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 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）。

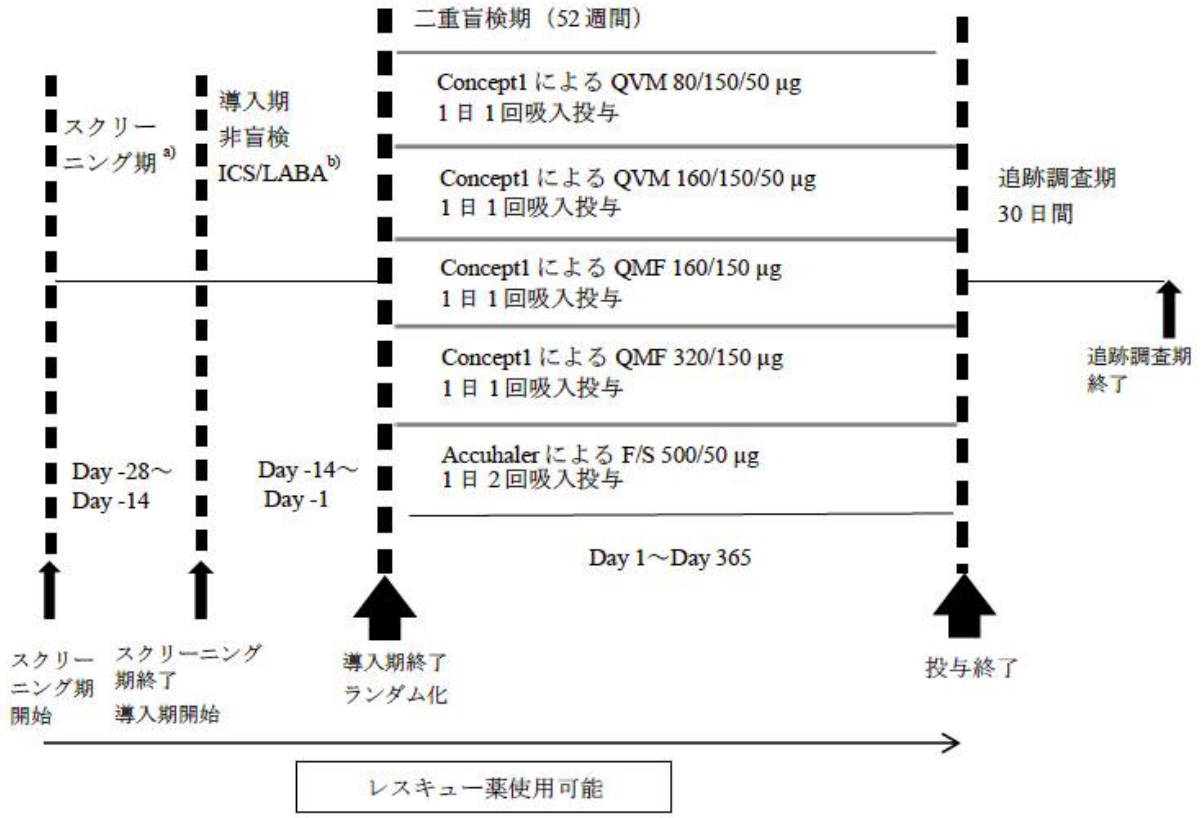
スクリーニング時（Day −28～Day −14）に同意を取得し，必要に応じて併用薬の調節や併用禁止薬を試験期間を通して併用可能な薬剤に切り替えた。

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)
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)

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
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）。

4.1.1.1 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)
	臍径ヘルニア	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

4.1.2 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。

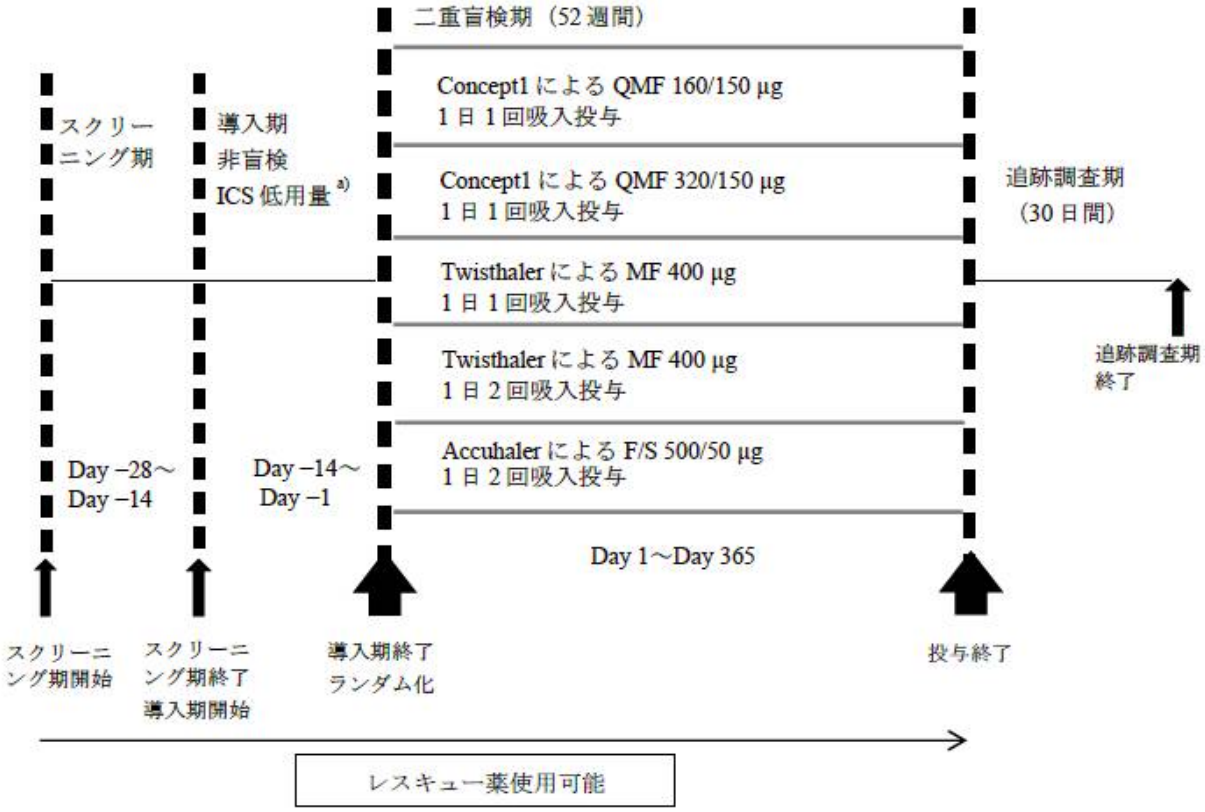
適格な被験者は，導入期（Day −14～Day −1）に移行した。導入期開始時，ACQ-7 スコアが 1.5 以上であることを確認し，すべての被験者に Accuhaler を用いてフルチカゾンプロピオン酸エステル 100 µg を 1 日 2 回，非盲検下で導入期終了時まで吸入投与した。Accuhaler を利用できない場合，定量噴霧式吸入器を用いてフルチカゾンプロピオン酸エステル 125 µg を 1 日 2 回，又はフルチカゾン低用量相当量を，非盲検下で吸入投与した。

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）。

4.1.2.1 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	
単径ヘルニア	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	鼡径ヘルニア	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

4.2 非対照試験

4.2.1 B1304 試験（評価資料）

添付資料番号：5.3.5.2-1-B1304 試験

試験の標題

A multicenter, open-label, single arm, 52-week treatment study to assess the safety of QVM149 in Japanese patients with asthma

治験実施医療機関

25 医療機関（日本）

試験期間

2017 年 4 月 28 日（最初の被験者の初回来院日）～2019 年 4 月 8 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 4 月 8 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，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 3 剤配合剤［以下，QVM 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／グリコピロニウム臭化物：160/150/50 μg）］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

- QVM 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，QVM 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，QVM 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 スコアがベースラインから 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，QVM 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

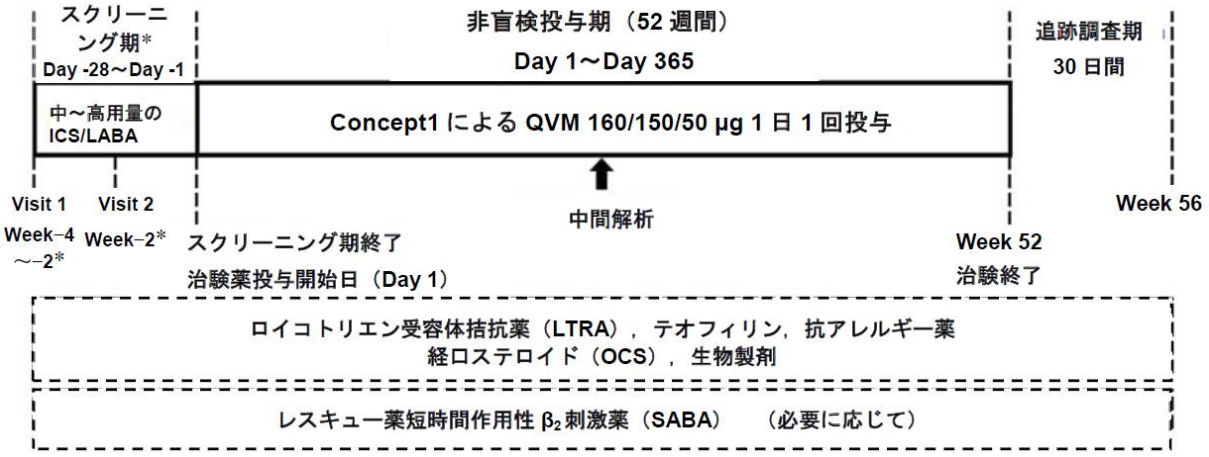
試験方法

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 QVM 高用量を 1 日 1 回（夕）吸入投与した。

Figure 4-1　　試験デザイン（B1304 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。

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 134 名

目標投与被験者数：約 100 名

目標完了被験者数：約 90 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，QVM の開発プログラム全体の日本人被験者数を考慮し，本試験では，約 90 名の日本人喘息患者から QVM 投与時の安全性データを得ることができるように設定した。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 134 名，目標投与被験者数を約 100 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 LABA/ICS 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 以上の患者
- 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 40%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（錠剤，懸濁液又は注射剤）（以下，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 QVM 160/150/50 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，重篤な脳心血管事象，心房細動及び心房粗動を含む］

（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 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，重症度別に要約した。重篤な有害事象，副作用，注目すべき有害事象も同様に要約した。

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，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。

非盲検投与期へ移行した 94 名のうち，89 名（94.7%）が Week 26 までの投与を完了し，5 名（5.3%）が Week 26 までに中止した。最も多かった中止理由は被験者又は代諾者の申し出であり，3 名（3.2%）が Day 14，Day 87，又は Day 183 で治験薬の投与を中止した。その他の中止理由は有害事象及び医師の判断［各 1 名（1.1%）］であり，それぞれ Day 81 及び Day 35 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（B1304 試験，Week 26，スクリーニングされた全被験者）

	QVM 160/150/50 µg n (%)
スクリーニング	161
非盲検投与期へ移行	94
Week 26 完了 [a)]	89 (94.7)
投与中止	5 (5.3)
投与中止理由	
被験者又は代諾者の申し出	3 (3.2)
有害事象	1 (1.1)
医師の判断	1 (1.1)
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（94 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 50.3（12.46）歳であり，40～64 歳の被験者が多かった（68/94 名，72.3%）。性別は男性（50/94 名，53.2%）の割合が女性（44/94 名，46.8%）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 23.1（13.96）年であり，罹病期間が 20 年超の被験者は 49 名（52.1%）であった。多くの被験者（93/94 名，98.9%）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 67 名（71.3%）であった。喫煙歴のない被験者は 72 名（76.6%）であり，喫煙歴を有する被験者は 22 名（23.4%）であった（Table 14.1-3.2）。

ベースラインの FEV_1 の平均値は 2.1592 L であった。FEV_1 の予測正常値に対する割合の平均値は 67.7%であり，多くの被験者（73.4%）は 60%～85%であった。可逆性検査では，FEV_1 の増加の平均値は 0.4501 L（23.2%）であり，75.5%の被験者が可逆性を示した（Table 14.1-3.3）。ベースラインの ACQ-7 スコアの平均値は 1.789，PEF の平均値は 355.4 L/min 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）呼吸機能（FEV_1 及び FVC）

Pre-dose FEV_1

投与 26 週間の pre-dose FEV_1 の推移を 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 0.3700（0.34471） L 及び 0.3789（0.34896） L であり，いずれの時点でも呼吸機能の改善が認められた。

Table 4-2　投与 26 週間の pre-dose FEV_1（L）の推移（B1304 試験，FAS）

	QVM 160/150/50 µg (N = 94)			
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	94			
Mean (SD)	2.1592 (0.69782)			
Median	2.0660			
Min - Max	0.823 - 4.168			
Week 12				
n	88	88	88	88
Mean (SD)	2.1513 (0.68519)	2.5213 (0.75082)	0.3700 (0.34471)	19.52 (19.762)
Median	2.1083	2.3695	0.3393	17.07
Min - Max	0.823 - 3.869	1.212 - 4.320	−0.881 - 1.578	−23.3 - 136.1
Week 26				
n	83	83	83	83
Mean (SD)	2.1595 (0.69268)	2.5384 (0.77209)	0.3789 (0.34896)	20.11 (21.293)
Median	2.0920	2.3860	0.3510	16.51
Min - Max	0.823 - 3.869	1.258 - 4.371	−0.438 - 1.565	−19.8 - 127.5

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，レスキュー薬使用後 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

投与 26 週間の pre-dose FVC の推移を 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 0.3062（0.34588） L 及び 0.2938（0.35997） L であった。

Table 4-3　　投与 26 週間の pre-dose FVC（L）の推移（B1304 試験，FAS）

	QVM 160/150/50 µg (N = 94)			
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	94			
Mean (SD)	3.1502 (0.87125)			
Median	3.0250			
Min - Max	1.518 - 5.174			
Week 12				
n	88	88	88	88
Mean (SD)	3.1445 (0.88010)	3.4507 (0.90856)	0.3062 (0.34588)	10.80 (11.814)
Median	3.0250	3.3330	0.2813	10.00
Min - Max	1.518 - 5.174	1.679 - 5.537	−0.665 - 1.876	−15.4 - 66.2
Week 26				
n	83	83	83	83
Mean (SD)	3.1723 (0.87246)	3.4660 (0.89783)	0.2938 (0.35997)	10.34 (12.375)
Median	3.1015	3.3250	0.2095	7.66
Min - Max	1.518 - 5.174	1.698 - 5.607	−0.355 - 1.898	−10.4 - 67.0

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，レスキュー薬使用後 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，それぞれ−0.838（0.5667）及び−0.881（0.5629）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）。

FAS で 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 60 名（63.8%）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−0.28（0.903）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 9.92%（23.972%）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 177.1（27.29）日であり，総曝露は 45.57 人年であった。治験薬投与期間は，91 名（96.8%）で 87 日以上であり，「87～183 日」に該当する被験者は 69 名（73.4%），「184～254 日」に該当する被験者は 22 名（23.4%）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 56.4%（53/94 名）であった

SOC 別で，比較的よくみられた有害事象（発現率 10%以上）は，「呼吸器，胸郭および縦隔障害」（37.2%，35/94 名）及び「感染症および寄生虫症」（24.5%，23/94 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%以上）は，喘息（25.5%，24/94 名），発声障害（8.5%，8/94 名），及び上咽頭炎（7.4%，7/94 名）であった。

Table 4-4　有害事象発現被験者数・発現率（B1304 試験，Week 26，SAF）

SOC PT	QVM 160/150/50 µg N = 94 n (%)
合計	53 (56.4)
眼障害	3 (3.2)
白内障	1 (1.1)
アレルギー性結膜炎	1 (1.1)
眼そう痒症	1 (1.1)
胃腸障害	7 (7.4)
胃食道逆流性疾患	2 (2.1)
上腹部痛	1 (1.1)
痔瘻	1 (1.1)
便秘	1 (1.1)
齲歯	1 (1.1)
舌炎	1 (1.1)
悪心	1 (1.1)
一般・全身障害および投与部位の状態	4 (4.3)
発熱	2 (2.1)
末梢性浮腫	1 (1.1)
口渇	1 (1.1)
免疫系障害	1 (1.1)
季節性アレルギー	1 (1.1)

SOC PT	QVM 160/150/50 µg N = 94 n (%)
感染症および寄生虫症	23 (24.5)
上咽頭炎	7 (7.4)
気管支炎	4 (4.3)
咽頭炎	4 (4.3)
インフルエンザ	3 (3.2)
胃腸炎	2 (2.1)
急性副鼻腔炎	1 (1.1)
膀胱炎	1 (1.1)
外耳炎	1 (1.1)
咽頭扁桃炎	1 (1.1)
肺炎	1 (1.1)
鼻炎	1 (1.1)
足部白癬	1 (1.1)
上気道感染	1 (1.1)
細菌性上気道感染	1 (1.1)
傷害，中毒および処置合併症	3 (3.2)
挫傷	1 (1.1)
手骨折	1 (1.1)
関節脱臼	1 (1.1)
靱帯損傷	1 (1.1)
皮膚擦過傷	1 (1.1)
代謝および栄養障害	1 (1.1)
糖尿病	1 (1.1)
筋骨格系および結合組織障害	4 (4.3)
頚部痛	2 (2.1)
筋痙縮	1 (1.1)
結節性変形性関節症	1 (1.1)
四肢痛	1 (1.1)
弾発指	1 (1.1)
神経系障害	2 (2.1)
頭痛	1 (1.1)
坐骨神経痛	1 (1.1)
呼吸器，胸郭および縦隔障害	35 (37.2)
喘息	24 (25.5)
発声障害	8 (8.5)
アレルギー性鼻炎	2 (2.1)
咳嗽	1 (1.1)
喀血	1 (1.1)
鼻浮腫	1 (1.1)
口腔咽頭痛	1 (1.1)

SOC PT	QVM 160/150/50 μg N = 94 n (%)
痰貯留	1 (1.1)
上気道の炎症	1 (1.1)
皮膚および皮下組織障害	3 (3.2)
湿疹	1 (1.1)
粘液様嚢胞	1 (1.1)
爪甲剥離症	1 (1.1)
血管障害	1 (1.1)
高血圧	1 (1.1)

Source：Table 14.3.1-1.1

2）副作用

SAF での副作用発現被験者数及び発現率を Table 4-5 に示す。

Week 26 までの副作用発現率は 7.4%（7/94 名）であった。

最もよくみられた副作用は発声障害（7.4%，7/94 名）であり，7 名中 2 名はそれぞれ口渇又は筋痙縮を併発していた。いずれの副作用も非重篤であった（Listing 16.2.7-1.1）。

Table 4-5　副作用発現被験者数・発現率（B1304 試験，Week 26，SAF）

SOC PT	QVM 160/150/50 μg N = 94 n (%)
合計	7 (7.4)
一般・全身障害および投与部位の状態	1 (1.1)
口渇	1 (1.1)
筋骨格系および結合組織障害	1 (1.1)
筋痙縮	1 (1.1)
呼吸器，胸郭および縦隔障害	7 (7.4)
発声障害	7 (7.4)

Source：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 35.1%（33/94 名），中等度が 14.9%（14/94 名），及び高度が 6.4%（6/94 名）であった。高度の有害事象は喘息（5 名，5.3%）及び痔瘻（1 名，1.1%）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）。

Week 26 のカットオフ日以降に，1 名が食道破裂のため死亡した。本事象は，治験薬との関連なしと判断された。

2）重篤な有害事象

Week 26 までに，重篤な有害事象は 2 名（2.1%）に発現した。1 名は合併症の白内障の手術のため入院したが，治験薬の投与中止や休薬をすることなく，手術及び薬物治療により事象は消失した。他の 1 名は痔瘻のため入院したが，治験薬の投与中止や休薬及び薬物治療をすることなく事象は消失した。いずれの事象も治験薬との関連なしと判断された（Table 14.3.1-2.1，Table 4-6）。

Table 4-6　　重篤な有害事象一覧（B1304 試験，Week 26，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
1014006	51/M/As	痔瘻	100	9	SEV	No	2	No	回復/消失
1016004	71/F/As	白内障	153	2	MOD	No	2	Yes	回復/消失
		白内障	167	2	MOD	No	2	Yes	回復/消失

Source：Listing 14.3.2-1.2
性別：M = 男性，F = 女性，人種：As = Asian，重症度：MOD = 中等度，SEV = 高度，治験薬：2 = 変更なし
非盲検投与期の投与開始日を 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

Week 26 までに，投与中止に至った有害事象は 1 名（1.1%）に認められた。事象は発声障害（中等度）であり，データカットオフ日時点で継続していた。本事象は治験薬との関連ありと判断された（Table 14.3.1-1.5，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 6 名（6.4%）に認められた。「免疫抑制」（5 名）の割合が最も高く，PT は気管支炎（4 名）及び肺炎（1 名）であった。この他，「糖尿病及び高血糖」（1 名，PT は糖尿病），「白内障」（1 名，PT は白内障）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，重篤な脳心血管事象，及び心房細動又は心房粗動は報告されなかった（Table 14.3.1-4.1，Table 14.3.1-4.3，Table 14.3.1-4.4）。

（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，ヘモグロビン低値及びヘマトクリット低値が認められた（Table 14.3-3.4，Listing 14.3.4-1.1）。

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，血中尿素窒素高値が 1 名及びグルコース高値が 3 名であった（Table 14.3-3.8）。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いなかった（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 2 名であり，収縮期血圧低下及び拡張期血圧上昇が各 1 名に認められた（Table 14.3-4.6，Listing 14.3-4.1）。

2）心電図

QTcF が 460 ms 超を示した女性被験者は 2 名，QTcF が 450 ms 超を示した男性被験者は 1 名，及び 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 名であった（Table 14.3-5.3）。

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 171.2（76.80） nmol/L であり，Week 26 で 152.0（73.16） 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−15.0（75.75） 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 4-7 に示す。

非盲検投与期へ移行した 94 名のうち，84 名（89.4%）が Week 52 までの投与を完了し，10 名（10.6%）が Week 52 までに投与を中止した。投与中止理由は，被験者又は代諾者の申し出［5 名（5.3%）］，医師の判断［3 名（3.2%）］，及び有害事象［2 名（2.1%）］であった。また，86 名（91.5%）が試験を完了し，8 名（8.5%）が試験を中止した。試験中止理由は，被験者又は代諾者の申し出［7 名（7.4%）］，医師の判断［1 名（1.1%）］であった。追跡調査期に移行した 86 名全員が追跡調査期を完了した（Table 14.1-1.5-最終解析）。

Table 4-7　　被験者の内訳（B1304 試験，Week 52，スクリーニングされた全被験者）

	QVM 160/150/50 µg n (%)
スクリーニング	161
非盲検投与期へ移行	94
投与完了	84 (89.4)
投与中止	10 (10.6)
投与中止理由	
被験者又は代諾者の申し出	5 (5.3)
医師の判断	3 (3.2)
有害事象	2 (2.1)
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	86 (91.5)
試験中止	8 (8.5)
試験中止理由	
被験者又は代諾者の申し出	7 (7.4)
医師の判断	1 (1.1)

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）呼吸機能（FEV_1及び FVC）

Pre-dose FEV_1

各評価時点の pre-dose FEV_1 の推移を Table 4-8 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 0.3700（0.34471） L，0.3789（0.34896） L，及び 0.3598（0.38878） L であり，いずれの時点でも呼吸機能の改善・維持が認められた。

Table 4-8　投与 52 週間の pre-dose FEV_1（L）の推移（B1304 試験，FAS）

	QVM 160/150/50 µg (N = 94)			
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	94			
Mean (SD)	2.1592 (0.69782)			
Median	2.0660			
Min - Max	0.823 - 4.168			
Week 12				
n	88	88	88	88
Mean (SD)	2.1513 (0.68519)	2.5213 (0.75082)	0.3700 (0.34471)	19.52 (19.762)
Median	2.1083	2.3695	0.3393	17.07
Min - Max	0.823 - 3.869	1.212 - 4.320	−0.881 - 1.578	−23.3 - 136.1
Week 26				
n	83	83	83	83
Mean (SD)	2.1595 (0.69268)	2.5384 (0.77209)	0.3789 (0.34896)	20.11 (21.293)
Median	2.0920	2.3860	0.3510	16.51
Min - Max	0.823 - 3.869	1.258 - 4.371	−0.438 - 1.565	−19.8 - 127.5
Week 52				
n	80	80	80	80
Mean (SD)	2.1015 (0.67194)	2.4613 (0.80127)	0.3598 (0.38878)	19.04 (21.567)
Median	2.0033	2.2228	0.3023	16.71
Min - Max	0.823 - 3.869	1.288 - 4.691	−0.705 - 1.695	−25.2 - 124.4

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，レスキュー薬使用後 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 の推移を Table 4-9 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 0.3062（0.34588） L，0.2938（0.35997） L，及び 0.2860（0.42054） L であった。

Table 4-9　　投与 52 週間の pre-dose FVC（L）の推移（B1304 試験，FAS）

	QVM 160/150/50 µg (N = 94)			
Visit			ベースラインからの	
Statistic	ベースライン	投与開始後	変化量	% Change
ベースライン				
n	94			
Mean (SD)	3.1502 (0.87125)			
Median	3.0250			
Min - Max	1.518 - 5.174			
Week 12				
n	88	88	88	88
Mean (SD)	3.1445 (0.88010)	3.4507 (0.90856)	0.3062 (0.34588)	10.80 (11.814)
Median	3.0250	3.3330	0.2813	10.00
Min - Max	1.518 - 5.174	1.679 - 5.537	−0.665 - 1.876	−15.4 - 66.2
Week 26				
n	83	83	83	83
Mean (SD)	3.1723 (0.87246)	3.4660 (0.89783)	0.2938 (0.35997)	10.34 (12.375)
Median	3.1015	3.3250	0.2095	7.66
Min - Max	1.518 - 5.174	1.698 - 5.607	−0.355 - 1.898	−10.4 - 67.0
Week 52				
n	80	80	80	80
Mean (SD)	3.1057 (0.88357)	3.3917 (0.96700)	0.2860 (0.42054)	10.02 (13.984)
Median	2.9193	3.1823	0.2298	7.70
Min - Max	1.518 - 5.174	1.717 - 5.661	−1.163 - 1.926	−34.1 - 67.9

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，レスキュー薬使用後 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，それぞれ−0.838（0.5667），−0.881（0.5629），及び−0.935（0.6155）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 及び 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，それぞれ 60 名（67.4%）及び 62 名（73.8%）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−0.29（0.895）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 10.36%（23.397%）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 342.2（72.04）日であり，総曝露は 88.07 人年であった。治験薬投与期間は，「254 日超」に該当する被験者は 86 名（91.5%），「365 日超」に該当する被験者は 19 名（20.2%）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 4-10 に示す。

Week 52 までの有害事象発現率は 68.1%（64/94 名）であった。

SOC 別で，比較的よくみられた有害事象（発現率 10%以上）は，「呼吸器，胸郭および縦隔障害」（43.6%，41/94 名），「感染症および寄生虫症」（36.2%，34/94 名），及び「胃腸障害」（11.7%，11/94 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%以上）は，喘息（30.9%，29/94 名），上咽頭炎（18.1%，17/94 名），発声障害（10.6%，10/94 名），気管支炎（6.4%，6/94 名），及び咽頭炎（5.3%，5/94 名）であった。

Table 4-10　有害事象発現被験者数・発現率（B1304 試験，Week 52，SAF）

SOC PT	QVM 160/150/50 µg N = 94 n (%)
合計	64 (68.1)
血液およびリンパ系障害	1 (1.1)
播種性血管内凝固	1 (1.1)
耳および迷路障害	2 (2.1)
耳管開放	1 (1.1)
回転性めまい	1 (1.1)
眼障害	4 (4.3)
白内障	1 (1.1)
アレルギー性結膜炎	1 (1.1)

SOC PT	QVM 160/150/50 µg N = 94 n (%)
眼そう痒症	1 (1.1)
網膜動脈閉塞	1 (1.1)
胃腸障害	11 (11.7)
胃食道逆流性疾患	2 (2.1)
上腹部痛	1 (1.1)
裂肛	1 (1.1)
痔瘻	1 (1.1)
便秘	1 (1.1)
齲歯	1 (1.1)
舌炎	1 (1.1)
鼡径ヘルニア	1 (1.1)
悪心	1 (1.1)
食道破裂	1 (1.1)
歯痛	1 (1.1)
一般・全身障害および投与部位の状態	6 (6.4)
発熱	3 (3.2)
疲労	1 (1.1)
末梢性浮腫	1 (1.1)
口渇	1 (1.1)
免疫系障害	1 (1.1)
季節性アレルギー	1 (1.1)
感染症および寄生虫症	34 (36.2)
上咽頭炎	17 (18.1)
気管支炎	6 (6.4)
咽頭炎	5 (5.3)
インフルエンザ	3 (3.2)
急性副鼻腔炎	2 (2.1)
膀胱炎	2 (2.1)
胃腸炎	2 (2.1)
鼻炎	2 (2.1)
上気道感染	2 (2.1)
虫垂炎	1 (1.1)
感染性小腸結腸炎	1 (1.1)
ヘリコバクター感染	1 (1.1)
下気道感染	1 (1.1)
口腔ヘルペス	1 (1.1)
外耳炎	1 (1.1)
咽頭扁桃炎	1 (1.1)
肺炎	1 (1.1)
足部白癬	1 (1.1)

SOC PT	QVM 160/150/50 µg N = 94 n (%)
細菌性上気道感染	1 (1.1)
傷害，中毒および処置合併症	6 (6.4)
挫傷	2 (2.1)
手骨折	1 (1.1)
関節脱臼	1 (1.1)
靭帯損傷	1 (1.1)
処置による疼痛	1 (1.1)
肋骨骨折	1 (1.1)
皮膚擦過傷	1 (1.1)
臨床検査	1 (1.1)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1 (1.1)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	1 (1.1)
代謝および栄養障害	3 (3.2)
糖尿病	2 (2.1)
脂質異常症	1 (1.1)
高尿酸血症	1 (1.1)
筋骨格系および結合組織障害	6 (6.4)
頚部痛	2 (2.1)
弾発指	2 (2.1)
筋痙縮	1 (1.1)
結節性変形性関節症	1 (1.1)
四肢痛	1 (1.1)
滑液嚢腫	1 (1.1)
良性，悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	1 (1.1)
子宮平滑筋肉腫	1 (1.1)
神経系障害	4 (4.3)
頭痛	3 (3.2)
坐骨神経痛	1 (1.1)
呼吸器，胸郭および縦隔障害	41 (43.6)
喘息	29 (30.9)
発声障害	10 (10.6)
アレルギー性鼻炎	3 (3.2)
咳嗽	1 (1.1)
喀血	1 (1.1)
鼻浮腫	1 (1.1)
口腔咽頭痛	1 (1.1)
呼吸不全	1 (1.1)
痰貯留	1 (1.1)
上気道の炎症	1 (1.1)

SOC PT	QVM 160/150/50 µg N = 94 n (%)
皮膚および皮下組織障害	6 (6.4)
湿疹	2 (2.1)
寒冷蕁麻疹	1 (1.1)
過角化	1 (1.1)
粘液様嚢胞	1 (1.1)
爪甲剥離症	1 (1.1)
血管障害	3 (3.2)
高血圧	2 (2.1)
低血圧	1 (1.1)

Source：Table 14.3.1-1.1-最終解析

2）副作用

SAF での副作用発現被験者数及び発現率を Table 4-11 に示す。

Week 52 までの副作用発現率は 10.6%（10/94 名）であった。

最もよくみられた副作用は発声障害（9.6%，9/94 名）であった。口渇，筋痙縮，及び鼻浮腫が各 1 名に発現し，重症度はいずれも軽度であった。発声障害の重症度は 8 名が軽度であり，1 名は中等度であった。いずれの副作用も非重篤であった（Listing 16.2.7-1.1-最終解析）。

Table 4-11　副作用発現被験者数・発現率（B1304 試験，Week 52，SAF）

SOC PT	QVM 160/150/50 µg N = 94 n (%)
合計	10 (10.6)
一般・全身障害および投与部位の状態	1 (1.1)
口渇	1 (1.1)
筋骨格系および結合組織障害	1 (1.1)
筋痙縮	1 (1.1)
呼吸器，胸郭および縦隔障害	10 (10.6)
発声障害	9 (9.6)
鼻浮腫	1 (1.1)

Source：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 36.2%（34/94 名），中等度が 18.1%（17/94 名），及び高度が 13.8%（13/94 名）であった。高度の有害事象は喘息（8 名，8.5%），播種性血管内凝固，痔瘻，鼠径ヘルニア，食道破裂，疲労，虫垂炎，下気道感染，呼吸不全，及び低血圧（各 1 名，1.1%）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

本試験では試験期間中の死亡はなかったが，1 名（被験者番号 1013002）が試験中止後に死亡した。本被験者は 78 歳の男性で，胃食道逆流性疾患及び胃炎等を合併しており，関連する既往歴の報告はなかった。Day 240 に食道破裂（重篤な有害事象，投与中止に至った有害事象）が発現し治療を受けたが，医師判断による試験中止（Day 275）後の Day 332（治験薬の最終投与から 92 日後）に本事象により死亡した。本事象は，治験薬との関連なしと判断された（Table 4-12）。

2）重篤な有害事象

Week 52 までに，重篤な有害事象は 6 名（6.4%）に発現した。

被験者番号 1008016 は虫垂炎のため，治験薬を休薬し，手術後に事象は消失した。被験者番号 1013002 は食道破裂，低血圧，播種性血管内凝固，下気道感染，及び呼吸不全を発現し，治験薬の投与を中止した。試験中止後，当該被験者は食道破裂のため死亡した。被験者番号 1014006 は痔瘻の手術のため入院し，事象は消失した。被験者番号 1016004 は合併症の白内障（右眼）の手術のため入院し，翌日，手術及び薬物治療により事象は消失した。当該被験者は，合併症の白内障（左眼）の手術のため再び入院し，翌日，手術及び薬物治療により事象は消失した。被験者番号 1019005 は鼠径ヘルニアのためヘルニア修復術を施行し，手術後に事象は消失した。被験者番号 1023005 は子宮平滑筋肉腫のため両側卵管卵巣摘除を伴う腹式子宮全摘除を施行し，手術後に事象は消失した。

いずれの事象も治験薬との関連なしと判断された。また，痔瘻，白内障，鼠径ヘルニア，及び子宮平滑筋肉腫に対して，治験薬の投与中止や休薬は行わなかった（Table 14.3.1-2.1-最終解析，Listing 16.2.5-2.2-最終解析，Table 4-12）。

Table 4-12　　重篤な有害事象一覧（B1304 試験，Week 52，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
1008016	49/F/As	虫垂炎*	303	15	SEV	No	4	Yes	回復/消失
1013002	78/M/As	食道破裂*	240	93	SEV	No	5	Yes	死亡
		低血圧*	241		SEV	No	5	Yes	未回復/未消失
		播種性血管内凝固*	243	50	SEV	No	5	Yes	回復/消失
		下気道感染*	245		SEV	No	5	Yes	未回復/未消失
		呼吸不全*	245		SEV	No	5	Yes	未回復/未消失
1014006	51/M/As	痔瘻	100	9	SEV	No	2	No [a)]	回復/消失
1016004	71/F/As	白内障	153	2	MOD	No	2	Yes	回復/消失
		白内障	167	2	MOD	No	2	Yes	回復/消失
1019005	55/M/As	鼠径ヘルニア*	192	113	SEV	No	2	Yes	回復/消失
1023005	45/F/As	子宮平滑筋肉腫*	334	21	MOD	No	2	Yes	回復/消失

Source：Listing 14.3.2-1.2-最終解析
性別：M = 男性，F = 女性，人種：As = Asian，重症度：MOD = 中等度，SEV = 高度，治験薬： 2 = 変更なし，4 = 休薬，5 = 投与中止

非盲検投与期の投与開始日を Day 1 とした。
* 中間解析のデータカットオフ日以降に報告された。
a) 手術のため入院したが，詳細情報が収集できなかったため，電子的データ授受システム（electronic data capture，EDC）の重篤な有害事象ページの入力は処置 = No とされた。

（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は 2 名（2.1%）に認められた。1 名は中等度の発声障害を発現し，治療をすることなく事象は消失した。本事象は治験薬との関連ありと判断された。他の 1 名は高度の食道破裂，低血圧，播種性血管内凝固，下気道感染，及び呼吸不全を発現し（いずれも重篤な有害事象），試験中止後に食道破裂のため死亡した。いずれの事象も治験薬との関連なしと判断された（Table 14.3.1-1.5-最終解析，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 44 名（46.8%）に認められた。治験薬と関連ありと判断された臨床的に注目すべき事象はなかった。「過敏症」（34 名）の割合が最も高く，内訳は喘息（29 名），アレルギー性鼻炎（3 名），湿疹（2 名），アレルギー性結膜炎，呼吸不全，及び季節性アレルギー（各 1 名）であった。この他，「免疫抑制」（8 名，内訳は気管支炎［6 名］，下気道感染及び肺炎［各 1 名］），「骨折」（2 名，内訳は手骨折及び肋骨骨折［各 1 名］），「糖尿病及び高血糖」（2 名，PT は糖尿病），「肝毒性」（1 名，PT はアラニンアミノトランスフェラーゼ増加及び γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加），「白内障」（1 名，PT は白内障）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，重篤な脳心血管事象，及び心房細動又は心房粗動は報告されなかった（Table 14.3.1-4.1-最終解析，Table 14.3.1-4.3-最終解析，Table 14.3.1-4.4-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，ヘモグロビン低値及びヘマトクリット低値が認められた（Table 14.3-3.4-最終解析，Listing 14.3.4-1.1-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，血中尿素窒素高値（> 9.99 mmol/L）が 1 名及びグルコース高値（> 9.99 mmol/L）が 5 名であった（Table 14.3-3.8-最終解析）。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 1 名であり，ビリルビン高値（Week 52：34 μmol/L，> 1.5 × ULN）が認められた（Table 14.3-3.9-最終解析，Listing 14.3.4-1.3-最終解析）。

3）尿検査

Week 52 時に，尿中白血球 50 個/HPF 超及び赤血球 50 個/HPF 超が各 1 名に認められた。尿検査の異常値が有害事象として報告された事象はなかった（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 5 名であり，拡張期血圧上昇（115 mmHg，又は 105 mmHg 以上かつベースラインから 15 mmHg 以上上昇）が 2 名，拡張期血圧低下（40 mmHg 未満，又は 50 mmHg 以下かつベースラインから 15 mmHg 以上低下），収縮期血圧低下（75 mmHg 未満，又は 90 mmHg 以下かつベースラインから 20 mmHg 以上低下），及び脈拍数増加（130 bpm 超，又は 120 bpm 以上かつベースラインから 15 bpm 以上増加）が各 1 名に認められた（Table 14.3-4.6-最終解析，Listing 14.3-4.1-最終解析）。拡張期血圧上昇を認めた 1 名は非重篤な有害事象（高血圧）として報告されたが，それ以外に有害事象として報告された異常はなかった（Listing 16.2.7-1.1-最終解析）。

2）心電図

Week 52 までに，QTcF が 460 ms 超を示した女性被験者は 2 名，QTcF が 450 ms 超を示した男性被験者は 1 名であった。また，別の 3 名に QTcF のベースラインから 30～60 ms の延長が認められた（Table 14.3-5.3-最終解析）。臨床的に問題となる心電図異常（有害事象）は認められなかった。

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 171.2（76.80） nmol/L であり，Week 26 で 152.0（73.16） nmol/L，Week 52 で 167.1（70.78） 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 −15.0（75.75） nmol/L，Week 52 で−0.8（74.37） 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。

5.5 B1304 試験（死亡）

被験者 1013-002 – 死亡（食道破裂）・重篤な有害事象（食道破裂，低血圧，播種性血管内凝固，下気道感染，呼吸不全），投与中止に至った有害事象（食道破裂，低血圧，播種性血管内凝固，下気道感染，呼吸不全）

被験者背景：78 歳，男性，アジア人

本被験者は，1948 年に喘息と診断された。喘息の前治療薬は，Seretide（中用量 ICS/LABA）であった。既往歴の報告はなかった。合併症は，白内障，右脚ブロック，アレルギー性鼻炎，不眠症，高脂血症，胃食道逆流性疾患，緑内障，及び胃炎であった。併用喘息治療薬は，carbocisteine であった。

スクリーニング時，被験者の FEV_1 の予測正常値に対する割合は 51%であった。

Day 1（2017 年 6 月 13 日）に治験薬の初回投与を受けた。

Day 240 に，嘔吐に続いて突発的な左側胸痛を認め，高度の食道破裂が発現した。その後，被験者は，呼吸器不快感，左側胸痛，及び背部痛を訴えて救急科を受診し，集中治療室（ICU）に入院した。入院時，被験者は呼びかけに応じ，意識があり，瞳孔径 3.0/3.0 mm，対光反射あり（plus/plus），脈拍数は 126/min，血圧は 80/50 mmHg，呼吸数は 30/min，酸素飽和度（SPO_2）は 86%（酸素 10 L 投与下で 93%），体温は 37.3°C であった。同日，CT スキャンで左側胸水を認めた。内視鏡検査及び胸腔吸引を実施し，胸腔ドレナージが施行された。また，上咽頭炎（軽度，

非重篤）が認められた。食道破裂に対し，doripenem monohydrate，normal human immunoglobulin（kenketsu glovenin），plasma，polymyxin B sulfate，及び赤血球濃厚液が投与された。治験薬を Day 240 に休薬した。治験薬の最終投与日は Day 240（2018 年 2 月 7 日）であった。

2018 年 2 月 8 日に被験者より低血圧（高度）が報告され，血圧は 70 mmHg（収縮期／拡張期の明記なし），体温は 38.5°C であった。被験者は，全身性炎症反応症候群も発現していた。低血圧に対し，human albumin，dopamine hydrochloride が投与された。

2018 年 2 月 10 日に高度の播種性血管内凝固（DIC）が発現し，CRP は 212 mg/L（基準範囲：0～20 mg/L）であった。DIC に対し，antithrombin III 及び thrombomodulin alfa が投与された。投与後，DIC スコアが 1 ポイント改善したと報告があった。

2018 年 2 月 12 日に下気道感染及び呼吸不全（いずれも高度）が発現し，2018 年 2 月 13 日に急性呼吸窮迫症候群（ARDS）が認められた。

2018 年 2 月 13 日に血圧は約 90 mmHg（収縮期／拡張期の明記なし）となり，被験者は ICU から高度治療室（HCU）に移された。2018 年 2 月 14 日，被験者の状態が悪化し，CRP は 20 mg/L であった。血圧は 60 mmHg（収縮期／拡張期の明記なし）（アルブミン及び昇圧薬投与後の血圧は約 100 mmHg［収縮期／拡張期の明記なし］）であった。同日，経腸栄養のため経腸栄養用チューブが挿入され，食道破裂のため気管内挿管，下気道感染に対し人工呼吸器が装着された。2018 年 2 月 15 日に被験者のヘモグロビンが 7.3 g/dL に低下したため赤血球濃厚液が投与され，その後，ヘモグロビンは 8.4 g/dL に改善した。2018 年 2 月 17 日に腹部創離開を認めたため創部を洗浄した。同日，観血的手術，中心静脈カテーテル，及び血液潅流が施行された。2018 年 2 月 24 日に気管切開が施行された。創部及び胸腔ドレーンから採取した検体から多剤耐性緑膿菌が検出され，ceftazidime が投与された。

2018 年 3 月 14 日に人工呼吸器をつけ，気管切開，挿管，機械換気を行い，被験者は HCU から ICU に移された。同日，食道破裂，低血圧，播種性血管内凝固，下気道感染，及び呼吸不全のため治験薬の投与を中止し，医師の判断より，被験者は試験を中止した。

2018 年 3 月（日付不明）に DIC は回復した。2018 年 3 月（日付不明）に経腸栄養が増やされ，呼吸不全が改善したため人工呼吸器が外された。2018 年 4 月 4 日に被験者は ICU から HCU に移され，経腸栄養及び中心静脈栄養で管理しながらリハビリテーションを開始した。2018 年 4 月 18 日に発熱（38ºC），呼吸不全，呼吸停止，極度の徐脈，及び急性腎不全を認め，意識レベルは，Glasgow Coma Scale で開眼機能（Eye opening）1，言語機能（Verbal response）1，運動機能（Motor response）3（GCS E1V1M3）であった。2018 年 4 月 19 日に体温が 38ºC に上昇したため，中心静脈カテーテルを再度留置した後，急性呼吸窮迫症候群が認められた。BOSMIN（adrenaline nor adrenalin albumin）の投与後，被験者の回復が報告された。敗血症性ショック又は肺血栓塞栓症により，呼吸停止と重篤な徐脈が発現し，心肺蘇生が実施された。2018 年 4 月 21 日に急性腎不全による乏尿が認められた。同日，推算糸球体濾過量（eGFR）は 14.0，CRP は 180.3 mg/L であった。

2018 年 5 月 10 日，治験薬の最終投与から 92 日後，被験者は食道破裂により死亡した。剖検が実施されたかは不明である。

治験担当医師は，食道破裂，低血圧，播種性血管内凝固，下気道感染，及び呼吸不全と治験薬との関連なしと判断した。

5.6 B1304 試験（重篤な有害事象）

被験者 1008-016 – 重篤な有害事象（虫垂炎）

被験者背景：49 歳，女性，アジア人

本被験者は，1996 年に喘息と診断された。喘息の前治療薬は，fluticasone propionate，budesonide-formoterol fumarate（中用量 ICS/LABA），及び salbutamol sulfate であった。既往歴の報告はなかった。合併症は，動物アレルギー（猫）であった。

Day 1（2017 年 10 月 13 日）に治験薬の初回投与を受けた。

Day 303 に高度の急性虫垂炎が発現し，被験者は入院した。Day 305 に虫垂炎に対する手術が施行された。本事象に関連し，開腹手術の術後疼痛（処置痛，軽度，非重篤）が Day 305 から認められた。虫垂炎及び処置痛（腹部手術創の瘢痕）のため，治験薬を Day 303 から Day 326 まで休薬した。Day 317 に虫垂炎は回復し，被験者は退院した。Day 327 に治験薬を休薬前と同用量で再開した。治験薬の最終投与日は Day 365 であった。

Day 365 に被験者は非盲検投与期を完了し，追跡調査期に移行した。

被験者は Day 396 に試験を完了した。最終報告時点で，処置痛は軽快していた。

治験担当医師は，虫垂炎と治験薬との関連なしと判断した。

被験者 1014-006 – 重篤な有害事象（痔瘻）

被験者背景：51 歳，男性，アジア人

本被験者は，1989 年に喘息と診断された。喘息の前治療薬は，Seretide，budesonide，salbutamol sulfate，budesonide-formoterol fumarate，及び procaterol hydrochloride であり，試験登録時に Seretide（中用量 ICS/LABA）が投与されていた。既往歴の報告はなかった。合併症は，高血圧，2 型糖尿病，及び季節性アレルギーであった。

Day 1（2017 年 8 月 7 日）に治験薬の初回投与を受けた。

Day 100 に高度の痔瘻が発現し，被験者は手術のため入院した。治験薬の投与は継続されたが，痔瘻に対する処置の報告はなかった。Day 108 に痔瘻は回復し，被験者は退院した。

治験薬を投与再開せず，被験者又は代諾者の申し出により，Day 183 に投与中止を判断した。治験薬の最終投与日は Day 102 であった。

被験者又は代諾者の申し出により，被験者は Day 212 に試験を中止した。

治験担当医師は，痔瘻と治験薬との関連なしと判断した。

被験者 1016-004 – 重篤な有害事象（白内障［右眼］，白内障［左眼］）

被験者背景：71 歳，女性，アジア人

本被験者は，1991 年 4 月 22 日に喘息と診断された。喘息の前治療薬は，budesonide-formoterol fumarate（中用量 ICS/LABA）であった。被験者は非喫煙者であった。既往歴の報告はなかった。合併症は，副鼻腔炎，胃食道逆流性疾患，高脂血症，アレルギー性結膜炎，アレルギー性鼻炎，変形性関節症，骨粗鬆症，両眼白内障，便秘，及び乳房の良性新生物であった。併用喘息治療薬は，theophylline，methylprednisolone，L-carbocysteine，epinastine hydrochloride，及び montelukast であった。

Day 1（2017 年 12 月 20 日）に治験薬の初回投与を受けた。

Day 153 に合併症の白内障（右眼）の手術のため，被験者は入院した。治験薬の投与は継続された。Day 153 に右眼の水晶体の手術及び眼内レンズ挿入術が施行された。白内障（右眼）手術時に acetazolamide，epinephrine，oxybuprocaine hydrochloride，lidocaine，hyaluronate sodium，Viscoat が投与され，術後に levofloxacin，cefcapene pivoxil hydrochloride，primaxin，betamethasone sodium phosphate，bromfenac sodium，及び cefmenoxime hydrochloride の投与が開始された。Day 154 に白内障（右眼）は回復し，被験者は退院した。

Day 167 に，合併症の白内障（左眼）の手術のため，被験者は入院した。治験薬の投与は継続された。Day 167 に，左眼の水晶体の手術及び眼内レンズ挿入術が施行された。白内障（左眼）手術時に acetazolamide，epinephrine，oxybuprocaine hydrochloride，lidocaine，hyaluronate sodium，Viscoat が投与され，術後に levofloxacin，cefcapene pivoxil hydrochloride，newpenem，bromfenac sodium，cefmenoxime hydrochloride，betamethasone sodium phosphate，及び fluorometholone の投与が開始された。Day 168 に白内障（左眼）は回復し，被験者は退院した。

両事象の重症度は中等度であった。治験薬の最終投与日は Day 364 であり，被験者は非盲検投与期を完了した。

被験者は Day 392 に試験を完了した。

治験担当医師は，白内障（右眼）及び白内障（左眼）と治験薬との関連なしと判断した。

被験者 1019-005 – 重篤な有害事象（鼠径ヘルニア）

被験者背景：55 歳，男性，アジア人

本被験者は，1971 年 10 月に喘息と診断された。喘息の前治療薬は，Breo ellipta（中用量 ICS/LABA）であった。既往歴の報告はなかった。合併症は，湿疹，足部白癬，坐骨神経痛，高血圧，及び 2 型糖尿病であった。併用喘息治療薬は，montelukast であった。

Day 1（2017 年 8 月 7 日）に治験薬の初回投与を受けた。

Day 192 に疼痛が発現し，鼡径ヘルニア（高度）と診断された。Day 200 に被験者は入院し，鼡径ヘルニア修復術が施行された。治験薬の投与は継続された。Cefcapene pivoxil hydrochloride，loxoprofen，rebamipide，vitamins-other combinations，及び rabbit vaccinia extract が投与された。Day 210 に被験者は退院した。Day 304 に鼡径ヘルニアは回復した。

治験薬の最終投与日は Day 367 であった。

Day 367 に被験者は非盲検投与期を完了し，追跡調査期に移行した。

被験者は Day 397 に試験を完了した。

治験担当医師は，鼡径ヘルニアと治験薬との関連なしと判断した。

被験者 1023-005 – 重篤な有害事象（子宮平滑筋肉腫）

被験者背景：45 歳，女性，アジア人

本被験者は，2015 年 12 月 15 日に喘息と診断された。喘息の前治療薬は，formosone（中用量 ICS/LABA）及び procaterol hydrochloride であった。既往歴の報告はなかった。合併症は，季節性アレルギー及び子宮平滑筋腫（2013 年 5 月 21 日～）であった。

Day 1（2018 年 3 月 9 日）に治験薬の初回投与を受けた。

Day 334 に胃痛が発現し，被験者は入院した。同日，超音波検査で合併症の子宮筋腫の増大を認め，子宮類上皮平滑筋肉腫（中等度）と診断された。Day 341 に MRI で悪性腫瘍が確認された。日付不明日，病理検査で子宮類上皮平滑筋肉腫と確定診断された。治験薬の投与は継続された。Day 347 に両側卵管卵巣摘出と腹式子宮全摘除（子宮卵管卵巣摘除）が施行された。術後感染予防及び高血圧予防のため cefmetazole sodium 及び nicardipine hydrochloride，術後の便秘，疼痛緩和，悪心緩和のため magnesium oxide，loxoprofen sodium dihydrate，metaclopramide hydrochloride が投与され，胃粘膜保護のため rebamipide が投与された。Day 354，子宮平滑筋肉腫は回復し，被験者は退院した。

治験薬の最終投与日は Day 363 であった。

Day 363 に被験者は非盲検投与期を完了し，追跡調査期に移行した。

被験者は Day 396 に試験を完了した。

治験担当医師は，子宮平滑筋肉腫と治験薬との関連なしと判断した。