

9.4.3 St. George's Respiratory Questionnaire（SGRQ）

健康関連 QOL を疾患特異的尺度である St. George's Respiratory Questionnaire（SGRQ）で評価した。

SGRQ は COPD における疾患特異的な健康関連 QOL 評価尺度として開発され、症状（例えば咳、呼吸困難、喘鳴）やその症状による社会的影響、心理的影響の経時的変化が評価できるように構成されている。また、医療介入による変化の描出能力に優れている。

質問票は 50 項目から成り、下記に示す Symptom（症状）、Activity（活動）、Impact（衝撃）の 3 つのコンポーネントに分けてそのスコアが計算される。また、その 3 スコアを合計して総スコアを求めることが可能である。

- Symptom（症状）：咳、痰、喘鳴、呼吸困難といった症状の頻度と程度
- Activity（活動）：呼吸困難によって制限される日常生活あるいは呼吸困難を生じさせる日常生活の活動レベル
- Impact（衝撃）：COPD により影響を受ける社会活動や心理的な障害など

各コンポーネントのスコアは、すべての項目の重みの合計に対する陽性回答の重みの合計の割合（％）で示される。すなわち、各スコアは 0～100 の範囲で、「0」は障害がない状態、数値が大きいほど障害が大きいことを示す。

プラセボあるいはイプラトロピウム対照試験では、SGRQ の主要な評価の指標をプロトコール作成時、総スコアと設定した。しかし、衝撃のコンポーネントは COPD により影響を受ける社会活動や心理的な障害などを示しており、SGRQ の開発者である Dr. Paul Jones は医療介入の変化に最も敏感であるとした。そこで、主要な評価の指標を開鍵前に衝撃スコアに変更した。

SGRQ の総スコアで、臨床的に意味のある差は「4」とされている。この差については、SGRQ の開発者である Jones により 1991 年に最初に報告された¹⁾。それ以降、「4」が意味のある差として推奨され、Jones らが実施したサルメテロールの文献でも、この差が引用されている²⁾。なお、チオトロピウムのプラセボあるいはイプラトロピウム対照試験では、計画段階から「4」改善した患者の解析を計画していた。

1. Jones PW, Quirk FH, Baveystock CM. The St George's Respiratory Questionnaire. *Respir Med* 1991; 85: 25-31.
2. Jones PW, Bosh TK. Quality of life changes in COPD patients treated with salmeterol. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 155: 1283-9

9.4.3.1 プラセボ対照試験（試験 205.117，ト - 14 と 205.128，ト - 15）

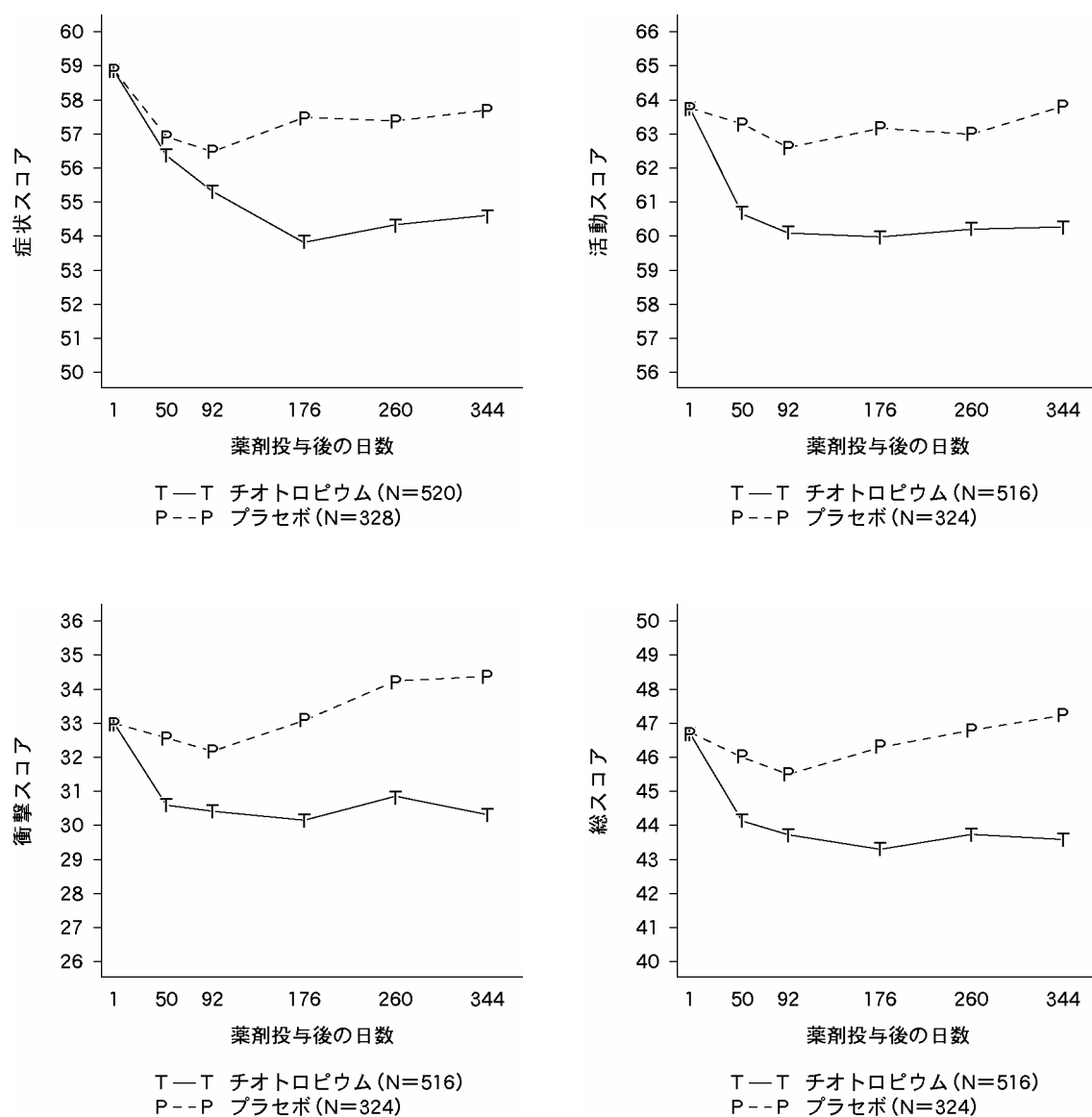
投与前の 3 つの下位尺度のスコアと総スコアを表ト - 9.4.26 に示した。チオトロピウム群とプラセボ群の投与前値に差はみられなかった。

表ト - 9.4.26 SGRQ の投与前値（試験 205.117，ト - 14 と 205.128，ト - 15）

平均スコア	チオトロピウム			プラセボ		
	N	平均値	SE	N	平均値	SE
症状（Symptom）	520	58.73	0.89	328	59.25	1.19
活動（Activity）	516	63.65	0.85	324	64.03	1.08
衝撃（Impact）	516	33.03	0.77	324	33.03	0.97
総スコア（Total）	516	46.63	0.70	324	46.93	0.88

図ト - 9.4.14 に各スコアの推移を示した。各平均値と検定結果は表ト - 9.4.27 に示した。チオトロピウム群はプラセボ群に比し、いずれの項目においてもスコアを改善した（低いスコアほど改善を示す）。また、プラセボとの差は投与期間とともに大きくなった。主要な評価の指標である衝撃スコアをみると、1 年間のプラセボとの差は 1.8～4.0 で、いずれの時点においても有意差がみられた（ $p<0.05$ ）。総スコアも、1 年間のプラセボとの差は 1.8～3.7 で、いずれの時点においても有意差がみられた（ $p<0.05$ ）。活動スコアにおいても、すべての時点でプラセボ群と有意差がみられた。症状スコアでは投与 176 日以降で有意差がみられた。

9. 海外のプラセボあるいはイプラトロピウム対照試験（試験 205.117/128 , 205.126A/126B）



図ト - 9.4.14 SGRQ の各スコアの推移（試験 205.117 , ト - 14 と 205.128 , ト - 15）

（施設間効果と投与前値で調整した平均値を示した）

表ト - 9.4.27 SGRQ の各スコアの調整平均値（SE）と検定結果
（試験 205.117，ト - 14 と 205.128，ト - 15）

	観察日	チオトロピウム		プラセボ		差	p 値	95% 信頼区間
		N	平均値(SE)	N	平均値(SE)			
症状 スコア	投与前値*	520	58.93	328	58.93			
	50	520	56.38 (0.71)	328	56.94 (0.89)	-0.56 (1.10)	0.6142	(-2.72, 1.61)
	92	520	55.34 (0.73)	328	56.48 (0.91)	-1.13 (1.14)	0.3180	(-3.36, 1.09)
	176	520	53.81 (0.75)	328	57.46 (0.94)	-3.66 (1.17)	0.0018	(-5.95, -1.37)
	260	520	54.34 (0.77)	328	57.36 (0.97)	-3.02 (1.20)	0.0122	(-5.38, -0.66)
	344	520	54.61 (0.76)	328	57.69 (0.96)	-3.07 (1.19)	0.0102	(-5.42, -0.73)
活動 スコア	投与前値*	516	63.80	324	63.80			
	50	516	60.67 (0.56)	324	63.32 (0.71)	-2.65 (0.88)	0.0027	(-4.38, -0.92)
	92	516	60.13 (0.62)	324	62.59 (0.79)	-2.46 (0.98)	0.0118	(-4.38, -0.55)
	176	516	59.99 (0.67)	324	63.20 (0.84)	-3.21 (1.04)	0.0022	(-5.26, -1.16)
	260	516	60.22 (0.66)	324	62.99 (0.83)	-2.77 (1.03)	0.0073	(-4.79, -0.75)
	344	516	60.29 (0.66)	324	63.87 (0.83)	-3.58 (1.03)	0.0005	(-5.60, -1.55)
衝撃 スコア	投与前値*	516	33.03	324	33.03			
	50	516	30.60 (0.51)	324	32.58 (0.64)	-1.98 (0.79)	0.0126	(-3.54, -0.43)
	92	516	30.44 (0.54)	324	32.19 (0.68)	-1.75 (0.85)	0.0392	(-3.41, -0.09)
	176	516	30.18 (0.57)	324	33.12 (0.71)	-2.93 (0.88)	0.0009	(-4.67, -1.20)
	260	516	30.87 (0.59)	324	34.23 (0.74)	-3.36 (0.92)	0.0003	(-5.17, -1.55)
	344	516	30.35 (0.59)	324	34.39 (0.75)	-4.04 (0.93)	0.0001	(-5.86, -2.22)
総スコア	投与前値*	516	46.75	324	46.75			
	50	516	44.10 (0.42)	324	45.96 (0.53)	-1.87 (0.66)	0.0046	(-3.16, -0.58)
	92	516	43.68 (0.46)	324	45.48 (0.58)	-1.80 (0.72)	0.0124	(-3.22, -0.39)
	176	516	43.26 (0.49)	324	46.29 (0.62)	-3.03 (0.77)	0.0001	(-4.55, -1.52)
	260	516	43.72 (0.52)	324	46.81 (0.65)	-3.09 (0.81)	0.0001	(-4.67, -1.51)
	344	516	43.57 (0.52)	324	47.25 (0.65)	-3.68 (0.81)	0.0001	(-5.27, -2.09)

調整平均の算出と群間比較検定は前値，薬剤，施設を因子とした分散分析によった。

*：共通の投与前値（common baseline）

衝撃スコアと総スコアにおいて，臨床的に意味のある差とされる「4」以上改善した患者（レスポナー）の割合を表ト - 9.4.28 と9.4.29 にそれぞれ示した。衝撃スコアでは投与 6 ヶ月（176 日目）以降，総スコアでは投与 3 ヶ月（92 日目）以降，チオトロピウム群のレスポナーはプラセボ群に比し有意に多かった（ $p<0.05$ ）。

表ト - 9.4.28 衝撃スコアで「4」以上改善した患者の割合（％）
（試験 205.117，ト - 14 と 205.128，ト - 15）

観察日	チオトロピウム	プラセボ	P 値*
	N=516	N=324	
50	43.02	36.42	0.0607
92	43.99	39.51	0.2226
176	44.38	35.19	0.0094
260	43.60	29.94	0.0001
344	44.96	29.94	0.0000

*：Fisher の直接確率検定

表ト - 9.4.29 SGRQ の総スコアで「4」以上改善した患者の割合（％）
（試験 205.117，ト - 14 と 205.128，ト - 15）

観察日	チオトロピウム	プラセボ	P 値*
	N=516	N=324	
50	42.05	37.35	0.1933
92	44.38	36.73	0.0309
176	44.19	33.64	0.0024
260	46.90	31.48	0.0000
344	49.22	30.25	0.0000

*：Fisher の直接確率検定

SGRQ と担当医師による全般的評価に対する考察

プラセボ対照試験において、担当医師は併用薬の使用状況、症状増悪の回数と程度、咳の程度、運動能力、喘鳴の程度などに基づいて、患者の状態を点数として 1（poor）～8（excellent）の 8 段階で判定し、全般的評価を行った。その結果、投与前の全般的評価に差はみられなかった（チオトロピウム群：4.53，プラセボ群：4.55）が、表ト - 9.4.30 に示すように、投与開始後、チオトロピウム群では 1 年間、プラセボ群に比し、いずれの時点でも有意に高い評価を示した（ $p=0.001$ ）。

表ト - 9.4.30 担当医師による全般的評価（試験 205.117，ト - 14 と 205.128，ト - 15）

観察日	チオトロピウム群(N=534) 調整平均	プラセボ群(N=345) 調整平均	P 値*
投与前値*	4.54	4.54	-
8	4.94	4.61	0.001
29	5.01	4.69	0.001
50	5.08	4.74	0.001
71	5.09	4.70	0.001
92	5.10	4.73	0.001
134	5.05	4.68	0.001
176	5.04	4.58	0.001
218	5.04	4.65	0.001
260	5.02	4.59	0.001
302	5.03	4.61	0.001
344	5.04	4.60	0.001

調整平均の算出と群間比較検定は前値、薬剤、施設を因子とした分散分析によった。

*：共通の投与前値（common baseline）

一方、SGRQ の評価において、臨床的に意味のある差、すなわち「4」の差は、患者の状態を反映した他の評価項目の変化と対応していると言われている。そこで、担当医師による全般的評価と SGRQ の総スコアおよび衝撃スコアの変化量との関連性について検討した。解析はチオトロピウム群とプラセボ群のすべての患者を対象とした。その結果、表ト - 9.4.31 に示す如く、全般的評価の最小変化量、すなわち「1」の変化は、SGRQ の約「4」の変化に対応した。

表ト - 9.4.31 SGRQ スコアと全般的評価の変化量の関連性

（試験 205.117，ト - 14 と 205.128，ト - 15）

全般的評価の変化量	-3	-2	-1	0	1	2	3
症例数	14	35	129	302	215	94	36
総スコアの変化量	11.9	4.2	2.5	-0.8	-4.5	-7.2	-10.2
衝撃スコアの変化量	10.0	5.4	3.8	-0.4	-3.8	-7.3	-8.8

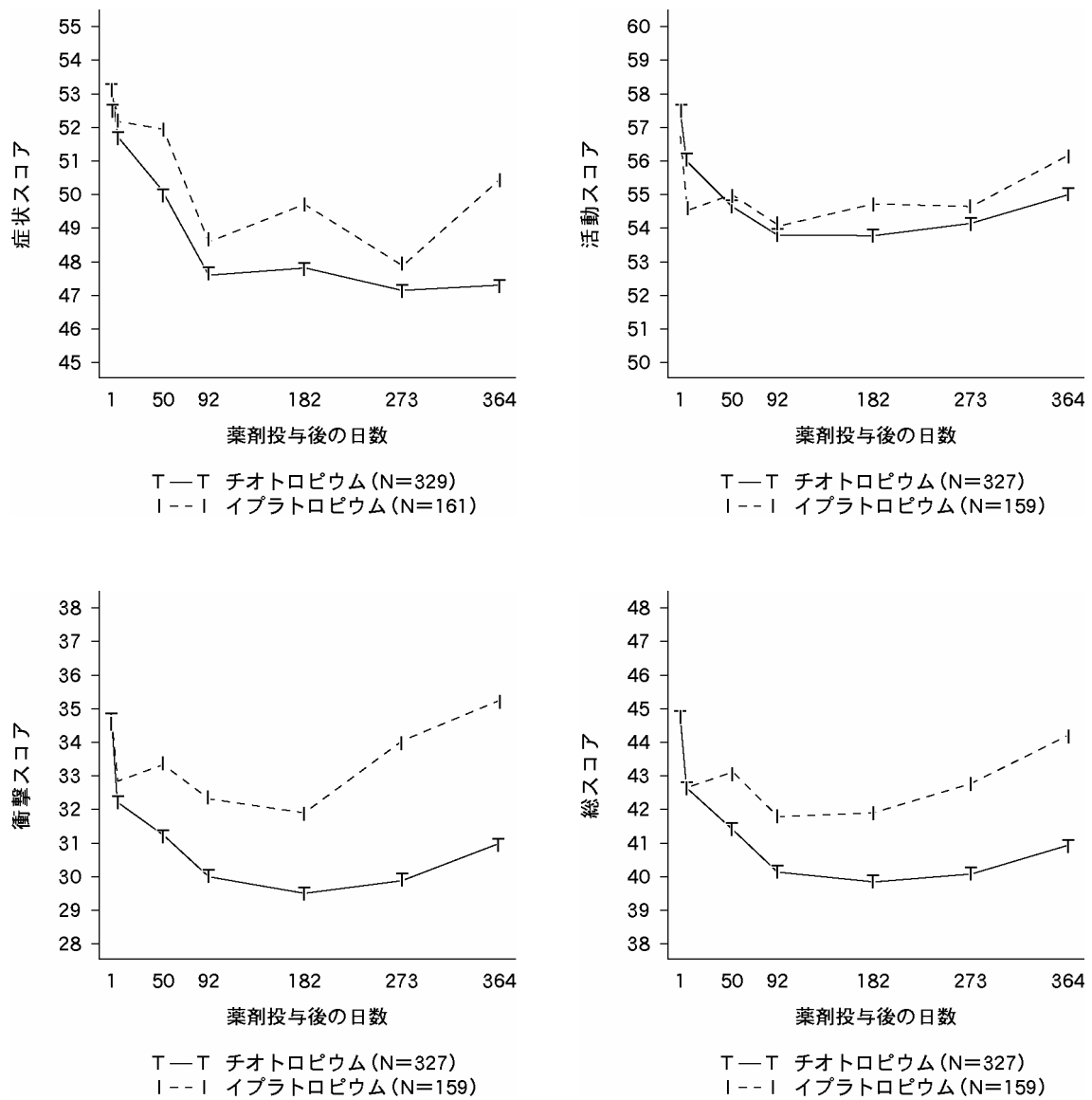
9.4.3.2 イプラトロピウム対照試験（試験 205.126A，ト - 16 と 205.126B，ト - 17）

投与前の 3 つの下位尺度のスコアと総スコアを表ト - 9.4.32 に示した。チオトロピウム群とイプラトロピウムの投与前値に差はみられなかった。

表ト - 9.4.32 SGRQ の投与前値（試験 205.126A，ト - 16 と 205.126B，ト - 17）

平均スコア	チオトロピウム			イプラトロピウム		
	N	平均値	SE	N	平均値	SE
症状（Symptom）	329	54.20	1.17	161	51.48	1.77
活動（Activity）	327	57.51	1.13	159	57.49	1.69
衝撃（Impact）	327	35.78	1.05	159	32.49	1.43
総スコア（Total）	327	45.36	0.92	159	43.16	1.36

図ト - 9.4.15 に各スコアの推移を示した。各平均値と検定結果は表ト - 9.4.33 に示した。チオトロピウム群はイプラトロピウム群に比し、衝撃スコアと総スコアを改善した（低いスコアほど改善を示す）。主要な評価の指標である衝撃スコアをみると、イプラトロピウム群との差は 0.6（投与 8 日目）～4.3（投与 364 日目）で、投与 3 ヶ月（92 日目）以降、有意差がみられた（ $p < 0.05$ ）。総スコアではイプラトロピウム群との差は -0.01（投与 8 日目）～3.3（投与 364 日目）で、投与 8 日目と 92 日目を除き、イプラトロピウム群と有意差がみられた（ $p < 0.05$ ）。症状スコアと活動スコアでは、チオトロピウム群とイプラトロピウム群に有意差はみられなかった。



図ト - 9.4.15 SGRQ の各スコアの推移（205.126A，ト - 16 と 205.126B，ト - 17）

（施設間効果と投与前値で調整した平均値を示した）

表ト - 9.4.33 SGRQ の各スコアの調整平均値（SE）と検定結果（205.126A，ト - 16 と 205.126B，ト - 17）

	観察日	チオトロピウム		イプラトロピウム		差	p 値	95% 信頼区間
		N	平均値(SE)	N	平均値(SE)			
症状 スコア	投与前値*	329	53.30	161	53.30			
	8	329	51.79 (0.81)	161	52.21 (1.14)	-0.42 (1.32)	0.7499	(-3.01, 2.17)
	50	329	50.08 (0.97)	161	51.97 (1.36)	-1.89 (1.58)	0.2309	(-4.99, 1.21)
	92	329	47.56 (1.01)	161	48.62 (1.42)	-1.06 (1.65)	0.5216	(-4.29, 2.18)
	182	329	47.82 (1.06)	161	49.68 (1.48)	-1.86 (1.72)	0.2805	(-5.25, 1.52)
	273	329	47.13 (1.02)	161	47.85 (1.43)	-0.72 (1.66)	0.6633	(-3.99, 2.54)
	364	329	47.32 (1.07)	161	50.47 (1.49)	-3.15 (1.73)	0.0699	(-6.55, 0.26)
活動 スコア	投与前値*	327	57.50	159	57.50			
	8	327	55.99 (0.64)	159	54.53 (0.89)	1.46 (1.04)	0.1596	(-0.58, 3.50)
	50	327	54.64 (0.71)	159	55.02 (0.99)	-0.38 (1.15)	0.7440	(-2.64, 1.89)
	92	327	53.80 (0.78)	159	54.08 (1.10)	-0.28 (1.28)	0.8257	(-2.79, 2.23)
	182	327	53.80 (0.82)	159	54.75 (1.14)	-0.95 (1.33)	0.4733	(-3.56, 1.65)
	273	327	54.18 (0.82)	159	54.66 (1.15)	-0.48 (1.34)	0.7204	(-3.10, 2.15)
	364	327	55.07 (0.84)	159	56.21 (1.17)	-1.14 (1.36)	0.4014	(-3.82, 1.53)
衝撃 スコア	投与前値*	327	34.70	159	34.70			
	8	327	32.19 (0.61)	159	32.82 (0.86)	-0.63 (0.99)	0.5239	(-2.58, 1.32)
	50	327	31.22 (0.67)	159	33.32 (0.94)	-2.10 (1.09)	0.0544	(-4.25, 0.04)
	92	327	29.98 (0.68)	159	32.30 (0.96)	-2.32 (1.11)	0.0370	(-4.50, -0.14)
	182	327	29.46 (0.72)	159	31.90 (1.02)	-2.45 (1.18)	0.0387	(-4.77, -0.13)
	273	327	29.89 (0.77)	159	34.04 (1.08)	-4.15 (1.25)	0.0010	(-6.61, -1.69)
	364	327	30.95 (0.81)	159	35.23 (1.14)	-4.28 (1.32)	0.0013	(-6.87, -1.68)
総スコア	投与前値*	327	44.64	159	44.64			
	8	327	42.63 (0.44)	159	42.62 (0.62)	0.01 (0.72)	0.9902	(-1.41, 1.43)
	50	327	41.37 (0.53)	159	43.10 (0.75)	-1.73 (0.87)	0.0472	(-3.43, -0.02)
	92	327	40.11 (0.55)	159	41.75 (0.77)	-1.65 (0.89)	0.0645	(-3.40, 0.10)
	182	327	39.78 (0.63)	159	41.85 (0.88)	-2.07 (1.03)	0.0439	(-4.09, -0.06)
	273	327	40.04 (0.64)	159	42.74 (0.90)	-2.70 (1.05)	0.0101	(-4.76, -0.65)
	364	327	40.90 (0.69)	159	44.20 (0.97)	-3.30 (1.13)	0.0035	(-5.51, -1.09)

調整平均の算出と群間比較検定は前値，薬剤，施設を因子とした分散分析によった。

*：共通の投与前値（common baseline）

衝撃スコアと総スコアにおいて，臨床上に意味のある差とされる「4」以上改善した患者（レスポナー）の割合を表ト - 9.4.34 と9.4.35 にそれぞれ示した。衝撃スコアと総スコアともに投与9ヵ月（273日目）以降，チオトロピウム群のレスポナーはイプラトロピウム群に比し有意に多かった（ $p<0.05$ ）。

表ト - 9.4.34 衝撃スコアで「4」以上改善した患者の割合（%）（205.126A，ト - 16 と 205.126B，ト - 17）

観察日	チオトロピウム	イプラトロピウム	P 値*
	N=327	N=159	
8	41.59	34.59	0.1657
50	45.87	39.62	0.2061
92	47.71	36.48	0.0198
182	48.93	47.17	0.7718
273	51.38	38.99	0.0118
364	47.71	37.11	0.0322

*：Fisher の直接確率検定

表ト - 9.4.35 SGRQ の総スコアで「4」以上改善した患者の割合（%）
（205.126A，ト - 16 と 205.126B，ト - 17）

観察日	チオトロピウム	イプラトロピウム	P 値*
	N=327	N=159	
8	35.17	33.96	0.8394
50	45.26	37.74	0.1193
92	46.18	41.51	0.3815
182	51.68	47.80	0.4403
273	54.13	41.51	0.0118
364	51.99	35.22	0.0007

*：Fisher の直接確率検定

9.4.4 COPD 急性増悪と入院

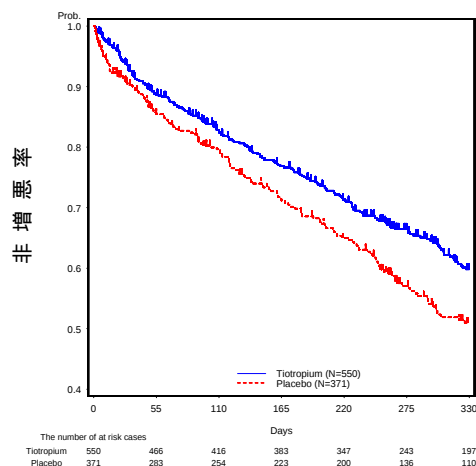
「COPD 急性増悪」は有害事象として報告された 3 日以上続く「複合した呼吸器症状（咳，喘鳴，呼吸困難，喀痰など）」と定義した。通常，感染による増悪で，抗生物質や経口ステロイド薬が必要とされた。COPD 急性増悪とそれによる入院について，以下の項目を検討した。

- 少なくとも 1 回，COPD 急性増悪がみられた患者数
- COPD 急性増悪が起こるまでの期間
- 各投与群の COPD 急性増悪回数と急性増悪日数（分母は「100 patient-years」）
- 少なくとも 1 回，COPD 急性増悪により入院した患者数
- COPD 急性増悪による入院までの期間
- 各投与群の COPD 急性増悪による入院回数と入院日数（分母は「100 patient-years」）

本項では COPD 急性増悪に肺炎を含めて解析したので，患者数は有害事象の集計と異なる。

9.4.4.1 プラセボ対照試験（試験 205.117，ト - 14 と 205.128，ト - 15）

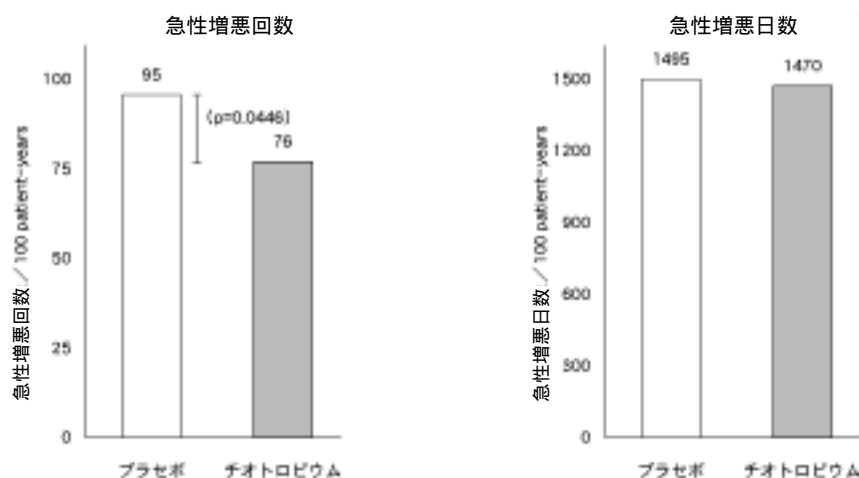
図ト - 9.4.16 に Kaplan-Meier 法による COPD の非増悪率（COPD が急性増悪しない確率）曲線を示した。COPD 急性増悪が起こるまでの期間をみると、チオトロピウム群はプラセボ群に比し有意に長かった（ $p=0.011$ ，Log-rank 検定）。1 年の試験期間中、1 回以上 COPD 急性増悪がみられた患者数は、チオトロピウム群 36%，プラセボ群 42%であった。ロジスティック解析（治験薬の暴露量で調整）では、チオトロピウム群の COPD 急性増悪がみられた患者数は、プラセボ群に比し有意に少なかった（ $p=0.033$ ）。



図ト - 9.4.16 Kaplan-Meier 法による COPD の非増悪率曲線

（試験 205.117，ト - 14 と 205.128，ト - 15）

図ト - 9.4.17 に各投与群の COPD 急性増悪回数と急性増悪日数を示した。チオトロピウム群とプラセボ群では、その症例数と治験薬の暴露期間が異なるため、分母を「100 patient-years」として表示した。チオトロピウム群の COPD 急性増悪回数は、プラセボ群に比し、有意に少なかった（ $p=0.0446$ ，Wilcoxon 二標本検定）。COPD 急性増悪日数については、有意差はみられなかった（Wilcoxon 二標本検定）。

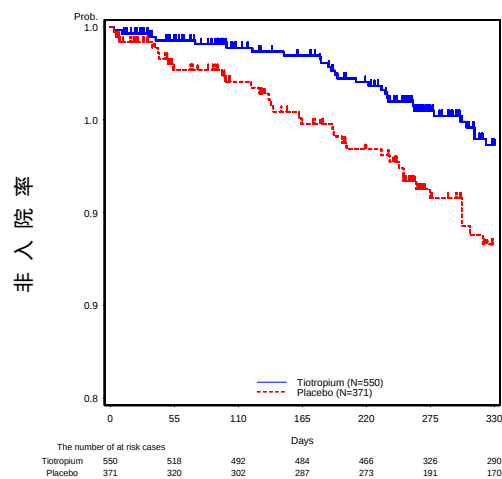


図ト - 9.4.17 COPD 急性増悪回数と急性増悪日数（試験 205.117，ト - 14 と 205.128，ト - 15）

COPD 急性増悪をコントロールするため，チオトロピウム群では 550 例中 90 例（16.4%），プラセボ群では 371 例中 92 例（24.8%）が経口ステロイド薬を使用した（ $p<0.01$ ，Fisher の直接確率検定）。また，チオトロピウム群の 2.2%（12/550 例）とプラセボ群の 2.2%（8/371 例）の患者が，COPD 急性増悪をコントロールするため，テオフィリン製剤を追加あるいは増量した。

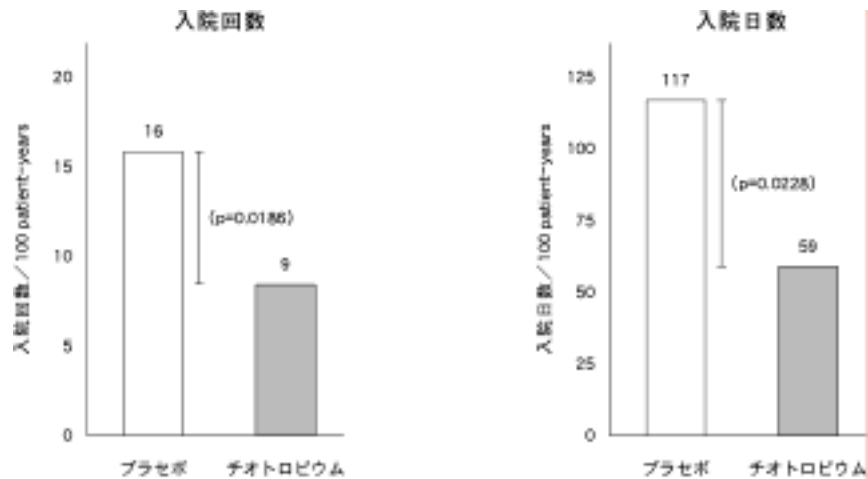
図ト - 9.4.18 に Kaplan-Meier 法による COPD 急性増悪による非入院率（入院しなかった確率）曲線を示した。COPD 急性増悪による入院するまでの期間をみると，チオトロピウム群はプラセボ群に比し有意に長かった（ $p=0.007$ ，Log-rank 検定）。

1 年の試験期間中，1 回以上 COPD 急性増悪により入院した患者数は，チオトロピウム群 5.5%，プラセボ群 9.4%であった。ロジスティック解析（治験薬の暴露量で調整）では，チオトロピウム群において，COPD 急性増悪により入院した患者数は，プラセボ群に比し有意に少なかった（ $p=0.019$ ）。



図ト - 9.4.18 Kaplan-Meier 法による COPD 急性増悪による非入院率曲線
（試験 205.117，ト - 14 と 205.128，ト - 15）

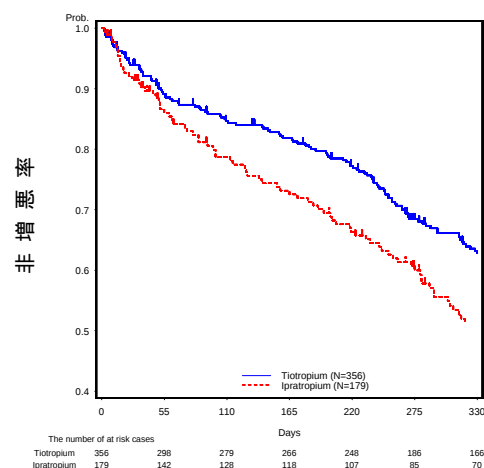
図ト - 9.4.19 に各投与群の COPD 急性増悪による入院回数と入院日数を示した。分母は「100 patient-years」とした。チオトロピウム群の COPD 急性増悪による入院回数と入院日数は、プラセボ群に比し、有意に少なかった（それぞれ $p=0.0186$ ， $p=0.0228$ ，Wilcoxon 二標本検定）。



図ト - 9.4.19 COPD 急性増悪による入院回数と入院日数
（試験 205.117，ト - 14 と 205.128，ト - 15）

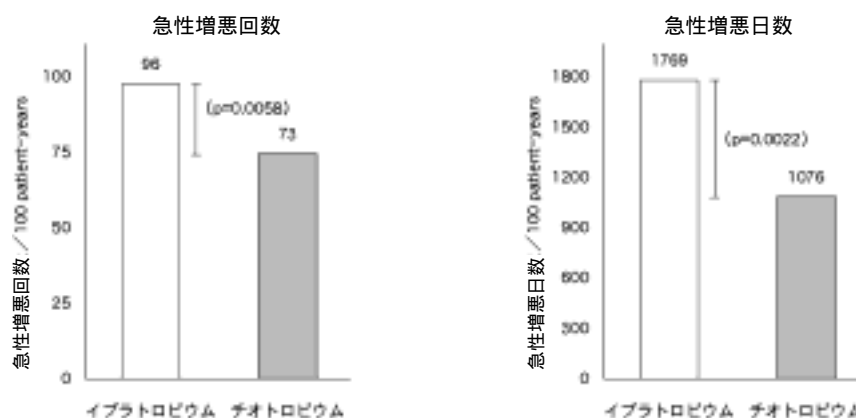
9.4.4.2 イプラトロピウム対照試験（試験 205.126A，ト - 16 と 205.126B，ト - 17）

図ト - 9.4.20 に Kaplan-Meier 法による COPD の非増悪率（COPD が急性増悪しない確率）曲線を示した。COPD 急性増悪が起こるまでの期間をみると、チオトロピウム群はイプラトロピウム群に比し有意に長かった（ $p=0.008$ ，Log-rank 検定）。1 年の試験期間中，1 回以上 COPD 急性増悪がみられた患者数は，チオトロピウム群 35%，イプラトロピウム群 46%であった。ロジスティック解析（治験薬の暴露量で調整あるいは調整なし）では，チオトロピウム群の COPD 急性増悪がみられた患者数は，イプラトロピウム群に比し有意に少なかった（ $p<0.02$ ）。



図ト - 9.4.20 Kaplan-Meier 法による COPD の非増悪率曲線
（試験 205.126A，ト - 16 と 205.126B，ト - 17）

図ト - 9.4.21 に各投与群の COPD 急性増悪回数と急性増悪日数を示した。分母は「100 patient-years」とした。チオトロピウム群の COPD 急性増悪回数と急性増悪日数はイプラトロピウム群に比し，有意に少なかった（それぞれ $p=0.0058$ ， $p=0.0022$ ，Wilcoxon 二標本検定）。

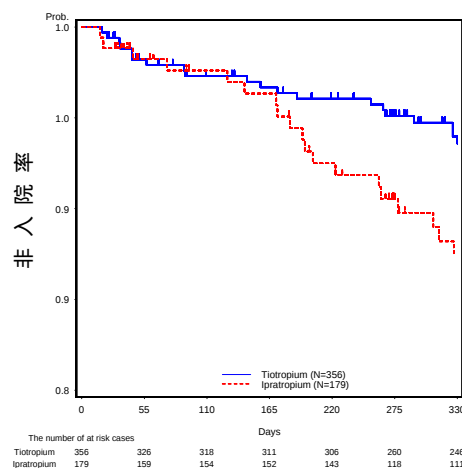


図ト - 9.4.21 COPD 急性増悪回数と急性増悪日数（試験 205.126A，ト - 16 と 205.126B，ト - 17）

COPD 急性増悪をコントロールするため，チオトロピウム群では 356 例中 78 例（21.9%），イプラトロピウム群では 179 例中 50 例（27.9%）が経口ステロイド薬を使用した。群間に有意差はみられなかった（ $p>0.05$ ，Fisher's Exact Test）。また，COPD 急性増悪をコントロールするため，テオフィリン製剤を追加あるいは増量した患者は，チオトロピウム群 4.8%（17/356 例），イプラトロピウム群 8.9%（16/179 例）であったが，有意差はみられなかった（ $p=0.07$ ，Fisher の直接確率検定）。

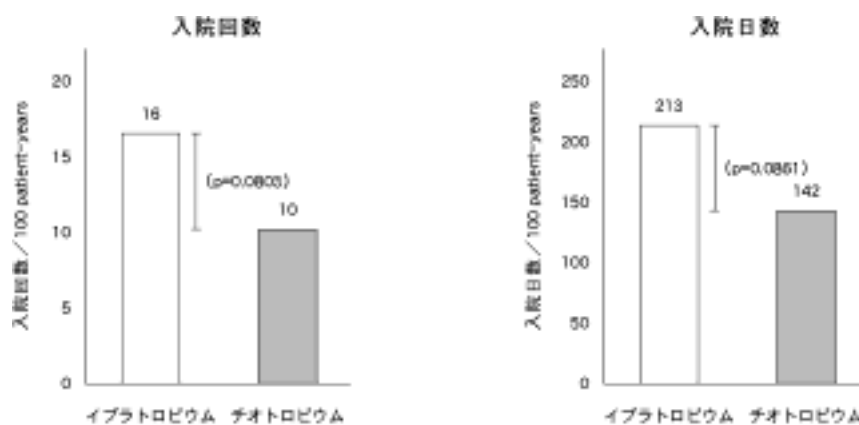
図ト - 9.4.22 に Kaplan-Meier 法による COPD 急性増悪による非入院率（入院しなかった確率）曲線を示した。COPD 急性増悪による入院までの期間をみると，チオトロピウム群はイプラトロピウム群に比し有意に長かった（ $p=0.048$ ，Log-rank 検定）。

1 年の試験期間中，1 回以上 COPD 急性増悪により入院した患者数はチオトロピウム群 7.3%，プラセボ群 11.7%であった。ロジスティック解析（治験薬の暴露量で調整あるいは調整なし）では，COPD 急性増悪により入院した患者数に有意差はみられなかった。



図ト - 9.4.22 Kaplan-Meier 法による COPD 急性増悪による非入院率曲線
（試験 205.126A，ト - 16 と 205.126B，ト - 17）

図ト - 9.4.23 には各投与群の COPD 急性増悪による入院回数と入院期間を示した。分母は「100 patient-years」とした。チオトロピウム群の COPD 急性増悪による入院回数と入院日数はイプラトロピウム群に比し，少なかったが，有意差はなかった（それぞれ $p=0.0803$ ， $p=0.0861$ ，Wilcoxon 二標本検定）。



図ト - 9.4.23 COPD 急性増悪による入院回数と入院日数
（試験 205.126A，ト - 16 と 205.126B，ト - 17）

9.4.5 結論

肺機能（トラフ FEV1.0）を改善した。

各試験において，チオトロピウム投与後のトラフ FEV1.0 を次の表にまとめた。プラセボ対照試験とイプラトロピウム対照試験において，チオトロピウム群のトラフ FEV1.0 は投与期間中プラセボおよびイプラトロピウム群に比し，いずれも有意に高かった（ $p<0.01$ ）。

	対照薬群との差（L）
プラセボ対照試験	0.12 ~ 0.15
イプラトロピウム対照試験	0.13 ~ 0.17

呼吸困難を改善した。

Mahler の BDI と TDI で評価した。各試験における TDI の総スコアを次の表にまとめた。プラセボ対照試験とイプラトロピウム対照試験において，チオトロピウム群の総スコアは，対照薬群に比し，投与期間中いずれも有意に高い値であった（ $p<0.05$ ）。

	対照薬群との差
プラセボ対照試験	0.81 ~ 1.14
イプラトロピウム対照試験	0.64 ~ 0.97

また，総スコアを臨床的に意味があるとされる「1」以上改善した患者数を次の表にまとめた。プラセボ対照試験において，チオトロピウム群で「1」以上改善した患者数はプラセボ群に比し，いずれの時点においても有意に多かった（ $p<0.01$ ）。イプラトロピウム対照試験においても，投与3ヵ月目を除き，イプラトロピウム群に比し，有意に高かった（ $p<0.05$ ）。

	総スコアを「1」以上改善した患者の割合（%）			
	投与群	3ヵ月目	6ヵ月目	1年目
プラセボ対照試験	チオトロピウム	47	42	46
	プラセボ	34	27	29
イプラトロピウム対照試験	チオトロピウム	43	35	31
	イプラトロピウム	34	18	18

QOL を改善した。

QOL は SGRQ で評価した。各試験における総スコアを次の表にまとめた。プラセボ対照試験において，チオトロピウム群はいずれの時点でもプラセボ群に比し，総スコアを有意に改善した（ $p<0.05$ ）。イプラトロピウム対照試験では，投与6ヵ月以降，イプラトロピウム群に比し，総スコアを有意に改善した（ $p<0.05$ ）。

期間	対照薬群との差	
	3 ヶ月まで	6 ヶ月以降
プラセボ対照試験	1.8 ~ 1.9	3.0 ~ 3.7
イプラトロピウム対照試験	-0.01 ~ 1.7	2.1 ~ 3.3

また，総スコアを臨床的に意味があるとされる「4」以上改善した患者数を以下にまとめた。プラセボ対照試験では投与 3 ヶ月以降，イプラトロピウム試験では，9 ヶ月以降，チオトロピウム群の患者数が対照薬群に比し有意に多かった（ $p<0.05$ ）。

	総スコアを「4」以上改善した患者の割合（％）			
	投与群	3 ヶ月目	6 ヶ月目	1 年目
プラセボ対照試験	チオトロピウム	44	44	49
	プラセボ	37	34	30
イプラトロピウム対照試験	チオトロピウム	46	52	52
	イプラトロピウム	42	48	35

COPD 急性増悪までの期間を遅らせ，急性増悪回数を減少させた。

チオトロピウム群の COPD 急性増悪までの期間と COPD 急性増悪による入院までの期間は，プラセボ群とイプラトロピウム群に比し，有意に長かった。チオトロピウム群において，COPD 急性増悪がみられた患者数は，プラセボ群とイプラトロピウム群に比し，有意に少なかった。また，チオトロピウム群の COPD 急性増悪回数は，プラセボ群とイプラトロピウム群に比し，有意に少なかった。

以上，チオトロピウムは 1 日 1 回投与で COPD 患者の肺機能，呼吸困難，QOL を改善することが示された。また，COPD 急性増悪によるリスクを軽減するものと考えられた。

9.5 安全性

9.5.1 治験薬の暴露の程度

プラセボあるいはイプラトロピウム対照試験における治験薬の暴露の程度を表ト - 9.5.1 に示した。プラセボ対照試験の安全性解析対象症例は，チオトロピウム群 550 例，プラセボ群 371 例で，チオトロピウム群の 482 例（88%）は 6 ヶ月（220 日）以上，302 例（55%）は 1 年（330 日以上）の投薬を受けた。平均の暴露日数（中央値）をみると，チオトロピウム群（338 日）はプラセボ群（328 日）に比し，10 日長かった。

イプラトロピウム対照試験の安全性解析対象症例は，チオトロピウム群 356 例，イプラトロピウム群 179 例で，チオトロピウム群の 316 例（89%）は 6 ヶ月（200 日）以上，260 例（73%）は 1 年（330 日以上）の投薬を受けた。各群の平均暴露日数（中央値）は同じであった（365 日と 364 日）。

表ト - 9.5.1 治験薬の暴露の程度

（試験 205.117/128，ト - 14/15 と試験 205.126A/126B，ト - 16/17）

暴露の程度（日数）	プラセボ対照試験		イプラトロピウム対照試験	
	チオトロピウム	プラセボ	チオトロピウム	イプラトロピウム
	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)
安全性解析症例	550	371	356	179
1	2 (0.4)	2 (0.5)	2 (0.6)	1 (0.6)
2-7	3 (0.5)	10 (2.7)	9 (2.5)	3 (1.7)
8-60	27 (4.9)	34 (9.2)	16 (4.5)	14 (7.8)
61-100	17 (3.1)	14 (3.8)	4 (1.1)	5 (2.8)
101-200	19 (3.5)	18 (4.9)	9 (2.5)	7 (3.9)
201-330	180 (32.7)	110 (29.6)	56 (15.7)	31 (17.3)
330 以上	302 (54.9)	183 (49.3)	260 (73.0)	118 (65.9)
中央値	338.0	328.0	365	364
範囲	1-408	1-371	1-388	1-386

プラセボあるいはイプラトロピウム対照試験で用いたチオトロピウムの使用期限は 年 月 日であった。しかし，各施設において，できる限り多くの安全性データを入手するため， 年 月 日まで，患者への治験薬の割付けを可能とした。その結果，プラセボ対照試験では 年 月 日，イプラトロピウム対照試験では 年 月 日以降に割付けられた患者は，すべての visit を完了することができなかった。実際に，プラセボ対照試験の 24%，イプラトロピウム対照試験の 13%の患者は治験薬使用期限切れのため，9 ヶ月（260～270 日）で治験を終了した。なお，これら患者は試験完了例として取り扱うこととした。 年 月 日時点で，1 年間の治験薬暴露期間を持つ患者が十分あると判断されたため，治験薬の再交付は行われなかった。

9.5.2 患者背景

チオトロピウムとプラセボ群，チオトロピウムとイプラトロピウム群の患者分布に偏りはなかった。これら試験の対象となった患者の背景を表ト - 9.3.2 と 9.3.3 に示した。プラセボ対照試験の平均年齢

は 65 歳，イプラトロピウム対照試験では 64 歳，男性患者の割合はそれぞれ 65%，85%であった。イプラトロピウム対照試験の患者はプラセボ対象試験の患者と比較して，罹病期間は長かったが，喫煙歴は短かった。

スクリーニング時の FEV1.0 についてみると，プラセボ対照試験ではチオトロピウム群 1.04（L），プラセボ群 1.00（L），イプラトロピウム対照試験ではチオトロピウム群 1.25（L），イプラトロピウム群 1.18（L）であった。

9.5.3 有害事象

チオトロピウム群で 3%以上みられた有害事象を表ト - 9.5.2 に示した。有害事象はプラセボ対照試験で，チオトロピウム群 90.0%，プラセボ群 91.1%，イプラトロピウム対照試験で，チオトロピウム群 89.3%，イプラトロピウム群 90.5%にみられた。いずれの試験においても対照薬群と比較して，チオトロピウム群に多くみられた（少なくとも 1%の差があった）有害事象は，胸痛（一般的全身障害に分類された），口渇，咽頭炎，副鼻腔炎，モニリア症，上気道感染，尿路感染であった。プラセボ対照試験ではチオトロピウム群に便秘，発疹が多くみられたが，イプラトロピウム対照試験ではいずれも同程度であった。

口渇はプラセボ対照試験でチオトロピウム群 16.0%，プラセボ群 2.7%，イプラトロピウム対照試験でチオトロピウム群 12.1%，イプラトロピウム群 6.1%にみられた。口渇はチオトロピウム群で有意に発現率が高かった。

胸痛に関しては，プラセボ対照試験の 1 例とイプラトロピウム対照試験の 1 例を除き，チオトロピウムとの因果関係はすべて否定され，ほとんどが一過性のものであった。有害事象として報告された胸痛については，できる限り担当医師のコメントから，病因を判断して WHO の Preferred Term を割当てたが，一般的全身障害に分類されたすべての胸痛から，心・血管障害や呼吸器系の病因を否定することはできなかった。

咽頭炎，副鼻腔炎，モニリア症については，原因不明であるが，抗コリン作用による粘膜乾燥に関連していることも考えられた。

呼吸器系の有害事象において，チオトロピウム群の有害事象は下気道より上気道に多くみられた。これは，チオトロピウムが増悪過程にある呼吸器症状を防御し，その結果，有害事象名として COPD 急性増悪ではなく上気道感染が報告された可能性もあった。

尿路感染について，対照薬との差は少ないものの，抗コリン作用による影響を完全に除外することはできなかった。

表ト - 9.5.2 チオトロピウム群で 3%以上みられた有害事象
（試験 205.117/128，ト - 14/15 と試験 205.126A/126B，ト - 16/17）

WHO 器官別大分類	Preferred Term	プラセボ対照試験		イプラトロピウム対照試験	
		チオトロピウム		イプラトロピウム	
		N	%	N	%
	症例数	550		371	
	有害事象発現例数	495	(90.0)	338	(91.1)
一般的全身障害	事故 ^a	73	(13.3)	42	(11.3)
	背(部)痛	36	(6.5)	26	(7.0)
	胸痛	38	(6.9)	17	(4.6)
	二次性浮腫 ^b	25	(4.5)	13	(3.5)
	疲労	19	(3.5)	17	(4.6)
	頭痛	44	(8.0)	44	(11.9)
	インフルエンザ様症候群	45	(8.2)	39	(11.0)
	疼痛	21	(3.8)	16	(4.3)
心・血管障害（一般）	高血圧 ^c	18	(3.3)	14	(3.8)
中枢・末梢神経系障害	めまい	29	(5.3)	20	(5.4)
消化管障害	腹痛	26	(4.7)	11	(3.0)
	便秘	19	(3.5)	6	(1.6)
	下痢	31	(5.6)	25	(6.7)
	消化不良	32	(5.8)	17	(4.6)
	口渇	88	(16.0)	10	(2.7)
	嘔気	25	(4.5)	27	(7.3)
	嘔吐	19	(3.5)	9	(2.4)
筋・骨格系障害	関節炎 ^d	26	(4.7)	17	(4.6)
	筋(肉)痛	21	(3.8)	11	(3.0)
抵抗機構障害	感染 ^e	23	(4.2)	12	(3.2)
	モニリア症 ^f	20	(3.6)	9	(2.4)
呼吸器系障害 （下気道）	COPD 急性増悪	196	(35.6)	148	(39.9)
	咳	26	(4.7)	17	(4.6)
	呼吸困難	25	(4.5)	20	(5.4)
	肺炎	24	(4.4)	24	(6.5)
呼吸器系障害 （上気道）	鼻出血	20	(3.6)	7	(1.9)
	咽頭炎	49	(8.9)	27	(7.3)
	鼻炎	30	(5.5)	20	(5.4)
	副鼻腔炎	62	(11.3)	35	(9.4)
	上気道感染	226	(41.1)	138	(37.2)
皮膚・皮膚付属器障害	発疹 ^g	23	(4.2)	8	(2.2)
泌尿器系障害	尿路感染 ^h	40	(7.3)	19	(5.1)

a 事故 – 家庭内事故，乗り物事故，転倒を含む

b 二次性浮腫 – 浮腫，二次性浮腫，全身浮腫，下腿浮腫，末梢性浮腫を含む

c 高血圧 – 高血圧，高血圧悪化を含む

d 関節炎 – 関節炎，関節炎悪化，関節痛，関節症を含む

e 感染 – 感染，細菌感染，ウイルス感染を含む

f モニリア症 – モニリア症，生殖器モニリア症を含む

g 発疹 – 発疹，紅斑性発疹，斑状丘疹性皮疹を含む

h 尿路感染 – 尿路感染，膀胱炎を含む

9.5.4 治験薬との因果関係が否定されなかった有害事象

治験薬との因果関係が否定されなかった有害事象（副作用）を表ト - 9.5.3 に示した。副作用はプラセボ対照試験で、チオトロピウム群 18.9%，プラセボ群 9.2%，イプラトロピウム対照試験ではチオトロピウム群 20.5%，イプラトロピウム群 12.3%にみられた。口渇はプラセボ対照試験でチオトロピウム群 14.4%，プラセボ群 2.2%，イプラトロピウム対照試験でチオトロピウム群 10.7%，イプラトロピウム群 5.6%にみられた。

音声障害はプラセボ対照試験でチオトロピウム群 1.5%，プラセボ群 0.3%にみられた。イプラトロピウム対照試験ではチオトロピウム群、イプラトロピウム群ともに 0.6%にみられた。音声障害は口渇に関連している可能性が考えられた。咽頭炎については、プラセボ対照試験ではチオトロピウム群 1.1%，プラセボ群 0.8%，イプラトロピウム対照試験ではチオトロピウム群 1.1%，イプラトロピウム群 0.0%にみられた。その他の副作用についてはチオトロピウム群と対照薬群に差はみられなかった。

表ト - 9.5.3 因果関係が否定されなかった有害事象
（試験 205.117/128，ト - 14/15 と試験 205.126A/126B，ト - 16/17）

WHO 器官別大分類	WHO Preferred Term	プラセボ対照試験				イプラトロピウム対照試験			
		プラセボ		イプラトロピウム		プラセボ		イプラトロピウム	
		N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)
	症例数	550	100.0	371	100.0	356	100.0	179	100.0
	副作用発現例数	104	18.9	34	9.2	73	20.5	22	12.3
適用部位障害	接触(性)皮膚炎	1	0.2	0	0	0	0	0	0
一般的全身障害	アルコール不耐性	0	0	0	0	1	0.3	0	0
	アレルギー反応	0	0	0	0	1	0.3	0	0
	背(部)痛	0	0	0	0	1	0.3	0	0
	胸痛	1	0.2	0	0	1	0.3	0	0
	転倒	0	0	0	0	0	0	1	0.6
	疲労	3	0.5	1	0.3	0	0	0	0
	頭痛	2	0.4	2	0.5	5	1.4	1	0.6
	インフルエンザ様症候群	1	0.2	0	0	0	0	0	0
	下肢痛	0	0	0	0	1	0.3	0	0
	倦怠(感)	1	0.2	0	0	0	0	0	0
	下腿浮腫	1	0.2	0	0	0	0	0	0
	末梢性浮腫	1	0.2	0	0	0	0	0	0
	疼痛	0	0	0	0	1	0.3	0	0
心・血管障害(一般)	心不全	0	0	0	0	1	0.3	0	0
	高血圧	1	0.2	0	0	0	0	0	0
	高血圧悪化	1	0.2	1	0.3	0	0	0	0
中枢・末梢神経系障害	めまい	6	1.1	2	0.5	2	0.6	1	0.6
	音声障害	8	1.5	1	0.3	2	0.6	1	0.6
	運動過多	0	0	0	0	1	0.3	0	0
	不眠(症)	0	0	3	0.8	0	0	0	0
	神経過敏(症)	0	0	0	0	2	0.6	0	0
	傾眠	1	0.2	0	0	0	0	0	0
	振戦	0	0	1	0.3	0	0	0	0
	眩暈	0	0	0	0	0	0	1	0.6
消化管障害	腹痛	0	0	1	0.3	1	0.3	0	0
	食欲不振	1	0.2	2	0.5	0	0	0	0
	便秘	1	0.2	1	0.3	0	0	0	0
	下痢	0	0	1	0.3	0	0	0	0
	消化不良	1	0.2	1	0.3	0	0	0	0
	鼓腸放屁	1	0.2	0	0	0	0	0	0
	胃食道逆流	1	0.2	0	0	0	0	0	0
	舌炎	1	0.2	0	0	0	0	0	0
	口渇	79	14.4	8	2.2	38	10.7	10	5.6
	嘔気	1	0.2	3	0.8	1	0.3	1	0.6
	食道炎	1	0.2	0	0	0	0	0	0
	口内炎	3	0.5	1	0.3	0	0	0	0
	潰瘍性口内炎	2	0.4	0	0	0	0	0	0
	嘔吐	1	0.2	0	0	1	0.3	1	0.6
聴覚・前庭障害	前庭障害	0	0	1	0.3	0	0	0	0
心拍数・心リズム障害	AVブロック	0	0	0	0	1	0.3	1	0.6
	心房細動	0	0	0	0	1	0.3	0	0
	心悸亢進	1	0.2	0	0	1	0.3	0	0
	頻脈	1	0.2	0	0	0	0	0	0

表ト - 9.5.3 因果関係が否定されなかった有害事象（続き）
（試験 205.117/128，ト - 14/15 と試験 205.126A/126B，ト - 16/17）

		プラセボ対照試験				イプラトロピウム対照試験			
		プラセボ		イプラトロピウム		プラセボ		イプラトロピウム	
		N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)
WHO 器官別大分類	WHO Preferred Term								
肝臓・胆管系障害	肝酵素上昇	0	0	0	0	1	0.3	0	0
	肝機能異常	0	0	0	0	1	0.3	0	0
	血清GOT上昇	0	0	0	0	0	0	1	0.6
代謝・栄養障害	LDH上昇	0	0	0	0	0	0	1	0.6
筋・骨格系障害	筋(肉)痛	0	0	0	0	1	0.3	0	0
精神障害	激越	1	0.2	0	0	0	0	0	0
	うつ病	0	0	0	0	0	0	1	0.6
	感情不安定	1	0.2	0	0	0	0	0	0
	レド-減退	1	0.2	0	0	0	0	0	0
	魔夢	1	0.2	0	0	0	0	0	0
赤血球障害	貧血	0	0	0	0	0	0	1	0.6
男性生殖（器）障害	副睾丸炎	0	0	0	0	1	0.3	0	0
	インペス	0	0	0	0	2	0.6	0	0
	前立腺疾患	1	0.2	1	0.3	2	0.6	2	1.1
	性機能異常	1	0.2	0	0	0	0	0	0
抵抗機構障害	単純疱疹	1	0.2	0	0	0	0	0	0
	モリ症	3	0.5	1	0.3	0	0	0	0
呼吸器系障害 (下気道)	COPD急性増悪	2	0.4	2	0.5	2	0.6	2	1.1
	咳	3	0.5	1	0.3	5	1.4	1	0.6
	呼吸困難	1	0.2	2	0.5	1	0.3	1	0.6
	喀痰増加	1	0.2	1	0.3	0	0	0	0
呼吸器系障害 (上気道)	鼻出血	2	0.4	1	0.3	0	0	0	0
	咽頭炎	6	1.1	3	0.8	4	1.1	0	0
	鼻炎	4	0.7	0	0	0	0	1	0.6
	上気道感染	0	0	0	0	2	0.6	1	0.6
皮膚・皮膚付属器障害	血管浮腫	0	0	1	0.3	0	0	0	0
	湿疹	0	0	0	0	1	0.3	0	0
	そう痒(症)	0	0	1	0.3	1	0.3	1	0.6
	発疹	1	0.2	1	0.3	1	0.3	0	0
	紅斑性発疹	0	0	0	0	1	0.3	0	0
その他の特殊感覚障害	味覚倒錯	5	0.9	4	1.1	0	0	1	0.6
泌尿器系障害	排尿頻回	1	0.2	0	0	0	0	0	0
	多尿	1	0.2	0	0	0	0	0	0
	尿閉	1	0.2	0	0	0	0	0	0
視覚障害	結膜炎	0	0	1	0.3	1	0.3	0	0
	視力異常	1	0.2	1	0.3	1	0.3	0	0

9.5.5 死亡例

1 年投与試験（対象患者 1456 例）で、死亡例は 26 例（1.8%）であった（表ト - 9.5.4）。チオトロピウム群と対照薬群の死亡率に差はなかった。また、死亡原因に一定の傾向はなく、試験中の死亡率も対象患者を考えると予想できる範囲であった。チオトロピウム群では 16 例が死亡した。このうち、4 例は心筋梗塞、1 例は不整脈が原因であった。死亡原因と治験薬との因果関係はすべて否定された。

表ト - 9.5.4 死亡例

（試験 205.117/128，ト - 14/15 と試験 205.126A/126B，ト - 16/17）

WHO 器官別大分類	Preferred Term	プラセボ対照試験		イプラトロピウム対照試験	
		チオトロピウム	プラセボ	チオトロピウム	イプラトロピウム
		N (%)	N (%)	N (%)	N (%)
	症例数	550	371	356	179
	死亡例数	7 (1.3)	7 (1.9)	9 (2.5)	3 (1.7)
一般の全身障害		1 (0.2)	1 (0.3)	0	1 (0.6)
	背(部)痛	0	0	0	1 ^a (0.6)
	倦怠(感)	0	1 ^b (0.3)	0	0
	突然死	1 (0.2)	0	0	0
心・血管障害（一般）		1 (0.2)	1 (0.3)	0	0
	心不全	1 ^c (0.2)	1 ^d (0.3)	0	0
	肺性心	0	1 ^d (0.3)	0	0
心拍数・心リズム障害		2 (0.4)	0	0	0
	不整脈	1 (0.2)	0	0	0
	心停止	1 (0.2)	0	0	0
心筋・心内膜・心膜・弁膜障害		3 (0.5)	1 (0.3)	3 (0.8)	1 (0.6)
	動脈瘤	0	0	0	1 ^a (0.6)
	心筋症	1 ^c (0.2)	0	0	0
	冠状動脈疾患	1 (0.2)	1 (0.3)	0	0
	心筋梗塞	1 (0.2)	0	3 ^{e,f} (0.8)	0
新生物（腫瘍）		0	4 (1.1)	3 (0.8)	0
	腺癌	0	1 (0.3)	0	0
	胃癌	0	0	1 (0.3)	0
	肝悪性腫瘍	0	1 (0.3)	0	0
	肺癌	0	2 ^b (0.5)	2 (0.6)	0
精神障害		1 (0.2)	0	0	0
	自殺企図	1 (0.2)	0	0	0
血小板・出血凝血障害		0	0	1 (0.3)	0
	肺塞栓症	0	0	1 (0.3)	0
抵抗機構障害		0	0	1 (0.3)	0
	髄膜炎	0	0	1 (0.3)	0
呼吸器系障害（下気道）		0	1 (0.3)	1 (0.3)	1 (0.6)
	COPD 急性増悪	0	1 (0.3)	0	0
	肺炎	0	0	0	1 (0.6)
	呼吸不全	0	0	1 (0.3)	0
泌尿器系障害		0	0	1 (0.3)	0
	腎不全	0	0	1 ^f (0.3)	0
血管（心臓外）障害		0	0	1 (0.3)	0
	脳出血	0	0	1 ^e (0.3)	0
白血球・網内系障害		0	0	0	1 (0.6)
	白血球減少症	0	0	0	1 (0.6)

a 患者 No.1*：死亡原因となった動脈瘤と共に背(部)痛も報告された

b 死亡原因となった肺癌と共に倦怠(感)も報告された患者（No.2*）を含む

c 患者 No.3*：両事象とも死亡原因と考えられた

d 患者 No.4*：両事象とも死亡原因と考えられた

e 両事象とも死亡原因と考えられた患者（No.5*）を含む

f 両事象とも死亡原因と考えられた患者（No.6*）を含む

「*；新薬承認情報提供時に置き換えた」

9.5.6 重篤な有害事象

1 年投与試験で報告された重篤な有害事象を表ト - 9.5.5 に示した。チオトロピウム群の重篤な有害事象の発現症例はプラセボ対照試験で 99 例（18%），イプラトロピウム対照試験で 57 例（16%）と対照薬群（それぞれ 21%，26%）に比しやや低かった。また，報告された重篤な有害事象は，COPD 急性増悪と肺炎を除き，いずれも 2%未満であった。

チオトロピウム群の重篤な COPD 急性増悪は，プラセボ対照試験で 5.8%（プラセボ群 8.1%），イプラトロピウム対照試験で 6.5%（イプラトロピウム群 11.7%）と対照薬群に比し低かった。また，差は少ないものの，重篤な肺炎についてもチオトロピウム群の発現率（プラセボ対照試験：2.4%，イプラトロピウム対照試験：1.7%）は対照薬群（それぞれ 3.8%，2.2%）に比し低かった。いずれの重篤な有害事象も治験薬との因果関係は否定された。

表ト - 9.5.5 重篤な有害事象

（試験 205.117/128，ト - 14/15 と試験 205.126A/126B，ト - 16/17）

WHO 器官別大分類		プラセボ対照試験				イプラトロピウム対照試験			
		チオトロピウム		プラセボ		チオトロピウム		イプラトロピウム	
		N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)
WHO 器官別大分類	WHO Preferred Term								
	症例数	550	100	371	100	356	100	179	100
	有害事象発現例数	99	18.0	78	21.0	57	16.0	46	25.7
適用部位障害		1	0.2	2	0.5	0	0	0	0
	アレルギー(蜂巣炎、蜂窩 織炎)(注射部)	1	0.2	2	0.5	0	0	0	0
一般的全身障害		12	2.2	7	1.9	7	2.0	2	1.1
	腹部腫脹	0	0	0	0	0	0	1	0.6
	家庭内事故	1	0.2	1	0.3	1	0.3	0	0
	乗り物事故	2	0.4	0	0	3	0.8	0	0
	アレルギー反応	1	0.2	0	0	0	0	0	0
	背(部)痛	0	0	0	0	0	0	1	0.6
	胸痛	8	1.5	4	1.1	1	0.3	0	0
	胸骨下痛	0	0	0	0	1	0.3	0	0
	転倒	0	0	2	0.5	0	0	0	0
	発熱	0	0	0	0	1	0.3	0	0
心・血管障害（一般）		7	1.3	4	1.1	4	1.1	2	1.1
	心不全	3	0.5	3	0.8	0	0	1	0.6
	右心不全	0	0	0	0	1	0.3	0	0
	肺性心	0	0	1	0.3	0	0	0	0
	高血圧	0	0	0	0	1	0.3	0	0
	高血圧悪化	1	0.2	1	0.3	0	0	0	0
	失神	3	0.5	0	0	2	0.6	1	0.6
中枢・末梢神経系障害		1	0.2	2	0.5	0	0	1	0.6
	錯乱	0	0	0	0	0	0	1	0.6
	痙攣	0	0	1	0.3	0	0	0	0
	めまい	0	0	1	0.3	0	0	0	0
	神経炎	1	0.2	0	0	0	0	0	0
膠原病		0	0	0	0	1	0.3	0	0
	関節炎悪化	0	0	0	0	1	0.3	0	0
内分泌障害		1	0.2	0	0	0	0	1	0.6
	甲状腺腫	1	0.2	0	0	0	0	0	0
	女性型乳房	0	0	0	0	0	0	1	0.6
消化管障害		10	1.8	10	2.7	3	0.8	2	1.1
	腹痛	0	0	2	0.5	1	0.3	0	0
	大腸炎	1	0.2	0	0	0	0	0	0
	潰瘍性大腸炎	0	0	0	0	0	0	1	0.6
	便秘	1	0.2	0	0	0	0	0	0
	憩室炎	0	0	2	0.5	0	0	0	0
	嚥下障害	1	0.2	0	0	0	0	0	0
	変色便	0	0	1	0.3	0	0	0	0
	胃潰瘍	0	0	0	0	0	0	1	0.6
	消化管障害	1	0.2	0	0	0	0	0	0
	胃腸炎	0	0	1	0.3	0	0	0	0
	胃食道逆流	1	0.2	0	0	0	0	0	0
	胃腸出血	2	0.4	2	0.5	0	0	0	0
	吐瀉	1	0.2	0	0	0	0	0	0

表ト - 9.5.5 重篤な有害事象（続き）

（試験 205.117/128，ト - 14/15 と試験 205.126A/126B，ト - 16/17）

WHO 器官別大分類		プラセボ対照試験				イプラトロピウム対照試験			
		チオトロピウム		プラセボ		チオトロピウム		イプラトロピウム	
		N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)
WHO 器官別大分類	WHO Preferred Term								
消化管障害	食道炎	1	0.2	0	0	1	0.3	0	0
	膵炎	1	0.2	2	0.5	0	0	0	0
	腹膜炎	0	0	0	0	1	0.3	0	0
	直腸障害	0	0	1	0.3	0	0	0	0
	嘔吐	0	0	1	0.3	0	0	0	0
心拍数・心リズム障害		7	1.3	2	0.5	0	0	2	1.1
	不整脈	1	0.2	0	0	0	0	0	0
	徐脈	0	0	1	0.3	0	0	0	0
	心停止	1	0.2	0	0	0	0	0	0
	心房細動	2	0.4	1	0.3	0	0	2	1.1
	洞不全症候群	1	0.2	0	0	0	0	0	0
	頻脈	1	0.2	0	0	0	0	0	0
	上室性頻脈	1	0.2	0	0	0	0	0	0
肝臓・胆管系障害		0	0	1	0.3	0	0	0	0
	胆嚢疾患	0	0	1	0.3	0	0	0	0
代謝・栄養障害		8	1.5	0	0	1	0.3	0	0
	脱水(症)	5	0.9	0	0	0	0	0	0
	糖尿病悪化	2	0.4	0	0	1	0.3	0	0
	高血糖	2	0.4	0	0	0	0	0	0
	高カリウム血症	1	0.2	0	0	0	0	0	0
筋・骨格系障害		0	0	1	0.3	0	0	1	0.6
	関節炎悪化	0	0	1	0.3	0	0	0	0
	骨粗鬆症	0	0	0	0	0	0	1	0.6
心筋・心内膜・心膜・ 弁膜障害		13	2.4	5	1.3	6	1.7	5	2.8
	動脈瘤	1	0.2	0	0	0	0	1	0.6
	狭心症	2	0.4	1	0.3	3	0.8	3	1.7
	狭心症悪化	1	0.2	0	0	0	0	0	0
	大動脈弁狭窄(症)	1	0.2	0	0	0	0	1	0.6
	心筋症	1	0.2	0	0	0	0	0	0
	冠動脈疾患	4	0.7	3	0.8	0	0	0	0
	心筋梗塞	3 ^a	0.5	1	0.3	3	0.8	0	0
	冠動脈血栓症	1	0.2	0	0	0	0	0	0
新生物（腫瘍）		13	2.4	13	3.5	7	2.0	4	2.2
	腺癌	0	0	1	0.3	0	0	0	0
	基底細胞癌	3	0.5	5	1.3	0	0	0	0
	女性乳房腫瘍	0	0	0	0	1	0.3	0	0
	大腸癌	1	0.2	0	0	0	0	0	0
	胃癌	0	0	0	0	1	0.3	0	0
	肝悪性腫瘍	0	0	1	0.3	0	0	0	0
	喉頭悪性腫瘍	1	0.2	0	0	0	0	0	0
	悪性黒色腫	1	0.2	0	0	1	0.3	1	0.6
	悪性腫瘍	4	0.7	0	0	0	0	1	0.6
	悪性腫瘍増悪	0	0	0	0	0	0	1	0.6
	口腔悪性腫瘍	0	0	2	0.5	0	0	0	0
	肺癌	2	0.4	2	0.5	4	1.1	1	0.6
	皮膚悪性腫瘍	1	0.2	3	0.8	0	0	0	0
	子宮癌	1	0.2	0	0	0	0	0	0

a：心筋虚血の1例（患者 No.1639）を含む

表ト - 9.5.5 重篤な有害事象（続き）

（試験 205.117/128，ト - 14/15 と試験 205.126A/126B，ト - 16/17）

WHO 器官別大分類	WHO Preferred Term	プラセボ対照試験				イプラトロピウム対照試験			
		チオトロピウム		プラセボ		チオトロピウム		イプラトロピウム	
		N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)
WHO 器官別大分類	WHO Preferred Term								
血小板・出血疑血障害		0	0	0	0	2	0.6	1	0.6
	肺塞栓症	0	0	0	0	2	0.6	0	0
	出血	0	0	0	0	0	0	1	0.6
精神障害		5	0.9	1	0.3	0	0	0	0
	激越	0	0	1	0.3	0	0	0	0
	不安	1	0.2	0	0	0	0	0	0
	譫妄	1	0.2	0	0	0	0	0	0
	うつ病	1	0.2	0	0	0	0	0	0
	躁病反応	2	0.4	0	0	0	0	0	0
	自殺企図	1	0.2	0	0	0	0	0	0
男性生殖（器）障害		2	0.4	0	0	1	0.3	2	1.1
	鼠径部ヘルニア	0	0	0	0	1	0.3	1	0.6
	前立腺疾患	2	0.4	0	0	0	0	1	0.6
抵抗機構障害		3	0.5	1	0.3	4	1.1	0	0
	治癒不全	0	0	1	0.3	0	0	0	0
	帯状疱疹	1	0.2	0	0	0	0	0	0
	感染	2	0.4	0	0	0	0	0	0
	ウイルス感染	0	0	0	0	1	0.3	0	0
	髄膜炎	0	0	0	0	1	0.3	0	0
	モリブ症	0	0	0	0	1	0.3	0	0
	敗血症	0	0	0	0	1	0.3	0	0
呼吸器系障害(下気道)		39	7.1	40	10.8	29	8.1	25	14.0
	COPD 急性増悪	32	5.8	30	8.1	23	6.5	21	11.7
	呼吸困難	0	0	1	0.3	0	0	2	1.1
	喀血	1	0.2	0	0	0	0	0	0
	低酸素(症)	1	0.2	0	0	0	0	0	0
	肺炎	13	2.4	14	3.8	6	1.7	4	2.2
	気胸	0	0	1	0.3	0	0	0	0
	呼吸障害	0	0	0	0	1	0.3	0	0
	呼吸不全	1	0.2	1	0.3	1	0.3	0	0
呼吸器系障害(上気道)		1	0.2	0	0	1	0.3	3	1.7
	鼻出血	0	0	0	0	0	0	1	0.6
	副鼻腔炎	1	0.2	0	0	0	0	1	0.6
	上気道感染	0	0	0	0	1	0.3	1	0.6
皮膚・皮膚付属器障害		0	0	2	0.5	0	0	0	0
	血管浮腫	0	0	1	0.3	0	0	0	0
	多汗	0	0	1	0.3	0	0	0	0
泌尿器系障害		2	0.4	2	0.5	2	0.6	1	0.6
	水腎症	1	0.2	0	0	0	0	0	0
	腎結石	1	0.2	0	0	0	0	0	0
	急性腎不全	0		0	0	1	0.3	0	0
	尿道障害	0	0	0	0	1	0.3	0	0
	尿失禁	0	0	1	0.3	0	0	0	0
	尿路感染	0	0	1	0.3	0	0	1	0.6

表ト - 9.5.5 重篤な有害事象（続き）

（試験 205.117/128，ト - 14/15 と試験 205.126A/126B，ト - 16/17）

		プラセボ対照試験				イプラトロピウム対照試験			
		チオトロピウム		プラセボ		チオトロピウム		イプラトロピウム	
		N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)
WHO 器官別大分類	WHO Preferred Term								
血管（心臓外）障害		7	1.3	6	1.6	4	1.1	1	0.6
	小脳梗塞	1	0.2	0	0	0	0	0	0
	脳出血	0	0	0	0	1	0.3	0	0
	脳血管障害	4	0.7	1	0.3	1	0.3	1	0.6
	間欠性跛行	0	0	0	0	1	0.3	0	0
	血腫	0	0	1	0.3	0	0	0	0
	末梢性虚血	0	0	1	0.3	1	0.3	0	0
	腎動脈狭窄症	1	0.2	1	0.3	0	0	0	0
	血栓性静脈炎	0	0	1	0.3	0	0	0	0
	深在性血栓性静脈炎	0	0	1	0.3	0	0	0	0
	下腿動脈血栓症	1	0.2	0	0	0	0	0	0
	血管障害	0	0	1	0.3	0	0	0	0
視覚障害		0	0	0	0	1	0.3	1	0.6
	白内障	0	0	0	0	1	0.3	1	0.6
白血球・網内系障害		1	0.2	0	0	0	0	1	0.6
	白血球減少(症)	0	0	0	0	0	0	1	0.6
	リバー節症	1	0.2	0	0	0	0	0	0

9.5.7 有害事象による試験中止例

プラセボ対照試験において，チオトロピウム群の有害事象による試験中止例は 53 例（9.6%）とプラセボ群（13.5%）に比し少なかった（表ト - 9.5.6）。両群のいずれかで 3 例以上みられたものは COPD 急性増悪（チオトロピウム群：3.6%，プラセボ群：5.1%），呼吸困難（0.0%，1.3%），肺炎（0.7%，1.3%），口渇（0.5%，0.3%），心不全（0.4%，0.8%）であった。

イプラトロピウム対照試験では，チオトロピウム群の有害事象による試験中止例は 35 例（9.8%）とイプラトロピウム群（12.3%）に比し少なかった。両群のいずれかで 3 例以上みられたものは COPD 急性増悪（チオトロピウム群：2.8%，イプラトロピウム群：5.0%），呼吸困難（1.1%，0.6%），肺癌（0.8%，0.0%）であった。

表ト - 9.5.6 有害事象による試験中止例

（試験 205.117/128，ト - 14/15 と試験 205.126A/126B，ト - 16/17）

WHO 器官別大分類	WHO Preferred Term	プラセボ対照試験				イプラトロピウム対照試験			
		チオトロピウム		プラセボ		チオトロピウム		イプラトロピウム	
		N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)
	症例数	550	100	371	100	356	100	179	100
	有害事象の発現例数	53	9.6	50	13.5	35	9.8	22	12.3
一般的全身障害		6	1.1	4	1.1	6	1.7	1	0.6
	家庭内事故	1	0.2	1	0.3	0	0	0	0
	乗り物事故	1	0.2	0	0	1	0.3	0	0
	アレルギー-反応	0	0	0	0	1	0.3	0	0
	胸痛	1	0.2	1	0.3	1	0.3	0	0
	疲労	1	0.2	1	0.3	1	0.3	0	0
	発熱	0	0	1	0.3	1	0.3	0	0
	頭痛	1	0.2	0	0	1	0.3	0	0
	倦怠(感)	1	0.2	0	0	0	0	1	0.6
	突然死	1	0.2	0	0	0	0	0	0
心・血管障害（一般）		3	0.5	4	1.1	0	0	0	0
	心不全	2	0.4	3	0.8	0	0	0	0
	肺性心	0	0	1	0.3	0	0	0	0
	高血圧悪化	1	0.2	0	0	0	0	0	0
	失神	0	0	1	0.3	0	0	0	0
中枢・末梢神経系障害		2	0.4	4	1.1	1	0.3	1	0.6
	痙攣	0	0	1	0.3	0	0	0	0
	めまい	1	0.2	1	0.3	0	0	0	0
	不眠(症)	0	0	1	0.3	0	0	0	0
	神経過敏(症)	0	0	0	0	1	0.3	0	0
	傾眠	1	0.2	0	0	0	0	0	0
	振戦	0	0	1	0.3	0	0	0	0
	眩暈	0	0	0	0	0	0	1	0.6
膠原病		0	0	0	0	1	0.3	0	0
	リウマチ様関節炎悪化	0	0	0	0	1	0.3	0	0
消化管障害		6	1.1	3	0.8	2	0.6	1	0.6
	食欲不振	0	0	1	0.3	0	0	0	0
	潰瘍性大腸炎	0	0	0	0	0	0	1	0.6
	胃腸炎	0	0	1	0.3	0	0	0	0
	胃腸出血	1	0.2	0	0	0	0	0	0
	口渇	3	0.5	1	0.3	0	0	0	0
	嘔気	0	0	1	0.3	1	0.3	0	0
	食道炎	1	0.2	0	0	0	0	0	0
	腹膜炎	0	0	0	0	1	0.3	0	0
	口内炎	1	0.2	0	0	0	0	0	0
	嘔吐	0	0	0	0	1	0.3	0	0
聴覚・前庭障害		0	0	1	0.3	0	0	0	0
	前庭障害	0	0	1	0.3	0	0	0	0
心拍数・心リズム障害		2	0.4	0	0	2	0.6	0	0
	不整脈	1	0.2	0	0	0	0	0	0
	心停止	1	0.2	0	0	0	0	0	0
	心房細動	0	0	0	0	1	0.3	0	0
	頻脈	0	0	0	0	1	0.3	0	0
肝臓・胆管系障害		0	0	0	0	1	0.3	0	0
	肝酵素上昇	0	0	0	0	1	0.3	0	0

表ト - 9.5.6 有害事象による試験中止例（続き）
（試験 205.117/128，ト - 14/15 と試験 205.126A/126B，ト - 16/17）

WHO 器官別大分類	WHO Preferred Term	プラセボ対照試験				イプラトロピウム対照試験			
		チオトロピウム		プラセボ		チオトロピウム		イプラトロピウム	
		N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)
代謝・栄養障害		2	0.4	0	0	0	0	0	0
	脱水(症)	1	0.2	0	0	0	0	0	0
	糖尿病悪化	1	0.2	0	0	0	0	0	0
	高カリウム血症	1	0.2	0	0	0	0	0	0
心筋・心内膜・心膜・弁膜障害		6	1.1	1	0.3	2	0.6	3	1.7
	動脈瘤	0	0	0	0	0	0	1	0.6
	狭心症	1	0.2	0	0	0	0	1	0.6
	心筋症	1	0.2	0	0	0	0	0	0
	冠動脈疾患	2	0.4	1	0.3	0	0	0	0
	心筋梗塞	2	0.4	0	0	2	0.6	1	0.6
新生物（腫瘍）		2	0.4	3	0.8	5	1.4	2	1.1
	腺癌	0	0	1	0.3	0	0	0	0
	胃癌	0	0	0	0	1	0.3	0	0
	悪性黒色腫	0	0	0	0	1	0.3	0	0
	悪性腫瘍	0	0	0	0	0	0	1	0.6
	悪性腫瘍増悪	0	0	0	0	0	0	1	0.6
	肺癌	1	0.2	2	0.5	3	0.8	0	0
	子宮癌	1	0.2	0	0	0	0	0	0
血小板・出血疑血障害		0	0	0	0	1	0.3	0	0
	肺塞栓症	0	0	0	0	1	0.3	0	0
精神障害		3	0.5	1	0.3	0	0	2	1.1
	不安	1	0.2	1	0.3	0	0	0	0
	うつ病	0	0	1	0.3	0	0	1	0.6
	感情不安定	1	0.2	0	0	0	0	0	0
	精神病	0	0	0	0	0	0	1	0.6
	自殺企図	1	0.2	0	0	0	0	0	0
抵抗機構障害		2	0.4	1	0.3	1	0.3	0	0
	带状疱疹	1	0.2	0	0	0	0	0	0
	細菌感染	0	0	1	0.3	0	0	0	0
	髄膜炎	0	0	0	0	1	0.3	0	0
	モリブ症	1	0.2	0	0	0	0	0	0
呼吸器系障害(下気道)		27	4.9	28	7.5	16	4.5	11	6.1
	COPD急性増悪	20	3.6	19	5.1	10	2.8	9	5.0
	咳	2	0.4	0	0	1	0.3	0	0
	呼吸困難	0	0	5	1.3	4	1.1	1	0.6
	肺炎	4	0.7	5	1.3	0	0	1	0.6
	気胸	0	0	1	0.3	0	0	0	0
	呼吸障害	0	0	0	0	1	0.3	0	0
	呼吸不全	1	0.2	1	0.3	0	0	0	0
	喀痰増加	0	0	1	0.3	0	0	0	0
呼吸器系障害(上気道)		2	0.4	5	1.3	1	0.3	0	0
	咽頭炎	1	0.2	1	0.3	1	0.3	0	0
	鼻炎	0	0	1	0.3	0	0	0	0
	副鼻腔炎	0	0	1	0.3	0	0	0	0
	上気道感染	1	0.2	2	0.5	0	0	0	0
皮膚・皮膚付属器障害		0	0	2	0.5	1	0.3	1	0.6
	血管浮腫	0	0	1	0.3	0	0	0	0
	そう痒(症)	0	0	1	0.3	0	0	0	0
	発疹	0	0	1	0.3	1	0.3	1	0.6

表ト - 9.5.6 有害事象による試験中止例（続き）

（試験 205.117/128，ト - 14/15 と試験 205.126A/126B，ト - 16/17）

		プラセボ対照試験				イブラトロピウム対照試験			
		チオトロピウム		プラセボ		チオトロピウム		イブラトロピウム	
		N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)
WHO 器官別大分類	WHO Preferred Term								
その他の特殊感覚障害		0	0	0	0	0	0	1	0.6
	味覚倒錯	0	0	0	0	0	0	1	0.6
泌尿器系障害		1	0.2	0	0	1	0.3	0	0
	腎臓痛	0	0	0	0	1	0.3	0	0
	尿閉	1	0.2	0	0	0	0	0	0
血管（心臓外）障害		1	0.2	1	0.3	0	0	0	0
	下腿動脈血栓症	1	0.2	0	0	0	0	0	0
	脳血栓症	0	0	1	0.3	0	0	0	0
視覚障害		2	0.4	1	0.3	0	0	0	0
	結膜炎	1	0.2	0	0	0	0	0	0
	緑内障	1	0.2	1	0.3	0	0	0	0
白血球・網内系障害		0	0	0	0	0	0	1	0.6
	白血球減少(症)	0	0	0	0	0	0	1	0.6

バイタルサイン(血圧・脈拍数)と臨床検査値については ,それぞれ ,「安全性のまとめ」の 15.3.1.3.2.3 項 (ト - 443頁) と 15.3.3 項 (ト - 448頁) に示した。

9.5.8 臨床検査値異常変動

臨床検査値異常変動例数を表ト - 9.5.7，表ト - 9.5.8 に示した。

表ト - 9.5.7 海外のプラセボ対照試験（試験 205.117/128，ト - 14/15）における
臨床検査値異常変動*例数

		チオトロピウム			プラセボ		
		N	低下	上昇	N	低下	上昇
血液学的検査	ヘモグロビン	510	11(2.2)	1(0.2)	315	5(1.6)	0
	ヘマトクリット	510	12(2.4)	1(0.2)	315	7(2.2)	3(1.0)
	白血球数	510	2(0.4)	20(3.9)	315	1(0.3)	10(3.2)
生化学的検査	ALT (GPT)	511	0	7(1.4)	317	0	2(0.6)
	AST(GOT)	511	0	5(1.0)	317	0	4(1.3)
	アルカリフォスファターゼ	511	0	1(0.2)	317	0	3(0.9)
	LDH	511	0	3(0.6)	317	0	4(1.3)
	総ビリルビン	510	0	6(1.2)	317	0	2(0.6)
	総タンパク	511	0	1(0.2)	317	0	1(0.3)
	アルブミン	511	2(0.4)	0	317	0	0
	クレアチニン	511	1(0.2)	3(0.6)	317	1(0.3)	1(0.3)
	BUN	511	3(0.6)	7(1.4)	317	0	3(0.9)
	血糖	511	1(0.2)	15(2.9)	317	0	10(3.2)
	リン	511	2(0.4)	2(0.4)	317	0	0
	カルシウム	511	0	2(0.4)	317	1(0.3)	1(0.3)
	尿酸	511	16(3.1)	5(1.0)	317	3(0.9)	2(0.6)

() %

*：チオトロピウムの臨床試験プロジェクトで定めた異常変動の基準（ト - 456 頁，表ト - 15.3.22 参照）を用い，投与前値が正常範囲内で，投与後値が基準以上の変動をし，正常範囲をはずれたものを異常変動とした。

表ト - 9.5.8 海外のイプラトロピウム対照試験（試験 205.126A/126B，ト - 16/17）における
臨床検査値異常変動*例数

		チオトロピウム			プラセボ		
		N	低下	上昇	N	低下	上昇
血液学的検査	ヘモグロビン	321	9(2.8)	3(0.9)	155	5(3.2)	2(1.3)
	ヘマトクリット	319	6(1.9)	6(1.9)	154	3(1.9)	2(1.3)
	白血球数	320	1(0.3)	12(3.8)	155	1(0.6)	6(3.9)
生化学的検査	ALT (GPT)	323	0	7(2.2)	154	0	3(1.9)
	AST(GOT)	323	0	5(1.5)	153	0	1(0.7)
	アルカリフォスファターゼ	323	0	5(1.5)	153	0	5(3.3)
	LDH	322	2(0.6)	41(12.7)	152	1(0.7)	15(9.9)
	総ビリルビン	323	0	2(0.6)	154	0	3(1.9)
	総タンパク	323	1(0.3)	2(0.6)	154	0	1(0.6)
	アルブミン	323	8(2.5)	0	154	3(1.9)	0
	クレアチニン	322	0	0	154	0	1(0.6)
	BUN	323	5(1.5)	16(5.0)	154	1(0.6)	8(5.2)
	血糖	322	4(1.2)	32(9.9)	155	4(2.6)	12(7.7)
	リン	323	3(0.9)	18(5.6)	153	0	5(3.3)
	カルシウム	323	0	0	152	0	0
	尿酸	323	0	12(3.7)	154	0	8(5.2)

() %

*：チオトロピウムの臨床試験プロジェクトで定めた異常変動の基準（ト - 456 頁，表ト - 15.3.22 参照）を用い，投与前値が正常範囲内で，投与後値が基準以上の変動をし，正常範囲をはずれたものを異常変動とした。