0		0		0		1	(6.3)
甲状腺の良性新生物	0		0		0		0		1	(6.3)
神経系障害	2	(12.5)	0		1	(6.7)	2	(13.3)	1	(6.3)
頭痛	1	(6.3)	0		1	(6.7)	0		1	(6.3)
意識消失	1	(6.3)	0		0		0		0	
片頭痛	1	(6.3)	0		0		0		0	
脳梗塞	0		0		0		1	(6.7)	0	
感覚鈍麻	0		0		0		1	(6.7)	0	
精神障害	1	(6.3)	0		0		0		0	
不眠症	1	(6.3)	0		0		0		0	
生殖系および乳房障害	0		0		0		2	(13.3)	0	
陰部そう痒症	0		0		0		1	(6.7)	0	
腟出血	0		0		0		1	(6.7)	0	
呼吸器，胸郭および縦隔障害	9	(56.3)	11	(68.8)	8	(53.3)	11	(73.3)	12	(75.0)
喘息	8	(50.0)	9	(56.3)	7	(46.7)	10	(66.7)	11	(68.8)
口腔咽頭痛	1	(6.3)	0		0		0		0	
上気道の炎症	1	(6.3)	0		0		0		1	(6.3)
アレルギー性気管支炎	0		0		1	(6.7)	0		0	
発声障害	0		2	(12.5)	1	(6.7)	2	(13.3)	0	
好酸球性肺炎	0		0		1	(6.7)	0		0	
アレルギー性鼻炎	0		0		0		0		1	(6.3)
睡眠時無呼吸症候群	0		0		0		1	(6.7)	0	
皮膚および皮下組織障害	1	(6.3)	3	(18.8)	1	(6.7)	3	(20.0)	1	(6.3)
アトピー性皮膚炎	1	(6.3)	0		0		1	(6.7)	0	
皮脂欠乏症	0		1	(6.3)	0		0		0	
皮膚炎	0		1	(6.3)	0		0		0	
湿疹	0		0		1	(6.7)	1	(6.7)	0	
痒疹	0		0		0		1	(6.7)	0	
発疹	0		1	(6.3)	0		0		0	
蕁麻疹	0		0		0		0		1	(6.3)
血管障害	0		1	(6.3)	0		0		0	
高血圧	0		1	(6.3)	0		0		0	

Source：Table 14.3.1-1.1-J-最終解析

Table 4-23 すべての副作用の発現被験者数・発現率（B2302，主要解析，SAF）

SOC	QVM 160/150/50 N = 616		QVM 80/150/50 N = 617		QMF 320/150 N = 613		QMF 160/150 N = 608		F/S 500/50 N = 618	
PT	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
合計	51	(8.3)	45	(7.3)	37	(6.0)	41	(6.7)	50	(8.1)
心臓障害	8	(1.3)	2	(0.3)	5	(0.8)	2	(0.3)	3	(0.5)
頻脈	3	(0.5)	0		2	(0.3)	0		0	
第一度房室ブロック	2	(0.3)	0		1	(0.2)	0		0	
不整脈	1	(0.2)	0		0		0		0	
洞性頻脈	1	(0.2)	0		1	(0.2)	0		0	
上室性頻脈	1	(0.2)	0		1	(0.2)	0		0	
狭心症	0		1	(0.2)	0		0		0	
心房細動	0		0		0		1	(0.2)	0	
心室内伝導障害	0		0		0		1	(0.2)	0	
期外収縮	0		0		1	(0.2)	0		1	(0.2)
心筋梗塞	0		0		1	(0.2)	0		0	
動悸	0		0		0		0		2	(0.3)
心室性期外収縮	0		1	(0.2)	2	(0.3)	0		0	
胃腸障害	7	(1.1)	6	(1.0)	2	(0.3)	6	(1.0)	6	(1.0)
下痢	1	(0.2)	0		0		0		1	(0.2)
口内乾燥	1	(0.2)	2	(0.3)	1	(0.2)	1	(0.2)	2	(0.3)
嚥下障害	1	(0.2)	0		0		0		0	
胃炎	1	(0.2)	0		0		0		0	
胃食道逆流性疾患	1	(0.2)	0		0		1	(0.2)	0	
悪心	1	(0.2)	2	(0.3)	0		1	(0.2)	1	(0.2)
口内炎	1	(0.2)	0		0		0		1	(0.2)
消化不良	0		0		1	(0.2)	1	(0.2)	0	
心窩部不快感	0		1	(0.2)	0		0		0	
びらん性胃炎	0		0		0		1	(0.2)	0	
歯肉腫脹	0		0		1	(0.2)	0		0	
歯肉潰瘍	0		1	(0.2)	0		0		0	
嚥下痛	0		0		0		1	(0.2)	0	
口腔内不快感	0		0		0		0		1	(0.2)
口腔粘膜水疱形成	0		0		0		1	(0.2)	0	
一般・全身障害および投与部位の状態	2	(0.3)	1	(0.2)	1	(0.2)	0		0	
末梢性浮腫	1	(0.2)	0		0		0		0	
異物感	1	(0.2)	0		0		0		0	
疲労	0		0		1	(0.2)	0		0	
発熱	0		1	(0.2)	0		0		0	
肝胆道系障害	1	(0.2)	0		1	(0.2)	0		1	(0.2)
高ビリルビン血症	1	(0.2)	0		1	(0.2)	0		0	
肝機能異常	0		0		0		0		1	(0.2)
感染症および寄生虫症	4	(0.6)	13	(2.1)	10	(1.6)	9	(1.5)	22	(3.6)
口腔カンジダ症	1	(0.2)	4	(0.6)	4	(0.7)	5	(0.8)	6	(1.0)
口腔真菌感染	1	(0.2)	2	(0.3)	1	(0.2)	0		0	

SOC		QVM 160/150/50 N = 616		QVM 80/150/50 N = 617		QMF 320/150 N = 613		QMF 160/150 N = 608		F/S 500/50 N = 618	
	PT	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
	咽頭炎	1	(0.2)	1	(0.2)	2	(0.3)	1	(0.2)	4	(0.6)
	副鼻腔炎	1	(0.2)	0		0		0		0	
	細菌感染	0		0		0		0		1	(0.2)
	気管支炎	0		1	(0.2)	1	(0.2)	0		1	(0.2)
	カンジダ感染	0		1	(0.2)	0		0		0	
	喉頭炎	0		1	(0.2)	0		0		0	
	真菌性喉頭炎	0		0		0		0		1	(0.2)
	上咽頭炎	0		1	(0.2)	0		1	(0.2)	1	(0.2)
	食道カンジダ症	0		0		1	(0.2)	0		0	
	中咽頭カンジダ症	0		1	(0.2)	0		0		2	(0.3)
	真菌性口腔咽頭炎	0		0		0		0		1	(0.2)
	肺炎	0		0		0		0		2	(0.3)
	肺結核	0		0		0		0		1	(0.2)
	気管炎	0		0		1	(0.2)	0		0	
	上気道感染	0		1	(0.2)	1	(0.2)	0		3	(0.5)
	細菌性上気道感染	0		1	(0.2)	0		1	(0.2)	1	(0.2)
	尿路感染	0		0		0		1	(0.2)	0	
	ウイルス性上気道感染	0		1	(0.2)	0		1	(0.2)	2	(0.3)
傷害，中毒および処置合併症		0		0		1	(0.2)	0		0	
	アレルゲン曝露	0		0		1	(0.2)	0		0	
臨床検査		1	(0.2)	0		2	(0.3)	1	(0.2)	2	(0.3)
	血中ブドウ糖増加	1	(0.2)	0		0		0		0	
	心電図 ST-T 変化	0		0		1	(0.2)	0		0	
	好中球数増加	0		0		0		0		1	(0.2)
	血小板数減少	0		0		0		1	(0.2)	0	
	体重増加	0		0		1	(0.2)	0		1	(0.2)
	白血球数増加	0		0		0		0		1	(0.2)
代謝および栄養障害		0		0		1	(0.2)	1	(0.2)	1	(0.2)
	糖尿病	0		0		0		1	(0.2)	0	
	高血糖	0		0		0		0		1	(0.2)
	2 型糖尿病	0		0		1	(0.2)	0		0	
筋骨格系および結合組織障害		4	(0.6)	5	(0.8)	1	(0.2)	3	(0.5)	1	(0.2)
	筋痙縮	3	(0.5)	4	(0.6)	1	(0.2)	2	(0.3)	0	
	筋肉痛	1	(0.2)	0		0		1	(0.2)	1	(0.2)
	背部痛	0		1	(0.2)	0		0		0	
良性，悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）		0		0		0		0		1	(0.2)
	甲状腺の良性新生物	0		0		0		0		1	(0.2)
神経系障害		0		0		3	(0.5)	2	(0.3)	0	
	失声症	0		0		0		1	(0.2)	0	
	浮動性めまい	0		0		1	(0.2)	0		0	
	頭痛	0		0		2	(0.3)	0		0	
	片頭痛	0		0		0		1	(0.2)	0	

SOC	QVM 160/150/50 N = 616		QVM 80/150/50 N = 617		QMF 320/150 N = 613		QMF 160/150 N = 608		F/S 500/50 N = 618	
PT	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
振戦	0		0		1	(0.2)	0		0	
精神障害	0		1	(0.2)	0		1	(0.2)	1	(0.2)
不安	0		0		0		1	(0.2)	0	
神経過敏	0		1	(0.2)	0		0		1	(0.2)
腎および尿路障害	0		0		0		1	(0.2)	1	(0.2)
尿閉	0		0		0		1	(0.2)	1	(0.2)
生殖系および乳房障害	0		0		0		1	(0.2)	2	(0.3)
前立腺症	0		0		0		0		1	(0.2)
前立腺炎	0		0		0		1	(0.2)	0	
前立腺腫大	0		0		0		0		1	(0.2)
呼吸器，胸郭および縦隔障害	32	(5.2)	20	(3.2)	13	(2.1)	16	(2.6)	23	(3.7)
発声障害	21	(3.4)	8	(1.3)	7	(1.1)	5	(0.8)	9	(1.5)
喘息	6	(1.0)	5	(0.8)	3	(0.5)	8	(1.3)	10	(1.6)
咳嗽	2	(0.3)	4	(0.6)	3	(0.5)	1	(0.2)	2	(0.3)
口腔咽頭不快感	2	(0.3)	0		0		0		0	
咽喉刺激感	2	(0.3)	1	(0.2)	1	(0.2)	1	(0.2)	0	
湿性咳嗽	1	(0.2)	1	(0.2)	0		0		0	
咽喉絞扼感	1	(0.2)	0		0		0		0	
上気道の炎症	1	(0.2)	0		0		0		0	
咽喉乾燥	0		1	(0.2)	1	(0.2)	0		1	(0.2)
呼吸困難	0		1	(0.2)	0		0		1	(0.2)
鼻乾燥	0		1	(0.2)	0		0		0	
口腔咽頭痛	0		4	(0.6)	0		1	(0.2)	0	
胸水	0		0		0		0		1	(0.2)
鼻漏	0		0		0		1	(0.2)	0	
上気道咳症候群	0		0		0		0		1	(0.2)
声帯の炎症	0		1	(0.2)	0		0		0	
皮膚および皮下組織障害	1	(0.2)	4	(0.6)	1	(0.2)	1	(0.2)	2	(0.3)
そう痒症	1	(0.2)	0		0		0		0	
脱毛症	0		1	(0.2)	0		0		0	
血管浮腫	0		0		1	(0.2)	0		0	
皮膚炎	0		0		0		1	(0.2)	0	
扁平苔癬	0		1	(0.2)	0		0		0	
乾癬	0		1	(0.2)	0		0		0	
発疹	0		1	(0.2)	0		0		1	(0.2)
紅斑性皮疹	0		0		0		0		1	(0.2)
血管障害	0		2	(0.3)	0		1	(0.2)	1	(0.2)
高血圧	0		2	(0.3)	0		1	(0.2)	1	(0.2)

Source：Table 14.3.1-1.4

Table 4-24 すべての副作用の発現被験者数・発現率（B2302，最終解析，SAF）

SOC	QVM 160/150/50 N = 616		QVM 80/150/50 N = 617		QMF 320/150 N = 613		QMF 160/150 N = 608		F/S 500/50 N = 618	
PT	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
合計	51	(8.3)	46	(7.5)	38	(6.2)	42	(6.9)	51	(8.3)
心臓障害	8	(1.3)	2	(0.3)	5	(0.8)	3	(0.5)	3	(0.5)
頻脈	3	(0.5)	0		2	(0.3)	0		0	
第一度房室ブロック	2	(0.3)	0		1	(0.2)	0		0	
不整脈	1	(0.2)	0		0		0		0	
洞性頻脈	1	(0.2)	0		1	(0.2)	0		0	
上室性頻脈	1	(0.2)	0		1	(0.2)	0		0	
狭心症	0		1	(0.2)	0		0		0	
心房細動	0		0		0		1	(0.2)	0	
左脚ブロック	0		0		0		1	(0.2)	0	
心室内伝導障害	0		0		0		1	(0.2)	0	
期外収縮	0		0		1	(0.2)	0		1	(0.2)
心筋梗塞	0		0		1	(0.2)	0		0	
動悸	0		0		0		0		2	(0.3)
心室性期外収縮	0		1	(0.2)	2	(0.3)	0		0	
眼障害	0		1	(0.2)	0		0		0	
白内障	0		1	(0.2)	0		0		0	
胃腸障害	7	(1.1)	7	(1.1)	2	(0.3)	6	(1.0)	7	(1.1)
下痢	1	(0.2)	1	(0.2)	0		0		1	(0.2)
口内乾燥	1	(0.2)	2	(0.3)	1	(0.2)	1	(0.2)	2	(0.3)
嚥下障害	1	(0.2)	0		0		0		0	
胃炎	1	(0.2)	0		0		0		0	
胃食道逆流性疾患	1	(0.2)	0		0		1	(0.2)	1	(0.2)
悪心	1	(0.2)	2	(0.3)	0		1	(0.2)	1	(0.2)
口内炎	1	(0.2)	0		0		0		1	(0.2)
消化不良	0		0		1	(0.2)	1	(0.2)	0	
心窩部不快感	0		1	(0.2)	0		0		0	
びらん性胃炎	0		0		0		1	(0.2)	0	
歯肉腫脹	0		0		1	(0.2)	0		0	
歯肉潰瘍	0		1	(0.2)	0		0		0	
嚥下痛	0		0		0		1	(0.2)	0	
口腔内不快感	0		0		0		0		1	(0.2)
口腔粘膜水疱形成	0		0		0		1	(0.2)	0	
嘔吐	0		1	(0.2)	0		0		0	
一般・全身障害および投与部位の状態	2	(0.3)	1	(0.2)	1	(0.2)	0		0	
末梢性浮腫	1	(0.2)	0		0		0		0	
異物感	1	(0.2)	0		0		0		0	
疲労	0		0		1	(0.2)	0		0	
発熱	0		1	(0.2)	0		0		0	
肝胆道系障害	1	(0.2)	0		1	(0.2)	0		1	(0.2)
高ビリルビン血症	1	(0.2)	0		1	(0.2)	0		0	

SOC		QVM 160/150/50 N = 616		QVM 80/150/50 N = 617		QMF 320/150 N = 613		QMF 160/150 N = 608		F/S 500/50 N = 618	
	PT	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
	肝機能異常	0		0		0		0		1	(0.2)
感染症および寄生虫症		4	(0.6)	12	(1.9)	9	(1.5)	9	(1.5)	23	(3.7)
	口腔カンジダ症	1	(0.2)	4	(0.6)	4	(0.7)	5	(0.8)	7	(1.1)
	口腔真菌感染	1	(0.2)	1	(0.2)	1	(0.2)	0		0	
	咽頭炎	1	(0.2)	1	(0.2)	2	(0.3)	1	(0.2)	4	(0.6)
	副鼻腔炎	1	(0.2)	0		0		0		0	
	細菌感染	0		0		0		0		1	(0.2)
	気管支炎	0		1	(0.2)	0		0		1	(0.2)
	消化管感染	0		0		0		1	(0.2)	0	
	喉頭炎	0		1	(0.2)	0		0		0	
	真菌性喉頭炎	0		0		0		0		1	(0.2)
	下気道感染	0		0		0		0		1	(0.2)
	肺感染	0		0		1	(0.2)	0		0	
	上咽頭炎	0		1	(0.2)	0		1	(0.2)	1	(0.2)
	食道カンジダ症	0		0		1	(0.2)	0		0	
	中咽頭カンジダ症	0		2	(0.3)	0		0		2	(0.3)
	真菌性口腔咽頭炎	0		0		0		0		1	(0.2)
	肺炎	0		0		0		0		1	(0.2)
	肺結核	0		0		0		0		1	(0.2)
	気管炎	0		0		1	(0.2)	0		0	
	上気道感染	0		1	(0.2)	1	(0.2)	0		3	(0.5)
	細菌性上気道感染	0		1	(0.2)	0		1	(0.2)	1	(0.2)
	尿路感染	0		0		0		1	(0.2)	0	
	ウイルス性上気道感染	0		1	(0.2)	0		0		2	(0.3)
傷害，中毒および処置合併症		0		0		1	(0.2)	0		0	
	アレルゲン曝露	0		0		1	(0.2)	0		0	
臨床検査		2	(0.3)	1	(0.2)	2	(0.3)	1	(0.2)	2	(0.3)
	血中ブドウ糖増加	1	(0.2)	0		0		0		0	
	眼圧上昇	1	(0.2)	0		0		0		0	
	血中クレアチニン増加	0		1	(0.2)	0		0		0	
	心電図 ST-T 変化	0		0		1	(0.2)	0		0	
	好中球数増加	0		0		0		0		1	(0.2)
	血小板数減少	0		0		0		1	(0.2)	0	
	体重増加	0		0		1	(0.2)	0		1	(0.2)
	白血球数増加	0		0		0		0		1	(0.2)
代謝および栄養障害		0		0		1	(0.2)	1	(0.2)	1	(0.2)
	糖尿病	0		0		0		1	(0.2)	0	
	高血糖	0		0		0		0		1	(0.2)
	2 型糖尿病	0		0		1	(0.2)	0		0	
筋骨格系および結合組織障害		3	(0.5)	7	(1.1)	2	(0.3)	3	(0.5)	1	(0.2)
	筋痙縮	2	(0.3)	5	(0.8)	1	(0.2)	2	(0.3)	0	
	筋肉痛	1	(0.2)	1	(0.2)	1	(0.2)	1	(0.2)	1	(0.2)
	背部痛	0		1	(0.2)	0		0		0	

SOC	QVM 160/150/50 N = 616		QVM 80/150/50 N = 617		QMF 320/150 N = 613		QMF 160/150 N = 608		F/S 500/50 N = 618	
PT	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
良性，悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	0		0		0		0		1	(0.2)
甲状腺の良性新生物	0		0		0		0		1	(0.2)
神経系障害	0		1	(0.2)	3	(0.5)	2	(0.3)	0	
失声症	0		0		0		1	(0.2)	0	
浮動性めまい	0		0		1	(0.2)	0		0	
頭痛	0		1	(0.2)	2	(0.3)	0		0	
片頭痛	0		0		0		1	(0.2)	0	
振戦	0		0		1	(0.2)	0		0	
精神障害	0		1	(0.2)	0		1	(0.2)	1	(0.2)
不安	0		0		0		1	(0.2)	0	
神経過敏	0		1	(0.2)	0		0		1	(0.2)
腎および尿路障害	0		0		0		1	(0.2)	1	(0.2)
尿閉	0		0		0		1	(0.2)	1	(0.2)
生殖系および乳房障害	0		0		0		1	(0.2)	2	(0.3)
前立腺症	0		0		0		0		1	(0.2)
前立腺炎	0		0		0		1	(0.2)	0	
前立腺腫大	0		0		0		0		1	(0.2)
呼吸器，胸郭および縦隔障害	32	(5.2)	21	(3.4)	16	(2.6)	18	(3.0)	23	(3.7)
発声障害	21	(3.4)	8	(1.3)	8	(1.3)	5	(0.8)	9	(1.5)
喘息	6	(1.0)	6	(1.0)	6	(1.0)	10	(1.6)	10	(1.6)
咳嗽	2	(0.3)	4	(0.6)	3	(0.5)	1	(0.2)	2	(0.3)
口腔咽頭不快感	2	(0.3)	0		0		0		0	
咽喉刺激感	2	(0.3)	1	(0.2)	1	(0.2)	1	(0.2)	0	
湿性咳嗽	1	(0.2)	1	(0.2)	0		0		0	
咽喉絞扼感	1	(0.2)	0		0		0		0	
上気道の炎症	1	(0.2)	0		0		0		0	
咽喉乾燥	0		1	(0.2)	1	(0.2)	0		1	(0.2)
呼吸困難	0		1	(0.2)	0		0		1	(0.2)
鼻粘膜障害	0		1	(0.2)	0		0		0	
口腔咽頭痛	0		4	(0.6)	0		1	(0.2)	0	
胸水	0		0		0		0		1	(0.2)
鼻漏	0		0		0		1	(0.2)	0	
上気道咳症候群	0		0		0		0		1	(0.2)
声帯の炎症	0		1	(0.2)	0		0		0	
皮膚および皮下組織障害	1	(0.2)	3	(0.5)	1	(0.2)	1	(0.2)	2	(0.3)
そう痒症	1	(0.2)	0		0		0		0	
血管浮腫	0		0		1	(0.2)	0		0	
皮膚炎	0		0		0		1	(0.2)	0	
扁平苔癬	0		1	(0.2)	0		0		0	
乾癬	0		1	(0.2)	0		0		0	
発疹	0		1	(0.2)	0		0		1	(0.2)
紅斑性皮疹	0		0		0		0		1	(0.2)

SOC	QVM 160/150/50 N = 616		QVM 80/150/50 N = 617		QMF 320/150 N = 613		QMF 160/150 N = 608		F/S 500/50 N = 618	
PT	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
血管障害	0		2	(0.3)	0		1	(0.2)	1	(0.2)
高血圧	0		2	(0.3)	0		1	(0.2)	1	(0.2)

Source：Table 14.3.1-1.4-最終解析

Table 4-25 すべての副作用の発現被験者数・発現率（B2302，最終解析，SAF，日本人）

SOC	QVM 160/150/50 N = 16		QVM 80/150/50 N = 16		QMF 320/150 N = 15		QMF 160/150 N = 15		F/S 500/50 N = 16	
PT	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
合計	1	(6.3)	3	(18.8)	2	(13.3)	4	(26.7)	1	(6.3)
胃腸障害	0		0		0		0		1	(6.3)
口内炎	0		0		0		0		1	(6.3)
感染症および寄生虫症	0		0		1	(6.7)	0		0	
口腔カンジダ症	0		0		1	(6.7)	0		0	
筋骨格系および結合組織障害	0		1	(6.3)	0		2	(13.3)	0	
背部痛	0		1	(6.3)	0		0		0	
筋痙縮	0		0		0		2	(13.3)	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		0		0		0		1	(6.3)
甲状腺の良性新生物	0		0		0		0		1	(6.3)
呼吸器，胸郭および縦隔障害	1	(6.3)	2	(12.5)	1	(6.7)	2	(13.3)	0	
上気道の炎症	1	(6.3)	0		0		0		0	
喘息	0		0		1	(6.7)	1	(6.7)	0	
発声障害	0		2	(12.5)	1	(6.7)	1	(6.7)	0	

Source：Table 14.3.1-1.4-J-最終解析

Table 4-26 死亡の一覧（B2302，SAF）

投与群	Country/ Subject identifier	年齢/ 性別/ 人種	Day	死因	医師記載名	PT	Adjudicated cause/	Subcategory (Type)
QVM 160/150/50	ARG/1013058	63/F/Ca	395	Primary reason	Cardiac tamponade/	心タンポナーデ		
				Contributing reason	dissecting aortic aneurysm/	大動脈解離		
				Adjudicated primary cause			CV/	OTHER CARDIOVASCULAR/
	POL/1505022	66/M/Ca	107	Primary reason	suspected pulmonary embolism/	肺塞栓症		
				Contributing reason	pulmonary embolism/	肺塞栓症		
				Adjudicated primary cause			CV/	SUDDEN DEATH/
QVM 80/150/50	RUS/1584006	68/M/Ca	95	Primary reason	acute dissection of thoracic aorta with aortic rupture/	大動脈解離破裂		
				Contributing reason	arterial hypertension/	高血圧		
				Adjudicated primary cause			CV/	OTHER CARDIOVASCULAR/
QMF 320/150	EST/1146013	66/M/Ca	343	Primary reason	Central nervous system lymphoma/	中枢神経系リンパ腫		
				Adjudicated primary cause			CANCER/	OTHER CANCER/
	IND/1294002	62/M/As	283	Primary reason	Presumably due to an Acute Cardiac Event/	急性冠動脈症候群		
				Adjudicated primary cause			CV/	SUDDEN DEATH/
	RUS/1574003	71/M/Ca	76	Primary reason	Sudden cardiac death/	心突然死		
				Contributing reason	Sudden cardia death/	心突然死		
				Adjudicated primary cause			CV/	SUDDEN DEATH/
	RUS/1617001	69/M/Ca	241	Primary reason	tragic death-hit by a train/	事故		
				Adjudicated primary cause			OTHER/	ACCIDENTAL/

Source：Listing 14.3.2-1.1，Listing 14.3.2-1.1-最終解析

Table 4-27 重篤な有害事象の発現被験者数・発現率（B2302，主要解析，SAF）

PT	QVM 160/150/50 N = 616 n (%)	QVM 80/150/50 N = 617 n (%)	QMF 320/150 N = 613 n (%)	QMF 160/150 N = 608 n (%)	F/S 500/50 N = 618 n (%)
合計	43 (7.0)	45 (7.3)	50 (8.2)	34 (5.6)	40 (6.5)
喘息	8 (1.3)	14 (2.3)	12 (2.0)	6 (1.0)	9 (1.5)
肺炎	3 (0.5)	2 (0.3)	1 (0.2)	3 (0.5)	5 (0.8)
胆石症	3 (0.5)	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)
非心臓性胸痛	2 (0.3)	0	0	1 (0.2)	0
深部静脈血栓症	2 (0.3)	0	0	1 (0.2)	0
尿路感染	2 (0.3)	0	0	0	1 (0.2)
静脈瘤	2 (0.3)	0	0	0	0
発熱	1 (0.2)	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0
急性膵炎	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0	0
副鼻腔炎	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0	0
一過性脳虚血発作	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0	0
子宮ポリープ	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0	0
肺塞栓症	1 (0.2)	0	3 (0.5)	0	0
心筋梗塞	1 (0.2)	0	1 (0.2)	1 (0.2)	0
薬物過敏症	1 (0.2)	0	1 (0.2)	0	0
慢性副鼻腔炎	1 (0.2)	0	0	2 (0.3)	1 (0.2)
完全房室ブロック	1 (0.2)	0	0	1 (0.2)	0
虫垂炎	1 (0.2)	0	0	0	2 (0.3)
貧血	1 (0.2)	0	0	0	0
心タンポナーデ	1 (0.2)	0	0	0	0
動悸	1 (0.2)	0	0	0	0
腹水	1 (0.2)	0	0	0	0
胃腸管血管異形成	1 (0.2)	0	0	0	0
胃腸出血	1 (0.2)	0	0	0	0
腹腔内液貯留	1 (0.2)	0	0	0	0
腹膜癒着	1 (0.2)	0	0	0	0
直腸炎	1 (0.2)	0	0	0	0
直腸出血	1 (0.2)	0	0	0	0
直腸ポリープ	1 (0.2)	0	0	0	0
疲労	1 (0.2)	0	0	0	0
脂肪性肝炎	1 (0.2)	0	0	0	0
乳様突起炎	1 (0.2)	0	0	0	0
慢性中耳炎	1 (0.2)	0	0	0	0
尿路性敗血症	1 (0.2)	0	0	0	0
関節脱臼	1 (0.2)	0	0	0	0
トランスアミナーゼ上昇	1 (0.2)	0	0	0	0
背部痛	1 (0.2)	0	0	0	0
病的骨折	1 (0.2)	0	0	0	0
結腸癌	1 (0.2)	0	0	0	0
軟部組織肉腫	1 (0.2)	0	0	0	0

PT	QVM 160/150/50 N = 616 n (%)	QVM 80/150/50 N = 617 n (%)	QMF 320/150 N = 613 n (%)	QMF 160/150 N = 608 n (%)	F/S 500/50 N = 618 n (%)
自殺企図	1 (0.2)	0	0	0	0
卵巣嚢胞	1 (0.2)	0	0	0	0
鼻中隔弯曲	1 (0.2)	0	0	0	0
大動脈解離	1 (0.2)	0	0	0	0
高血圧クリーゼ	1 (0.2)	0	0	0	0
血栓性静脈炎	1 (0.2)	0	0	0	0
脳振盪	0	2 (0.3)	0	0	0
高血圧	0	2 (0.3)	0	0	0
下気道感染	0	1 (0.2)	3 (0.5)	0	2 (0.3)
心房細動	0	1 (0.2)	1 (0.2)	1 (0.2)	1 (0.2)
腹膜炎	0	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0
乳癌	0	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0
脳血管発作	0	1 (0.2)	0	1 (0.2)	0
鼻茸	0	1 (0.2)	0	0	1 (0.2)
胸水	0	1 (0.2)	0	0	1 (0.2)
免疫性血小板減少性紫斑病	0	1 (0.2)	0	0	0
慢性心不全	0	1 (0.2)	0	0	0
急性胆嚢炎	0	1 (0.2)	0	0	0
肝硬変	0	1 (0.2)	0	0	0
感染性滑液包炎	0	1 (0.2)	0	0	0
感染性胆嚢炎	0	1 (0.2)	0	0	0
デング熱	0	1 (0.2)	0	0	0
丹毒	0	1 (0.2)	0	0	0
HIV 感染	0	1 (0.2)	0	0	0
C 型肝炎	0	1 (0.2)	0	0	0
上咽頭炎	0	1 (0.2)	0	0	0
気道感染	0	1 (0.2)	0	0	0
卵管炎	0	1 (0.2)	0	0	0
顔面骨骨折	0	1 (0.2)	0	0	0
上腕骨骨折	0	1 (0.2)	0	0	0
下肢骨折	0	1 (0.2)	0	0	0
多発骨折	0	1 (0.2)	0	0	0
皮膚擦過傷	0	1 (0.2)	0	0	0
脂質異常症	0	1 (0.2)	0	0	0
脊柱変形	0	1 (0.2)	0	0	0
急性白血病	0	1 (0.2)	0	0	0
結腸腺癌	0	1 (0.2)	0	0	0
扁平上皮癌	0	1 (0.2)	0	0	0
頚腕症候群	0	1 (0.2)	0	0	0
痙攣発作	0	1 (0.2)	0	0	0
一過性全健忘	0	1 (0.2)	0	0	0
膀胱癌	0	1 (0.2)	0	0	0
閉経後出血	0	1 (0.2)	0	0	0
咳嗽	0	1 (0.2)	0	0	0

PT	QVM 160/150/50 N = 616 n (%)	QVM 80/150/50 N = 617 n (%)	QMF 320/150 N = 613 n (%)	QMF 160/150 N = 608 n (%)	F/S 500/50 N = 618 n (%)
呼吸困難	0	1 (0.2)	0	0	0
副鼻腔ポリープ	0	1 (0.2)	0	0	0
大動脈解離破裂	0	1 (0.2)	0	0	0
白内障	0	0	2 (0.3)	0	0
小腸炎	0	0	2 (0.3)	0	0
肝酵素上昇	0	0	2 (0.3)	0	0
脳梗塞	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)	0
失神	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)	0
蜂巣炎	0	0	1 (0.2)	0	2 (0.3)
急性心筋梗塞	0	0	1 (0.2)	0	1 (0.2)
腰椎骨折	0	0	1 (0.2)	0	1 (0.2)
急性心イベント	0	0	1 (0.2)	0	0
上室性頻脈	0	0	1 (0.2)	0	0
心室性期外収縮	0	0	1 (0.2)	0	0
大腸穿孔	0	0	1 (0.2)	0	0
心突然死	0	0	1 (0.2)	0	0
胆管結石	0	0	1 (0.2)	0	0
肝損傷	0	0	1 (0.2)	0	0
胃腸炎	0	0	1 (0.2)	0	0
感染性胸水	0	0	1 (0.2)	0	0
細菌性上気道感染	0	0	1 (0.2)	0	0
足骨折	0	0	1 (0.2)	0	0
損傷	0	0	1 (0.2)	0	0
半月板損傷	0	0	1 (0.2)	0	0
基底細胞癌	0	0	1 (0.2)	0	0
中枢神経系リンパ腫	0	0	1 (0.2)	0	0
慢性リンパ性白血病	0	0	1 (0.2)	0	0
子宮内膜癌	0	0	1 (0.2)	0	0
脂肪肉腫	0	0	1 (0.2)	0	0
肺の悪性新生物	0	0	1 (0.2)	0	0
唾液腺腫	0	0	1 (0.2)	0	0
子宮癌	0	0	1 (0.2)	0	0
アルコール性痙攣	0	0	1 (0.2)	0	0
脳血管障害	0	0	1 (0.2)	0	0
浮動性めまい	0	0	1 (0.2)	0	0
高血圧性脳症	0	0	1 (0.2)	0	0
虚血性ニューロパチー	0	0	1 (0.2)	0	0
腎仙痛	0	0	1 (0.2)	0	0
血管浮腫	0	0	1 (0.2)	0	0
血管障害	0	0	1 (0.2)	0	0
臍ヘルニア	0	0	0	2 (0.3)	0
手骨折	0	0	0	2 (0.3)	0
不整脈	0	0	0	1 (0.2)	0
心不全	0	0	0	1 (0.2)	0

PT	QVM 160/150/50 N = 616 n (%)	QVM 80/150/50 N = 617 n (%)	QMF 320/150 N = 613 n (%)	QMF 160/150 N = 608 n (%)	F/S 500/50 N = 618 n (%)
うっ血性心不全	0	0	0	1 (0.2)	0
心筋虚血	0	0	0	1 (0.2)	0
中耳滲出液	0	0	0	1 (0.2)	0
耳漏	0	0	0	1 (0.2)	0
腹部ヘルニア	0	0	0	1 (0.2)	0
帯状疱疹	0	0	0	1 (0.2)	0
インフルエンザ	0	0	0	1 (0.2)	0
急性腎盂腎炎	0	0	0	1 (0.2)	0
ウイルス性上気道感染	0	0	0	1 (0.2)	0
四肢損傷	0	0	0	1 (0.2)	0
皮膚裂傷	0	0	0	1 (0.2)	0
上肢骨折	0	0	0	1 (0.2)	0
変形性関節症	0	0	0	1 (0.2)	0
卵巣腺腫	0	0	0	1 (0.2)	0
前立腺癌	0	0	0	1 (0.2)	0
子宮平滑筋腫	0	0	0	1 (0.2)	0
手根管症候群	0	0	0	1 (0.2)	0
虚血性脳卒中	0	0	0	1 (0.2)	0
うつ病	0	0	0	1 (0.2)	0
尿閉	0	0	0	1 (0.2)	0
睡眠時無呼吸症候群	0	0	0	1 (0.2)	0
蕁麻疹	0	0	0	0	2 (0.3)
期外収縮	0	0	0	0	1 (0.2)
虚血性視神経症	0	0	0	0	1 (0.2)
サルコイドーシス	0	0	0	0	1 (0.2)
肺結核	0	0	0	0	1 (0.2)
鼻炎	0	0	0	0	1 (0.2)
股関節部骨折	0	0	0	0	1 (0.2)
処置後不快感	0	0	0	0	1 (0.2)
2 型糖尿病	0	0	0	0	1 (0.2)
椎間板突出	0	0	0	0	1 (0.2)
筋肉痛	0	0	0	0	1 (0.2)
肩回旋筋腱板症候群	0	0	0	0	1 (0.2)
意識消失	0	0	0	0	1 (0.2)
腰髄神経根障害	0	0	0	0	1 (0.2)
自然流産	0	0	0	0	1 (0.2)
尿道結石	0	0	0	0	1 (0.2)
腎炎	0	0	0	0	1 (0.2)
腎結石症	0	0	0	0	1 (0.2)
前立腺腫大	0	0	0	0	1 (0.2)
慢性気管支炎	0	0	0	0	1 (0.2)
鼻茸を伴う慢性副鼻腔炎	0	0	0	0	1 (0.2)
出血性血管炎	0	0	0	0	1 (0.2)

Source: Table 14.3.1-2.1

Table 4-28 重篤な有害事象の発現被験者数・発現率（B2302，最終解析，SAF）

PT	QVM 160/150/50 N = 616 n (%)	QVM 80/150/50 N = 617 n (%)	QMF 320/150 N = 613 n (%)	QMF 160/150 N = 608 n (%)	F/S 500/50 N = 618 n (%)
合計	46 (7.5)	49 (7.9)	52 (8.5)	38 (6.3)	39 (6.3)
喘息	9 (1.5)	15 (2.4)	12 (2.0)	8 (1.3)	9 (1.5)
肺炎	3 (0.5)	2 (0.3)	1 (0.2)	3 (0.5)	5 (0.8)
胆石症	3 (0.5)	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)
一過性脳虚血発作	2 (0.3)	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0
非心臓性胸痛	2 (0.3)	1 (0.2)	0	1 (0.2)	0
深部静脈血栓症	2 (0.3)	0	0	1 (0.2)	0
尿路感染	2 (0.3)	0	0	0	1 (0.2)
静脈瘤	2 (0.3)	0	0	0	0
下気道感染	1 (0.2)	1 (0.2)	3 (0.5)	1 (0.2)	2 (0.3)
急性膵炎	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0	0
子宮ポリープ	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0	0
肺塞栓症	1 (0.2)	0	3 (0.5)	0	0
心筋梗塞	1 (0.2)	0	1 (0.2)	2 (0.3)	0
薬物過敏症	1 (0.2)	0	1 (0.2)	0	0
慢性副鼻腔炎	1 (0.2)	0	0	2 (0.3)	1 (0.2)
完全房室ブロック	1 (0.2)	0	0	1 (0.2)	0
虫垂炎	1 (0.2)	0	0	0	2 (0.3)
貧血	1 (0.2)	0	0	0	0
心タンポナーデ	1 (0.2)	0	0	0	0
動悸	1 (0.2)	0	0	0	0
腹水	1 (0.2)	0	0	0	0
胃腸管血管異形成	1 (0.2)	0	0	0	0
胃腸出血	1 (0.2)	0	0	0	0
腹腔内液貯留	1 (0.2)	0	0	0	0
腹膜癒着	1 (0.2)	0	0	0	0
直腸炎	1 (0.2)	0	0	0	0
直腸出血	1 (0.2)	0	0	0	0
直腸ポリープ	1 (0.2)	0	0	0	0
疲労	1 (0.2)	0	0	0	0
脂肪性肝炎	1 (0.2)	0	0	0	0
乳様突起炎	1 (0.2)	0	0	0	0
慢性中耳炎	1 (0.2)	0	0	0	0
尿路性敗血症	1 (0.2)	0	0	0	0
トランスアミナーゼ上昇	1 (0.2)	0	0	0	0
背部痛	1 (0.2)	0	0	0	0
顎障害	1 (0.2)	0	0	0	0
病的骨折	1 (0.2)	0	0	0	0
結腸癌	1 (0.2)	0	0	0	0
軟部組織肉腫	1 (0.2)	0	0	0	0
自殺企図	1 (0.2)	0	0	0	0

PT	QVM 160/150/50 N = 616 n (%)	QVM 80/150/50 N = 617 n (%)	QMF 320/150 N = 613 n (%)	QMF 160/150 N = 608 n (%)	F/S 500/50 N = 618 n (%)
子宮内膜症	1 (0.2)	0	0	0	0
卵巣嚢胞	1 (0.2)	0	0	0	0
鼻中隔弯曲	1 (0.2)	0	0	0	0
大動脈解離	1 (0.2)	0	0	0	0
高血圧クリーゼ	1 (0.2)	0	0	0	0
血栓性静脈炎	1 (0.2)	0	0	0	0
脳振盪	0	2 (0.3)	0	0	0
咳嗽	0	2 (0.3)	0	0	0
高血圧	0	2 (0.3)	0	0	0
心房細動	0	1 (0.2)	1 (0.2)	1 (0.2)	1 (0.2)
発熱	0	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0
腹膜炎	0	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0
乳癌	0	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0
子宮平滑筋腫	0	1 (0.2)	0	1 (0.2)	0
脳血管発作	0	1 (0.2)	0	1 (0.2)	0
鼻茸	0	1 (0.2)	0	0	1 (0.2)
胸水	0	1 (0.2)	0	0	1 (0.2)
免疫性血小板減少性紫斑病	0	1 (0.2)	0	0	0
急性冠動脈症候群	0	1 (0.2)	0	0	0
急性胆嚢炎	0	1 (0.2)	0	0	0
肝硬変	0	1 (0.2)	0	0	0
感染性滑液包炎	0	1 (0.2)	0	0	0
感染性胆嚢炎	0	1 (0.2)	0	0	0
デング熱	0	1 (0.2)	0	0	0
丹毒	0	1 (0.2)	0	0	0
HIV 感染	0	1 (0.2)	0	0	0
C 型肝炎	0	1 (0.2)	0	0	0
上咽頭炎	0	1 (0.2)	0	0	0
術後創感染	0	1 (0.2)	0	0	0
気道感染	0	1 (0.2)	0	0	0
卵管炎	0	1 (0.2)	0	0	0
副鼻腔炎	0	1 (0.2)	0	0	0
顔面骨骨折	0	1 (0.2)	0	0	0
頭部損傷	0	1 (0.2)	0	0	0
上腕骨骨折	0	1 (0.2)	0	0	0
下肢骨折	0	1 (0.2)	0	0	0
多発骨折	0	1 (0.2)	0	0	0
皮膚擦過傷	0	1 (0.2)	0	0	0
脊柱変形	0	1 (0.2)	0	0	0
急性白血病	0	1 (0.2)	0	0	0
結腸腺癌	0	1 (0.2)	0	0	0
扁平上皮癌	0	1 (0.2)	0	0	0
頚腕症候群	0	1 (0.2)	0	0	0
痙攣発作	0	1 (0.2)	0	0	0

PT	QVM 160/150/50 N = 616 n (%)	QVM 80/150/50 N = 617 n (%)	QMF 320/150 N = 613 n (%)	QMF 160/150 N = 608 n (%)	F/S 500/50 N = 618 n (%)
一過性全健忘	0	1 (0.2)	0	0	0
膀胱癌	0	1 (0.2)	0	0	0
閉経後出血	0	1 (0.2)	0	0	0
呼吸困難	0	1 (0.2)	0	0	0
副鼻腔ポリープ	0	1 (0.2)	0	0	0
大動脈解離破裂	0	1 (0.2)	0	0	0
白内障	0	0	2 (0.3)	0	0
小腸炎	0	0	2 (0.3)	0	0
肝酵素上昇	0	0	2 (0.3)	0	0
脳梗塞	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)	0
失神	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)	0
蜂巣炎	0	0	1 (0.2)	0	2 (0.3)
急性心筋梗塞	0	0	1 (0.2)	0	1 (0.2)
腰椎骨折	0	0	1 (0.2)	0	1 (0.2)
急性心イベント	0	0	1 (0.2)	0	0
上室性頻脈	0	0	1 (0.2)	0	0
心室性期外収縮	0	0	1 (0.2)	0	0
大腸穿孔	0	0	1 (0.2)	0	0
心突然死	0	0	1 (0.2)	0	0
胆管結石	0	0	1 (0.2)	0	0
肝損傷	0	0	1 (0.2)	0	0
胃腸炎	0	0	1 (0.2)	0	0
感染性胸水	0	0	1 (0.2)	0	0
細菌性上気道感染	0	0	1 (0.2)	0	0
足骨折	0	0	1 (0.2)	0	0
骨折	0	0	1 (0.2)	0	0
損傷	0	0	1 (0.2)	0	0
半月板損傷	0	0	1 (0.2)	0	0
基底細胞癌	0	0	1 (0.2)	0	0
中枢神経系リンパ腫	0	0	1 (0.2)	0	0
慢性リンパ性白血病	0	0	1 (0.2)	0	0
子宮内膜癌	0	0	1 (0.2)	0	0
脂肪肉腫	0	0	1 (0.2)	0	0
肺の悪性新生物	0	0	1 (0.2)	0	0
唾液腺腫	0	0	1 (0.2)	0	0
子宮癌	0	0	1 (0.2)	0	0
アルコール性痙攣	0	0	1 (0.2)	0	0
脳血管障害	0	0	1 (0.2)	0	0
浮動性めまい	0	0	1 (0.2)	0	0
高血圧性脳症	0	0	1 (0.2)	0	0
虚血性ニューロパチー	0	0	1 (0.2)	0	0
腎仙痛	0	0	1 (0.2)	0	0
血管浮腫	0	0	1 (0.2)	0	0
血管障害	0	0	1 (0.2)	0	0

PT	QVM 160/150/50 N = 616 n (%)	QVM 80/150/50 N = 617 n (%)	QMF 320/150 N = 613 n (%)	QMF 160/150 N = 608 n (%)	F/S 500/50 N = 618 n (%)
臍ヘルニア	0	0	0	2 (0.3)	0
手骨折	0	0	0	2 (0.3)	0
変形性関節症	0	0	0	2 (0.3)	0
不整脈	0	0	0	1 (0.2)	0
心不全	0	0	0	1 (0.2)	0
うっ血性心不全	0	0	0	1 (0.2)	0
心筋虚血	0	0	0	1 (0.2)	0
中耳滲出液	0	0	0	1 (0.2)	0
耳漏	0	0	0	1 (0.2)	0
腹部ヘルニア	0	0	0	1 (0.2)	0
原発性胆汁性胆管炎	0	0	0	1 (0.2)	0
帯状疱疹	0	0	0	1 (0.2)	0
インフルエンザ	0	0	0	1 (0.2)	0
急性腎盂腎炎	0	0	0	1 (0.2)	0
ウイルス性上気道感染	0	0	0	1 (0.2)	0
転倒	0	0	0	1 (0.2)	0
四肢損傷	0	0	0	1 (0.2)	0
肋骨骨折	0	0	0	1 (0.2)	0
皮膚裂傷	0	0	0	1 (0.2)	0
上肢骨折	0	0	0	1 (0.2)	0
卵巣腺腫	0	0	0	1 (0.2)	0
前立腺癌	0	0	0	1 (0.2)	0
手根管症候群	0	0	0	1 (0.2)	0
虚血性脳卒中	0	0	0	1 (0.2)	0
うつ病	0	0	0	1 (0.2)	0
尿閉	0	0	0	1 (0.2)	0
血胸	0	0	0	1 (0.2)	0
睡眠時無呼吸症候群	0	0	0	1 (0.2)	0
蕁麻疹	0	0	0	0	2 (0.3)
期外収縮	0	0	0	0	1 (0.2)
虚血性視神経症	0	0	0	0	1 (0.2)
サルコイドーシス	0	0	0	0	1 (0.2)
肺結核	0	0	0	0	1 (0.2)
鼻炎	0	0	0	0	1 (0.2)
股関節部骨折	0	0	0	0	1 (0.2)
処置後不快感	0	0	0	0	1 (0.2)
2 型糖尿病	0	0	0	0	1 (0.2)
椎間板突出	0	0	0	0	1 (0.2)
筋肉痛	0	0	0	0	1 (0.2)
肩回旋筋腱板症候群	0	0	0	0	1 (0.2)
意識消失	0	0	0	0	1 (0.2)
腰髄神経根障害	0	0	0	0	1 (0.2)
自然流産	0	0	0	0	1 (0.2)
尿道結石	0	0	0	0	1 (0.2)

PT	QVM 160/150/50 N = 616 n (%)	QVM 80/150/50 N = 617 n (%)	QMF 320/150 N = 613 n (%)	QMF 160/150 N = 608 n (%)	F/S 500/50 N = 618 n (%)
腎炎	0	0	0	0	1 (0.2)
腎結石症	0	0	0	0	1 (0.2)
慢性気管支炎	0	0	0	0	1 (0.2)
出血性血管炎	0	0	0	0	1 (0.2)

Source: Table 14.3.1-2.1-最終解析

Table 4-29 重篤な有害事象の発現被験者数・発現率（B2302，最終解析，SAF，日本人）

PT	QVM 160/150/50 N = 16 n (%)	QVM 80/150/50 N = 16 n (%)	QMF 320/150 N = 15 n (%)	QMF 160/150 N = 15 n (%)	F/S 500/50 N = 16 n (%)
合計	0	2 (12.5)	1 (6.7)	1 (6.7)	1 (6.3)
副鼻腔炎	0	1 (6.3)	0	0	0
喘息	0	1 (6.3)	0	0	0
半月板損傷	0	0	1 (6.7)	0	0
脳梗塞	0	0	0	1 (6.7)	0
睡眠時無呼吸症候群	0	0	0	1 (6.7)	0
肩回旋筋腱板症候群	0	0	0	0	1 (6.3)

Source: Table 14.3.1-2.1-J-最終解析

Table 4-30 重篤な有害事象の一覧（B2302，SAF）

投与群 被験者番号	年齢/ 性別/ 人種	有害事象名(PT)	発現日 (Day)	消失日 (Day)	持続 期間 (days)	重症度	治験薬との関連	治験薬 に対す る処置	薬物/ 非薬物 治療
QVM160/150/50									
ARG/1001002	23/M/Ca	虫垂炎	48	73	26	中等度	なし	2	あり
ARG/1001003	37/F/Ca	トランスアミナーゼ上昇	1			中等度	なし	2	なし
ARG/1002015	49/F/Ca	子宮ポリープ	255	257	3	中等度	なし	2	あり
ARG/1003014	57/F/Ca	喘息	65	78	14	高度	なし	2	あり
ARG/1008012	56/F/Ca	直腸ポリープ	237			高度	なし	2	あり
		直腸出血	237	254	18	高度	なし	2	なし
		結腸癌	276			高度	なし	2	あり
ARG/1013013	30/M/Ca	自殺企図	142	143	2	高度	なし	2	あり
ARG/1013058	63/F/Ca	大動脈解離	395	395	1	高度	なし	999	なし
		心タンポナーデ	395	395	1	高度	なし	999	なし
ARG/1013059	66/F/Ca	腹水	49	93	45	中等度	なし	2	あり
ARG/1016004	51/F/Ca	喘息	40	51	12	高度	なし	2	あり
ARG/1029039	62/F/Ca	腹腔内液貯留	281	292	12	高度	なし	999	あり
AUT/1046001	46/F/Ca	喘息	17	18	2	高度	なし	2	あり
		鼻中隔弯曲	143	147	5	軽度	なし	2	あり
		慢性副鼻腔炎	143	147	5	軽度	なし	2	あり
		慢性中耳炎	214	218	5	軽度	なし	2	あり
		乳様突起炎	214	218	5	軽度	なし	2	あり
		慢性副鼻腔炎	214	218	5	軽度	なし	2	あり
BEL/1061003	65/F/Ca	疲労	179	182	4	高度	なし	2	あり
BEL/1063011	24/F/Ca	関節脱臼	132	202	71	軽度	なし	2	あり
CHN/3020008	67/F/As	薬物過敏症	26	26	1	中等度	なし	2	あり
		肺炎	43	49	7	中等度	なし	4	あり
CHN/3033011	59/M/As	一過性脳虚血発作*	258	262	5	中等度	なし	2	あり
COL/1891005	66/F/Oth	胃腸出血	184	222	39	中等度	なし	2	あり
		直腸炎	212	222	11	中等度	なし	2	あり
		胃腸管血管異形成	212	222	11	中等度	なし	2	あり
DEU/1177007	46/F/Ca	静脈瘤	325	326	2	高度	なし	2	あり
DEU/1201001	56/F/Ca	胆石症	9	11	3	高度	なし	2	あり
GRC/1224002	73/M/Ca	完全房室ブロック	331	336	6	高度	なし	2	あり
HUN/1241007	38/M/Ca	深部静脈血栓症	135	140	6	高度	なし	2	あり
HUN/1252003	41/F/Ca	血栓性静脈炎	202	216	15	中等度	なし	2	あり
IND/1276024	66/M/As	尿路感染	248	253	6	高度	なし	2	あり
IND/1294011	48/F/As	尿路感染	69	81	13	中等度	なし	2	あり
IRL/1881011	24/F/Ca	子宮内膜症*	280	285	6	高度	なし	2	あり
ISR/1317033	52/F/Ca	貧血	145	148	4	中等度	なし	2	あり
ISR/1320007	59/M/Ca	肺炎	246	272	27	高度	なし	2	あり

投与群 被験者番号	年齢/ 性別/ 人種	有害事象名(PT)	発現日 (Day)	消失日 (Day)	持続 期間 (days)	重症度	治験薬との関連	治験薬 に対す る処置	薬物/ 非薬物 治療
ISR/1323002	71/M/Ca	心筋梗塞	236	243	8	高度	なし	2	あり
		非心臓性胸痛	278	282	5	中等度	なし	2	なし
		動悸	278	282	5	高度	なし	2	なし
ITA/1336002	68/F/Ca	一過性脳虚血発作	366	375	10	高度	なし	5	なし
LTU/1406011	50/M/Ca	静脈瘤	104	153	50	軽度	なし	2	あり
LTU/1411006	68/M/Ca	胆石症	341	341	1	中等度	なし	2	あり
		腹膜癒着	341	341	1	中等度	なし	2	あり
LTU/1414006	61/F/Ca	肺炎	117	127	11	高度	なし	2	あり
LTU/1414011	73/F/Ca	喘息	341	348	8	高度	なし	2	あり
LTU/1416020	61/F/Ca	喘息	215	229	15	高度	なし	2	あり
LVA/1386003	44/F/Ca	尿路性敗血症	328	336	9	高度	なし	2	あり
LVA/1388007	66/F/Ca	背部痛	257	264	8	高度	なし	2	あり
		非心臓性胸痛	257	264	8	高度	なし	2	なし
PER/2006005	63/M/Oth	急性膵炎	348	363	16	高度	なし	4	あり
PHL/1486016	32/F/As	下気道感染*	226	238	13	中等度	なし	2	あり
		喘息*	229	236	8	高度	なし	2	あり
PHL/1488002	56/F/As	胆石症	281	350	70	中等度	なし	2	あり
POL/1502007	48/M/Ca	深部静脈血栓症	77			軽度	なし	2	あり
POL/1505022	66/M/Ca	肺塞栓症	107	107	1	高度	なし	5	なし
RUS/1571012	63/F/Ca	喘息	204	229	26	高度	なし	2	あり
RUS/1573004	51/F/Ca	高血圧クリーゼ	15	30	16	中等度	なし	2	あり
		卵巣嚢胞	30	179	150	軽度	なし	2	あり
RUS/1607015	48/F/Ca	喘息	240	254	15	高度	なし	4	あり
RUS/1607017	29/F/Ca	自然流産	211#	217	7	中等度	なし	999	あり
RUS/1611013	42/F/Ca	喘息	201	237	37	高度	なし	2	あり
RUS/1615007	63/F/Ca	軟部組織肉腫	204			中等度	なし	5	あり
		病的骨折	312	317	6	中等度	なし	999	あり
RUS/1617005	37/M/Ca	肝酵素上昇	1§	11	11	軽度	なし	2	なし
		脂肪性肝炎	86	100	15	中等度	なし	2	あり
QVM 80/150/50									
ARG/1008015	60/F/Ca	免疫性血小板減少性紫斑病	9	26	18	中等度	なし	2	なし
ARG/1010086	53/F/Ca	感染性滑液包炎	81	96	16	高度	なし	2	あり
		喘息	162	168	7	高度	なし	2	あり
ARG/1013019	38/F/Ca	急性胆嚢炎	73	80	8	高度	なし	4	あり
		術後創感染*	135	141	7	高度	なし	2	あり
		腹膜炎	135	141	7	高度	なし	2	あり
ARG/1013032	58/F/Ca	乳癌	365			軽度	なし	999	あり
ARG/1023035	57/F/Ca	結腸腺癌	92			高度	なし	5	あり
ARG/2036008	62/M/Ca	感染性胆嚢炎	266	279	14	高度	なし	2	あり
AUT/1042014	65/F/Ca	頚腕症候群	77	81	5	高度	なし	2	あり
BEL/1052006	49/M/Ca	丹毒	307	311	5	中等度	なし	2	あり

投与群 被験者番号	年齢/ 性別/ 人種	有害事象名(PT)	発現日 (Day)	消失日 (Day)	持続 期間 (days)	重症度	治験薬との関連	治験薬 に対す る処置	薬物/ 非薬物 治療
BEL/1067004	31/F/Ca	喘息	105	106	2	高度	なし	2	あり
		呼吸困難	171	175	5	軽度	なし	2	あり
		喘息	171	180	10	高度	なし	2	あり
		発熱	197	197	1	軽度	なし	2	あり
		咳嗽	198	199	2	軽度	なし	2	なし
		呼吸困難	198	199	2	軽度	なし	2	あり
		喘息	198	199	2	高度	なし	2	あり
		喘息*	307	310	4	高度	なし	2	あり
CAN/1100005	57/F/Ca	脳血管発作	224	226	3	中等度	なし	2	あり
CHN/3034003	67/M/As	急性冠動脈症候群*	326	334	9	高度	なし	2	あり
CHN/3034007	39/F/As	喘息	98	113	16	高度	なし	4	あり
		咳嗽*	208	226	19	高度	なし	2	あり
		喘息*	208	226	19	高度	なし	2	あり
DEU/1177016	32/F/Ca	脳振盪	83	88	6	高度	なし	4	あり
		脊柱変形	83	88	6	中等度	なし	4	あり
		皮膚擦過傷	83	88	6	軽度	なし	4	あり
DEU/1192006	39/F/Ca	卵管炎	264	268	5	中等度	なし	2	あり
DEU/1201007	71/M/Ca	扁平上皮癌	170			高度	なし	5	あり
DEU/1203006	59/F/Ca	非心臓性胸痛*	348	351	4	高度	なし	2	あり
DEU/1209006	66/F/Ca	肝酵素上昇	1§			高度	なし	2	なし
GRC/1221023	47/F/Ca	子宮平滑筋腫*	325	346	22	軽度	なし	2	あり
HUN/1236011	37/M/Ca	気道感染	9	13	5	中等度	なし	2	あり
		喘息	9	13	5	高度	なし	2	あり
HUN/1254002	58/F/Ca	膀胱瘤	8	15	8	中等度	なし	2	あり
IND/1277028	73/M/As	胸水	149	181	33	高度	なし	4	あり
		肺炎	149	181	33	高度	なし	4	あり
IND/1287016	63/M/As	喘息*	334	355	22	高度	なし	2	あり
ITA/1341008	64/F/Ca	急性白血病	72			高度	なし	5	あり
JOR/1851006	27/M/Ca	脂肪肝	-15§	29	44	中等度	なし	5	あり
		肝硬変	14	51	38	中等度	なし	5	あり
JPN/1361011	55/F/As	副鼻腔炎	135	212	78	中等度	なし	2	あり
JPN/1373003	66/M/As	喘息	202	213	12	高度	なし	2	あり
LTU/1415012	57/M/Ca	心房細動	184	185	2	中等度	なし	2	あり
		頭部損傷*	319	323	5	高度	なし	2	なし
LTU/1416003	52/F/Ca	子宮ポリープ	128	129	2	中等度	なし	2	あり
		閉経後出血	128	134	7	中等度	なし	2	あり
POL/1501017	48/M/Ca	顔面骨骨折	270	272	3	中等度	なし	2	あり
		脳振盪	270	285	16	軽度	なし	2	あり
		下肢骨折	270	320	51	中等度	なし	2	あり
		多発骨折	270	320	51	軽度	なし	2	あり
POL/1505017	68/M/Ca	高血圧	182	182	1	高度	なし	2	あり
POL/1508006	65/F/Ca	肺炎	137	166	30	高度	なし	2	あり
ROU/1544001	38/M/Ca	鼻茸	44	90	47	高度	なし	2	あり

投与群 被験者番号	年齢/ 性別/ 人種	有害事象名(PT)	発現日 (Day)	消失日 (Day)	持続 期間 (days)	重症度	治験薬との関連	治験薬 に対す る処置	薬物/ 非薬物 治療
RUS/1577001	38/F/Ca	副鼻腔ポリープ	326	334	9	中等度	なし	2	あり
RUS/1581002	54/F/Ca	喘息	260	288	29	高度	なし	2	あり
RUS/1581013	58/M/Ca	喘息	21	31	11	高度	なし	2	あり
		喘息	190	210	21	高度	なし	2	あり
RUS/1581017	64/F/Ca	喘息	27	70	44	高度	なし	2	あり
RUS/1584006	68/M/Ca	大動脈解離破裂	94	95	2	高度	なし	5	あり
RUS/1602003	62/M/Ca	一過性全健忘	66	71	6	中等度	なし	2	あり
		一過性脳虚血発作	66	71	6	中等度	なし	2	あり
RUS/1606006	53/F/Ca	急性膵炎	124	136	13	中等度	なし	2	あり
RUS/1607012	64/F/Ca	高血圧	183	192	10	中等度	あり	2	あり
RUS/1609006	67/F/Ca	上腕骨骨折	69	77	9	高度	なし	4	あり
RUS/1612001	62/F/Ca	下気道感染	61	74	14	高度	なし	4	あり
		喘息	61	74	14	高度	なし	4	あり
RUS/1613004	54/F/Ca	喘息	170	181	12	高度	なし	2	あり
RUS/1613008	62/F/Ca	喘息	198	212	15	高度	なし	2	あり
SVK/1672006	33/F/Ca	喘息	120	124	5	高度	なし	2	あり
		上咽頭炎	120	124	5	高度	なし	2	あり
SVK/1680009	72/M/Ca	喘息	56	59	4	高度	なし	2	あり
THA/1770006	43/M/As	C 型肝炎	199			高度	なし	5	なし
VNM/1826002	43/M/As	デング熱	263	270	8	中等度	なし	2	あり
ZAF/1708016	46/F/Oth	喘息	318	365	48	高度	なし	5	あり
		痙攣発作	318	318	1	高度	なし	5	なし
ZAF/3010013	38/F/Bl	HIV 感染	22			軽度	なし	5	あり
QMF 320/150									
ARG/1010064	43/M/Ca	喘息	232	248	17	高度	なし	2	あり
BEL/1055003	50/F/Ca	喘息	38	48	11	高度	なし	2	あり
		喘息	104#	123	20	高度	なし	999	あり
CAN/1090003	63/F/Ca	急性心筋梗塞	31	37	7	高度	なし	5	あり
CHN/3025002	53/F/As	肝損傷	184	205	22	高度	なし	5	あり
CHN/3034001	72/F/As	肺塞栓症	88			中等度	なし	2	あり
DEU/1181001	55/M/Ca	アルコール性痙攣	268	278	11	高度	なし	2	なし
DEU/1193007	54/F/Ca	子宮癌	331			高度	なし	5	あり
		子宮内膜癌	331	349	19	高度	なし	5	あり
		肺塞栓症	351	365	15	高度	なし	999	あり
DEU/1201013	63/F/Ca	慢性リンパ性白血病	8			高度	なし	2	なし
DEU/1215002	56/M/Ca	心房細動	79			中等度	なし	2	あり
ESP/1722002	64/F/Ca	喘息	197	214	18	高度	なし	2	あり
		下気道感染	197	214	18	高度	なし	2	あり
ESP/1733003	24/F/Ca	薬物過敏症	49	51	3	中等度	なし	2	あり

投与群 被験者番号	年齢/ 性別/ 人種	有害事象名(PT)	発現日 (Day)	消失日 (Day)	持続 期間 (days)	重症度	治験薬との関連	治験薬 に対す る処置	薬物/ 非薬物 治療
EST/1146013	66/M/Ca	浮動性めまい	213			中等度	なし	2	なし
		中枢神経系リンパ腫	222	343	122	高度	なし	5	あり
		肺塞栓症	273			中等度	なし	2	あり
GBR/1795006	36/F/Ca	喘息	3	94	92	高度	なし	4	あり
		下気道感染	30	37	8	高度	なし	4	あり
		細菌性上気道感染	162	170	9	高度	なし	2	あり
		喘息	162	170	9	高度	なし	2	あり
		喘息	216			高度	なし	5	あり
HUN/1237004	55/M/Ca	脂肪肉腫	358			高度	なし	2	なし
IND/1276032	53/M/As	発熱	100	104	5	中等度	なし	2	あり
IND/1285015	39/F/As	胃腸炎	217	220	4	軽度	なし	2	あり
IND/1287001	44/F/As	唾液腺腫	44	71	28	中等度	なし	4	あり
IND/1294002	62/M/As	急性心イベント	283	283	1	高度	なし	2	なし
IND/1308001	44/M/As	小腸炎	22	24	3	中等度	なし	4	あり
IND/1310029	52/F/As	心筋梗塞	83			中等度	あり	5	あり
		冠動脈疾患	141#			中等度	あり	999	あり
		拘束性心筋症	227#			中等度	なし	999	あり
ISR/1320017	46/F/Ca	蜂巣炎	109	135	27	高度	なし	2	あり
ISR/1323005	44/M/Ca	肝酵素上昇	366	379	14	高度	なし	2	なし
ITA/1341002	67/M/Ca	足骨折	285	292	8	高度	なし	2	あり
		腰椎骨折	285	398	114	高度	なし	2	あり
JPN/1361013	28/F/As	半月板損傷	122	189	68	中等度	なし	2	あり
LTU/1406017	63/M/Ca	肺の悪性新生物	206			中等度	なし	5	あり
		下気道感染	247	253	7	中等度	なし	999	あり
		感染性胸水	254			中等度	なし	999	あり
LTU/1414012	63/F/Ca	白内障	178	244	67	高度	なし	2	あり
LTU/1415011	57/F/Ca	高血圧性脳症	194	205	12	高度	なし	2	あり
		血管障害	211	220	10	中等度	なし	2	なし
		喘息	259	281	23	高度	なし	2	あり
LTU/1417007	53/F/Oth	喘息	30	144	115	高度	あり	5	あり
LVA/1387013	61/M/Ca	肺炎	17	29	13	高度	なし	4	あり
		喘息	17	29	13	高度	なし	4	あり
LVA/1388011	51/F/Ca	骨折*	306	357	52	高度	なし	2	あり
LVA/1393001	42/M/Ca	肝酵素上昇	85	155	71	中等度	なし	5	なし
NLD/1450003	55/F/Ca	基底細胞癌	45	212	168	高度	なし	2	あり
		基底細胞癌	176	212	37	軽度	なし	2	あり
NLD/1452014	53/M/Ca	一過性脳虚血発作*	306	307	2	高度	なし	2	あり
NLD/1454001	39/F/Ca	乳癌	377			高度	なし	999	あり
POL/1501026	67/F/Ca	胆管結石	7	8	2	高度	なし	2	あり
POL/1509010	58/F/Ca	失神	19	35	17	中等度	なし	5	なし
ROU/1544003	67/M/Ca	脳梗塞	215			中等度	なし	2	あり
RUS/1572008	65/F/Ca	上室性頻脈	9	23	15	中等度	あり	5	あり
RUS/1574003	71/M/Ca	心突然死	76	76	1	高度	なし	5	なし

投与群 被験者番号	年齢/ 性別/ 人種	有害事象名(PT)	発現日 (Day)	消失日 (Day)	持続 期間 (days)	重症度	治験薬との関連	治験薬 に対す る処置	薬物/ 非薬物 治療
RUS/1580017	72/F/Ca	虚血性ニューロパチー	202	328	127	中等度	なし	2	あり
RUS/1587012	63/F/Ca	肝酵素上昇	406#			軽度	なし	999	あり
		B 型肝炎	420#			高度	なし	999	あり
RUS/1591029	35/M/Ca	腎仙痛	60	70	11	中等度	なし	4	あり
RUS/1594006	71/F/Ca	喘息	91	105	15	高度	なし	2	あり
RUS/1596003	69/F/Ca	喘息	283	301	19	高度	なし	2	あり
RUS/1607009	57/F/Ca	心室性期外収縮	133	142	10	中等度	あり	2	あり
RUS/1611010	55/F/Ca	脳血管障害	351	363	13	中等度	なし	2	あり
RUS/1613018	58/F/Ca	喘息	50	65	16	高度	なし	2	あり
RUS/1613020	44/F/Ca	喘息	130	141	12	高度	なし	2	あり
		大腸穿孔	140	157	18	高度	なし	4	あり
		腹膜炎	140	157	18	高度	なし	4	あり
RUS/1616013	62/F/Ca	白内障	36	37	2	高度	なし	2	あり
		白内障	80	81	2	高度	なし	2	あり
RUS/1617001	69/M/Ca	損傷	241	241	1	高度	なし	5	なし
THA/1770008	55/M/As	小腸炎	286	304	19	高度	なし	2	あり
VNM/1826003	62/F/As	喘息	313	322	10	高度	なし	2	あり
ZAF/1709009	68/F/Oth	血管浮腫	3	3	1	中等度	あり	5	あり
QMF 160/150									
ARG/1007008	72/M/Uk	心不全	256	271	16	高度	なし	2	あり
ARG/1023027	58/F/Ca	変形性関節症*	299	301	3	中等度	なし	2	あり
ARG/1023031	36/M/Ca	喘息	104	116	13	高度	なし	2	あり
		下気道感染	110	119	10	中等度	なし	2	あり
ARG/4030021	58/M/Ca	心筋梗塞	77	81	5	高度	なし	5	あり
BGR/1072007	43/F/Ca	肝酵素上昇	1§	30	30	中等度	あり （治験薬以外）	2	あり
CAN/1090004	37/M/As	中耳滲出液	93	94	2	中等度	なし	2	あり
		耳漏	93	94	2	中等度	なし	2	あり
		慢性副鼻腔炎	93	94	2	中等度	なし	2	あり
CHL/2021001	52/M/Ca	失神	236	244	9	軽度	なし	2	なし
CHN/3020009	60/M/As	腹部ヘルニア	114	125	12	軽度	なし	2	なし
DEU/1186001	39/M/Ca	臍ヘルニア	83	85	3	軽度	なし	2	あり
DEU/1191014	48/F/Ca	不整脈	76	89	14	中等度	なし	5	あり
		完全房室ブロック	76	89	14	中等度	なし	5	なし
DEU/1193006	66/F/Ca	非心臓性胸痛	260	295	36	高度	なし	2	あり
		帯状疱疹	260	295	36	高度	なし	2	あり
DEU/1211001	59/M/Ca	手骨折	279	310	32	高度	なし	2	あり
ESP/1730016	43/M/Ca	喘息*	270	280	11	高度	なし	2	あり
ESP/1738002	72/F/Ca	転倒*	366	377	12	中等度	なし	999	あり
		血胸*	377	386	10	中等度	なし	999	あり
		肋骨骨折*	377	386	10	中等度	なし	999	なし
FRA/1166004	64/F/Ca	心筋虚血	74			高度	なし	2	あり
GRC/1221009	51/F/Ca	手根管症候群	244	244	1	高度	なし	2	あり

投与群 被験者番号	年齢/ 性別/ 人種	有害事象名(PT)	発現日 (Day)	消失日 (Day)	持続 期間 (days)	重症度	治験薬との関連	治験薬 に対す る処置	薬物/ 非薬物 治療
GRC/1225004	68/F/Ca	ウイルス性上気道感染	169	191	23	中等度	なし	4	あり
		喘息	169	191	23	高度	なし	4	あり
HUN/1254009	60/M/Ca	うつ病	73	86	14	高度	なし	2	あり
HUN/1254012	49/F/Ca	胆石症	247	250	4	高度	なし	2	あり
JPN/1359007	55/F/As	脳梗塞	54	86	33	中等度	なし	2	あり
		睡眠時無呼吸症候群	134			軽度	なし	2	あり
LTU/1414009	73/F/Ca	変形性関節症	119	149	31	高度	なし	2	あり
LTU/1415003	69/F/Ca	臍ヘルニア	156	158	3	中等度	なし	2	あり
LTU/1416008	69/M/Ca	肺炎	233	250	18	中等度	なし	2	あり
		うっ血性心不全	262	268	7	中等度	なし	2	あり
LTU/1417012	51/M/Ca	心筋梗塞*	339	345	7	高度	なし	4	あり
LTU/1417013	57/F/Ca	急性腎盂腎炎	103	119	17	高度	なし	2	あり
		肺炎*	270	277	8	高度	なし	2	あり
		喘息*	270	277	8	高度	なし	2	あり
		原発性胆汁性胆管炎*	372			軽度	なし	999	あり
MEX/1441014	65/F/Oth	深部静脈血栓症	227			中等度	なし	2	あり
PRT/1522003	66/F/Ca	上肢骨折	15			中等度	なし	4	あり
RUS/1573008	67/F/Ca	慢性副鼻腔炎	36	76	41	中等度	なし	2	あり
		心房細動	257	266	10	中等度	あり	2	あり
RUS/1576008	58/F/Ca	卵巣腺腫	331	341	11	高度	なし	2	あり
		子宮平滑筋腫	331	341	11	高度	なし	2	あり
RUS/1582011	59/M/Ca	尿閉	355	363	9	中等度	あり	2	あり
RUS/1584004	61/M/Ca	喘息	146	157	12	高度	なし	2	あり
RUS/1585003	72/M/Ca	喘息	37	54	18	高度	なし	2	あり
RUS/1591013	66/M/Ca	脳血管発作	58	72	15	中等度	なし	4	あり
RUS/1600004	50/M/Ca	虚血性脳卒中	362	382	21	高度	なし	2	あり
RUS/1602013	36/F/Ca	喘息	49	60	12	高度	なし	2	あり
RUS/1612017	69/F/Ca	肺炎	106	119	14	中等度	なし	2	あり
SVK/1674008	47/M/Ca	皮膚裂傷	43	45	3	中等度	なし	2	あり
		四肢損傷	43	45	3	中等度	なし	2	あり
		手骨折	43	45	3	中等度	なし	2	あり
SVK/1677001	62/M/Ca	前立腺癌	59			中等度	なし	2	なし
THA/1770004	47/F/As	喘息	95	104	10	高度	なし	2	あり
		インフルエンザ	95	104	10	高度	なし	2	あり
ZAF/3010015	29/F/Bl	前期破水*	252#	252	1	高度	なし	999	あり
F/S 500/50									
ARG/1002010	63/F/Ca	2 型糖尿病	-13§			軽度	なし	2	あり
ARG/1007006	73/M/Ca	急性心筋梗塞	247	255	9	高度	なし	4	あり
ARG/1010040	70/F/Ca	喘息	162	168	7	高度	なし	2	あり
ARG/1010042	59/M/Ca	下気道感染	16	31	16	高度	なし	2	あり
		喘息	16	31	16	高度	なし	2	あり
ARG/1020007	69/F/Ca	股関節部骨折	231	235	5	中等度	なし	2	あり
ARG/1023036	50/F/Ca	喘息	227	238	12	高度	なし	2	あり

投与群 被験者番号	年齢/ 性別/ 人種	有害事象名(PT)	発現日 (Day)	消失日 (Day)	持続 期間 (days)	重症度	治験薬との関連	治験薬 に対す る処置	薬物/ 非薬物 治療
ARG/1024016	65/F/Ca	筋肉痛	79	93	15	中等度	なし	2	あり
BGR/1075009	69/M/Ca	肺炎	40	57	18	高度	なし	2	あり
CHL/2016003	55/F/Ca	虫垂炎	120	121	2	高度	なし	2	あり
CHL/2019007	63/F/Ca	期外収縮	196	196	1	高度	あり	5	なし
		蜂巣炎	216	226	11	中等度	なし	999	あり
DEU/1186008	32/M/Ca	虫垂炎	4	8	5	軽度	なし	2	あり
DEU/1192001	66/M/Ca	椎間板突出	85	91	7	高度	なし	2	あり
DEU/1201003	67/F/Ca	サルコイドーシス	186	246	61	高度	なし	5	あり
DEU/1204002	38/F/Ca	腎結石症	2	4	3	中等度	なし	2	なし
		腎結石症	229	230	2	中等度	なし	2	あり
ESP/1726012	33/F/Ca	処置後不快感	165	185	21	高度	なし	4	あり
HUN/1241006	47/F/Ca	腎炎	63	66	4	高度	なし	2	あり
		尿道結石	107	109	3	中等度	なし	2	なし
IND/1306015	66/M/As	尿路感染	249	260	12	高度	なし	4	あり
		下気道感染	249	260	12	高度	なし	4	あり
IND/1308027	38/F/As	肺結核	50			中等度	あり	5	あり
		胸水	50	53	4	中等度	あり	4	あり
ISR/1317039	68/F/Ca	腹痛	205#	206	2	中等度	なし	999	なし
		憩室炎	205#	206	2	中等度	なし	999	あり
ISR/1317046	49/M/Ca	腰椎骨折	45	187	143	高度	なし	2	あり
JPN/1368004	66/F/As	肩回旋筋腱板症候群	139	303	165	高度	なし	2	あり
LBN/1862001	53/M/Ca	喘息	99	103	5	高度	なし	5	あり
LTU/1407004	58/M/Ca	心房細動	359	396	38	軽度	なし	2	あり
LTU/1416005	75/F/Ca	腰髄神経根障害	338	351	14	中等度	なし	2	あり
NLD/1448004	55/M/Ca	2型糖尿病	1			高度	なし	2	あり
PHL/1486014	35/F/As	喘息	18	27	10	高度	なし	2	あり
POL/1504019	54/F/Ca	意識消失	80	87	8	中等度	なし	5	あり
POL/1505011	44/F/Ca	鼻茸	336	341	6	高度	なし	2	あり
		慢性副鼻腔炎	336	341	6	中等度	なし	2	あり
ROU/1541005	36/M/Ca	胆石症	23	25	3	軽度	なし	2	あり
ROU/1548009	53/F/Ca	鼻炎	331	339	9	高度	なし	2	あり
		蕁麻疹	331	339	9	中等度	なし	2	あり
RUS/1580002	62/F/Ca	肺炎	304	317	14	中等度	なし	2	あり
RUS/1581010	59/M/Ca	喘息	178	192	15	高度	なし	2	あり
RUS/1591017	59/F/Ca	出血性血管炎	95	104	10	中等度	なし	2	あり
RUS/1594009	52/F/Ca	肺炎	95	107	13	中等度	なし	2	あり
RUS/1604003	56/F/Ca	肺炎	146	160	15	中等度	なし	2	あり
RUS/1605002	57/F/Ca	喘息	34	38	5	高度	なし	2	あり
		慢性気管支炎	34	38	5	中等度	なし	2	あり
		蕁麻疹	142	147	6	中等度	なし	2	あり
RUS/1611005	56/F/Ca	喘息	91	113	23	高度	なし	2	あり
RUS/1615008	58/F/Ca	虚血性視神経症	272	286	15	中等度	なし	2	あり

投与群 被験者番号	年齢/ 性別/ 人種	有害事象名(PT)	発現日 (Day)	消失日 (Day)	持続 期間 (days)	重症度	治験薬との関連	治験薬 に対す る処置	薬物/ 非薬物 治療
THA/1766004	71/F/As	喘息	376	379	4	高度	なし	999	あり
		肺炎	376	386	11	高度	あり	999	あり
THA/1771003	41/F/As	蜂巣炎	240	285	46	高度	なし	4	あり
ZAF/3010009	33/F/Bl	自然流産	194	255	62	高度	なし	999	なし

Source：Listing 14.3.2-1.2，Listing 14.3.2-1.2-最終解析
性別：M = 男性，F = 女性，人種：Ca = Caucasian，As = Asian，Bl = Black，Oth = その他，Uk = Unknown
治験薬：2 = 治験薬の用量変更なし，4 = 治験薬の休止，5 = 治験薬の投与中止，999 = 該当なし
* 主要解析のデータカットオフ日以降に報告された。
# 発現日が治験薬最終投与から 30 日以降
§ 発現日が Visit 1～二重盲検期の初回投与日

Table 4-31 中止に至った有害事象の一覧（B2302 試験，SAF）

投与群 被験者番号	年齢/ 性別/ 人種	SAE	有害事象名(PT)	発現日 (Day)	消失日 (Day)	持続 期間 (days)	重症度	治験薬との関連	薬物/ 非薬物治療
QVM 160/150/50									
ARG/1003022	74/M/Ca	No	眼圧上昇	324			軽度	あり	なし
ARG/1005009	65/F/Ca	No	末梢性浮腫	76	97	22	中等度	あり	なし
		No	そう痒症	76	97	22	中等度	あり	なし
BEL/1063005	68/M/Ca	No	疲労	24			軽度	なし	なし
DEU/1178007	55/F/Ca	No	頻脈	120	128	9	軽度	あり	なし
ITA/1336002	68/F/Ca	Yes	一過性脳虚血発作	366	375	10	高度	なし	なし
NLD/1450001	51/F/Ca	No	喘息	50	163	114	軽度	なし	あり
POL/1505022	66/M/Ca	Yes	肺塞栓症	107	107	1	高度	なし	なし
ROU/1548039	63/F/Ca	No	左脚ブロック	90			軽度	なし	なし
RUS/1573009	49/M/Ca	No	筋痙縮	78			中等度	なし	なし
RUS/1580018	70/F/Ca	No	喘息	11	113	103	軽度	あり	なし
RUS/1587018	63/F/Ca	No	喘息	250			中等度	なし	あり
RUS/1615007	63/F/Ca	Yes	軟部組織肉腫	204			中等度	なし	あり
THA/1771006	62/F/As	No	発声障害	97			軽度	あり	なし
QVM 80/150/50									
ARG/1008015	60/F/Ca	No	喘息	140	142	3	高度	なし	あり
ARG/1013038	49/M/Ca	No	頭痛*	347	358	12	中等度	あり	なし
		No	筋肉痛*	347	358	12	中等度	あり	なし
		No	下痢*	347	358	12	中等度	あり	なし
		No	嘔吐*	347	358	12	中等度	あり	なし
ARG/1023035	57/F/Ca	Yes	結腸腺癌	92			高度	なし	あり
BEL/1065005	56/M/Bl	No	ウイルス性上気道感染	106	119	14	中等度	なし	あり
		No	喘息	106			中等度	なし	あり
DEU/1193002	58/M/Ca	No	肺炎	112	119	8	中等度	なし	あり
DEU/1201007	71/M/Ca	Yes	扁平上皮癌	170			高度	なし	あり
ESP/1723002	56/F/Ca	No	声帯の炎症	9	26	18	中等度	あり	あり
EST/1147002	51/F/Ca	No	喘息	23	30	8	中等度	あり	あり
FIN/1157003	52/F/Ca	No	発疹	23	91	69	高度	あり	なし
GRC/1218005	52/F/Ca	No	全身性エリテマトーデス	105			中等度	なし	あり
HUN/1250004	64/F/Ca	No	喉頭炎	205			中等度	あり	なし
IND/1284020	50/F/As	No	喘息	182	182	1	高度	なし	なし
IND/1312003	55/F/As	No	白内障*	295	308	14	中等度	あり	あり
ITA/1341008	64/F/Ca	Yes	急性白血病	72			高度	なし	あり
JOR/1851006	27/M/Ca	Yes	脂肪肝*	−15§	29	44	中等度	なし	あり
		Yes	肝硬変	14	51	38	中等度	なし	あり
JPN/1373003	66/M/As	No	喘息	370			高度	なし	あり
LTU/1411008	60/F/Ca	No	悪心	12	29	18	軽度	あり	なし
MEX/1441005	50/F/Oth	No	喘息	275	282	8	高度	なし	あり
		No	上気道感染	275	282	8	高度	なし	あり
NLD/1450005	66/F/Ca	No	口腔咽頭痛	4	20	17	中等度	あり	なし

投与群 被験者番号	年齢/ 性別/ 人種	SAE	有害事象名(PT)	発現日 (Day)	消失日 (Day)	持続 期間 (days)	重症度	治験薬との関連	薬物/ 非薬物治療
RUS/1584006	68/M/Ca	Yes	大動脈解離破裂	94	95	2	高度	なし	あり
RUS/1607012	64/F/Ca	No	喘息	289	321	33	中等度	なし	あり
RUS/1607018	53/F/Ca	No	上咽頭炎	43	53	11	軽度	あり	なし
THA/1770006	43/M/As	Yes	C 型肝炎	199			高度	なし	なし
ZAF/1708016	46/F/Oth	Yes	喘息	318	365	48	高度	なし	あり
		Yes	痙攣発作	318	318	1	高度	なし	なし
ZAF/3010013	38/F/Bl	Yes	HIV 感染	22			軽度	なし	あり
QMF 320/150									
ARG/1007003	48/F/Ca	No	喘息	315	332	18	高度	なし	あり
CAN/1090003	63/F/Ca	Yes	急性心筋梗塞	31	37	7	高度	なし	あり
CAN/1100008	45/M/Ca	No	喘息	51	56	6	高度	あり	あり
CHN/3025002	53/F/As	Yes	肝損傷	184	205	22	高度	なし	あり
CHN/3031003	51/F/As	No	心房細動*	1§			中等度	なし	あり
DEU/1193007	54/F/Ca	Yes	子宮癌	331			高度	なし	あり
		Yes	子宮内膜癌	331	349	19	高度	なし	あり
		No	卵巣癒着	349	349	1	中等度	なし	あり
EST/1146013	66/M/Ca	Yes	中枢神経系リンパ腫	222	343	122	高度	なし	あり
GBR/1795006	36/F/Ca	Yes	喘息	216			高度	なし	あり
		No	細菌性上気道感染	216			高度	なし	あり
GRC/1221012	59/F/Ca	No	喘息	49	53	5	高度	あり	あり
IND/1310029	52/F/As	Yes	心筋梗塞	83			中等度	あり	あり
LTU/1406017	63/M/Ca	Yes	肺の悪性新生物	206			中等度	なし	あり
LTU/1417007	53/F/Oth	Yes	喘息	30	144	115	高度	あり	あり
LVA/1393001	42/M/Ca	Yes	肝酵素上昇	85	155	71	中等度	なし	なし
POL/1502005	30/M/Ca	No	腎不全	60			軽度	なし	なし
POL/1509010	58/F/Ca	No	上気道感染	15	22	8	中等度	なし	なし
		No	喘息	19	22	4	軽度	なし	なし
		Yes	失神	19	35	17	中等度	なし	なし
RUS/1572008	65/F/Ca	Yes	上室性頻脈	9	23	15	中等度	あり	あり
RUS/1574003	71/M/Ca	Yes	心突然死	76	76	1	高度	なし	なし
RUS/1617001	69/M/Ca	Yes	損傷	241	241	1	高度	なし	なし
ZAF/1709009	68/F/Oth	Yes	血管浮腫	3	3	1	中等度	あり	あり
QMF 160/150									
ARG/1009014	68/M/Ca	No	口腔咽頭痛	71	74	4	軽度	あり	なし
ARG/1013006	44/F/Ca	No	口腔粘膜水疱形成	56	65	10	中等度	あり	なし
ARG/4030021	58/M/Ca	Yes	心筋梗塞	77	81	5	高度	なし	あり
AUT/1042015	71/F/Ca	No	喘息	121	281	161	中等度	あり	あり
BEL/1055001	46/F/Ca	No	喘息	73	87	15	高度	あり	あり
CHN/3022003	44/F/As	No	喘息*	360	369	10	高度	なし	あり
DEU/1191014	48/F/Ca	Yes	不整脈	76	89	14	中等度	なし	あり
		Yes	完全房室ブロック	76	89	14	中等度	なし	なし
DEU/1197001	31/F/Ca	No	喘息	33	36	4	軽度	あり	なし
EST/1147019	55/F/Ca	No	喘息	75	86	12	高度	なし	あり

投与群 被験者番号	年齢/ 性別/ 人種	SAE	有害事象名(PT)	発現日 (Day)	消失日 (Day)	持続 期間 (days)	重症度	治験薬との関連	薬物/ 非薬物治療
JPN/1367002	67/F/As	No	喘息	185	192	8	高度	あり	あり
LTU/1406013	63/F/Ca	No	喘息	105	148	44	中等度	なし	あり
LTU/1414010	51/F/Ca	No	悪心	1	2	2	軽度	あり	なし
LVA/1388003	55/F/Ca	No	皮膚炎	186	191	6	中等度	なし	あり
NLD/1446008	41/M/Ca	No	喘息	85	94	10	高度	なし	あり
NLD/1449004	52/M/As	No	喘息	2	18	17	高度	あり	あり
RUS/1573003	64/M/Ca	No	気管支炎	15	23	9	中等度	なし	あり
		No	喘息	16	24	9	高度	なし	あり
RUS/1581001	46/F/Ca	No	喘息	30	35	6	高度	なし	あり
RUS/1589001	71/F/Ca	No	咳嗽	5	30	26	中等度	あり	なし
		No	鼻漏	5	30	26	中等度	あり	なし
RUS/1606007	62/M/Ca	No	喘息	203	277	75	高度	なし	あり
F/S 500/50									
ARG/1010094	45/M/Ca	No	喘息	25	83	59	高度	なし	あり
		No	気管支炎	25	83	59	高度	なし	あり
CAN/1092002	45/F/Ca	No	副鼻腔炎	35	53	19	中等度	なし	あり
		No	喘息	35	53	19	高度	なし	あり
CHL/2019007	63/F/Ca	No	糖尿病	196	210	15	中等度	なし	あり
		Yes	期外収縮	196	196	1	高度	あり	なし
CHN/3035004	65/M/As	No	喘息	6	10	5	高度	あり	あり
		No	動悸	7	7	1	高度	あり	あり
		No	高血糖	7	15	9	軽度	あり	なし
		No	肝機能異常	7	15	9	中等度	あり	なし
DEU/1201003	67/F/Ca	Yes	サルコイドーシス	186	246	61	高度	なし	あり
DEU/1201019	72/F/Ca	No	喘息	5	64	60	軽度	なし	なし
DEU/1476004	59/F/Ca	No	喘息	55	93	39	高度	なし	あり
IND/1272024	52/F/As	No	そう痒症	43	70	28	中等度	なし	あり
IND/1308027	38/F/As	Yes	肺結核	50			中等度	あり	あり
IND/1312014	64/M/As	No	腎結石症	153			軽度	なし	なし
		No	前立腺腫大	153			軽度	あり	あり
IND/1312015	60/F/As	No	喘息	86			高度	なし	あり
IND/1313003	36/F/As	No	喘息	210	216	7	高度	なし	あり
ITA/2038002	71/M/Ca	No	紅斑性皮疹	15	33	19	中等度	あり	なし
LBN/1862001	53/M/Ca	Yes	喘息	99	103	5	高度	なし	あり
LBN/1862004	58/M/Ca	No	喘息	150	158	9	高度	なし	あり
LVA/1389006	53/F/Ca	No	高血圧	189			中等度	あり	あり
POL/1504019	54/F/Ca	Yes	意識消失	80	87	8	中等度	なし	あり
		No	変形性脊椎症	80	101	22	高度	なし	あり
POL/1509009	50/F/Ca	No	喘息	321	337	17	中等度	なし	あり
ROU/1541008	45/F/Ca	No	呼吸困難	1	1	1	中等度	あり	あり
RUS/1580022	58/M/Ca	No	心電図 QT 延長	264			軽度	なし	なし
RUS/1591019	63/F/Ca	No	ウイルス性気道感染	38	45	8	中等度	なし	なし

Source：Listing 14.3.2-1.3，Listing 14.3.2-1.3-最終解析

性別：M = 男性，F = 女性，人種：Ca = Caucasian，As = Asian，Bl = Black，Oth = その他
治験薬：2 = 治験薬の用量変更なし，4 = 治験薬の休止，5 = 治験薬の投与中止，999 = 該当なし
* 主要解析のデータカットオフ日以降に報告された。
§ 発現日が Visit 1～二重盲検期の初回投与日

4.2 非対照試験

4.2.1 B1305 試験（評価資料）

添付資料番号：5.3.5.2-1-B1305 試験

試験の標題

A multicenter, open-label, single arm, 52-week treatment study to assess the safety of QMF149 in Japanese patients with asthma

治験実施医療機関

15 医療機関（日本）

試験期間

2017 年 4 月 25 日（最初の被験者の初回来院日）～2019 年 2 月 12 日（最後の被験者の最終来院日）

中間解析データカットオフ日：2[redacted]年[redacted]月[redacted]日（最後の被験者の Week 26 来院日）

最終解析データカットオフ日：2019 年 2 月 12 日（最後の被験者の最終来院日）

開発の相

第 III 相

目的

主要目的

コントロール不十分な日本人喘息患者を対象に，モメタゾンフランカルボン酸エステル及びインダカテロール酢酸塩の配合剤（以下，QMF）320/150 μg（以下，QMF 高用量）を 1 日 1 回 52 週間投与したときの安全性及び忍容性を，有害事象の発現率及び重症度を指標として評価する。

副次目的

- QMF 高用量を 52 週間投与したときの安全性を，心電図，バイタルサイン，臨床検査，及び血漿中コルチゾール濃度を指標として評価する。
- 以下の呼吸機能パラメータを指標として，QMF 高用量の有効性を評価する。
  - Week 26 及び Week 52 の pre-dose 1 秒量（forced expiratory volume in one second，FEV_1）のベースラインからの変化量
  - 投与 52 週間の朝及び夜のピークフロー（peak expiratory flow，PEF）のベースラインからの変化量
- 以下の喘息コントロールの評価項目を指標として，QMF 高用量の有効性を評価する。
  - Week 26 及び Week 52 の Asthma Control Questionnaire（ACQ）-7 スコアのベースラインからの変化量

  - Week 26 及び Week 52 に ACQ-7 スコアのベースラインから 0.5 以上減少した被験者の割合
- 投与 52 週間のレスキュー薬の使用量のベースラインからの変化量を指標として，QMF 高用量の有効性を評価する。

探索目的

以下の投与 52 週間の喘息増悪の評価項目を指標として，探索的に評価する。

- 中等度から重度の喘息増悪の初回発現までの期間
- 中等度から重度の喘息増悪が発現した回数
- 中等度から重度の喘息増悪を 1 回以上発現した被験者の割合

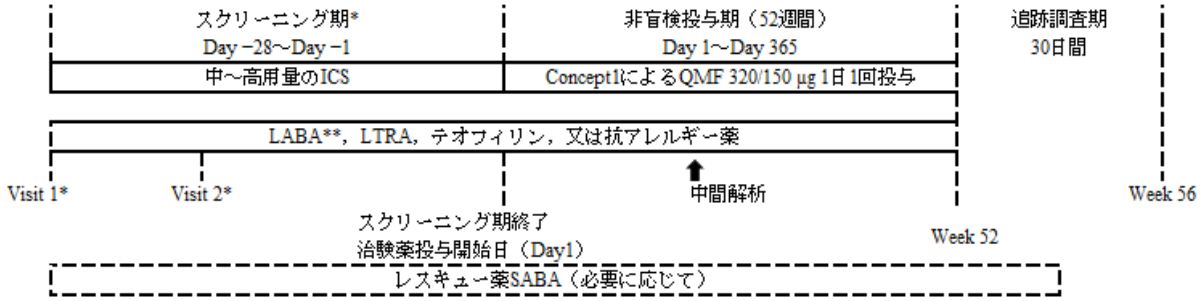
試験方法

本試験は，日本人喘息患者を対象とした，多施設共同，非盲検，単群，52 週間投与試験である。本試験は，スクリーニング期（2～4 週間），非盲検投与期（52 週間），及び追跡調査期（30 日間）の 3 期で構成された（Figure 4-1）。

スクリーニング期に，同意を取得し，患者の適格性を評価した。併用禁止薬を使用中の場合は，ウォッシュアウト期間を設け，必要に応じて試験期間を通して併用可能な喘息治療薬に切り替えた。中用量又は高用量の吸入ステロイド（inhaled corticosteroid，ICS）と 1 種類以上の喘息コントロール薬［長時間作用性 β_2 刺激薬（long acting β_2 agonist，LABA），ロイコトリエン受容体拮抗薬（leukotriene receptor antagonist，LTRA），テオフィリン，又は抗アレルギー薬］の併用投与を 3 ヵ月以上実施しており，スクリーニング期開始時（Visit 1）前 4 週間以上は用法・用量が一定であること，スクリーニング期（Visit 2）の ACQ-7 スコアが 1.5 以上であり，高用量 ICS/LABA の投与が適切な患者であることを確認した。

適格な被験者は，非盲検投与期に移行し，Concept1 を用いて QMF 高用量を 1 日 1 回（夕）吸入投与した。

Figure 4-1　　試験デザイン（B1305 試験）



Source：Figure 9-1
*：スクリーニング期は 2～4 週間である。併用薬の確認及びスパイロメトリー測定前の適切なウォッシュアウトが可能な場合は，Visit 1 と Visit 2 を同日に実施してもよい。
**：LABA の投与はスクリーニング期終了の 24 時間前に中止する。
SABA = 短時間作用性 β_2 刺激薬

本試験の治験薬の投与期間は 52 週間であるが，各被験者について，Week 26 の評価を完了（又は治験を中止）した時点をデータカットオフ日として，中間解析を実施した。

目標被験者数

目標スクリーニング被験者数：約 88 名
目標投与被験者数：約 66 名
目標完了被験者数：約 59 名

被験者数設定の根拠

「致命的でない疾患に対し長期間の投与が想定される新医薬品の治験段階において安全性を評価するために必要な症例数と投与期間について」（平成 7 年 5 月 24 日，薬審第 592 号）を参考に，QMF の開発プログラム全体の日本人被験者数を考慮し，本試験の被験者数は，約 59 名の日本人喘息患者から QMF 投与時の安全性データを得られるよう設定した。スクリーニング期から非盲検投与期に移行時までの脱落率を 25%，非盲検投与期終了までの脱落率を 10%と仮定し，目標スクリーニング被験者数を約 88 名，目標投与被験者数を約 66 名と設定した。

対象疾患及び主要な組入れ基準

主な選択基準

- 18 歳以上の男女
- スクリーニング期開始時（Visit 1）の 1 年以上前に持続型喘息と診断された患者［Global Initiative for Asthma（GINA）2016 ガイドラインに基づく］
- 喘息の治療として中用量又は高用量の ICS と 1 種類以上の喘息コントロール薬（LABA，LTRA，テオフィリン，又は抗アレルギー薬）の併用投与を 3 ヵ月以上実施しており，スクリーニング期開始時（Visit 1）前 4 週間以上にわたって用法・用量が一定している患者

- スクリーニング期（Visit 2）の ACQ-7 スコアが 1.5 以上であり，高用量 ICS/LABA の投与が適切な患者
- スクリーニング期（Visit 2）で，気管支拡張薬投与中断後，気管支拡張薬吸入前 FEV_1 が予測正常値の 50%以上 85%以下の患者
- スクリーニング期（Visit 2）に，サルブタモール 400 μg の投与後 15～30 分以内に，FEV_1 が 12%以上かつ 200 mL 以上増加した患者

主な除外基準

- スクリーニング期 Visit 1 前 6 週間以内に全身性ステロイド投与，入院又は救急（外来）室受診を要する喘息発作又は喘息増悪を発現した患者
- 気管内挿管を要する重度の喘息発作又は喘息増悪を発現した患者
- ICS 投与により悪化する可能性がある合併症（例：緑内障，白内障，脆弱性骨折）を有し，本試験への参加にリスクがあると治験責任医師及び治験分担医師（以下，治験担当医師）が判断した患者
- スクリーニング期 Visit 1 前 4 週間以内又はスクリーニング期（治験薬投与開始前 2～4 週間）の間に気道感染又は喘息悪化と治験担当医師が判断した患者
- 喘息以外の慢性肺疾患（慢性閉塞性肺疾患，サルコイドーシス，間質性肺疾患，嚢胞性線維症，臨床的に重要な気管支拡張症，及び活動性結核等）の既往を有する患者

用量及び投与方法

非盲検投与期に，Concept1 を用いて QMF 320/150 μg を 1 日 1 回（夕）吸入投与した。

また，スクリーニング時（Day −28）以降，レスキュー薬としてサルブタモール 100 μg を吸入可能とした。

投与（観察）期間

スクリーニング期：2～4 週間

非盲検投与期：52 週間

追跡調査期：30 日間

評価項目

有効性

本書で示した有効性評価項目のみを以下に示す。なお，その他の有効性評価項目は第 5 部に添付した総括報告書に示した。

（1）主要評価項目

有効性は主要評価項目として評価していない。

（2）副次評価項目

- pre-dose FEV_1 のベースラインからの変化量
  Pre-dose FEV_1 の推移
  Pre-dose 努力肺活量（forced vital capacity，FVC）の推移
- ACQ-7 スコアのベースラインからの変化量の推移
- ACQ-7 スコアがベースラインから 0.5 以上減少（改善）した被験者の割合
- レスキュー薬の 1 日の使用回数
  レスキュー薬を使用しなかった日の割合

安全性

本試験は，安全性を主要評価項目として評価した。

（1）主要評価項目

有害事象の発現率［独立判定委員会（IAC）により判定された重篤な喘息転帰を含む］

（2）副次評価項目

臨床検査（血液学的検査，血液生化学的検査，及び尿検査），バイタルサイン，心電図，血漿中コルチゾール濃度（夜間測定時）

統計手法

（1）解析対象集団

- 安全性解析対象集団（safety set，SAF）：治験薬を 1 回以上投与されたすべての被験者
- 最大の解析対象集団（full analysis set，FAS）：非盲検投与期に移行し，治験薬を 1 回以上投与されたすべての被験者

（2）有効性

有効性評価項目は，特に記載のない限り，FAS を対象に解析した。

有効性は主要評価項目として評価していない。

1）副次評価項目

pre-dose FEV_1 及びベースラインからの変化量の記述統計量を示した。Pre-dose FVC も同様に解析した。

ACQ-7 スコア及びベースラインからの変化量の記述統計量を示した。ACQ-7 スコアがベースラインから 0.5 以上減少（改善）した被験者の割合を算出した。

レスキュー薬の 1 日平均使用回数，レスキュー薬を使用しなかった日の割合，及びベースラインからの変化量の記述統計量を示した。

（3）安全性

安全性評価項目は SAF を対象に解析した。

1）主要評価項目

有害事象の標準化に際し ICH 国際医薬用語集（Medical Dictionary for Regulatory Activities，MedDRA）version 21.0（中間解析）及び 21.1（最終解析）を使用した。また，有害事象の和訳には，標準化に使用した MedDRA の日本語版（MedDRA/Japanese edition，MedDRA/J）を用いた。有害事象は特に記載のない限り，基本語（preferred term，PT）を記載した。有害事象の発現被験者数及び割合を器官別大分類（system organ class，SOC）別，PT 別，重症度別，及び治験薬との関連別に要約した。

2）副次評価項目

臨床検査，バイタルサイン，及び心電図は，臨床的に注目すべき異常値の基準に該当した被験者数を要約した。血漿中コルチゾール濃度は，実測値及びベースラインからの変化量の要約統計量を示した。

試験成績（中間解析）

中間解析では，各被験者の Week 26 までのデータを解析対象とした。

被験者の内訳

被験者の内訳を Table 4-1 に示す。

データカットオフ時点で，本試験に組み入れられた 51 名のうち，50 名（98.0%）が Week 26 までの投与を完了し，1 名（2.0%）が Week 26 までに中止した。中止理由は被験者又は代諾者の申し出であり，Day 182 で治験薬の投与を中止した（Listing 14.1-1.1）。

Table 4-1 被験者の内訳（B1305 試験，Week 26，スクリーニングされた全被験者）

	QMF 320/150 µg n (%)
スクリーニング	86
非盲検投与期へ移行	51
Week 26 完了 [a)]	50 (98.0)
投与中止	1 (2.0)
投与中止理由	
被験者又は代諾者の申し出	1 (2.0)
非盲検投与期へ移行したが治験薬を投与せず	0

Source：Table 14.1-1.2，Table 14.1-1.3

a) Week 26 完了は，Week 26 まで治験薬の投与を中止しなかった被験者とした。

%は非盲検投与期へ移行した被験者数を分母として算出した。

解析したデータセット

非盲検投与期へ移行したすべての被験者（51 名）が FAS 及び SAF に含まれた（Table 14.1-2.1）。

人口統計学的データ及び他の基準値の特性

SAF の年齢の平均値（標準偏差）は 51.9（12.45）歳であり，40～64 歳の被験者が多かった（32/51 名，62.7%）。性別は女性（28/51 名，54.9%）の割合が男性（23/51 名，45.1%）と比較して高かった（Table 14.1-3.1）。喘息の罹病期間の平均値（標準偏差）は 23.0（16.16）年であり，罹病期間が 20 年超の被験者は 26 名（51.0%）であった。多くの被験者（45/51 名，88.2%）が，本試験への組入れ前に中用量又は高用量の ICS/LABA による治療を受けていた。本試験開始前 12 ヵ月間に治療を要する喘息増悪がなかった被験者は 37 名（72.5%）であった。非喫煙者は 34 名（66.7%）であり，喫煙歴を有する被験者（33.3%）の推定喫煙量の中央値は年間 7.5 pack years であった（Table 14.1-3.2）。

ベースラインの FEV_1 の平均値は 2.1565 L であり，FEV_1 の予測正常値に対する割合の平均値は 73.2%であった（Table 14.1-3.3）。ベースラインの ACQ-7 スコアの平均値は 1.983 であった（Table 14.1-3.2）。

有効性の結果

（1）主要評価項目

該当なし

（2）副次評価項目

1）スパイロメトリー評価（FEV_1 及び FVC）

Pre-dose FEV_1

各評価時点の pre-dose FEV_1 を Table 4-2 に示す。

Week 12 及び Week 26 の pre-dose FEV_1 のベースラインからの変化量の平均値（標準偏差）は，それぞれ 0.2191（0.23308） L 及び 0.2417（0.26361） L であり，呼吸機能の改善及び維持が認められた。

Table 4-2　投与 26 週間の pre-dose FEV_1（L）の推移（B1305 試験，FAS）

	QMF 320/150 µg (N = 51)			
Visit / Statistic	ベースライン	投与開始後	ベースラインからの変化量	% Change
ベースライン				
n	51			
Mean (SD)	2.1565 (0.58074)			
Median	2.1535			
Min - Max	1.112 - 3.736			
Week 12				
n	51	51	51	51
Mean (SD)	2.1565 (0.58074)	2.3756 (0.59916)	0.2191 (0.23308)	11.54 (13.678)
Median	2.1535	2.4070	0.1785	10.19
Min - Max	1.112 - 3.736	1.157 - 4.171	−0.366 - 0.800	−14.5 - 56.4
Week 26				
n	49	49	49	49
Mean (SD)	2.1725 (0.57889)	2.4141 (0.61837)	0.2417 (0.26361)	12.31 (13.687)
Median	2.1535	2.4085	0.1625	9.90
Min - Max	1.112 - 3.736	1.195 - 4.169	−0.389 - 0.900	−14.2 - 47.9

Source：Table 14.2-1.1
% Change = 100 × ベースラインからの変化量/ベースライン値
各評価時点の被験者数には，ベースライン値と各評価時点の測定値のいずれも有する被験者のみを含めた。
ベースライン FEV_1 は，Day 1 の投与 45 分前及び 15 分前の FEV_1 の平均値と定義した。
Pre-dose FEV_1 は，投与 45 分前及び 15 分前の FEV_1 の平均値と定義した。
全身性ステロイド投与後 7 日以内，レスキュー薬投与後 6 時間以内，又は治験薬投与後の測定値は除外した。

Pre-dose FVC

各評価時点の pre-dose FVC を Table 4-3 に示す。

Week 12 及び Week 26 の pre-dose FVC のベースラインからの変化量の平均値（標準偏差）は，それぞれ 0.1949（0.26917） L 及び 0.2188（0.31948） L であった。

Table 4-3 投与 26 週間の pre-dose FVC（L）の推移（B1305 試験，FAS）

Visit	QMF 320/150 µg (N = 51)			
Statistic	ベースライン	投与開始後	ベースラインからの変化量	% Change
ベースライン				
n	51			
Mean (SD)	3.0396 (0.86192)			
Median	3.0060			
Min - Max	1.444 - 5.041			
Week 12				
n	51	51	51	51
Mean (SD)	3.0396 (0.86192)	3.2345 (0.79504)	0.1949 (0.26917)	8.29 (13.286)
Median	3.0060	3.1660	0.1740	5.27
Min - Max	1.444 - 5.041	1.526 - 5.229	−0.187 - 1.034	−4.9 - 58.7
Week 26				
n	49	49	49	49
Mean (SD)	3.0687 (0.84815)	3.2874 (0.81561)	0.2188 (0.31948)	8.66 (12.834)
Median	3.0060	3.2140	0.1835	5.44
Min - Max	1.553 - 5.041	1.539 - 5.656	−0.555 - 1.030	−14.6 - 58.4

Source：Table 14.2-1.2

% Change = 100 × ベースラインからの変化量/ベースライン値

各評価時点の被験者数には，ベースライン値と各評価時点の測定値のいずれも有する被験者のみを含めた。

ベースライン FVC は，Day 1 の投与 45 分前及び 15 分前の FVC の平均値と定義した。

Pre-dose FVC は，投与 45 分前及び 15 分前の FVC の平均値と定義した。

全身性ステロイド投与後 7 日以内，レスキュー薬投与後 6 時間以内，又は治験薬投与後の測定値は除外した。

2）ACQ-7 スコア

Week 12 及び Week 26 の ACQ-7 スコアのベースラインからの変化量の平均値（標準偏差）は−0.739（0.5888）及び−0.689（0.6268）であり，いずれの時点でも臨床的に意味のある改善（ベースラインから 0.5 以上の減少）が認められた（Table 14.2-2.1）。

Week 26 に ACQ-7 スコアのベースラインから 0.5 以上の減少が認められた被験者は 33 名（64.7%）であった（Table 14.2-2.2）。

3）レスキュー薬の使用

投与 26 週間のレスキュー薬の 1 日平均使用回数のベースラインからの変化量の平均値（標準偏差）は−0.16（0.423）回であった（Table 14.2-4.3）。

投与 26 週間のレスキュー薬を使用しなかった日の割合のベースラインからの変化量の平均値（標準偏差）は 7.42%（17.215%）であった（Table 14.2-4.4）。

安全性の結果

（1）治験薬の曝露状況

SAF での Week 26 までの治験薬投与期間の平均値（標準偏差）は 182.2（4.50）日であり，総曝露は 25.44 人年であった。治験薬投与期間は，87～183 日に該当する被験者が 43 名（84.3%），184～254 日に該当する被験者が 8 名（15.7%）であった（Table 14.3-1.1）。

（2）有害事象

1）有害事象

SAF での有害事象発現被験者数及び発現率を Table 4-4 に示す。

Week 26 までの有害事象発現率は 70.6%（36/51 名）であった。

SOC 別で，比較的よくみられた有害事象（発現率 5%超）は，「呼吸器，胸郭および縦隔障害」（47.1%，24/51 名），「感染症および寄生虫症」（33.3%，17/51 名），「筋骨格系および結合組織障害」（17.6%，9/51 名），「臨床検査」（5.9%，3/51 名）であった。

PT 別で，比較的よくみられた有害事象（発現率 5%超）は，喘息（47.1%，24/51 名），上咽頭炎（15.7%，8/51 名），気管支炎（7.8%，4/51 名），細菌性上気道感染及び背部痛（各 5.9%，3/51 名）であった。

Table 4-4　有害事象発現被験者数・発現率（B1305 試験，Week 26，SAF）

SOC PT	QMF 320/150 µg N = 51 n (%)
合計	36 (70.6)
眼障害	1 (2.0)
アレルギー性結膜炎	1 (2.0)
胃腸障害	1 (2.0)
胃炎	1 (2.0)
口内炎	1 (2.0)
一般・全身障害および投与部位の状態	2 (3.9)
胸部不快感	1 (2.0)
非心臓性胸痛	1 (2.0)
発熱	1 (2.0)
肝胆道系障害	1 (2.0)
肝機能異常	1 (2.0)

SOC PT	QMF 320/150 µg N = 51 n (%)
感染症および寄生虫症	17 (33.3)
上咽頭炎	8 (15.7)
気管支炎	4 (7.8)
細菌性上気道感染	3 (5.9)
咽頭炎	2 (3.9)
慢性副鼻腔炎	1 (2.0)
歯肉炎	1 (2.0)
喉頭炎	1 (2.0)
口腔膿疱	1 (2.0)
中耳炎	1 (2.0)
傷害，中毒および処置合併症	1 (2.0)
創傷	1 (2.0)
臨床検査	3 (5.9)
心電図 QT 延長	2 (3.9)
血中クレアチニン増加	1 (2.0)
代謝および栄養障害	2 (3.9)
高尿酸血症	1 (2.0)
ビタミン B 群欠乏	1 (2.0)
筋骨格系および結合組織障害	9 (17.6)
背部痛	3 (5.9)
筋肉痛	2 (3.9)
筋痙縮	1 (2.0)
肋間筋肉痛	1 (2.0)
変形性関節症	1 (2.0)
関節周囲炎	1 (2.0)
神経系障害	2 (3.9)
自律神経失調	1 (2.0)
頭痛	1 (2.0)
腎および尿路障害	1 (2.0)
血尿	1 (2.0)
呼吸器，胸郭および縦隔障害	24 (47.1)
喘息	24 (47.1)
皮膚および皮下組織障害	2 (3.9)
アトピー性皮膚炎	1 (2.0)
皮下出血	1 (2.0)
そう痒症	1 (2.0)

Source：Table 14.3.1-1.1

2）副作用

Week 26 までに，副作用の報告はなかった（Table 14.3.1-1.4）。

3）重症度別の有害事象

Week 26 までの重症度別の有害事象発現率は，軽度が 54.9%（28/51 名），中等度及び高度が各 7.8%（4/51 名）であった。高度の有害事象はいずれも喘息であった（Table 14.3.1-1.3）。

（3）死亡及び重篤な有害事象

1）死亡

Week 26 までに，死亡の報告はなかった（Listing 14.3.2-1.1）。

2）重篤な有害事象

Week 26 までに，重篤な有害事象の報告はなかった（Listing 14.3.2-1.2）。

（4）重要な有害事象

1）投与中止に至った有害事象

Week 26 までに，投与中止に至った有害事象の報告はなかった（Listing 14.3.2-1.3）。

2）臨床的に注目すべき有害事象

Week 26 までに，臨床的に注目すべき有害事象は 7 名（13.7%）に認められた。「免疫抑制」（7.8%）の発現割合が最も高く，いずれも軽度の気管支炎であった。この他，「脳心血管事象」，「QTc 延長及び QTc 延長を誘発することが知られている薬剤との相互作用」（各 3.9%，いずれも PT は心電図 QT 延長），「肝毒性」（2.0%，PT は肝機能異常）が発現した（Table 14.3.1-3.1）。なお，本中間解析では「過敏症」を臨床的に注目すべき有害事象として定義しなかった。

IAC により判定された重篤な喘息転帰は報告されなかった（Table 14.3.1-4.1）。

（5）臨床検査

1）血液学的検査

Week 26 までに，血液学的検査の臨床的に注目すべき異常値に該当した被験者は 1 名であり，ヘモグロビン値及びヘマトクリット値に異常が認められた（Table 14.3-3.4）。本被験者は，スクリーニング時に軽度の非重篤な貧血を報告していた（Listing 14.3.4-1.1，Listing 16.2.7-1.1）。

2）血液生化学的検査

Week 26 までに，血液生化学的検査の臨床的に注目すべき異常値に該当した被験者は 2 名であった（Table 14.3-3.8）。いずれの被験者も，Day 183 にグルコース異常値が認められ，スクリーニング時のグルコース値も高値であった（Listing 14.3.4-1.2）。

Week 26 までに，肝機能検査の臨床的に注目すべき異常値に該当した被験者は 1 名であったが，スクリーニング時のビリルビン値異常であり，投与開始後に異常は認められなかった（Listing 14.3.4-1.3）。

3）尿検査

Week 26 までに，尿検査の臨床的に注目すべき異常値に該当した被験者はいなかった（Listing 16.2.8-1.9）。

（6）その他の安全性評価項目

1）バイタルサイン

Week 26 までに，バイタルサインの臨床的に注目すべき異常値に該当した被験者はいなかった（Table 14.3-4.6）。

2）心電図

Week 26 までに，心電図の臨床的に注目すべき異常値に該当した被験者は 2 名であり，460 ms 超の QTcF（461 ms 及び 462 ms）が Day 1（投与 30 分後時点）に認められた（Table 14.3-5.3, Listing 14.3-5.1）。また，投与開始後に新たに発現した心電図の異常所見は，伝導異常が 2 名（第一度房室ブロック及び左脚前枝ブロックが各 1 名），調律異常が 2 名（異所性上室性調律及び洞性頻脈が各 1 名）であった（Table 14.3-5.7）。

3）血漿中コルチゾール濃度（夜間測定時）

血漿中コルチゾール濃度の平均値（標準偏差）は，ベースラインで 193.1（86.34） nmol/L であり，Week 26 で 168.0（76.09） nmol/L であった。Week 26 の血漿中コルチゾール濃度のベースラインからの変化量の平均値（標準偏差）は−25.0（96.63） nmol/L であった（Table 14.3-3.18）。

試験成績（最終解析）

最終解析では，本試験で得られたすべてのデータを解析対象とした。

被験者の内訳

被験者の内訳を Table 4-5 に示す。

本試験に組み入れられた 51 名のうち，48 名（94.1%）が Week 52 までの投与を完了した。Week 26 までに中止した 1 名を含む計 3 名（5.9%）が治験薬投与期間中に投与を中止し，中止理由は被験者又は代諾者の申し出であった。投与を中止したいずれの被験者も，安全性情報の収集のため本試験の参加を継続し，本試験に組み入れられたすべての被験者（51 名）が試験を完了した。

Table 4-5　被験者の内訳（B1305 試験，Week 52，スクリーニングされた全被験者）

	QMF 320/150 µg n (%)
スクリーニング	86
非盲検投与期へ移行	51
投与完了	48 (94.1)
投与中止	3 (5.9)
投与中止理由	
被験者又は代諾者の申し出	3 (5.9)
非盲検投与期へ移行したが治験薬を投与せず	0
試験完了	51 (100)
試験中止	0

Source：Table 14.1-1.2-最終解析，Table 14.1-1.3-最終解析
%は非盲検投与期へ移行した被験者数を分母として算出した。

解析したデータセット

中間解析の項参照

人口統計学的データ及び他の基準値の特性

中間解析の項参照

有効性の結果

（1）主要評価項目

中間解析の項参照

（2）副次評価項目

1）スパイロメトリー評価（FEV_1及び FVC）

Pre-dose FEV_1

各評価時点の pre-dose FEV_1 を Table 4-6 に示す。

Week 12，Week 26，及び Week 52 の pre-dose FEV_1 のベースラインからの変化量の平均値（標準偏差）は，それぞれ 0.2191（0.23308） L，0.2417（0.26361） L，及び 0.1827（0.26627） L であり，呼吸機能の改善及び維持が認められた。

Table 4-6　投与 52 週間の pre-dose FEV_1（L）の推移（B1305 試験，FAS）

	QMF 320/150 µg (N = 51)			
Visit Statistic	ベースライン	投与開始後	ベースラインからの変化量	% Change
ベースライン				
n	51			
Mean (SD)	2.1565 (0.58074)			
Median	2.1535			
Min - Max	1.112 - 3.736			
Week 12				
n	51	51	51	51
Mean (SD)	2.1565 (0.58074)	2.3756 (0.59916)	0.2191 (0.23308)	11.54 (13.678)
Median	2.1535	2.4070	0.1785	10.19
Min - Max	1.112 - 3.736	1.157 - 4.171	−0.366 - 0.800	−14.5 - 56.4
Week 26				
n	49	49	49	49
Mean (SD)	2.1725 (0.57889)	2.4141 (0.61837)	0.2417 (0.26361)	12.31 (13.687)
Median	2.1535	2.4085	0.1625	9.90
Min - Max	1.112 - 3.736	1.195 - 4.169	−0.389 - 0.900	−14.2 - 47.9
Week 52				
n	48	48	48	48
Mean (SD)	2.1497 (0.54797)	2.3324 (0.53006)	0.1827 (0.26627)	10.22 (13.852)
Median	2.1425	2.3100	0.1835	10.70
Min - Max	1.199 - 3.736	1.392 - 4.179	−0.386 - 0.721	−13.1 - 50.8

Source：Table 14.2-1.1-最終解析
% Change = 100 × ベースラインからの変化量/ベースライン値
各評価時点の被験者数には，ベースライン値と各評価時点の測定値のいずれも有する被験者のみを含めた。
ベースライン FEV_1 は，Day 1 の投与 45 分前及び 15 分前の FEV_1 の平均値と定義した。
Pre-dose FEV_1 は，投与 45 分前及び 15 分前の FEV_1 の平均値と定義した。
全身性ステロイド投与後 7 日以内，レスキュー薬投与後 6 時間以内，又は治験薬投与後の測定値は除外した。

Pre-dose FVC

各評価時点の pre-dose FVC を Table 4-7 に示す。

Week 12，Week 26，及び Week 52 の pre-dose FVC のベースラインからの変化量の平均値（標準偏差）は，それぞれ 0.1949（0.26917） L，0.2188（0.31948） L，及び 0.1684（0.31563） L であった。

Table 4-7　投与 52 週間の pre-dose FVC（L）の推移（B1305 試験，FAS）

Visit / Statistic	ベースライン	QMF 320/150 µg (N = 51) 投与開始後	ベースラインからの変化量	% Change
ベースライン				
n	51			
Mean (SD)	3.0396 (0.86192)			
Median	3.0060			
Min - Max	1.444 - 5.041			
Week 12				
n	51	51	51	51
Mean (SD)	3.0396 (0.86192)	3.2345 (0.79504)	0.1949 (0.26917)	8.29 (13.286)
Median	3.0060	3.1660	0.1740	5.27
Min - Max	1.444 - 5.041	1.526 - 5.229	−0.187 - 1.034	−4.9 - 58.7
Week 26				
n	49	49	49	49
Mean (SD)	3.0687 (0.84815)	3.2874 (0.81561)	0.2188 (0.31948)	8.66 (12.834)
Median	3.0060	3.2140	0.1835	5.44
Min - Max	1.553 - 5.041	1.539 - 5.656	−0.555 - 1.030	−14.6 - 58.4
Week 52				
n	48	48	48	48
Mean (SD)	3.0428 (0.84493)	3.2112 (0.74695)	0.1684 (0.31563)	7.64 (13.048)
Median	2.9768	3.2020	0.1458	5.32
Min - Max	1.444 - 5.041	1.798 - 5.253	−0.497 - 0.998	−11.1 - 51.1

Source：Table 14.2-1.2-最終解析

% Change = 100 × ベースラインからの変化量/ベースライン値

各評価時点の被験者数には，ベースライン値と各評価時点の測定値のいずれも有する被験者のみを含めた。

ベースライン FVC は，Day 1 の投与 45 分前及び 15 分前の FVC の平均値と定義した。

Pre-dose FVC は，投与 45 分前及び 15 分前の FVC の平均値と定義した。

全身性ステロイド投与後 7 日以内，レスキュー薬投与後 6 時間以内，又は治験薬投与後の測定値は除外した。

2）ACQ-7 スコア

Week 12，Week 26，及び Week 52 の ACQ-7 スコアのベースラインからの変化量の平均値（標準偏差）は−0.739（0.5888），−0.689（0.6268），及び−0.830（0.6852）であり，いずれの時点でも臨床的に意味のある改善（ベースラインから 0.5 以上の減少）が認められた（Table 14.2-2.1-最終解析）。

各評価時点でデータが得られた被験者のうち，Week 26 に ACQ-7 スコアのベースラインから 0.5 以上の減少が認められた被験者は 33 名（66.0%），Week 52 に ACQ-7 スコアのベースラインから 0.5 以上の減少が認められた被験者は 35 名（72.9%）であった（Table 14.2-2.2-最終解析）。

3）レスキュー薬の使用

投与 52 週間のレスキュー薬の 1 日平均使用回数のベースラインからの変化量の平均値（標準偏差）は−0.18（0.499）回であった（Table 14.2-4.3-最終解析）。

投与 52 週間のレスキュー薬を使用しなかった日の割合のベースラインからの変化量の平均値（標準偏差）は 8.23%（19.483%）であった（Table 14.2-4.4-最終解析）。

安全性の結果

（1）治験薬の曝露状況

SAF での Week 52 までの治験薬投与期間の平均値（標準偏差）は 356.0（36.22）日であり，総曝露は 49.71 人年であった。治験薬投与期間は，254 日超に該当する被験者が 49 名（96.1%），365 日超に該当する被験者が 12 名（23.5%）であった（Table 14.3-1.1-最終解析）。

（2）有害事象

1）有害事象

SAF での有害事象発現被験者数及び発現率を Table 4-8 に示す。

Week 52 までの有害事象発現率は 78.4%（40/51 名）であった。

SOC 別で，比較的よくみられた有害事象（発現率 5%超）は，「呼吸器，胸郭および縦隔障害」（58.8%，30/51 名），「感染症および寄生虫症」（43.1%，22/51 名），「筋骨格系および結合組織障害」（19.6%，10/51 名），「胃腸障害」（7.8%，4/51 名），「臨床検査」，「神経系障害」，及び「皮膚および皮下組織障害」（各 5.9%，3/51 名）であった。

PT 別で，比較的よくみられた有害事象（発現率 5%超）は，喘息（54.9%，28/51 名），上咽頭炎（29.4%，15/51 名），気管支炎（11.8%，6/51 名），細菌性上気道感染，背部痛，及び筋肉痛（各 5.9%，3/51 名）であった。

Table 4-8 有害事象発現被験者数・発現率（B1305 試験，Week 52，SAF）

SOC PT	QMF 320/150 µg N = 51 n (%)
合計	40 (78.4)
耳および迷路障害	1 (2.0)
耳管開放	1 (2.0)
眼障害	1 (2.0)
アレルギー性結膜炎	1 (2.0)
ドライアイ	1 (2.0)
胃腸障害	4 (7.8)
胃炎	2 (3.9)
慢性胃炎	1 (2.0)
便秘	1 (2.0)
口の感覚鈍麻	1 (2.0)
大腸ポリープ	1 (2.0)
口内炎	1 (2.0)
舌障害	1 (2.0)
一般・全身障害および投与部位の状態	2 (3.9)
胸部不快感	1 (2.0)
非心臓性胸痛	1 (2.0)
発熱	1 (2.0)
肝胆道系障害	1 (2.0)
肝機能異常	1 (2.0)
感染症および寄生虫症	22 (43.1)
上咽頭炎	15 (29.4)
気管支炎	6 (11.8)
細菌性上気道感染	3 (5.9)
中耳炎	2 (3.9)
咽頭炎	2 (3.9)
急性副鼻腔炎	1 (2.0)
蜂巣炎	1 (2.0)
歯肉炎	1 (2.0)
インフルエンザ	1 (2.0)
喉頭炎	1 (2.0)
口腔膿疱	1 (2.0)
副鼻腔炎	1 (2.0)
傷害，中毒および処置合併症	2 (3.9)
挫傷	1 (2.0)
創傷	1 (2.0)
臨床検査	3 (5.9)
心電図 QT 延長	2 (3.9)

SOC PT	QMF 320/150 µg N = 51 n (%)
血中クレアチニン増加	1 (2.0)
血中ブドウ糖増加	1 (2.0)
代謝および栄養障害	2 (3.9)
高尿酸血症	1 (2.0)
ビタミン B 群欠乏	1 (2.0)
筋骨格系および結合組織障害	10 (19.6)
背部痛	3 (5.9)
筋肉痛	3 (5.9)
腰部脊柱管狭窄症	1 (2.0)
筋痙縮	1 (2.0)
肋間筋肉痛	1 (2.0)
変形性関節症	1 (2.0)
関節周囲炎	1 (2.0)
神経系障害	3 (5.9)
自律神経失調	1 (2.0)
頭痛	1 (2.0)
感覚鈍麻	1 (2.0)
製品の問題	1 (2.0)
医療機器位置異常	1 (2.0)
精神障害	1 (2.0)
うつ病	1 (2.0)
腎および尿路障害	2 (3.9)
血尿	1 (2.0)
尿管結石症	1 (2.0)
生殖系および乳房障害	1 (2.0)
性器出血	1 (2.0)
呼吸器，胸郭および縦隔障害	30 (58.8)
喘息	28 (54.9)
口腔咽頭痛	2 (3.9)
発声障害	1 (2.0)
鼻出血	1 (2.0)
アレルギー性鼻炎	1 (2.0)
気管の炎症	1 (2.0)
皮膚および皮下組織障害	3 (5.9)
アトピー性皮膚炎	1 (2.0)
接触皮膚炎	1 (2.0)
皮下出血	1 (2.0)
汗疹	1 (2.0)
そう痒症	1 (2.0)

Source：Table 14.3.1-1.1-最終解析

2）副作用

Week 52 までに，副作用の報告はなかった（Table 14.3.1-1.4-最終解析）。

3）重症度別の有害事象

Week 52 までの重症度別の有害事象発現率は，軽度が 49.0%（25/51 名），中等度が 15.7%（8/51 名），及び高度が 13.7%（7/51 名）であった。高度の有害事象はいずれも喘息であった（Table 14.3.1-1.3-最終解析）。

（3）死亡及び重篤な有害事象

1）死亡

Week 52 までに，死亡の報告はなかった（Listing 14.3.2-1.1-最終解析）。

2）重篤な有害事象

Week 52 までに，重篤な有害事象の報告はなかった（Listing 14.3.2-1.2-最終解析）。

（4）重要な有害事象

1）投与中止に至った有害事象

Week 52 までに，投与中止に至った有害事象の報告はなかった（Listing 14.3.2-1.3-最終解析）。

2）臨床的に注目すべき有害事象

Week 52 までに，臨床的に注目すべき有害事象は 31 名（60.8%）に認められた。「過敏症」（56.9%）の発現割合が最も高く，内訳は喘息（28 名），アレルギー性結膜炎，アトピー性皮膚炎，接触皮膚炎，そう痒症，アレルギー性鼻炎，及び口内炎（各 1 名）であった。この他，「免疫抑制」（11.8%，PT は気管支炎），「脳心血管事象」及び「QTc 延長及び QTc 延長を誘発することが知られている薬剤との相互作用」（各 3.9%，いずれも PT は心電図 QT 延長），「糖尿病性高血糖」（2.0%，PT は血中ブドウ糖増加），「肝毒性」（2.0%，PT は肝機能異常）が発現した（Table 14.3.1-3.1-最終解析）。

IAC により判定された重篤な喘息転帰は報告されなかった（Table 14.3.1-4.1-最終解析）。

（5）臨床検査

1）血液学的検査

Week 52 までに，血液学的検査の臨床的に注目すべき異常値に新たに該当した被験者は 1 名であり，ヘモグロビン値及びヘマトクリット値に異常が認められた（Table 14.3-3.4-最終解析）。本被験者は，スクリーニング時に軽度の非重篤な貧血を報告していた（Listing 14.3.4-1.1-最終解析，Listing 16.2.7-1.1-最終解析）。

2）血液生化学的検査

Week 52 までに，血液生化学的検査の臨床的に注目すべき異常値に新たに該当した被験者は 6 名であった（Table 14.3-3.8-最終解析，Listing 14.3.4-1.2-最終解析）。グルコース異常高値

（> 9.99 mmol/L）が 4 名に認められ，うち 1 名で軽度の非重篤な有害事象（血中ブドウ糖増加）として報告された（Listing 16.2.7-1.1-最終解析）。この他，ベースライン時に GGT の高値を示した 1 名で GGT 値の増加（241 U/L，> 3 × ULN）が，肝機能異常（ALT，AST，及び GGT の異常高値）を合併していた 1 名に GGT 値及び ALT 値の異常（それぞれ 116 U/L 及び 127 U/L，いずれも > 3 × ULN）が，いずれも Week 52 に認められた（Listing 14.3.4-1.2-最終解析）。

Week 52 までに，肝機能検査の臨床的に注目すべき異常値に新たに該当した被験者は 2 名であり，上述した肝機能異常を合併していた 1 名に ALT 値異常（> 3 × ULN）が，1 名にビリルビン値異常（> 1 × ULN）が，いずれも Week 52 に認められた。スクリーニング時にビリルビンの異常高値（22 µmol/L）を認めた 1 名では，ベースライン以降に異常は認められなかった（Table 14.3-3.10-最終解析，Listing 14.3.4-1.3-最終解析）。

3）尿検査

Week 52 までに，尿検査の臨床的に注目すべき異常値に該当した被験者はいなかった（Listing 16.2.8-1.9-最終解析）。

（6）その他の安全性評価項目

1）バイタルサイン

Week 52 までに，バイタルサインの臨床的に注目すべき異常値に新たに該当した被験者はいなかった（Table 14.3-4.6-最終解析）。

2）心電図

Week 52 までに，心電図の臨床的に注目すべき異常値に新たに該当した被験者は 4 名であった（Table 14.3-5.3-最終解析）。2 名で 460 ms 超の QTcF（461 ms 及び 462 ms）が Day 1（投与 30 分後時点）に認められ，うち 1 名で有害事象（心電図 QT 延長）として報告された（Listing 14.3-5.1-最終解析，Listing 16.2.7-1.1-最終解析）。この他，Week 52 に 460 ms 超の QTcF（463 ms）が認められた 1 名では，QTcF のベースラインからの変化量が 50 ms であり，他の 1 名では Week 52 の QTcF のベースラインからの変化量が 44 ms であった（Listing 14.3-5.1-最終解析）。また，投与開始後に新たに発現した心電図の異常所見は，伝導異常が 3 名（第一度房室ブロック，左脚前枝ブロック，及び右脚ブロックが各 1 名），調律異常が 2 名（異所性上室性調律及び洞性頻脈が各 1 名），ST 部分下降が 1 名であった（Table 14.3-5.7-最終解析）。

3）血漿中コルチゾール濃度（夜間測定時）

血漿中コルチゾール濃度の平均値（標準偏差）は，ベースラインで 193.1（86.34） nmol/L であり，Week 26 で 168.0（76.09） nmol/L，Week 52 で 201.8（133.94） nmol/L であった。血漿中コルチゾール濃度のベースラインからの変化量の平均値（標準偏差）は，Week 26 で−25.0（96.63） nmol/L，Week 52 で 7.6（127.35） nmol/L であった（Table 14.3-3.18-最終解析）。

4.3 その他の臨床試験

該当なし。

5 死亡及びその他の重篤な有害事象の叙述

本文書では，評価資料とした臨床試験で発現した死亡及びその他の重篤な有害事象のうち，国内外のすべての死亡及び日本人に発現したその他の重篤な有害事象の叙述を試験ごとに示す。なお，同一被験者に死亡に至った事象とその他の重篤な有害事象が発現した場合は，死亡の項に併せて叙述を示した。

5.1 B2301 試験（死亡）

該当なし

5.2 B2301 試験（重篤な有害事象）

被験者 2631-003 – 重篤な有害事象（大動脈解離）

投与群：QMF 中用量群

被験者背景：51 歳，男性，アジア人

本被験者は，1992 年に喘息と診断され，喫煙歴はなかった。

既往歴は，高脂血症（2006 年），便秘，気管支炎（いずれも 2017 年）であった。合併症は，高血圧（2003 年），糖尿病（2006 年），関節周囲炎（2018 年 1 月）であった。試験開始前に amlodipine を併用していた。有害事象発現時に，azilsartan を併用していた。

Day 1（2018 年 2 月 12 日）に治験薬の初回投与を受けた。同日，投与前の心電図は正常，血圧 157/85 mmHg，心拍数 81 bpm，体重 106.7 kg，BMI33.5 kg/m^2 であった。

Day 85 に，完全右脚ブロック（軽度）がみられた。処置はなく，治験薬の投与は継続した。

Day 240 に，背部痛，下腹部痛，悪心を訴え，治験実施医療機関を受診した。胃炎を疑い，rebamipide，domperidone，clostridium butyricum により治療した。同日を発現日として急性大動脈解離（高度）の発現が報告された。Day 246 に，再度来院し CT 動脈造影により大動脈解離が疑われ，他の医療機関を紹介された。Day 261 に，紹介先の医療機関で大動脈解離と診断され，入院した。CRP は 8.47 mg/dL（高値，基準値：0～0.3 mg/dL）であった。同日に治験薬の投与を中断した。lansoprazole，omeprazole，nicardipine，carvedilol，olmesartan，doxazosin，amlodipine が投与された。Day 267 の CRP は 1.87 mg/dL（高値，基準値：0～0.3 mg/dL）であった。翌日，状態が改善し退院した。

Day 272 に，本被験者は同意を撤回した。治験薬を投与再開せず，試験を中止した。治験薬の最終投与日は，Day 261 であった。最終報告時点で大動脈解離は軽快しており，右脚ブロックは継続中であった。

治験担当医師は，大動脈解離と治験薬との関連なしと判断した。

5.3 B2302 試験（死亡）

被験者 1584-006 – 死亡（大動脈解離破裂），重篤な有害事象（大動脈解離破裂），投与中止に至った有害事象（大動脈解離破裂）

投与群：QVM 中用量群

被験者背景：68 歳，男性，白人

本被験者は，2013 年に喘息と診断され，喫煙歴はなかった。

スクリーニング前の 1 年間の重度の喘息増悪の発現回数は 1 回であった。合併症は，大動脈のアテローム性動脈硬化症，続発性動脈性高血圧症であった。試験前の喘息治療薬は，budesonide，formoterol であった。

Day 1（2017 年 1 月 30 日）に治験薬の初回投与を受けた。ベースライン時の心電図で第一度房室ブロックが認められ，心拍数は 68 bpm，血圧は 118/76 mmHg であった。Day 94 に急性胸痛，頭痛，失神が発現した。神経内科医は一過性脳虚血発作を疑ったが，心電図，脳 CT，胸部 CT の結果から異常所見はみられなかった。翌日，症状が悪化し入院した。sodium chloride，epinephrine，atropine による治療を受けた。Day 95 に心肺蘇生を行ったが，死亡した。剖検により，大動脈破裂を伴う急性胸部大動脈解離（DeBakey type I）が死因であることが確認された。動脈高血圧，気管支喘息，慢性気管支炎，肺気腫，副腎腺腫の併存に加えて，大動脈解離破裂を発現したことにより，出血性心膜タンポナーデ，肺水腫，急性内部臓器静脈過多症が続発した。有害事象発現前の直近の来院日である Day 86（有害事象発現の 8 日前）に実施した心電図は正常，心拍数は 65 bpm，血圧は 122/84 mmHg であった。治験薬の最終投与日は Day 95 であった。

独立判定委員会は，死因カテゴリーを「心血管系」，死因のサブカテゴリーを「その他」と判定した。

治験担当医師は，大動脈解離破裂と治験薬との関連なしと判断した。

被験者 1013-058 – 死亡（心タンポナーデ，大動脈解離），重篤な有害事象（心タンポナーデ，大動脈解離）

投与群：QVM 高用量群

被験者背景：63 歳，女性，白人

本被験者は，1975 年に喘息と診断され，2 pack years の喫煙歴があった（1990 年に禁煙）。

スクリーニング前の 1 年間の重度の喘息増悪の発現回数は 2 回であった。合併症は，肥満，動脈性高血圧（2005 年），メニエール病（2000 年），不安（2002 年）であった。試験前の喘息治

療薬は，fluticasone salmeterol であった。有害事象発現時の併用薬は，alprazolam，enalapril，bisoprolol，betahistine であった。

Day 1（2017 年 6 月 21 日）に治験薬の初回投与を受けた。ベースライン時の血圧は 130/85 mmHg，脈拍は 72 bpm であった。Day 1 及び Day 86 の心電図は，ST 低下がみられたが，Day 183 以降は正常であった。Visit 201（導入期終了時，二重盲検期開始時）の pre dose FEV_1 の予測正常値に対する割合は 69%，FEV_1 は 1.64 L であった。

Day 372 に，被験者は中等度の細菌性上気道感染を伴う重度の喘息増悪を発症し，実施医療機関からの連絡を受け来院した。carbocysteine，betamethasone，amoxicillin-clavulanic acid による治療をうけた（7 日間）。同日，前週の治験薬服薬遵守率が低かったと e-diary/PEF アラートに記録された。Day 378 に喘息増悪，細菌性上気道感染は消失し，Week 52 の試験終了時来院を完了した。試験終了時来院の FEV_1 は 1.70 L，心電図は正常，血圧は 130/80 mmHg，心拍数は 79 bpm であった。

Day 378 に，試験を完了し，治験薬の最終投与日は Day 378 であった。試験終了後，fluticasone-salmeterol，Ventolin による喘息治療（試験開始前と同じ治療）を開始した。

治験薬の最終投与から 17 日後に，急性で激しい腹痛が発現，続いて右下肢の麻痺，疼痛及び胸骨後圧迫が発現した。病院に搬送されたが，死亡した。剖検により，主な死因は心タンポナーデ，その他の要因は大動脈解離であることが確認された。

独立判定委員会は，死因とカテゴリーを「心血管系」，死因のサブカテゴリーを「その他の心血管障害」と判定した。

治験担当医師は，心タンポナーデ，大動脈解離と治験薬との関連なしと判断した。

被験者 1505-022 – 死亡（肺塞栓症），重篤な有害事象（肺塞栓症），投与中止に至った有害事象（肺塞栓症）

投与群：QVM 高用量群
被験者背景：66 歳，男性，白人

本被験者は，2016 年に喘息と診断され，喫煙歴はなかった。

スクリーニング前の 1 年間の重度の喘息増悪の発現回数は 1 回であった。既往歴は，喘息のみであった。試験前の喘息治療薬は，salmeterol 及び fluticasone であった。

Visit 101（導入期開始時）の気管支拡張薬吸入前の FEV_1 は 2.01 L，FEV_1 の予測正常値に対する割合は 62%であり，SABA 吸入後は 2.38 L（FEV_1 可逆性 18.13%）に増加した。Visit 201（導入期終了時，二重盲検期開始時）の pre dose FEV_1 は 1.95 L であった。

Day 1（2017 年 9 月 25 日）に治験薬の初回投与を受けた。ベースライン時の心電図では，第 1 度房室ブロックが認められ，血圧は 152/84 mmHg，心拍数は 68 bpm，カリウムは正常であった。

Day 107 早朝に，自宅ベッドで睡眠中に死亡した。被験者の妻が起床時に死亡を発見した。死亡前に不調の訴えはなかった。剖検は実施しなかった。治験担当医師は，死亡診断のために被験者の家族が自宅に呼んだ開業医の記録に基づき，高度の肺塞栓症を報告した。開業医が肺塞栓症を疑った理由の詳細はなかった。発現前の Day 86 の FEV_1 は 2.11 L，心電図では，第一度房室ブロック及び心室性期外収縮が認められた。血圧は 151/80 mmHg，心拍数は 65 bpm であり，カリウムは正常であった。肺塞栓症の疑いにより被験者が死亡したため，治験薬の投与は中止となった。治験薬の最終投与日は死亡日前日である Day 106 であった。

独立判定委員会は，死因カテゴリーを「心血管系」，死因のサブカテゴリーを「突然死」と判定した。

治験担当医師は，肺塞栓症と治験薬との関連なしと判断した。

被験者 1146-013 – 死亡（中枢神経系リンパ腫），重篤な有害事象（中枢神経系リンパ腫，浮動性めまい，肺塞栓症），投与中止に至った有害事象（中枢神経系リンパ腫）

投与群：QMF 高用量群

被験者背景：66 歳，男性，白人

本被験者は，1961 年に喘息と診断され（罹病期間：50 年以上），喫煙歴はなかった。

スクリーニング前の 1 年間の重度の喘息増悪の発現回数は 1 回であった。合併症は，動脈性高血圧症（2007 年，furosemide で治療）であった。試験前の喘息治療薬は，budesonide，formoterol であった。有害事象発現時の併用薬は，Twynsta であった。

Visit 101（導入期開始時）の気管支拡張薬吸入前の pre dose FEV_1 は 2.02 L，FEV_1 の予測正常値に対する割合は 63%であり，SABA 吸入後は 2.30 L（FEV_1 可逆性 14.19%）に増加した。Visit 201（導入期終了時，二重盲検期開始時）の pre dose FEV_1 は 2.24 L であった。

Day 1（2017 年 7 月 17 日）に治験薬の初回投与を受けた。

2017 年 10 月（日付不明）に，軽度のめまいを発現し，Day 213 に中等度に悪化し，入院した。治験薬の投与は継続し，治療も実施されなかった。臨床検査値は正常で，MRI では右脳室周囲前頭頭頂部に 17 mmの充実性腫瘍を認めた。翌日，MRT（磁気共鳴断層撮影）で中枢神経系リンパ腫が認められた。

Day 220 に，合併症の高血圧が悪化し，hydrochlorothiazide，furosemide が投与された。Day 222 に高度の中枢神経系リンパ腫と診断され，dexamethasone，granisetron，methotrexate が投与された。

Day 226 に高血圧は消失と判断された。入院中の Day 267 に衰弱のため転倒して肋骨骨折（中等度）し，Lenoltec codeine，ibuprofen，amoxicillin clavulanic acid，gabapentin，tramadol が投与された。Day 273 に，CT により中等度の肺塞栓症（臨床的に重要）が認められ，中等度の喘息増悪が誘発された。肺塞栓症の発現前に，軽度の喘息増悪が 2 回，ウイルス性気道感染が 1 回認められ

た。治験薬の投与は継続された。肺塞栓症に対し enoxaparin，喘息増悪に対し theophylline，prednisolone が投与された。Day 274 に喘息増悪は消失した。中枢神経系リンパ腫のため治験薬の投与を中止し，治験薬の最終投与日は Day 305 であった。

治験薬の最終投与から 14 日後の MRT で，中枢神経系リンパ腫が確認された。同月（日付不明），リンパ腫の進行により被験者の状態が悪化した。

治験薬の最終投与から 38 日後，中枢神経系リンパ腫により院内で死亡した。剖検は実施しなかった。死亡時点でめまい，肺塞栓症，肋骨骨折は未回復であった。

独立判定委員会は，死因カテゴリーを「がん」，死因のサブカテゴリーを「その他の癌」と判定した。

治験担当医師は，中枢神経系リンパ腫，めまい，肺塞栓症と治験薬との関連なしと判断した。

被験者 1294-002 – 死亡（急性心イベント），重篤な有害事象（急性心イベント）

投与群：QMF 高用量群
被験者背景：62 歳，男性，アジア人

本被験者は，2013 年に喘息と診断され，喫煙歴はなかった。

スクリーニング前の 1 年間の重度の喘息増悪の発現回数は 1 回であった。既往歴は，喘息のみであった。試験前の喘息治療薬は，budesonide，formoterol であった。

Visit 101（導入期開始時）の気管支拡張薬吸入前の pre dose FEV_1 は 1.05 L，FEV_1 の予測正常値に対する割合は 40%であり，SABA 吸入後は 1.52 L（FEV_1 可逆性 11.57%）に増加した。Visit 201（導入期終了時，二重盲検期開始時）の pre dose FEV_1 は 1.26 L であった。

Day 1（2017 年 4 月 17 日）に治験薬の初回投与を受けた。ベースライン時の心電図は正常，血圧は 110/70 mmHg，心拍数は 80 bpm であった。

Day 262 に壁面塗料を曝露後に寒さ，咳嗽，喘鳴，及び喀痰が認められ，高度の下気道感染及び重度の喘息増悪と診断された。バイタルサインは安定しており，事象発現前（Day 183）の FEV_1 は 1.21 L であった。被験者は，その後も数回来院した。Day 281 に，電話での調査に対し，息切れはなく，鼻水及び咳嗽の発現を報告した。治験薬の投与は継続した。deflazacort，levocetirizine，salbutamol，montelukast，paracetamol，amoxicillin，folic acid lysine nicotinamide，clavulanic acid，loratadine，prednisolone，rabeprazole，levofloxacin，fluticasone が投与された。Day 282 に咳嗽及び軽度の喘鳴は改善と判断され，バイタルサインは安定（脈拍は規則的であった），SpO2 は正常であった。Day 283 に喘息増悪も消失した。同日夕方，突然，不安，脱力を感じ，家族により，自宅ベッドでの死亡が確認された。急性心イベントによるものと考えられた。治験薬の最終投与日は Day 283 であった。剖検は実施しなかった。下気道感染は未回復であった。本事象発現前の直近の来院での心電図は正常であった。

独立判定委員会は，死因カテゴリーを「心血管系」，死因のサブカテゴリーを「突然死」と判定した。

治験担当医師は，急性心イベントと治験薬との関連なしと判断した。

被験者 1574-003 – 死亡（心突然死），重篤な有害事象（心突然死），投与中止に至った有害事象（心突然死）

投与群：QMF 高用量群

被験者背景：71 歳，男性，白人

本被験者は，1988 年に喘息と診断され，喫煙歴はなかった。

スクリーニング前の 1 年間の重度の喘息増悪の発現回数は 1 回であった。既往歴は，持続性心房細動（2010 年），冠動脈ステント挿入（2010 年）であった。合併症は，消化性潰瘍（1980 年），高血圧（1990 年），冠動脈疾患（2008 年），慢性心不全（2009 年），冠動脈アテローム性動脈硬化症（2010 年），大動脈アテローム性動脈硬化症（2011 年），永続性心房細動（2015 年），四肢動脈のアテローム性動脈硬化症，腕頭動脈硬化症，下肢静脈瘤（いずれも 2015 年 4 月）等であった。試験前の喘息治療薬は，budesonide，formoterol であった。有害事象発現時の併用薬は valsartan，spironolactone，atorvastatin，apixaban，bisoprolol であった。

Visit 101（導入期開始時）の気管支拡張薬吸入前の pre dose FEV_1 は 1.12 L，FEV_1 の予測正常値に対する割合は 37%であり，SABA 吸入後は 1.86 L（FEV_1 可逆性 66.08%）に増加した。Visit 201（導入期終了時，二重盲検期開始時）の pre dose FEV_1 は 1.61 L であった。

Day 1（2016 年 12 月 28 日）に治験薬の初回投与を受けた。ベースライン時の心電図では心房細動と右脚ブロックが認められ，血圧は 132/90 mmHg，心拍数は 58 bpm であった。

Day 76 に，突然自宅で死亡し，被験者の妻が目撃した。妻によると，起床時，朝食時，服薬時は元気であり，死亡日及び死亡前数日間も悪化の徴候は認められず，通常どおりの体調であった。被験者は突然に意識消失し，妻が救急車を依頼し，死亡が確認された。剖検は実施しなかった。治験薬の最終投与日は Day 76 であった。本事象発現前の Day 30 の FEV_1 は 1.62 L，血圧は 130/82 mmHg，心拍数は 60 bpm であった。Day 70 以降の電子日誌のデータは入手できず（治験担当医師の報告では，被験者は自宅に電子日誌を置いたまま，旅行に出かけていた），治験薬の服薬遵守率は 42.76%と低かった。

独立判定委員会は，死因カテゴリーを「心血管系」，死因のサブカテゴリーを「突然死」と判定した。

治験担当医師は，心突然死と治験薬との関連なしと判断した。

被験者 1617-001 – 死亡（事故），重篤な有害事象（事故），投与中止に至った有害事象（事故）

投与群：QMF 高用量群
被験者背景：69 歳，男性，白人

本被験者は，1987 年に喘息と診断され，喫煙歴はなかった。

スクリーニング前の 1 年間の重度の喘息増悪の発現回数は 2 回であった。既往歴は，十二指腸潰瘍，びらん性胃炎（いずれも 2000 年）であった。精神疾患またはうつ病の既知の既往はなかった。試験前の喘息治療薬は，fluticasone salmeterol，fenoterol であった。

Day 1（2017 年 6 月 22 日）に治験薬の初回投与を受けた。

Day 241 に電車に接触，高度の損傷（有害事象名：事故）によりその場で死亡した。剖検は実施しなかった。

事故に関する詳細な情報はなかった。治験薬の最終投与日は Day 241 であった。

独立判定委員会は，死因カテゴリーを「その他の事例」，死因のサブカテゴリーを「事故」と判定した。

治験担当医師は，事故と治験薬との関連なしと判断した。

5.4 B2302 試験（重篤な有害事象）

被験者 1361-011 – 重篤な有害事象（副鼻腔炎）

投与群：QVM 中用量群
被験者背景：55 歳，女性，アジア人

本被験者は，1987 年に喘息と診断され，喫煙歴はなかった。

スクリーニング前の 1 年間の重度の喘息増悪の発現回数は 1 回であった。既往歴は，高血圧（2015 年）であった。合併症は，花粉症（2003 年）であった。試験前の喘息治療薬は，montelukast，theophylline，fluticasone formoterol. であった。有害事象発現時の併用薬は，montelukast，theophylline，epinastine であった。

Day 1（2017 年 8 月 2 日）に治験薬の初回投与を受けた。

Day 165 に中等度の副鼻腔炎と診断された。Day 167 に入院，翌日副鼻腔の手術を施行した。治験薬の投与は継続した。clarithromycin，carbocysteine，ephedrine，sugammadex，tranexamic acid，carbazochrome，cefazolin，sevoflurane，rocuronium，fentanyl，remifentanil，propofol，metoclopramide，paracetamol，cephalexin，olopatadine が投与された。Day 172 に退院，Day 212 に副鼻腔炎は回復と判断された。

本被験者は試験を完了し，治験薬の最終投与日は Day 367 であった。

治験担当医師は，副鼻腔炎と治験薬との関連なしと判断した。

被験者 1373-003 – 重篤な有害事象（喘息増悪，1 回目），投与中止に至った有害事象（喘息増悪，2 回目）

投与群：QVM 中用量群

被験者背景：66 歳，男性，アジア人

本被験者は，2011 年に喘息と診断され，6 pack years の喫煙歴があった。

スクリーニング前の 1 年間の重度の喘息増悪の発現回数は 1 回であった。既往歴は，胆嚢炎（2016 年 6 月），臍の発疹（2016 年 7 月），感冒（2016 年 10 月）であった。合併症は，ヘリコバクターピロリ感染，萎縮性胃炎（2016 年 8 月），頭痛（2014 年），軽度の不眠症（2014 年）であった。試験前の喘息治療薬は，procaterol，montelukast，budesonide，formoterol であった。有害事象発現時の併用薬は，loxoprofen，famotidine，zolpidem，telmisartan であった。

Visit 101（導入期開始時）の気管支拡張薬吸入前の pre dose FEV_1 は 1.07 L，FEV_1 の予測正常値に対する割合は 37%であり，SABA 吸入後は 1.30 L（FEV_1 可逆性 21.78%）に増加した。Visit 201（導入期終了時，二重盲検期開始時）の pre dose FEV_1 は 1.24 L であった。

Day 1（2017 年 2 月 21 日）に治験薬の初回投与を受けた。

Day 202 に，呼吸困難及び倦怠感を発現し，重度の喘息増悪と診断された。Day 183 の FEV_1 は 1.22 L であった。Day 206 に症状は軽減し，加療は行われなかった。Day 208 に症状が悪化し，翌日，喘息増悪のため入院し，白血球数 $5.9 \times 103/mm^3$（正常），CRP 0.4 mg/dL（高値）であった。hydrocortisone，prednisolone が投与された。Day 210 に症状は改善した。Day 213 に，喘息増悪は回復と判断され，退院した。

Day 370 に 2 回目の重度の喘息増悪が発現した。本喘息増悪のため，治験薬の投与は中止され，治験薬の最終投与日は Day 372 であった。hydrocortisone，salbutamol，prednisolone が投与された。喘息増悪は，最終報告時点で継続中であった。

治験責任医師は，2 回の喘息増悪と治験薬との関連なしと判断した。

被験者 1359-007 – 重篤な有害事象（脳梗塞，睡眠時無呼吸症候群）

投与群：QMF 中用量群

被験者背景：55 歳，女性，アジア人

本被験者は，1973 年に喘息と診断され，5 pack yeras の喫煙歴があった。

スクリーニング前の 1 年間の重度の喘息増悪の発現回数は 1 回であった。合併症は，季節性アレルギー（1971 年），高脂血症（2015 年 1 月）であった。試験前の喘息治療薬は，montelukast，

fluticasone formoterol，fluticasone salmeterol であった。有害事象発現時の併用薬は，pitavastatin，olopatadine であった。

Day −14 の BMI は 29.9 kg/m^2 で，体重は 73.3 kg であった。

Day 1（2018 年 2 月 27 日）に治験薬の初回投与を受けた。

Day 54 に頭痛が発現，MRI で中等度の脳梗塞が確認され入院した。Day 56 に頸動脈超音波検査により中等度の動脈硬化を示唆する散在性プラークが認められた。血流パターンは正常で，狭窄や閉塞を示唆する所見はなかった。同日，心エコー検査では，洞調律，軽度の僧帽弁及び肺動脈弁の逆流が認められ，左心房サイズは正常範囲上限と軽度肥大の間にあり，明らかな血栓は認められなかった。入院中の Day 58 に短時間の睡眠ポリグラフ検査を受け，無呼吸低呼吸指数（AHI）が 46.3 回/時であり，高度の睡眠時無呼吸症候群であることが示唆された。治験薬の投与は継続した。edaravone，argatroban，loxoprofen，clopidogrel，lansoprazole が投与された。Day 62 に，退院した。Day 86 に脳梗塞は回復と判断された。Day 86 の FEV_1 は 2.21 L であった。AHI は 46.3 回/時であり，睡眠時無呼吸症候群が疑われ Day 134 に入院した。Day 134 から Day 135 まで睡眠時ポリグラフを施行し，無呼吸 58 回（中枢性 0，閉塞性 55，混合性 3）と低呼吸 133 回（無呼吸低呼吸 191 回），最長無呼吸持続時間 46 秒，平均無呼吸持続時間 30.6 秒，AHI は 71.4 回/時（重度）であった。持続的気道陽圧（CPAP）後は，無呼吸 1 回（中枢性 0，閉塞性 1，混合性 0），低呼吸 16 回，最長無呼吸持続時間 31.5 秒，平均無呼吸持続時間 31.5 秒，AHI 4.1 回/時以下であった。Day 134 を発現日として，睡眠時無呼吸症候群（軽度）が報告された。本試験開始後，睡眠時無呼吸症候群の診断前に，重度の喘息増悪が 1 回発現していた。治験薬の投与は継続した。Day 135 に退院した。Day 137 に CPAP が開始された。

最新の報告では，睡眠時無呼吸症候群は未回復であったが，治験薬の投与は継続中であった。

治験担当医師は，合併症の高脂血症により脳梗塞が発現したと考え，脳梗塞，睡眠時無呼吸症候群と治験薬との関連なしと判断した。

被験者 1361-013 – 重篤な有害事象（半月板損傷）

投与群：QMF 高用量群

被験者背景：28 歳，女性，アジア人

本被験者は，1991 年に喘息と診断され，喫煙歴はなかった。

スクリーニング前の 1 年間の重度の喘息増悪の発現回数は 5 回であった。既往歴は，喘息のみであった。試験前の喘息治療薬は，budesonide，formoterol であった。

Day 1（2017 年 11 月 14 日）に治験薬の初回投与を受けた。

Day 122 に中等度の右膝外側半月板損傷が認められ，手術のため Day 129 に入院した。Day 130 に半月板切除を受けた。治験薬の投与は継続した。sennoside A+B，rocuronium，oxygen，sodium

chloride，paracetamol，cefazolin，Solacet F，famotidine，Physio 140，ephedrine，dexamethasone，droperidol，sugammadex，ketoprofen，fentanyl，remifentanil，propofol，sevoflurane，ropivacaine，morphine，glycerol が投与された。Day 131 に退院，Day 189 に半月板損傷は回復と判断された。

最新の報告時点で治験薬の投与は継続中であった。

治験担当医師は，半月板損傷と治験薬との関連なしと判断し，半月板損傷は基礎疾患と関係のない偶発的事象であると報告した。