第 2 部 CTD の概要

JAN あるいは販売名：	チオトロピウム臭化物水和物＋オロダテロール塩酸塩
剤形・含量：	吸入剤（配合剤）・1 噴霧中チオトロピウム＋オロダテロール 2.5 μg/ 2.5 μg
文書名：	2.5 臨床に関する概括評価
文書作成日：	3 August 2015

Proprietary confidential information
© 2015 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies. All rights reserved.
This document may not - in full or in part - be passed on, reproduced, published or otherwise used without prior written permission

Proprietary confidential information © 2014 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

2.5 臨床に関する概括評価 1
目次 2
略号一覧表 5
1. 製品開発の根拠 7
1.1 医学的背景及び適応症 7
1.2 医薬品の性状 8
1.3 臨床開発プログラムの概要 9
1.3.1 薬物動態試験 12
1.3.2 COPD 患者を対象とした用量設定試験 15
1.3.3 COPD を対象とした有効性及び安全性の評価（第 III 相試験） 17
1.4 規制当局との相談 21
1.4.1 米国食品医薬品局（FDA） 21
1.4.2 オランダ医薬品評価委員会（MEB） 22
1.4.3 日本　医薬品医療機器総合機構（PMDA） 23
2. 生物薬剤学に関する概括評価 25
2.1 オロダテロール単剤 25
2.2 チオトロピウム+オロダテロール配合剤 25
3. 臨床薬理に関する概括評価 27
3.1 オロダテロール単剤 27
3.2 チオトロピウム+オロダテロール配合剤 29
4. 有効性の概括評価 31
4.1 臨床開発プログラム 31
4.2 チオトロピウム+オロダテロール配合剤臨床開発プログラムでの有効性評価の概要 32
4.3 オロダテロールの有効性評価 33
4.3.1 国内で実施した第 II 相試験（試験 1222.22）及び海外で実施した第 II 相試験（試験 1222.5） 33
4.3.2 海外で実施した 48 週間投与第 III 相試験（試験 1222.11/12 及び試験 1222.13/14） 34
4.4 チオトロピウム+オロダテロール配合剤 5 μg/ 5 μg の有効性評価 35
4.4.1 国際共同第 III 相試験（試験 1237.5 及び 1237.6） 35
4.4.1.1 有効性の評価項目 35
4.4.1.1.1 肺機能：同時主要評価項目 36
4.4.1.1.2 症状に対する効果：同時主要評価項目及び重要な副次評価項目 36
4.4.1.2 仮説検定法 37
4.4.1.3 対象患者集団 38
4.4.1.3.1 全体集団 38
4.4.1.3.2 日本人患者集団 41
4.4.1.4 肺機能に対する効果 42
4.4.1.4.1 1 秒量（FEV1）：全体集団及び日本人患者集団での評価 42
4.4.1.4.2 24 時間までの FEV1 の経時推移 44
4.4.1.4.3 部分集団での検討（FEV1） 44
4.4.1.4.3.1 52 週間にわたる FEV1 AUC0-3h のベースラインからの変化量 45
4.4.1.4.3.2 52 週間にわたるトラフ FEV1 のベースラインからの変化量 48
4.4.1.4.4 その他の肺機能評価尺度 50
4.4.1.4.4.1 作用の発現 50
4.4.1.4.4.2 努力肺活量（FVC） 51
4.4.1.4.4.3 最大呼気流量（PEFR） 55

Proprietary confidential information © 2014 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

4.4.1.5 健康関連 QOL 及び症状に対する効果 56
4.4.1.5.1 St. George’s Respiratory Questionnaire（SGRQ）（試験 1237.5 と 1237.6 の併合解析：主要評価項目）：全体集団及び日本人患者集団での評価 56
4.4.1.5.1.1 52 週間にわたる SGRQ 総スコアの継時推移 58
4.4.1.5.2 Mahler Transition Dyspnea Index（TDI） 61
4.4.1.5.2.1 52 週間にわたる TDI 総スコアの継時推移 61
4.4.1.5.3 救援治療薬の使用 62
4.4.1.5.4 患者の全般的評価（PGR） 64
4.4.1.6 COPD の増悪 64
4.4.1.7 チオトロピウム+オロダテロール配合剤 5 μg/ 5 μg の治療効果：臨床的意義 65
4.4.2 肺機能への効果を裏付けるエビデンス 66
4.4.2.1 24 時間にわたる気管支拡張作用の推移 66
4.4.2.2 肺過膨張 69
4.4.3 運動耐容能 70
4.4.4 用量反応及び投与量の根拠 71
4.4.4.1 オロダテロール単剤の有効性の評価 71
4.4.4.2 配合剤での第 II 相試験における用量反応及び第 III 相試験での用量選択 72
4.4.4.2.1 配合剤での第 II 相試験におけるチオトロピウムと併用時のオロダテロールの用量反応 73
4.4.4.2.2 配合剤での第 II 相試験におけるオロダテロールと併用時のチオトロピウムの用量反応 73
4.4.4.2.3 第 III 相試験の用量選択 73
4.4.4.3 第 III 相試験における投与量の比較 74
4.4.4.3.1 国際共同第 III 相試験（試験 1237.5 及び 1237.6） 74
4.4.4.3.1.1 チオトロピウム+オロダテロール配合剤 5 μg/ 5 μg の配合根拠 74
4.4.4.3.1.2 チオトロピウム+オロダテロール配合剤 2.5 μg/ 5 μg の配合根拠 75
4.4.4.3.1.3 チオトロピウム+オロダテロール配合剤5 μg/ 5 μgと 2.5 μg/ 5 μg の比較 75
4.4.5 長期有効性 76
4.4.6 有効性の結論 76
5. 安全性の概括評価 78
5.1 臨床開発プログラム 78
5.2 安全性評価の概要 79
5.3 オロダテロールの安全性評価 80
5.3.1 国内で実施した第 II 相試験（試験 1222.22）及び海外で実施した第 II 相試験（試験 1222.5） 80
5.3.1.1 曝露状況 80
5.3.1.2 有害事象 80
5.3.1.3 その他の安全情報 83
5.3.1.4 国内外で実施したオロダテロール単剤の第 II 相試験のまとめ 83
5.3.2 海外で実施した 48 週間投与第 III 相試験（試験 1222.11，1222.12，1222.13 及び 1222.14） 83
5.3.2.1 曝露状況 84
5.3.2.2 有害事象 84
5.3.2.3 重篤な有害事象 88
5.3.2.4 その他の安全情報 89
5.3.2.5 オロダテロール単剤で実施した第 III 相試験のまとめ 89
5.4 チオトロピウム+オロダテロール配合剤 5 μg/ 5 μg の安全性評価 91

Proprietary confidential information © 2014 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

5.4.1 曝露状況 91
5.4.2 有害事象 92
5.4.2.1 心血管系有害事象 96
5.4.2.2 治験薬吸入と関連する気管支収縮 99
5.4.2.3 特定のサブグループでの安全性 100
5.4.2.4 補完的な安全性データ 100
5.4.3 重篤な有害事象 101
5.4.3.1 死亡 101
5.4.3.2 その他の重篤な有害事象 103
5.4.4 判定した重篤な有害事象での解析 106
5.4.4.1 解析方法 106
5.4.4.1.1 結果 107
5.4.4.2 重篤な有害事象に関する考察及び結論 109
5.4.5 その他の安全性情報 111
5.4.5.1 臨床検査 111
5.4.5.2 バイタルサイン及び身体所見 112
5.4.5.3 心電図 112
5.4.6 過量投与，薬物乱用及び依存，離脱症状 115
5.4.7 市販後の使用経験 115
5.4.8 安全性の概要及び結論 116
6. ベネフィットとリスクに関する結論 118
7. LITERATURE REFERENCES 120
7.1 PUBLISHED REFERENCES 120

Proprietary confidential information © 2015 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

略号一覧表

AE	Adverse event	有害事象
ATS	American Thoracic Society	米国胸部学会
AUC	Area under the time curve	血漿中濃度-時間曲線下面積
$AUC_{(x\text{-}yh)}$	Area under the time curve from x to y hours after dosing	投与後 x～y 時間の血漿中濃度-時間曲線下面積
BAC	Benzalkonium chloride	ベンザルコニウム塩化物
BDI	Baseline Dyspnea Index	Baseline Dyspnea Index
BI	Boehringer Ingelheim	ベーリンガーインゲルハイム
bid b.i.d.	Twice daily	1 日 2 回
CFR	Code Federal Regulations	連邦規則集
CI	Confidence interval	信頼区間
CO	Crossover	クロスオーバー
COPD	Chronic obstructive pulmonary disease	慢性閉塞性肺疾患
CPMP	Committee for Medicinal Products for Human Use	欧州医薬品委員会
CTD	Common Technical Document	コモン・テクニカル・ドキュメント
CTR	Clinical Trial Report	クリニカルトライアルレポート
DB	Double blind	二重盲検
ECSC	European Coal and Steel Community	欧州石炭鉄鋼共同体
EDTA	Disodium edetate	エデト酸ナトリウム水和物
EMA	European Medicines Agency	欧州医薬品庁
ERS	European Respiratory Society	欧州呼吸器学会
EU	European Union	ヨーロッパ連合，欧州
EWP	Efficacy Working Party	Efficacy Working Party
FAS	Full analysis set	最大の解析対象集団
FDA	Food and Drug Administration	米国食品医薬品局
FDC	Fixed-dose combination	配合剤
FEV_1	Forced expiratory volume during 1 second	1 秒量
FEV_1 $AUC_{(x\text{-}yh)}$	Forced expiratory volume during 1 second, Area under the time curve from x to y hours after dosing	投与後 x～y 時間の 1 秒量反応-時間曲線下面積の時間平均
FRC	Functional residual capacity	機能的残気量
FVC	Forced vital capacity	努力肺活量
GOLD	Global initiative for chronic Obstructive Lung Disease	慢性閉塞性肺疾患の診断，治療，予防に関するグローバルストラテジー
HR	Hazard ratio	ハザード比
iv	Intravenous	静脈内
IC	Inspiratory capacity	最大吸気量
ICH	International Conference on Harmonization	日米 EU 医薬品規制調和国際会議
L	Litre	リットル
LABA	Long-acting β_2-adrenoceptor agonist	長時間作用性 β_2 刺激薬
MACE	Major Adverse Cardiovascular Events	主要有害心イベント
MCID	Minimum clinically important difference	臨床的に意義のある最小変化量
MEB	Medicines Evaluation Board	医薬品評価委員会
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities	国際統一医学用語集
mL	Millilitre	ミリリッター
MMRM	Mixed effects model with repeated measures	反復測定混合効果モデル
N	Number of patients	患者の例数
NBI	Nippon Boehringer Ingelheim.	日本ベーリンガーインゲルハイム社

Proprietary confidential information © 2015 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

NDA	New Drug Application	新薬承認申請
O	Orodaterol	オロダテロール
Olo	Orodaterol	オロダテロール
PEFR	Peak expiratory flow rate	最大呼気流量
PFT	Pulmonary function testing	肺機能検査
PG	Parallel group	並行群（並行群間比較）
PGR	Patient's Global Rating	患者の全般的評価
PK	Pharmacokinetics	薬物動態
PT	Preferred Term	基本語
q.d.	Once daily	1 日 1 回
RR	Rate ratio	リスク比：曝露量（曝露期間）で調整した発現率（発現割合の比）
SAE	Serious adverse event	重篤な有害事象
SCE	Summary of Clinical Efficacy	臨床的有効性の概要
SCS	Summary of Clinical Safety	臨床的安全性の概要
SD	Standard deviation	標準偏差
SE	Standard error	標準誤差
SGRQ	St. George's Respiratory Questionnaire	St. George's Respiratory Questionnaire
SMQ	Standardized MedDRA Query	MedDRA 標準検索式
SOC	System Organ Class	器官別大分類
SVPB	Supraventricular premature beats	上室性期外収縮
T	Tiotropium	チオトロピウム
TDI	Transition Dyspnea Index	Transition Dyspnea Index
Tio	Tiotropium	チオトロピウム
T+O	Tiotropium+Olodaterol	チオトロピウム+オロダテロール配合剤
Tio+Olo FDC	Tiotropium+Olodaterol	チオトロピウム+オロダテロール配合剤
TQT 試験	Trough QT 試験	綿密な QT/ QTc 試験
VPB	Ventricular premature beats	心室性期外収縮
µg	Microgram	マイクログラム

Proprietary confidential information © 2015 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

1. 製品開発の根拠

チオトロピウム 5 μg はレスピマットを用いた 1 日 1 回投与で，日本，米国及び欧州を含む 80 カ国以上で慢性閉塞性肺疾患（COPD）を適応として承認を取得している。剤形の異なるチオトロピウム粉末吸入剤（ハンディヘラーを用いた 18 μg の 1 日 1 回投与）は，日本，米国，欧州を含む 110 カ国以上で承認されている（2015 年 7 月現在）。オロダテロール 5 μg のレスピマットを用いた 1 日 1 回投与は，米国，欧州を含む 40 カ国以上で COPD を適応として承認されている（2015 年 7 月現在）。

本剤の開発プログラムの根拠は，チオトロピウム（長時間作用性抗コリン薬［LAMA］）とオロダテロール（長時間作用性 β_2 刺激薬［LABA］）といった作用機序の異なる 2 種の薬剤を併用し，COPD に対し，付加的な気管支拡張作用を得ること，さらに，配合剤を 1 つの吸入器レスピマットで吸入することで単剤をそれぞれ投与するより利便性をあげることである。

1.1 医学的背景及び適応症

COPD は，数十年の原因因子（タバコ煙など）への曝露の結果生じる疾患とされている。喫煙以外にも，多くの国で，外気汚染曝露，職業的汚染曝露，室内汚染曝露が COPD の危険因子となっている。また，COPD は世界的に主要な死因であり，COPD による社会的・経済的負担は大きい。2004 年の WHO（世界保健機関）の調査では，COPD は死因の第 4 位（総死亡の 5.1%）に位置づけられている。COPD の有病率，罹患率及び死亡率は，国により，又は同じ国内でも調査グループにより異なる。横断的疫学研究では世界各国の COPD の有病率は，10%前後であることが報告されている。日本で実施された NICE study の結果では，日本人の COPD 有病率は 8.6%，40 歳以上の約 530 万人，70 歳以上では約 210 万人が COPD に罹患していると報告されている（COPD 診断と治療のためのガイドライン第 4 版，日本呼吸器学会［CTD 5.4-65_R14-3415］）。しばしば，COPD の有病率と喫煙率の直接的な関連が指摘される。今後，世界的な高齢化に伴い，これら COPD 危険因子への曝露が長期にわたることも予測され，また，高喫煙率の国々の寄与も考えられることから，次の数十年間で，COPD の有病率及び COPD による社会的・経済的負担はさらに増加すると予測される［CTD 5.4-46_P12-01205］。

COPD は，進行性の気流制限及び完全には正常に復すことのない気流閉塞を特徴とする疾患である。これは気道の粒子性物質に対する非定型慢性炎症反応に関連し，多くの種類の細胞，特にマクロファージ，好中球及び CD 8 陽性 T リンパ球が関与する［CTD 5.4-57_R12-1482］。患者が医療機関を受診するきっかけとなる主な症状は呼吸困難である。呼吸困難は長年にわたり進行し，患者は徐々に日常活動が制限され，重大な身体的・精神的障害をきたし，健康関連の生活の質の低下に至る［CTD 5.4-58_R12-1516］。

COPD 管理の最も重要なものは禁煙であるが，次いで薬物療法も重要な役割を担う。治療のためのガイドライン（欧州呼吸器学会［ERS］／米国胸部学会［ATS］［CTD 5.4-36_P04-07409］），

Proprietary confidential information © 2015 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

COPD の診断，治療，予防に関するグローバルストラテジー（［GOLD 2011 年版*］［CTD 5.4-46_P12-01205］）及び COPD（慢性閉塞性肺疾患）診断と治療のためのガイドライン第 4 版（日本呼吸器学会［CTD 5.4-65_R14-3415］）は，気管支拡張薬を薬物療法の基礎としている。

COPD に対する吸入気管支拡張薬では，現在，β_2 刺激薬と抗コリン薬が主に使用されている[1]。まず初期に開発された β_2 刺激薬（サルブタモールなど）及び抗コリン薬（イプラトロピウムなど）は作用の持続時間が短いため，24 時間にわたって気管支拡張作用を維持するためには，1 日 4 回の投与が必要であった。その後，作用時間の長い β_2 刺激薬及び抗コリン薬が開発され，1 日 2 回又は 1 日 1 回投与が可能になった（長時間作用性 β_2 刺激薬［LABA］：1 日 2 回投与のホルモテロール及びサルメテロール，1 日 1 回投与のオロダテロール［日本では未承認］及びインダカテロール，長時間作用性抗コリン薬［LAMA］：1 日 2 回投与のアクリジニウム，1 日 1 回投与のチオトロピウム，グリコピロニウム及びウメクリジニウム）。

前述した国内外の COPD の治療のためのガイドライン（［CTD 5.4-36_P04-07409］，［CTD 5.4-46_P12-01205］，［CTD 5.4-65_R14-3415］）には，機序の異なる気管支拡張薬を併用する根拠が示されており，併用投与により，副作用の発現割合が単独で用いる場合と同程度，又は場合によってはより低い状態で，気管支拡張作用が増大すると述べられている。同じ投与方法の β_2 刺激薬と抗コリン薬を併用する場合，同一の吸入器で吸入する「配合剤」を開発することで，より簡単で便利な投与が可能となる。短時間作用性 β_2 刺激薬（SABA）と短時間作用性抗コリン薬（SAMA）の配合剤は，海外で承認されており，安全かつ有効であり，患者にとって便利であることが示されている（例, Combivent：サルブタモール+イプラトロピウム［CTD 5.4-72_P10-11858］）。最近，初めての 1 日 1 回投与の長時間作用性抗コリン薬と β_2 刺激薬の配合剤（LAMA+LABA 配合剤）が，日本及び欧州（グリコピロニウム+インダカテロール，ウメクリジニウム+ビランテロール）並びに米国（ウメクリジニウム+ビランテロール）で承認された。

レスピマットを用いた吸入投与のチオトロピウム+オロダテロール配合剤の開発プログラムは，COPD 患者の 1 日 1 回投与の気管支拡張薬による管理療法として，本剤を使用することの妥当性を裏付けることを目的としている。

1.2 医薬品の性状

チオトロピウム（治験薬成分記号：Ba 679）は，長時間作用性抗コリン薬である。本剤は，ムスカリン受容体サブタイプ M1～M5 に対して同程度の親和性を示す。気道では，平滑筋の M3 受容体を阻害することで薬理作用を示し，気管支を拡張させる。

---

* GOLD は，2001 年に発表され，2006 年，2011 年に改訂され，疾患の定義，疾患概念，病態評価が示されている。その後発表されている 2013 年，2014 年及び 2015 年版では最新の知見が追記（Update）されている。

1 抗コリン薬は，ムスカリン受容体拮抗薬とも記載される。現在，国内外の治療ガイドライン（GOLD など）では，短時間作用性抗コリン薬を SAMA（Short acting muscarinic antagonist），長時間作用性抗コリン薬を LAMA（Long acting muscarinic antagonist）と表記している。本 CTD でも，これらの略語を一部用いた。

Proprietary confidential information © 2015 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

オロダテロール（治験薬成分記号：BI 1744）は，ヒト β_2 アドレナリン受容体の選択的アゴニストである。本剤は，作用の発現が速やかであり，LABA として最適化されたプロファイル，すなわち，局所肺選択性，高い β_2 選択性（β_2 アドレナリン受容体に対するほぼ完全な固有活性，β_1 アドレナリン受容体に対する弱い固有活性）を有する。

チオトロピウム+オロダテロール配合剤レスピマット吸入液は，1 つのカートリッジにチオトロピウム臭化物水和物とオロダテロール塩酸塩の水溶液が充填されている。本配合剤は，レスピマット吸入器を用いて投与される。レスピマット吸入器は，チオトロピウム（日本，米国及び欧州をはじめ，世界 80 カ国以上で承認），オロダテロール（米国及び欧州をはじめ，世界 40 カ国以上で承認），及び Combivent（米国で承認）で使用されている。チオトロピウム+オロダテロール配合剤は吸入器 1 つあたり 1 つのカートリッジを使用し，初回使用前にカートリッジを吸入器に装填する。国際共同第 III 相試験で用いた，また，予定される臨床使用での投与方法は，1 日 1 回，1 回あたり 2 噴霧を経口吸入投与である。噴霧される用量は，2 噴霧あたり [redacted] μL である。吸入剤は，チオトロピウム臭化物水和物とオロダテロール塩酸塩の水溶液であり，添加剤としてベンザルコニウム塩化物（BAC）及びエデト酸ナトリウム水和物（EDTA）を含み，[redacted] として塩酸を含有する。溶液の pH は，約 pH 2.9 である。レスピマット吸入器は，噴霧ガスを使用せず，機械的エネルギーを用いてソフトミスト（細かなミスト）を生成し，このソフトミストは約 1.5 秒間かけてゆっくりと噴霧される。

チオトロピウム+オロダテロール配合剤の推奨臨床用法用量は，5 μg/ 5 μg 1 日 1 回（1 回に 2.5 μg/ 2.5 μg を 2 噴霧）吸入経口投与である。

1.3 臨床開発プログラムの概要

チオトロピウム+オロダテロール配合剤の構成成分であるチオロトピウムは，本邦では，スピリーバ吸入用カプセル 18 μg 及びスピリーバ 2.5 μg レスピマット 60 吸入の 2 製剤が COPD を適応症として承認されている。一方，オロダテロールは，海外 40 カ国以上で COPD を適応症として承認されているが（2015 年 6 月現在），本邦では未承認である。本邦では[redacted]であったため，チオトロピウム+オロダテロール配合剤の臨床開発プログラムには，オロダテロール単剤の臨床開発プログラムを含み，配合剤の臨床開発プログラムを補完する。

<u>オロダテロール単剤での臨床開発プログラム</u>

オロダテロール単剤での臨床開発プログラムを，海外で実施した試験，日本人を対象に実施した試験別に，図 1.3: 1 に示した。本プログラムは，第 I 相試験 11 試験（健康被験者を対象とした 9 試験，腎機能障害患者を対象とした 1 試験及び肝機能障害患者を対象とした 1 試験[2]），COPD 患者を対象とした第 II 相試験 4 試験，第 III 相試験 10 試験で構成される（図 1.3: 1）。

2 腎機能障害患者及び肝機能障害患者を対象とした試験には，対照群として健康被験者も参加した。

Proprietary confidential information © 2015 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

全体として，COPD 患者 4936 名（第 II 相試験で 1095 名，第 III 相試験で 3841 名），健康被験者 276 名が組み入れられ，治験薬の投与を受けた［CTD 2.7.4.A_表 1.2.1: 1, 1.2.1.3 項～1.2.1.4 項］。

日本でのオロダテロール単剤の有効性評価の主要な試験（ブリッジング試験）は，日本人 COPD 患者を対象とした 4 週間投与用量設定試験（試験 1222.22）であり，海外の COPD 患者を対象とした 4 週間投与用量設定試験（試験 1222.5）と比較した。これら用量設定試験での結果で，非日本人及び日本人での用量反応が同様であることが確認された。よって，オロダテロール単剤の長期安全性評価として，海外で実施した第 III 相試験 4 試験（試験 1222.11, 1222.12, 1222.13 及び 1222.14）の結果を外挿した。

オロダテロール単剤で実施した試験の詳細は各モジュール 2.7 の A に示した。

チオトロピウム+オロダテロール配合剤の臨床開発プログラム

チオトロピウム+オロダテロール配合剤の臨床開発プログラムを，海外で実施した試験，日本人を対象に実施した試験別に，図 1.3: 2 に示した。チオトロピウム+オロダテロール配合剤の臨床開発プログラムは，第 I 相試験 4 試験（健康被験者を対象にした試験 2 試験，COPD 患者を対象にした試験 2 試験），COPD 患者を対象にした第 II 相試験 3 試験，及び COPD 患者を対象にした第 III 相試験 7 試験から構成される（図 1.3: 2）。

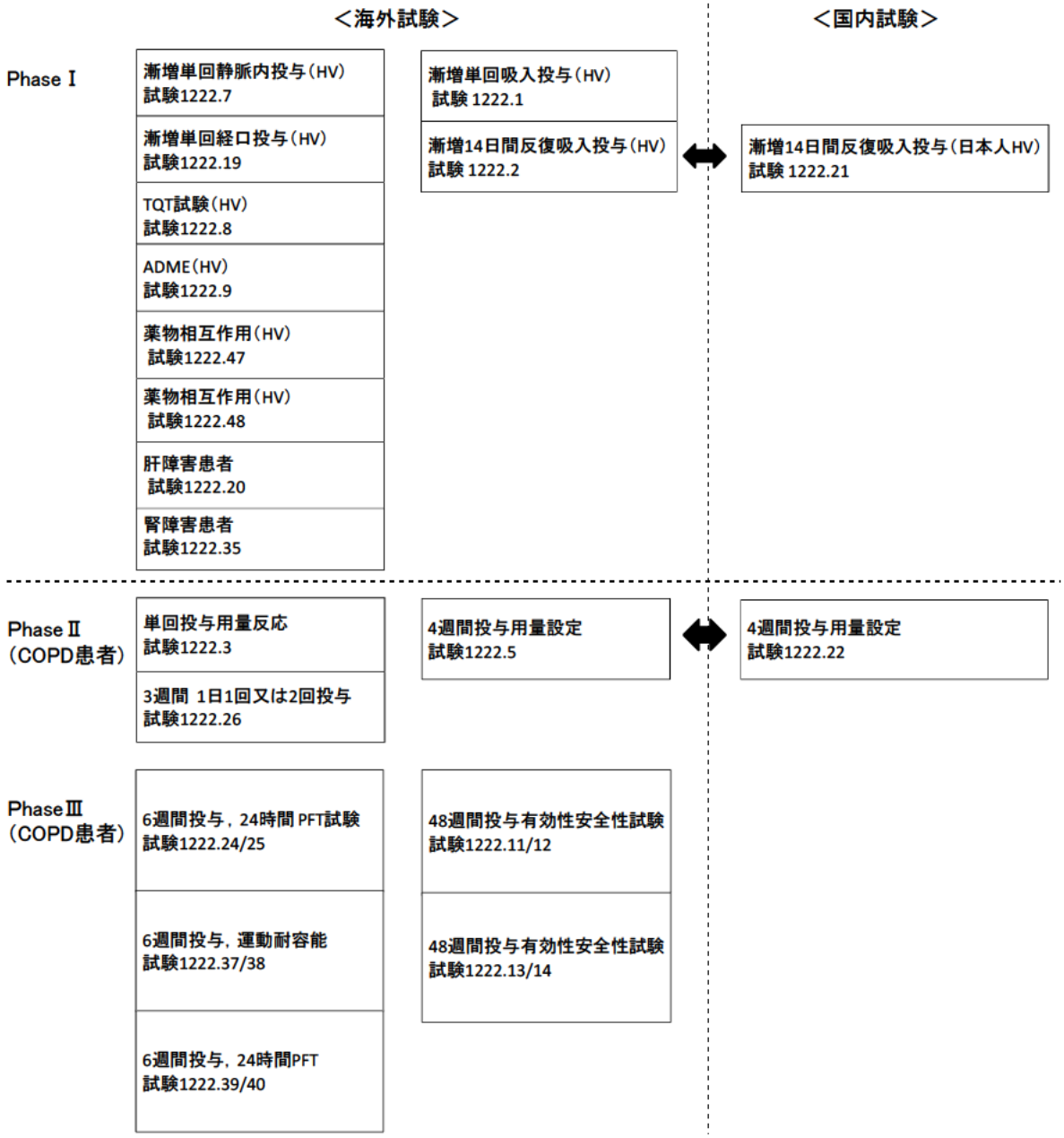
合計で，COPD 患者 7151 名（第 I 相／第 II 相試験 780 名，第 III 相試験 6371 名）及び健康被験者 84 名がチオトロピウム+オロダテロール配合剤臨床開発プログラムに組み入れられ，治験薬の投与を受けた［CTD 2.7.4.B_表 1.2.1.1: 1］。本配合剤臨床開発プログラムの，主要な検証試験であった国際共同第 III 相試験（試験 1237.5 及び 1237.6）で，チオトロピウム+オロダテロール配合剤の単剤に対する優越性を検証し，日本人部分集団における結果が全体集団と一貫性があることで日本人での有効性を評価した。さらに，日本人 COPD 患者での長期安全性評価は，国内で実施した第 III 相試験（試験 1237.22）と国際共同第 III 相試験に参加した日本人部分集団との併合解析（試験 1237.5，1237.6 及び 1237.22 の併合解析）で評価した。

配合剤で実施した試験の詳細は各モジュール 2.7 の B に示した。

すべての試験は，治験実施医療機関の治験審査委員会又は独立倫理委員会の承認を受けた。また，各国の規制要件に従って規制当局との対応を行った。さらに，日米 EU 医薬品規制調和国際会議（ICH）の医薬品の臨床試験の実施の基準のガイドラインに従って実施された［CTD 5.4-73_G96-0029］。

なお，チオトロピウム+オロダテロール配合剤 5 μg/ 5 μg（1 回に 2.5 μg/ 2.5 μg を 2 噴霧で吸入）及びチオトロピウム+オロダテロール配合剤 2.5 μg/ 5 μg（1 回に 1.25 μg/ 2.5 μg のを 2 噴霧で吸入）はレスピマット吸入器を用いて 1 日 1 回吸入投与された。

Proprietary confidential information © 2015 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies



HV：健康被験者

図 1.3: 1　チオトロピウム+オロダテロール配合剤 5 µg/ 5 µg 申請データパッケージに用いたオロダテロール単剤での臨床開発プログラム

Proprietary confidential information © 2015 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

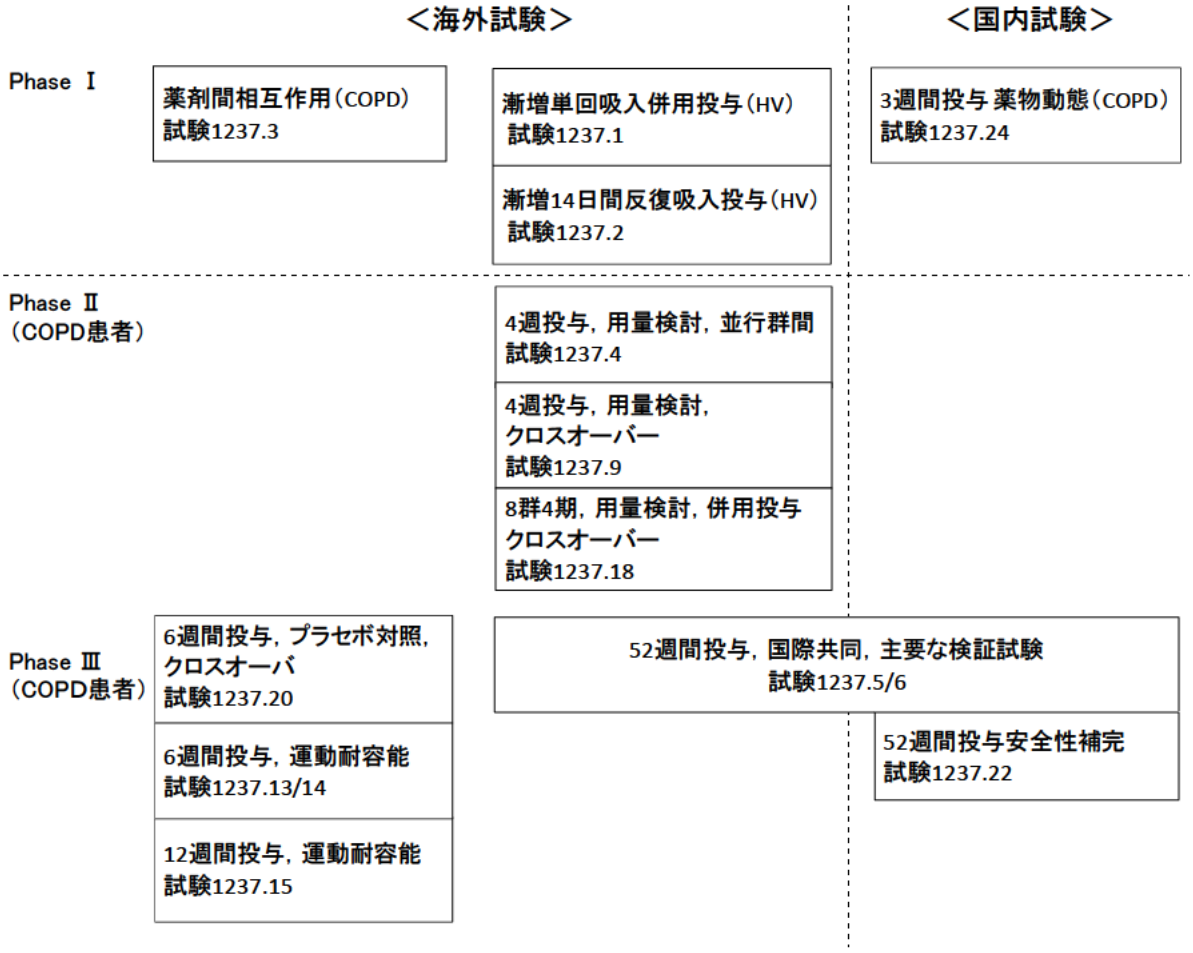


図 1.3: 2 チオトロピウム+オロダテロール配合剤 5 µg/ 5 µg 申請データパッケージに用いたチオトロピウム+オロダテロール配合剤の臨床プログラム

1.3.1 薬物動態試験

チオトロピウムとオロダテロールとの間に顕著な薬物相互作用がないことが臨床試験にて確認されている［CTD 5.3.3.2-2_試験 1237.3］ことから，配合剤投与時の各薬物の基本的な薬物動態特性として，各単剤の薬物動態試験の結果を外挿することは可能と考えられる。チオトロピウム単剤の薬物動態試験については，スピリーバ吸入用カプセル 18 µg 及びスピリーバ 2.5 µg レスピマット 60 吸入の承認申請資料を参照する。以下には，オロダテロール単剤及びチオトロピウム+オロダテロール配合剤の薬物動態試験について記載する。

オロダテロール

健康被験者での薬物動態は，第 I 相試験 6 試験（試験 1222.1，1222.2，1222.7，1222.9，1222.19，及び 1222.21）及び Thorough QT/QTc 試験（試験 1222.8 で評価した（表 1.3.1: 1）。COPD 患者での薬物動態は，第 II 相試験 4 試験（試験 1222.3，試験 1222.5，試験 1222.22，及び試験 1222.26：

Proprietary confidential information © 2015 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

表 1.3.2: 1），第 III 相試験 4 試験（試験 1222.11，試験 1222.12，試験 1222.13，及び試験 1222.14：表 1.3.3: 1）で評価した。

薬物相互作用試験として，試験 1222.47（ケトコナゾールとの薬物相互作用試験）及び試験 1222.48（フルコナゾールとの薬物相互作用試験）を実施した（表 1.3.1: 1）。

また，肝機能障害患者（試験 1222.20）及び腎機能障害患者（試験 1222.35）を対象とした薬物動態試験を実施した（表 1.3.1: 1）。

表 1.3.1: 1　　薬物動態試験の概要（オロダテロール単剤）

Study number	Design Duration	Treatments	Number of treated subjects	
PK in healthy subjects				
1222.1 [CTD 5.3.3.1-1]	DB, PC, PG Single dose	Olo（用量漸増）: 0.5, 1, 2.5, 5, 10, 15, 20, 30, 40, 50, 60, 70 µg Plc	Male Olo 0.5～60 µg Olo 70 µg Plc Female Olo 15 µg Plc	 6 each 5 23 6 2
1222.2 [CTD 5.3.3.1-2]	DB, PC, PG 2 weeks	Olo（用量漸増）: 2.5, 10, 30 µg Plc	Male Olo 2.5 µg Olo 10 µg Olo 30 µg Plc; Female Olo 10 µg Plc	 9 9 9 8 9 3
1222.21 [CTD 5.3.3.1-7]	DB, PC, PG 2 weeks	Olo（用量漸増）: 5, 10, 20 µg Plc	Male Olo 2.5 µg Olo 10 µg Olo 30 µg Plc	 9 9 9 9
1222.7 [CTD 5.3.3.1-4]	PC, PG Single dose (iv)	Olo（用量漸増）: 0.5, 2.5, 5, 10, 15, 15(2nd time), 20, 25 µg Plc	Olo 0.5～25 Plc	6 each 16
1222.8 [CTD 5.3.4.1-1]	DB, PC, CO with OL: moxifloxacin (po) Single dose	Olo: 10, 20, 30, 50 µg moxifloxacin: 400 mg Plc	Olo 10 µg Olo 20 µg Olo 30 µg Olo 50 µg moxifloxacin Plc	24 24 22 24 24 24
1222.9 [CTD 5.3.3.1-5]	OL, PG Single dose (iv vs. po)	Olo: 20, 40 µg	Olo 20 µg (iv) Olo 10 µg (po)	5 6
1222.19 [CTD 5.3.3.1-6]	SB, PC, PG Single dose (po)	Olo（用量漸増）: 15, 30, 40 µg Plc	Olo 2.5 µg Olo 10 µg Olo 30 µg Plc	6 6 6 6

Proprietary confidential information © 2015 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

表 1.3.1: 1　　薬物動態試験の概要（オロダテロール単剤）（続き）

Study number	Design Duration	Treatments	Number of treated subjects
Drug-Drug interaction			
1222.47 [CTD 5.3.3.4-1]	OL 2 weeks	Olo 10 µg with 400 mg q.d. ketoconazole (tablet)	Olo 10 µg/ ketoconazole 32
1222.48 [CTD 5.3.3.4-2]	OL 2 weeks	Olo 10 µg with 400 mg q.d. fluconazole (hard capsule)	Olo 10 µg/ fluconazole 32
PK in special population			
1222.20 [CTD 5.3.3.3-1]	OL, PG Single dose	Olo:20 µg（patients with hepatic impairment）， 30 µg（HV）	Olo:20 µg to mild impairment 8 Olo:20 µg to moderate impairment 8 Olo:30 µg to HV 16
1222.35 [CTD 5.3.3.3-2]	OL, PG Single dose	Olo: 30 µg（patients with renal impairment）， 30 µg（HV）	Olo:30 µg to sever impairment 8 Olo:30 µg to HV 14

PK：薬物動態，DB：二重盲検，OL：非盲検，PC：プラセボ対照，PG：並行群間比較，CO：クロスオーバー，FDC：配合剤，SB：単盲検，Tio：チオトロピウム，Olo：オロダテロール，Plc：プラセボ，iv：静脈内投与，po：経口投与，HV：健康成人
引用元：CTD 2.7.6_上記各試験

チオトロピウム+オロダテロール配合剤

健康被験者での薬物動態は，第 I 相試験 2 試験（試験 1237.1，1237.2）で評価した（表 1.3.1: 2）。COPD 患者での薬物動態は，第 I 相試験 2 試験（試験 1237.3，試験 1237.24；表 1.3.1: 2），第 III 相試験 1 試験（試験 1237.20；表 1.3.1: 2）で評価した。

チオトロピウムとオロダテロールとの間の薬物相互作用を検討する試験として，COPD 患者を対象とした試験 1237.3 を実施した。

Proprietary confidential information © 2015 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

表 1.3.1: 2　　薬物動態試験の概要（チオトロピウム+オロダテロール配合剤）

Study number	Design Duration	Treatments	Number of treated subjects	
PK in healthy subjects				
1237.1 [CTD 5.3.3.1-8]	DB, PC, PG Single dose	Tio/Olo free combination	Tio/Olo 5/2.5 µg Tio/Olo 5/5 µg Tio/Olo 5/10 µg Tio/Olo 5/20 µg Tio/Olo 10/20 µg Tio/Olo 10/40 µg Placebo	6 6 6 6 6 6 12
1237.2 [CTD 5.3.3.1-9]	DB, PC, PG 2 weeks	Tio+Olo FDC	Tio+Olo FDC 5/2 µg Tio+Olo FDC 5/10 µg Tio+Olo FDC 10/40 µg Placebo	9 9 9 9
PK in COPD patients				
1237.3 [CTD 5.3.3.2-2]	DB, CO 3 weeks	Tio+Olo FDC, Tio, Olo	Tio+Olo FDC 5/10 µg: Olo 10 µg: Tio 5 µg:	47 47 47
1237.20 [CTD 5.3.5.1-15]	DB, PC, CO 3 weeks	Tio+Olo FDC, Tio, Olo	Tio+Olo FDC 2.5/5 µg Tio+Olo FDC 5/5 µg Tio 2.5 Tio 5 Olo 5 Placebo	136 139 137 138 138 138
1237.24 [CTD 5.3.3.2-1]	OL, PG 3 weeks Japanese	Tio+Olo FDC	Tio+Olo FDC 2.5/5 µg Tio+Olo FDC 5/5 µg	16 16

DB：二重盲検，OL：非盲検，PC：プラセボ対照，PG：並行群間比較，CO：クロスオーバー，FDC：配合剤，
Tio：チオトロピウム，Olo：オロダテロール，iv：静脈内投与，po：経口投与，HV：健康成人
Tio/Olo free combination：単剤の併用投与，Tio+Olo FDC：配合剤での投与
引用元：CTD 2.7.6_上記各試験

これらの各試験の薬物動態に関する結果は，オロダテロール単剤は［CTD 2.7.2.A］，チオトロピウム+オロダテロール配合剤は［CTD 2.7.2.B］に記載している。

1.3.2　　COPD 患者を対象とした用量設定試験

オロダテロール単剤で実施した主要な用量設定第 II 相試験を表 1.3.2: 1 に示す。COPD 患者を対象とした第 III 相試験のオロダテロール単剤の用量選択は，試験 1222.3（COPD を対象とした単回投与試験［CTD 5.3.5.1-1］），試験 1222.5（COPD 患者を対象とした 1 日 1 回 4 週間投与用量設定試験［CTD 5.3.5.1-3］）及び試験 1222.22（日本人 COPD 患者を対象とした 1 日 1 回 4 週間投与用量設定試験［CTD 5.3.5.1-4］）で認められたオロダテロールの有効性（1 秒率［FEV_1］）の用量反応関係に基づいている。これら試験の結果から，第 III 相検証試験で評価するオロダテロール単剤の投与量として，5 µg 及び 10 µg の 1 日 1 回投与を選択した。

チオトロピウム+オロダテロール配合剤での第 II 相臨床開発プログラムは，（i）チオトロピウム併用時におけるオロダテロールの用量反応の特徴を明らかにし，オロダテロール単剤投与時の用量反応との比較可能性を確認すること（試験 1237.4［CTD 5.3.5.1-9］及び試験 1237.9［CTD

Proprietary confidential information © 2015 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

5.3.5.1-10］），及び（ii）オロダテロール併用時におけるチオトロピウムの用量反応の特徴を明らかにし，チオトロピウム単剤投与時の用量反応との同等性を確認すること（試験 1237.18［CTD 5.3.5.1-11］）を目的としてデザインされた（表 1.3.2: 2）。

詳細な情報は，CTD 2.7.3，臨床的有効性の概要に述べる［オロダテロール単剤：CTD 2.7.3.A_表 1.2: 1 及びチオトロピウム+オロダテロール配合剤：CTD 2.7.3.B_表 1.2: 1］。これらの用量探索試験の結果は，［4.4.4.1 項］及び［4.4.4.2 項］に要約する。

表 1.3.2: 1　　COPD を対象とした用量設定試験の概要

Study number	Design Duration	Treatments	Number of treated subjects	
1222.3 [CTD 5.3.5.1-1]	DB, PC, CO single dose	Olodaterol	Olo 2 µg Olo 5 µg Olo 10 µg Olo 20 µg Olo 40 µg Plc Total	35 35 34 35 14 35 36
1222.5 [CTD 5.3.5.1-3]	DB, PC, PG 4 weeks	Olodaterol	Olo 2 µg Olo 5 µg Olo 10 µg Olo 20 µg Plc Total	81 80 86 79 79 405
1222.22 [CTD 5.3.5.1-4]	DB, PC, PG 4 weeks	Olodaterol	Olo 2 µg Olo 5 µg Olo 10 µg Plc Total	84 79 86 79 328
1222.26 [CTD 5.3.5.4-4]	DB, CO 3 weeks	Olodaterol	1 日 1 回 Olo 5 µg Olo 10 µg 1 日 2 回 Olo 2 µg Olo 5 µg	 47 46 47 46

CO：クロスオーバー，DB：二重盲検，Olo：オロダテロール，PC：プラセボ対照，PG：並行群間比較，
Plc：プラセボ，Tio：チオトロピウム
引用元：CTD 2.7.3.A_表 1.2: 1

Proprietary confidential information © 2015 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

表 1.3.2: 2　　COPD を対象とした用量設定試験の概要

Study number	Design Duration	Treatments	Number of treated subjects	
1237.4 [CTD 5.3.5.1-9]	DB, PG 4 weeks	Tio+Olo FDC, Tio	Tio+Olo FDC 5/2 µg Tio+Olo FDC 5/5 µg Tio+Olo FDC 5/10 µg Tio 5 µg Total	89 93 88 90 360
1237.9 [CTD 5.3.5.1-10]	DB, CO 4 weeks	Tio+Olo FDC	Tio+Olo FDC 5/2 µg Tio+Olo FDC 5/5 µg Total	141 141 141
Dose-response of tiotropium in combination with olodaterol				
1237.18 [CTD 5.3.5.1-11]	DB, CO 4 weeks	Tio/Olo free combination, Olo	Tio/Olo 1.25/5 µg Tio/Olo 2.5/5 µg Tio/Olo 5/5 µg Tio/Olo 1.25/10 µg Tio/Olo 2.5/10 µg Tio/Olo 5/10 µg Olo 5 µg Olo 10 µg Total	109 113 109 110 110 111 108 117 109

CO：クロスオーバー，DB：二重盲検，Olo：オロダテロール，　PG：並行群間比較，Tio：チオトロピウム
引用元：CTD 2.7.3.B_表 1.2: 1

1.3.3　　COPD を対象とした有効性及び安全性の評価（第 III 相試験）

オロダテロール単剤の長期有効性及び安全性は，同一デザインで実施した 48 週間投与並行群間比較試験，2 試験の 2 セットの合計 4 試験（試験 1222.11 及び 1222.12，並びに試験 1222.13 及び 1222.14）で検証した（表 1.3.3: 1），［CTD 2.7.3.A］。その結果，プラセボに対するオロダテロールの 2 用量（5 µg 及び 10 µg）の優越性が示されたが，2 用量間での差は大きくなく，安全性も同様であったため，オロダテロールの推奨用量は 5 µg と結論付けた。よって，チオトロピウム+オロダテロール配合剤の開発プログラムでは，オロダテロール 5 µg での配合剤の有効性を検討した。

チオトロピウム+オロダテロール配合剤 5 µg/ 5 µg の申請の主軸となる第 III 相試験は 3 試験であり，同じ試験デザインで実施した 52 週間投与並行群間比較試験 2 試験（国際共同第 III 相試験：試験 1237.5 及び 1237.6）及び 6 週間投与クロスオーバー試験 1 試験（試験 1237.20）であった（表 1.3.3: 2）。

チオトロピウム+オロダテロール配合剤（2.5 µg/ 5 µg 及び 5 µg/ 5 µg）の長期的な有効性及び安全性は，主要な検証試験である，52 週間投与，ランダム化，二重盲検，並行群間比較，国際共同第 III 相試験（試験 1237.5［CTD 5.3.5.1-12］及び 1237.6［CTD 5.3.5.1-13］）で評価した。これらの試験は，気管支拡張作用及び症状改善での有効性を評価するためにデザインされた。これらの試験では，米国及び欧州で承認申請を目的として標準的に求められる臨床的有効性評価のための

Proprietary confidential information © 2015 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

エビデンスを満たしている。すなわち，（i）6 カ月間投与後の主要有効性評価，（ii）肺機能評価に基づく有効性のエビデンス（米国及び欧州で必要），（ii）症状改善の評価に基づく有効性のエビデンス（欧州で必要）である。規制当局の要求事項（ICH）に従い［CTD 5.4-54_R08-2015］，チオトロピウム+オロダテロール配合剤の長期安全性を評価するのに十分な曝露を得るため，52 週まで投与を継続した。さらに，日本の規制上の要件を満たすため，日本人 COPD 患者を対象に 52 週間投与第 III 相長期投与試験［CTD 5.3.5.1-14_試験 1237.22］を実施した。

日本人での長期的な有効性の評価は，国際共同第 III 相試験（試験 1237.5 及び 1237.6）に含まれた日本人 COPD 患者集団（各投与約 80 名）で評価した。すなわち，全体集団での有効性評価が検証され，日本人部分集団（1 群約 80 名）での全体（最大の解析対象集団［FAS］）に対する結果の一貫性を評価した。日本人での長期的な安全性の評価は，日本人での十分な曝露を担保する目的で，国際共同第 III 相試験（試験 1237.5 及び 1237.6）に加え，日本で実施した第 III 相試験（試験 1237.22）を併合し，日本人患者集団（1 群約 120 名）での解析で評価した。

配合剤の 6 週間投与, ランダム化, 二重盲検, プラセボ対照, クロスオーバー試験［CTD 5.3.5.1-15_試験 1237.20］から，反復投与後に，24 時間にわたりチオトロピウム+オロダテロール配合剤が気管支拡張作用を継続することを裏付けるエビデンスが得られている。

欧州ガイドライン Clinical Development of Fixed Combination Medicinal Products（CHMP/EWP/240/95 Rev.1，19 Feb 2009）及び米国 FDA 21 連邦規則集（Code Federal Regulations［CFR］）Section 300.50（ヒトに処方される配合剤）に従い，単剤成分と比較して統計学的に有意な，また臨床的に意味のある差を示すことによって配合根拠を立証するため，これらの試験の対照群は各配合剤の構成単剤成分を設定した。6 週間投与試験（試験 1237.20）では，プラセボ対照群を設定した。

申請の主軸となる第 III 相試験を表 1.3.3: 2 に示す。さらに詳細な情報は［CTD 2.7.3.B］に掲載した［CTD 2.7.3.B_表 1.2: 2］。これらの試験の結果を［4.4 項］に要約する。

Proprietary confidential information © 2015 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

表 1.3.3: 1　　オロダテロール単剤の第 III 相試験の概要

Study number	Design Duration	Treatments	投与患者数				
			Total	Plc	Olo		Form
					5 µg qd	10 µg qd	
48 週間，並行群間試験							
1222.11 [CTD 5.3.5.1-5]	DB, PC, PG 48 週間	Olo (q.d.) 対 Plc	624	209	208	207	–
1222.12 [CTD 5.3.5.1-6]			642	216	209	217	–
1222.13 [CTD 5.3.5.1-7]		Olo (q.d.) 対 Form (b.i.d.) 対 Plc	904	225	227	225	227
1222.14 [CTD 5.3.5.1-8]			934	235	232	234	233
合計（48 週間試験）			**3104**	**885**	**876**	**883**	**460**

DB：二重盲検，PC：プラセボ対照，PG：並行群間，CO：クロスオーバー，q.d.：1 日 1 回，b.i.d.：1 日 2 回，
Olo：オロダテロール，Form：ホルモテロール，Tio：チオトロピウム，Plc：プラセボ
引用元：CTD 5.3.5.1-5_試験 1222.11_Table 15.1.3.1，CTD 5.3.5.1-6_試験 1222.12_Table 15.1.3.1，CTD 5.3.5.1-7_試験 1222.13_Table 15.1.3.1，CTD 5.3.5.1-8_試験 1222.14_Table 15.1.3.1

Proprietary confidential information © 2015 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

表 1.3.3: 2　　申請の主軸となる第 III 相試験の概要

Study number	Design Duration	Treatments	Number of subjects (treated)						
			Total	Tio+Olo		Tio		Olo	Plc
				2.5/5 µg	5/5 µg	2.5 µg	5 µg	5 µg	
52-week parallel group pivotal trials									
1237.5 [CTD 5.3.5.1-12]	DB, PG 52 weeks	Tio+Olo FDC 2.5/5 µg Tio+Olo FDC 5/5 µg Tio 2.5 µg Tio 5 µg Olo 5 µg	2624	522	522	525	527	528	0
1237.6 [CTD 5.3.5.1-13]	DB, PG 52 weeks	Tio+Olo FDC 2.5/5 µg Tio+Olo FDC 5/5 µg Tio 2.5 µg Tio 5 µg Olo 5 µg	2538	508	507	507	506	510	0
Total (52-week trials)			5162	1030	1029	1032	1033	1038	0
うち日本人									
1237.5			204	35	45	33	38	53	0
1237.6			209	43	34	39	38	55	0
Total (1237.5/6)			413	78	79	72	76	108	0
1237.22 [CTD 5.3.5.1-14]	DB, PG 52 weeks	Tio+Olo FDC 2.5/5 µg Tio+Olo FDC 5/5 µg Olo 5 µg	122	40	41	0	0	41	0
Total (1237.5/6 and 1237.22)			535	118	120	72	76	149	0
6-week cross-over study									
1237.20 [CTD 5.3.5.1-15]	DB, PC, CO 6 weeks	Tio+Olo FDC 2.5/5 µg Tio+Olo FDC 5/5 µg Tio 2.5 µg Tio 5 µg Olo 5 µg Placebo	219	136	139	137	138	138	138

DB：二重盲検，PC：プラセボ対照，PG：並行群間，CO：クロスオーバー，Olo：オロダテロール，Plc：プラセボ，Tio：チオトロピウム

引用元：CTD 5.3.5.1-12_試験 1237.5_Table 15.1.3.1，CTD 5.3.5.1-13_試験 1237.6_Table 15.1.3.1，CTD 5.3.5.1-15_試験 1237.20_Table 15.1.3.1，CTD 5.3.5.1-16_Table 15.1.1: 1，CTD 5.3.5.1-17_Table 15.1.1: 1

その他の第 III 相試験として，運動耐容能への作用を検討するためにデザインされた 3 試験を実施した。内訳は，同じ試験デザインの，ランダム化，二重盲検，プラセボ対照，6 週間投与クロスオーバー試験の 2 試験（［CTD 5.3.5.4-11_試験 1237.13］，［CTD 5.3.5.4-12_試験 1237.14］）及びランダム化，二重盲検，プラセボ対照，12 週間投与並行群間比較試験［CTD 5.3.5.4-13_試験 1237.15］1 試験であった。同じ試験デザインの 6 週間投与試験 2 試験では，対照薬にチオトロピウム 5 µg 及びオロダテロール 5 µg を設定した。

第 III 相運動耐容能試験の詳細は［CTD 2.7.3.B_3.2.1.1.3 項，3.2.1.2.3 項］に記載した。

Proprietary confidential information © 2015 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

国際共同第 III 相試験（試験 1237.5 及び 1237.6）では，合計 6371 名の COPD 患者が治験薬の投与を受けた。このうち 1757 名がチオトロピウム+オロダテロール配合剤 5 µg/ 5 µg の投与を受け（52 週間投与並行群間比較試験 1029 名，12 週間投与並行群間比較試験 139 名，6 週間のクロスオーバー試験 589 名），1740 名がチオトロピウム+オロダテロール配合剤 2.5 µg/ 5 µg の投与を受けた（52 週間投与並行群間比較試験 1030 名，12 週間投与並行群間比較試験 133 名，6 週間投与クロスオーバー試験 577 名）［CTD 2.7.4.B_表 1.2.1.1: 1，表 1.2.1.1.1: 1，表 1.2.1.1.2: 1，表 1.2.1.1.3: 1］）。

1.4 規制当局との相談

チオトロピウム+オロダテロール配合剤の臨床開発は，米国，欧州をはじめとする世界各国での販売承認を目的とし国際的開発プログラムとして実施したため，異なる地域（米国，欧州）のガイドラインに準拠している。さらに，各規制当局（米国では食品医薬品局［FDA］，欧州では本剤の参照加盟国であるオランダの医薬品評価委員会［MEB］，日本では医薬品医療機器総合機構［PMDA］）との相談及び協議を行い，開発プログラムの具体的な点について話し合った。概要を以下に示す。

1.4.1 米国食品医薬品局（FDA）

チオトロピウム+オロダテロール配合剤に関する IND（IND[redacted]）は [redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に FDA に提出され，[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に有効となった。Division of Pulmonary and Allergy Drug Products と Boehringer Ingelheim 社（BI）間で確認した[redacted] について，以下にまとめる。

[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日：本開発プログラムの[redacted] 協議

主題は，[redacted] の妥当性，並びに[redacted] であった。

[redacted] について，以下の事項で合意に至った。

- [redacted] とする。FDA は，[redacted] であると述べた。
- [redacted] である（[redacted]）
- [redacted]

FDA は，[redacted] を以下のように修正するよう勧告した。

- [redacted] すること（本勧告に従い，[redacted] を変更した）。

[redacted] のその他の点について，以下の事項で合意に至った。

Proprietary confidential information © 2015 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

- [redacted]は不要である。
- [redacted]で得られたデータに加え，提案した[redacted]を実施することで，[redacted]に十分である。
- [redacted]として，[redacted]は不要である。

FDA は以下のように勧告した。

- 判定評価安全性解析に，呼吸器関連の死亡，挿管，及び COPD／喘息／肺炎に関連した入院に加え，脳卒中及び心血管系有害事象の評価も含めるべきである（本勧告に従い，Serious Adverse Event Adjudication Committee Charter［重篤な有害事象判定委員会基準］に追加した）。

FDA は，[redacted]（[redacted]年[redacted]月[redacted]日付け回答書）で，BI 社が提示した[redacted]に同意した。

1.4.2 オランダ医薬品評価委員会（MEB）

MEB に科学的助言を求めた（DSA 番号／事例番号：[redacted]／Case [redacted]，助言日：[redacted]年[redacted]月[redacted]日）。この協議の主題は，[redacted]であり，特に[redacted]に重点が置かれた。

[redacted]のための，[redacted]について，以下の事項で合意に至った。

- [redacted]とし，[redacted]とする。MEB は，[redacted]と述べた。
- [redacted]である。ただし，[redacted]と MEB は述べた。
- [redacted]
- [redacted]

[redacted]のその他の点については，以下の事項で合意に至った。

Proprietary confidential information © 2015 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

・ [redacted]

MEB は，[redacted]要求した。この点については，第 III 相臨床開発プログラムで対応しており，［5.2 項］で考察する。

1.4.3 日本 医薬品医療機器総合機構（PMDA）

[redacted]相談（[redacted]年[redacted]月[redacted]日）

日本ベーリンガーインゲルハイム社（NBI）は，[redacted]相談し，[redacted]との助言を PMDA から得た（平成[redacted]年[redacted]月[redacted]日，薬機審長発第[redacted]号）。

以上を踏まえ，[redacted]を計画した。

[redacted]相談（[redacted]年[redacted]月[redacted]日）

主に[redacted]を確認し，[redacted]で合意した（平成[redacted]年[redacted]月[redacted]日，薬機審長発第[redacted]号）。[redacted]とした。

以上を踏まえ，[redacted]を[redacted]年[redacted]月～[redacted]月に，[redacted]を[redacted]年[redacted]月～[redacted]年[redacted]月に実施した。

[redacted]相談（[redacted]年[redacted]月[redacted]日）

この相談の主題は，[redacted]であり，[redacted]について重点が置かれた。

相談の結果[redacted]について，PMDA と NBI は，以下の事項で合意に至った（平成[redacted]年[redacted]月[redacted]日，薬機審長発第[redacted]号）。

Proprietary confidential information © 2015 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

1) [redacted]では，[redacted]に基づき，[redacted]ことは可能である。
2) [redacted]については受け入れ可能である。
3) [redacted]は受け入れ可能である。ただし，[redacted]が必要である（これに従い，[redacted]に考察した。）
4) [redacted]である。ただし，[redacted]する必要がある。[redacted]必要がある。（これに従い，[redacted]考察した。）
5) [redacted]と想定され，[redacted]という NBI の提案は受け入れ可能である。[redacted]必要がある。[redacted]必要がある。

[redacted]について，以下の事項で合意に至った。

- [redacted]
- [redacted]。ただし，[redacted]が必要である。

Proprietary confidential information © 2015 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

2. 生物薬剤学に関する概括評価

2.1 オロダテロール単剤

オロダテロール・レスピマット吸入液は，噴霧ガスを使用しない定量吸入器レスピマットを用いて経口吸入投与する水溶液である（1.2 項）。オロダテロールの臨床試験では，有効成分濃度のみが異なり，他の組成は臨床試験全体を通して同じ製剤を使用した。第 I 相及び第 II 相試験では，製剤中の有効成分濃度及び噴霧回数を様々に変化させ，種々の用量（0.5～70 μg）を評価した。第 III 相試験で用いた用量 5 μg 及び 10 μg は，1 回の噴霧でそれぞれ 2.5 μg 及び 5 μg が送達される濃度の溶液を用い，2 回噴霧した。

最初の臨床試験（試験 1222.1）では，レスピマット A4 デバイスを使用したが，それ以外の臨床試験では，レスピマット A5 デバイスを使用した。相違点は，レスピマット A5 には表示投与回数を超えての使用を防止するロック機構が装備されているということのみであり，性能，噴霧持続時間，噴霧速度，粒子径分布及び送達液量などの特性の点では全く同じである。

放射標識フェノテロール水溶液を用いた γ-シンチグラフィー試験では，健康被験者にレスピマット吸入器を介して吸入投与した結果，投与量の約 40%が肺に沈着し，同程度の量が中咽頭に沈着した［CTD 5.4-3_P98-3499］。レスピマットから吸入したエアロゾルの局所沈着は，薬物の特性に依存せず，主にデバイス及び製剤の特徴に依存するため，水溶液で用いれば，これらのデータを参考とすることができる。健康成人では，オロダテロールをレスピマットを用いて吸入投与したときの絶対的バイオアベイラビリティは約 30%と推定されている。一方，オロダテロール溶液を経口投与したときの絶対的バイオアベイラビリティは 1%未満と低く［CTD 2.7.2_3.2.1 項］，この原因は，消化管からの吸収が低いこと及び初回通過効果が大きいためと考えられた［CTD 2.7.2_2.1.5 項］。したがって，吸入投与後のオロダテロールの全身曝露量は，主に肺からの吸収によって決まり，嚥下された溶液の寄与は無視できる程度と考えられる。

オロダテロールは肺で局所的に効果を発揮する吸入薬であり，消化管からの直接的な吸収，及び消化管での吸収に対する食事の影響が有効性に影響を及ぼす可能性は低いと考えられた。したがって，オロダテロールの全身曝露量に対する食事の影響について検討することを目的とした試験は実施しなかった。第 II 相及び第 III 相試験では，オロダテロールの吸入投与時の食事の規定（食事の摂取時間及び摂取する食事の種類）に制限は設けずに実施した。したがって，これらの試験での安全性プロファイルは空腹時投与及び食後投与をカバーしていると考えられ，［5 項］に示したとおり，安全性の懸念点は認められなかった。以上のことから，オロダテロールの全身曝露量に対する食事の影響は，安全上問題となる可能性は低いと考えられた。

2.2 チオトロピウム+オロダテロール配合剤

チオトロピウム+オロダテロール配合剤は，チオトロピウムとオロダテロールを配合した水溶液で，レスピマット吸入器で噴霧される（1.2 項）。配合剤製剤は，オロダテロールが含有される以外は，チオトロピウムレスピマット単剤製剤と同一成分である。また，チオトロピウムが含有される以外は，オロダテロール単剤製剤とほぼ同一であるが，pH（チオトロピウムは 4，配合剤は 2.9），及び[redacted]の[redacted]（チオトロピウムはクエン酸，配合剤は塩酸）が異なる。

Proprietary confidential information © 2015 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

臨床開発プログラムでは，チオトロピウムで最大 10 µg まで，オロダテロールで最大 40 µg までの様々なチオトロピウム+オロダテロールの異なる有効成分量を得るため，5 種類の配合剤（噴霧量:チオトロピウム+オロダテロール配合剤 1 回噴霧あたり 2.5 µg/ 1 µg, 2.5 µg/ 2.5 µg, 2.5 µg/ 5 µg, 2.5 µg/ 10 µg，及び 1.25 µg/ 2.5 µg）を使用した。第 III 相試験では，それぞれ 1.25 µg/ 2.5 µg 及び 2.5 µg/ 2.5 µg の吸入剤を 2 回噴霧することにより, 1 日 1 回 2.5 µg/ 5 µg 及び 5 µg/ 5 µg を投与した。

臨床開発全体を通じて，承認申請する吸入器レスピマット（A5 デバイス，既承認のスピリーバレスピマットでも使用）を使用し，有効成分の濃度を除いて，他の成分の組成は変更しなかった。第 III 相試験では，承認申請する溶液を用いて承認申請する投与量（5 µg/ 5 µg）を検討した。そのため，生物学的同等性，相対的バイオアベイラビリティ，用量比例性又は含量同等性試験などの製剤開発に関連する臨床試験は不要であった。

Proprietary confidential information © 2015 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

3. 臨床薬理に関する概括評価

3.1 オロダテロール単剤

特異的かつ感度の高い，バリデートされた HPLC-MS/MS（タンデム質量分析法を組み合わせた高速液体クロマトグラフィー）法を用いて，ヒトの血漿中及び尿中のオロダテロール濃度を測定した。定量下限はそれぞれ 2.0 pg/mL 及び 10 pg/mL であった［CTD 2.7.1_1.3 項］。このことから，オロダテロールの用量が 5 μg の 1 日 1 回吸入投与と非常に低くても（限定的に）薬物動態評価が可能である。さらに，吸入投与では 70 μg まで，静脈内投与では 25 μg まで，経口投与では 40 μg までのより高用量で得られたデータにより，オロダテロールの薬物動態特性を包括的に評価した。

オロダテロールを吸入投与したときの吸収過程は，投与後 10～20 分に最高血漿中濃度に達する急速な過程と約 45 時間の見かけの終末相半減期に影響する緩徐な過程の 2 つに区別され，この吸入投与時の終末相半減期は静脈内投与後の終末相半減期（22 時間）に比べて長い。オロダテロール溶液を経口投与したときの絶対的バイオアベイラビリティは 1%未満と低い（2.1 項）ことから，吸入投与後のオロダテロールの全身曝露量は主に肺からの吸収によって決まり，嚥下された溶液の寄与は無視できる程度と考えられる。

オロダテロールは線形性の薬物動態を示し，全身曝露量は概して用量に比例して増加した。オロダテロールを 1 日 1 回吸入投与したとき，血漿中濃度は 8 日以内に定常状態に達し，C_{max} 及び AUC の累積係数は 1.1～1.8 の範囲であった。オロダテロールを吸入投与したときの血漿中濃度の個体間変動は中程度であった。COPD 患者に 5 μg を吸入投与後の C_{max}, AUC_{0-1}, $C_{max,ss}$ 及び $AUC_{0-1,ss}$ の幾何変動係数は，26～57%の範囲であった。

分布容積（V_{ss}：1110 L）が全身容積をはるかに上回ることから，オロダテロールは組織に広く分布すると考えられる。ヒト血漿蛋白質への結合率は中等度（約 60%）であり，腎機能障害及び肝機能障害による影響を受けなかった。

オロダテロールを静脈内投与したとき，大部分が代謝され，排泄された薬物関連物質の約半分は代謝物であった。同定された 6 種類の代謝物のうち，1 種類が β_2 受容体に対する薬理活性を示し，結合親和性及びアゴニスト活性はオロダテロールと同程度であった。しかし，この代謝物は海外の承認用量オロダテロール 5 μg を長期間吸入投与しても血漿中には検出されなかった。その他の 5 種類の代謝物，はいずれも有意な薬理活性を示さなかった。したがって，薬理作用に関連するのはオロダテロールのみであると考えられる。

オロダテロールの代謝には，主に CYP 2C9 が関与しており，その他に CYP 2C8，わずかに CYP 3A4 が関与していると考えられた。しかし，CYP2C9 阻害薬フルコナゾールを用いた薬物相互作用試験では，吸入投与したオロダテロールの全身曝露量にはフルコナゾール併用投与による問題となる影響は認められなかった［CTD 2.7.2.A_2.5.2 項］。*In vitro* 試験及び非臨床試験によってオロダテロールが P-gp 基質であることが示唆されたことから，P-gp 及び様々な CYP 分子種（CYP2C9, CYP2C8 及び CYP3A4）の強力な阻害剤であるケトコナゾールを用いて，薬物相互作用試験を実施した［CTD 5.3.3.4-1_試験 1222.47］。影響を最大に受けた状況を想定したこの試験の結果，オロダテロールを吸入投与したときの定常状態における曝露量はケトコナゾール併用投与により，約 70%増加することが明らかになった。ただし，海外での承認用量の 2 倍（10 μg）を用いた第 III

Proprietary confidential information © 2015 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

相試験において安全性プロファイルが良好であったことを踏まえると，この曝露量の増加の程度は安全性の懸念をもたらすものではない。したがって，P-gp 及び／又は CYP を阻害するほかの薬剤とオロダテロールを併用投与する際に用量を調整する必要はないと考えられる［CTD 2.7.2.A_2.5.1 項］。

オロダテロールの代謝においてグルクロン酸抱合化は重要であることから，関連する UDP グルクロン酸転移酵素分子種（UGT1A1，1A7，1A9 及び 2B7）の活性変化はオロダテロールの全身曝露量に影響する可能性がある。したがって，これらの分子種の活性変化を伴うことが知られている遺伝子多型がオロダテロール及びそのグルクロン酸抱合体の曝露量に影響する可能性について検討した結果，オロダテロール及びそのグルクロン酸抱合体の曝露量と UGT 遺伝子多型の間に関連性は認められなかった［CTD 2.7.2.A_2.7.1 項］。

オロダテロール及びその代謝物は，主に胆汁経路を介して排泄され，腎臓からも排泄された。[^{14}C]標識オロダテロールを静脈内投与した結果，薬物関連総放射能の 53%が糞中に，38%が尿中に排泄された。以上より，肝機能障害及び腎機能障害のいずれもオロダテロールの全身曝露量に影響を及ぼす可能性がある。しかし，オロダテロール吸入による全身曝露量の変化は，軽度及び中等度の肝機能障害患者では認められず［CTD 2.7.2.A_2.4.1 項］，高度の腎機能障害患者では 40%増加であった［CTD 2.7.2.A_2.4.2 項］。前述したとおり，第 III 相試験において，海外での承認用量の 2 倍（10 μg）でも安全かつ忍容性は良好であった。また，軽度，中等度及び高度（少数例）の腎機能障害患者でも，腎機能が正常な患者と比較して安全性プロファイルに明らかな差はなかった。以上より，肝臓又は腎臓の機能障害患者においても特に用量を調整する必要はないと考えられる。

オロダテロールの全身曝露量は健康被験者に比べて COPD 患者の方が若干高いことが示唆された。第 II 相試験の薬物動態データを用いた多変量線形回帰分析から，COPD 患者での血漿中オロダテロール濃度の個体間変動に寄与する共変量として，年齢，体重，身長及び肺機能（投与前のベースライン FEV_1）が特定され，個々の共変量の影響は中程度であった。一方，性別はオロダテロールの全身曝露量に影響しなかった。しかしながら，平均的な COPD 患者に対し，若齢，低体重，高身長，若しくは低 FEV_1 の COPD 患者では，各因子の影響は最高血漿中濃度が最大で 1.4 倍の増加を示す程度であった［CTD 2.7.2.A_2.7.1 項］。最も影響を受ける条件下では，平均的な COPD 患者に対し，血漿中濃度が約 2 倍の上昇を示した。試験内及び試験間で比較した結果，白人に比べてアジア人（特に日本人）で全身曝露量が高かった［CTD 2.7.2.A_3.4.2 項］。しかし，これらの共変量に関連する曝露量への影響は 2 倍を超えない範囲であり，海外での承認用量の 2 倍（10 μg）を用いた第 III 相試験において安全性プロファイルが良好であったことを踏まえると用量を調整する必要はないと考えられる。

オロダテロールの薬物動態に関する詳細は臨床薬理試験の概要［CTD 2.7.2.A］に記載する。オロダテロールは肺局所に治療作用をもたらす吸入薬であるため（すなわち，有効性と全身曝露量との因果関係はない），本項ではオロダテロールの薬力学について述べない。オロダテロールの安全性評価に関連する全身薬力学に関する考察は［5.4.5 項］に記載する。

Proprietary confidential information © 2015 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

3.2 チオトロピウム+オロダテロール配合剤

単剤投与時のチオトロピウム及びオロダテロールの臨床薬理学的特性は，それぞれの単剤での臨床開発プログラムで包括的に検討されており，それぞれ，スピリーバ 2.5 μg レスピマット 60 吸入の承認申請資料及び本剤の臨床薬理の概要［CTD 2.7.2.A］に詳細に示した。個々の化合物の薬物動態特性及び全身への曝露による薬力学特性が，チオトロピウム+オロダテロール配合剤でも示されるという根拠を示すため，薬物間相互作用試験 1237.3 を実施した。本試験は，47 名の COPD 患者を対象に，チオトロピウム+オロダテロール配合剤 5 μg/ 10 μg を吸入投与したとき，各単剤（チオトロピウム 5 μg，オロダテロール 10 μg）を吸入投与したときの，チオトロピウムとオロダテロールの定常状態での全身曝露量を比較するためにデザインされた 3 期クロスオーバー試験であった。この時点では，[redacted]いたことから，FDA 及び欧州医薬品庁（EMA）の相互作用ガイダンス［CTD 5.4-61_P12-05791］，［CTD 5.4-62_P12-10638］に従い，本用量での薬物間相互作用を検討した。チオトロピウム+オロダテロール配合剤投与時とチオトロピウム単剤投与時のチオトロピウムの $C_{max,ss}$，$AUC_{0-6,ss}$，$Ae_{0-24,ss}$ の幾何平均の比は 100%に近似し，おおむね 90%信頼区間は生物学的同等性の許容域である 80～125%の間に含まれていた。また，配合剤とオロダテロール単剤の間で，オロダテロールの $C_{max,ss}$，$AUC_{0-1,ss}$，$AUC_{0-2,ss}$，$Ae_{0-24,ss}$ の幾何平均の比は 100%に近似し（102～112%），90%信頼区間（CI）は，同等性の許容範囲である 80～125%の範囲に完全に含まれるか，わずかにこの範囲を超えた（$AUC_{0-1,ss}$ 比：112%，CI：99～127%）。以上の結果から，配合剤として投与した場合に，チオトロピウムとオロダテロールの間に注目すべき薬物間相互作用はないと考えられた。

試験 1237.20 で，第 III 相試験で評価した 2 種類の配合剤（チオトロピウム+オロダテロール配合剤 2.5 μg/ 5 μg 及び 5 μg/ 5 μg）を吸入投与後のチオトロピウム及びオロダテロールの全身曝露量を評価し，各単剤投与（チオトロピウム 2.5 μg，5 μg 及びオロダテロール 5 μg）と比較した。本試験では，投与群あたり 36～37 名の COPD 患者で，並行投与での単回吸入投与後及び定常状態での薬物動態データを得た（クロスオーバー試験のため，初めの投与期のみ PK を評価）。単回吸入投与後及び定常状態でのチオトロピウムの C_{max}，AUC，及び尿中排泄率で，配合剤投与のチオトロピウム単剤投与に対する幾何平均値の比は，おおむね 88～117%であった。単回投与時及び定常状態でのオロダテロールの配合剤投与のオロダテロール単剤投与に対する幾何平均値の比は，96～132%であった。しかしながら，これは並行群間比較に基づく結果であり，一方，試験 1237.3 では，配合剤と各単剤投与時の個体内比較により，チオトロピウム及びオロダテロールの PK に大きな違いは認められなかったことから，配合剤投与でのチオトロピウム及びオロダテロールの全身曝露量が，単剤投与時とほぼ同程度であると考えられた。

以上，2 試験（試験 1237.3：薬物相互作用試験，試験 1237.20：第 III 相試験）の結果から，チオトロピウムとオロダテロールを配合剤として吸入投与したとき，両薬物間に顕著な薬物相互作用は認められなかった。そのため，両剤を配合剤として吸入投与した場合でも，両剤の特性（ADME 特性，全身曝露量に対する内因性又は外因性要因の影響，QT 間隔に対する影響，など）に配合剤

Proprietary confidential information © 2015 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

特有の影響はないと考えられる。このことから，チオトロピウム+オロダテロール配合剤の特性を検討する特定の試験は不要と判断した。

また，外国人及び日本人 COPD 患者における配合剤投与時のチオトロピウム及びオロダテロールの全身曝露量（$C_{max,ss,norm}$，$AUC_{ss,norm}$，及び $fe_{0-4,ss,norm}$）を試験間で比較した結果，配合剤投与時のチオトロピウム及びオロダテロールの全身曝露量は，外国人と日本人との間で同程度であった［CTD 2.7.2_3.2 項］。

Proprietary confidential information © 2015 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

4. 有効性の概括評価

本項では，まず，日本で未承認であるオロダテロール単剤の有効性の評価を示し，次に，チオトロピウム+オロダテロール配合剤の有効性の評価を示す。

4.1 臨床開発プログラム

オロダテロール単剤の臨床開発プログラム

本項に示すオロダテロール単剤での有効性の評価は，以下に述べる PMDA 相談の結果に基づき実施した［1.4.3 項］。

[redacted]相談では，[redacted]を確認し，NBI と PMDA は以下を合意した。

- [redacted]を，[redacted]こと。

[redacted]相談では，[redacted]に基づき以下の見解を得た。

- [redacted]は可能である。

以上を踏まえて，日本人 COPD 患者でのオロダテロール単剤の評価として，国内及び海外で実施した第 II 相試験及び海外で実施した第 III 相試験 4 試験（同じ試験デザインで実施した 2 試験の 2 セット；試験 1222.11 及び 1222.12，並びに試験 1222.13 及び 1222.14）の結果を示す。

チオトロピウム+オロダテロール配合剤の臨床開発プログラム

本項に示すチオトロピウム+オロダテロール配合剤の有効性評価の主軸は，同じ試験デザインで実施した 52 週間投与の国際共同第 III 相試験（試験 1237.5 及び 1237.6）である。[redacted]相談で，[redacted]を確認し，NBI と PMDA は[redacted]という点で合意に至った。

これら試験ごとで，肺機能での同時主要評価項目（FEV_1 $AUC_{0\text{-}3h}$ 及びトラフ FEV_1）の有効性評価が日本人 COPD 患者での有効性評価の主軸となる。さらに，2 試験の併合データでの主要評価項目であった SGRQ 評価，及び他の肺機能パラメータについても日本人患者集団の結果を併せて示した。

Proprietary confidential information © 2015 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

4.2 チオトロピウム+オロダテロール配合剤臨床開発プログラムでの有効性評価の概要

配合剤に対する欧州及び米国の要件に従い[1]，配合剤で，各単剤に比べて統計学的に有意な，かつ臨床的に意義のある有効性の改善がみられることを示し，チオトロピウム+オロダテロール配合剤の配合根拠を立証するため，同じ試験デザインの 52 週間投与の検証試験を 2 試験実施した（［CTD 5.3.5.1-12_試験 1237.5］，［CTD 5.3.5.1-13_試験 1237.6］）。

チオトロピウム+オロダテロール配合剤の主要な検証試験であった国際共同第 III 相試験では，2 用量の配合剤（チオトロピウム+オロダテロール配合剤 2.5 µg/ 5 µg 及び 5 µg/ 5 µg）を評価した（第 III 相試験の用量選択に関する考察は，4.4.4.3.1.3 項を参照）。本概括評価で示すように，申請用量として BI が選択したチオトロピウム+オロダテロール配合剤の用量は 5 µg/ 5 µg である。したがって，チオトロピウム+オロダテロール配合剤 5 µg/ 5 µg の配合根拠の妥当性に焦点をあて，有効性を裏付けるエビデンスを要約して示す。また，第 III 相試験プログラムで評価した 2 番目の用量（チオトロピウム+オロダテロール配合剤 2.5 µg/ 5 µg）の結果も図表に合わせて示す。チオトロピウム+オロダテロール配合剤 5 µg/ 5 µg と 2.5 µg/ 5 µg の有効性の比較は 4.4.4.3.1.3 項に示す。2 用量の配合剤と各単剤との有効性の評価については，［CTD 2.7.3.B］に詳細に記載する。

- チオトロピウム+オロダテロール配合剤 5 µg/ 5 µg は，チオトロピウム 5 µg 及びオロダテロール 5 µg それぞれとの比較で有効性における配合根拠を評価した。
- チオトロピウム+オロダテロール配合剤 2.5 µg/ 5 µg は，チオトロピウム 2.5 µg 及びオロダテロール 5 µg それぞれとの比較で有効性における配合根拠を評価した。

日本人 COPD 患者に対する有効性評価として，主要評価項目であった肺機能での FEV_1 $AUC_{0\text{-}3h}$ 及びトラフ FEV_1 の評価（4.4.1.4.1 項）及び症状に対する評価の SGRQ（4.4.1.5.1 項）において，全体（試験 1237.5 及び 1237.6）と日本人患者集団（有効性評価：試験 1237.5 及び 1237.6 に参加した日本人，安全性評価：試験 1237.5，1237.6 及び 1237.22 の併合）での結果を示す。日本人患者集団でのその他の評価項目の解析結果の詳細は，［CTD 5.3.5.1-16_試験 1237.5］及び［CTD 5.3.5.1-17_試験 1237.6］各試験及び 2 試験併合［CTD 5.3.5.3-11，CTD2.7.6.3.17_1237.9991］の日本人患者集団で示した。

チオトロピウム+オロダテロール配合剤 6 週間投与後の吸入後 24 時間にわたる気管支拡張作用の経時推移のエビデンスは，ランダム化，二重盲検，プラセボ対照，クロスオーバー試験［CTD 5.3.5.1-15_試験 1237.20］から得られた。

---

1 欧州，EMA（CPMP）の配合剤に関するガイドライン［CPMP/EWP/240/95 Rev 1］：第 III 相検証試験で，配合剤の効果が各単剤それぞれで得られる効果よりも大きいことを立証する必要があり（「配合根拠」），また配合剤に含まれる各成分が配合剤の効果に寄与することを示さなければならない。米国，FDA regulation 21 CFR 300.50：配合される各成分が，申請する効果に寄与している場合は，2 つ以上の薬物を 1 つの剤形に配合することが可能である。

Proprietary confidential information © 2015 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

チオトロピウム+オロダテロール配合剤の運動耐容能に及ぼす効果は, 6 週間投与, ランダム化, 二重盲検, プラセボ対照, クロスオーバーの同じ試験デザインで実施した 2 試験（［CTD 5.3.5.4-11_試験 1237.13］，［CTD 5.3.5.4-12_試験 1237.14］）並びに 12 週間投与，ランダム化，二重盲検，プラセボ対照，並行群間比較のデザインで実施した 1 試験（［CTD 5.3.5.4-13_試験 1237.15］）から得られた。試験 1237.13 及び 1237.14 では，最大運動能の 75%での一定運動負荷での自転車エルゴメータ運動で, 症候限界に達するまでの耐久時間に及ぼすチオトロピウム+オロダテロール配合剤の効果を評価した。試験 1237.15 では，最大運動能の 75%での一定運動負荷での自転車エルゴメータ運動に加え，予測最大酸素消費量の 85%の負荷での一定負荷シャトル・ウォーキング試験で, 症候限界に達するまでの耐久時間に及ぼすチオトロピウム+オロダテロール配合剤の効果を評価した。

4.3 オロダテロールの有効性評価

オロダテロール単剤の詳細な評価は，［CTD 2.7.3.A_3.4 項］に示した。

4.3.1 国内で実施した第 II 相試験（試験 1222.22）及び海外で実施した第 II 相試験（試験 1222.5）

試験 1222.22 及び 1222.5 は，同じ試験デザインで実施した用量設定第 II 相試験で，試験 1222.22 では 3 用量（2，5 及び 10 μg），試験 1222.5 では 4 用量（2，5，10 及び 20 μg）のオロダテロールの有効性・安全性を評価した。

試験 1222.22 及び 1222.5 での主要評価項目であるトラフ FEV_1 変化量の結果をそれぞれ表 4.3.1: 1 及び表 4.3.1: 2 に示した。

主要評価項目である投与 4 週でのトラフ FEV_1 の変化量について, 両試験で共通する 2 μg, 5 μg, 10 μg のプラセボに対する優越性が検証された。また，2 μg では，両試験ともに一貫して高用量群での結果よりも低い値を示し，2 μg は日本人患者においても外国人患者においても用量反応の初期段階に位置する用量と考えられた。

表 4.3.1: 1 投与 4 週でのトラフ FEV_1 の変化量［L］及びプラセボとの差（試験 1222.22, FAS）

		Difference from Placebo		
Treatment	Treatment Mean (SE)	Mean (SE)	p-value	95% CI
Placebo	-0.032 (0.015)	—	—	—
Olo 2 μg	0.059 (0.015)	0.091 (0.020)	<.0001	(0.051～0.131)
Olo 5 μg	0.100 (0.015)	0.132 (0.021)	<.0001	(0.091～0.172)
Olo 10 μg	0.100 (0.015)	0.132 (0.020)	<.0001	(0.092～0.172)

N：Placebo (79)，Olo 2 μg (84)，Olo 5 μg (79)，Olo 10 μg (86)
Common baseline mean (SE) ：1.186 (0.436)
引用元：CTD 5.3.5.1-4_試験 1222.22_Table 15.2.1.1.1: 1

Proprietary confidential information © 2015 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

表 4.3.1: 2　投与 4 週でのトラフ FEV_1 の変化量［L］及びプラセボとの差（試験 1222.5, FAS）

		Difference from Placebo		
Treatment Mean (SE)	Mean (SE)	Treatment Mean (SE)	Mean (SE)	Treatment Mean (SE)
Placebo	-0.014 (0.021)	—	—	—
Olo 2 µg	0.046 (0.021)	0.061 (0.027)	0.0233	(0.008～0.113)
Olo 5 µg	0.082 (0.021)	0.097 (0.027)	0.0003	(0.044～0.149)
Olo 10 µg	0.109 (0.021)	0.123 (0.026)	<0.0001	(0.072～0.175)
Olo 20 µg	0.118 (0.021)	0.132 (0.027)	<0.0001	(0.080～0.185)

N：Placebo (79)，olodaterol 2 µg (81)，Olo 5 µg (80)，Olo 10 µg (86)，Olo 20 µg (79)
Common baseline mean (SE) ：1.253 (0.479)
引用元：CTD 5.3.5.1-3_試験 1222.5_Table 15.2.1.1.1: 1

4.3.2　海外で実施した 48 週間投与第 III 相試験（試験 1222.11/12 及び試験 1222.13/14）

海外で実施したオロダテロール単剤の検証試験であった 4 試験すべてで，肺機能についての主要目的が達成された。同時主要評価項目の 1 つであった投与 12 週（試験 1222.11 及び 1222.12）並びに投与 24 週（試験 1222.13 及び 1222.14）での FEV_1 $AUC_{0\text{-}3h}$ のベースラインからの変化量で，オロダテロール 5 µg 及び 10 µg の 1 日 1 回吸入投与は，プラセボと比べて統計学的に有意な改善を示した。また，もう 1 つの同時主要評価項目であった投与間隔終了時点での肺機能を反映するトラフ FEV_1（同時主要評価項目）では，投与 12 週（試験 1222.11）並びに投与 24 週（試験 1222.13 及び 1222.14）で，オロダテロール 5 µg 及び 10 µg は，プラセボと比べて統計学的に有意な改善を示した。試験 1222.12 でのトラフ FEV_1 のベースラインからの変化量では，オロダテロール 5 µg 及び 10 µg で，プラセボより数値的に大きな改善がみられた。この FEV_1 $AUC_{0\text{-}3h}$ 及びトラフ FEV_1 の改善は，既に市販されている気管支拡張薬ホルモテロール 12 µg の 1 日 2 回投与と同程度であった。チオトロピウム併用の有無別で解析した場合も，チオトロピウム併用群，非併用群ともにオロダテロールによる顕著な肺機能の改善がみられた［CTD2.7.3.A_3.1.3.5 項］。

有効性副次項目であった，試験 1222.11 及び 1222.12 との併合データの 12 時間肺機能部分集団での投与 12 週の肺機能（$FEV_1AUC_{0\text{-}3h}$ 及びトラフ FEV_1）並びに試験 1222.12 での $FEV_1AUC_{0\text{-}3h}$，試験 1222.13 及び 1222.14 併合データでの投与 24 週の SGRQ 総スコアのベースラインからの変化量で，オロダテロール 5 µg 及び 10 µg は，プラセボと比べて統計学的に有意な改善を示した。さらに試験 1222.13 及び 1222.14 の SGRQ の 3 つのドメイン（症状，活動，影響）では，すべてのドメインで改善がみられた。さらに，SGRQ 総スコアが臨床的に意義のある最小変化量（MCID）である 4 を上回って改善した患者（SGRQ レスポンダー）の割合は，プラセボよりオロダテロール 5 µg 及び 10 µg で高かった。

全体として，オロダテロールの第 III 相臨床プログラムで示された有効性評価により，気管支拡張作用で，オロダテロール 5 µg 及び 10 µg の 1 日 1 回投与の有効性が検証された。事前に規定した症状の評価に対する主要評価項目であった投与 24 週での Mahler Transition Dyspnea Index（TDI）

Proprietary confidential information © 2015 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

総スコアの変化量では，オロダテロール 5 μg 及び 10 μg でプラセボに対する統計学的有意性は示せなかったが，24 週より早期の評価時点では，プラセボに対して若干有意な TDI 総スコアの改善が認められた。SGRQ や他の患者印象を反映する指標（複数）で，健康状態の一貫した改善が示されたことから，症状軽減の実質的なエビデンスが得られている。

海外で実施したオロダテロール単剤の検証試験であった 4 試験の結果から，肺機能の種々のパラメータ（FEV_1，FVC，PEFR）及び様々な患者印象を反映する指標（TDI，SGRQ，救援治療薬の使用頻度，患者の全般的評価）全体で，オロダテロール 5 μg 及び 10 μg の効果を相対的に評価したところ，2 つの用量の間に一貫した差は認められなかった。したがって，有効性の臨床データでは，オロダテロールの 5 μg が臨床推奨用量として支持される。第 III 相の安全性のプロファイルでは，オロダテロール 5 μg と 10 μg に違いはなく，両用量ともに支持される［5 項］。

4.4 チオトロピウム+オロダテロール配合剤 5 μg/ 5 μg の有効性評価

チオトロピウム+オロダテロール配合剤の第 III 相試験では，2 用量の配合剤（チオトロピウム+オロダテロール配合剤 2.5 μg/ 5 μg 及び 5 μg/ 5 μg）を評価した（第 III 相試験の用量選択に関する考察は，4.4.4.2.3 項を参照）。本概括評価で示すように，申請用量として NBI が選択したチオトロピウム+オロダテロール配合剤の用量は 5 μg/ 5 μg である。したがって，チオトロピウム+オロダテロール配合剤 5 μg/ 5 μg の配合根拠の妥当性に焦点をあて，有効性を裏付けるエビデンスを要約して示す。また，第 III 相試験プログラムで評価した 2 番目の用量（チオトロピウム+オロダテロール配合剤 2.5 μg/ 5 μg）の結果も図表に合わせて示す。チオトロピウム+オロダテロール配合剤 5 μg/ 5 μg と 2.5 μg/ 5 μg の有効性の比較は 4.4.4.3.1.3 項に示す。2 用量の配合剤と各単剤との有効性の評価については，［CTD 2.7.3.B］に詳細に記載する。日本人 COPD 患者に対する有効性の評価として，主要評価項目であった肺機能での同時主要評価項目の FEV_1 $AUC_{0\text{-}3h}$ 及びトラフ FEV_1 の評価（4.4.1.4.1 項）及び症状に対する同時主要評価項目の SGRQ（4.4.1.5.1 項）において，全体（試験 1237.5 及び 1237.6）と日本人患者集団（試験 1237.5 及び 1237.6 に参加した日本人と日本で実施した試験 1237.22 の併合）での結果を示す。日本人患者集団でのその他の評価項目の解析結果は，［CTD 5.3.5.1-16_試験 1237.5］及び［CTD 5.3.5.1-17_試験 1237.6］の各試験及び 2 試験併合［CTD 5.3.5.3-11，CTD2.7.6.3.17_1237.9991］での日本人部分集団で示した。

4.4.1 国際共同第 III 相試験（試験 1237.5 及び 1237.6）

4.4.1.1 有効性の評価項目

主要な検証試験として実施した国際共同第 III 相試験（試験 1237.5 及び 1237.6）での有効性の主要評価項目及び重要な副次評価項目は，COPD を適応とする気管支拡張薬の評価のためのガイドライン（現行のスタンダードな評価ガイドラインであり，欧米の規制ガイドライン）に従って，試験開始前に当局の合意を得た上で選択した。本検証試験への参加国には，日本が含まれ，日本人 COPD 患者での評価方針は，治験実施前に PMDA と合意した［1.4.3 項］。

Proprietary confidential information © 2015 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

4.4.1.1.1 肺機能：同時主要評価項目

国際共同第 III 相試験（試験 1237.5 及び 1237.6）の各試験で，肺機能評価の主要評価項目は，投与 24 週での FEV_1 $AUC_{0\text{-}3h}$[2]のベースラインからの変化量（投与前ベースラインからの変化量[3]）及びトラフ FEV_1 のベースラインからの変化量であった。COPD に対する気管支拡張薬の検証試験での有効性主要評価項目として FEV_1 で評価することは十分に確立された方法であり，欧州 COPD ガイドライン［CTD 5.4-74_R14-1305］及び COPD 治療薬の開発のための米国のガイダンス［CTD 5.4-53_R07-4789］で推奨されている。トラフ FEV_1 は，1 日 1 回投与の気管支拡張薬の作用の持続を示す適切な主要評価項目として受け入れられている。これは，トラフ FEV_1 が 24 時間の投与間隔の終了時点（次の吸入の直前）での気管支拡張作用の大きさを示すためである。また，FEV_1 $AUC_{0\text{-}3h}$ はチオトロピウム+オロダテロール配合剤のピーク気管支拡張作用を説明するため，主要評価項目と規定した。

4.4.1.1.2 症状に対する効果：同時主要評価項目及び重要な副次評価項目

同時主要評価項目として St George's Respiratory Questionnaire（SGRQ）総スコアで，重要な副次評価項目として TDI スコアで，症状に対する効果を評価した。SGRQ 及び TDI はいずれも治療に対する反応性を特徴付ける妥当な指標であると欧州 COPD ガイドラインで示されている［CTD 5.4-74_R14-1305］。

SGRQ：同時主要評価項目

欧州 COPD ガイドライン［CTD 5.4-74_R14-1305］に，症状に対する効果を評価するよう推奨されていることを考慮して，全般的健康状態の評価として，チオトロピウム+オロダテロール配合剤の臨床的有益性をより幅広く特徴付けるために，国際共同第 III 相試験（試験 1237.5 及び 1237.6）の併合データで SGRQ を評価した。

SGRQ は，3 つのドメイン（症状，活動，影響）から構成される疾患特異的な質問票であり，これらを統合し，全般的健康状態を評価する総スコアを求める。これらのスコアは，0（障害なし）から 100（考え得る最悪の障害）までの加重尺度である［CTD 5.4-5_R96-0686］。SGRQ は，欧州 COPD ガイドラインで COPD の健康関連 QOL としての使用及び評価が認められており［CTD 5.4-74_R14-1305］，同ガイドラインでは，以下が記載されている。

「同時主要評価項目として用い，追加の有効性のエビデンスを示す必要がある。同時主要評価項目としては，症状に基づく評価項目又は患者関連のエンドポイントが適切である。中等度／高度の気流閉塞を伴う COPD 患者に対するこういったエンドポイントの 1 つに，St George's Respiratory Questionnaire（SGRQ）のような疾患特異的質問票を用いた健康状態の評価がある」。規制上，健康関連 QOL に及ぼす気管支拡張薬の効果を評価するために SGRQ を使用することは

2 FEV_1 AUC は，時間で normalize した FEV_1 曲線下面積として定義した。FEV_1 $AUC_{0\text{-}3h}$ は，台形法を用いて算出した投与後 0～3 時間の FEV_1-時間曲線下面積を時間（3 時間）で除し，リットル単位で表示した。

3 吸入投与の約 1 時間前及び約 10 分前に測定した 2 つの値の平均値

Proprietary confidential information © 2015 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

慣例で，欧州（例，Spiriva®，Striverdi®，Onbrez®，Ultibro®）及び米国（Arcapta®）の過去の臨床開発プログラムで用いられている。

SGRQ は，COPD 集団で，3 つの異なる手法を用いてバリデートされている。すなわち，臨床医の判断［CTD 5.4-8_R98-0966］，患者の判断［CTD 5.4-29_R98-0740］，及び基準参照（すなわち，健康状態スコアと健康基準との比較）［CTD 5.4-49_R00-0208］である。これら 3 つの手法で，臨床的に意義のある最小変化量（MCID）[4]は 3.9～4.8 であった。プラセボに比べて SGRQ 総スコアが 4 減少［改善］することは，患者にとって臨床的に意義のある変化に相当する［CTD 5.4-51_R02-0537］。薬剤の併用投与では，最近，初めに使用していた薬剤に追加で有効な薬剤を用いた場合，単剤のプラセボに対する違いと同程度の追加薬剤の上乗せ効果，つまり追加した薬剤による臨床的意義のある差である MCID を上回る改善，を期待するのは非現実的であると示されている［CTD 5.4-77_R14-1273］。

Mahler Transition Dyspnea Index (TDI)：重要な副次評価項目

TDI［CTD 5.4-6_R96-2117］は，重要な副次評価項目として国際共同第 III 相試験（試験 1237.5 及び 1237.6）で評価した。欧州 COPD ガイドライン［CTD 5.4-74_R14-1305］には，TDI で示される呼吸困難は，治療効果を特徴付ける妥当な指標であると示されている。Baseline Dyspnea Index（BDI）は，患者のベースラインの状態を特徴付けるために用い，TDI では，ベースラインからの変化を評価する。BDI 及び TDI は，いずれも「機能障害」，「作業の程度」，「労作の程度」の 3 つの要素からなる。3 つの各要素のスコアを合計することで，BDI 又は TDI の各総スコアを求める。TDI では，各要素における呼吸困難のベースラインからの変化を-3（大きな悪化）から+3（大きな改善）の尺度で評価する。

TDI 総スコアでの改善の MCID は 1 と報告されている［CTD 5.4-33_P03-01909，CTD 5.4-34_P03-04219］。規制上，呼吸困難に及ぼす気管支拡張薬の効果を評価するために TDI を使用することは，欧州において先例があり，過去の臨床開発プログラムで評価されている（Spiriva®，Striverdi®，Onbrez®，Anoro®）。

4.4.1.2 仮説検定法

全体での第一種の過誤を制御するため階層的検定法を用いた。米国と欧州では，有効性の主要評価に関する規制上の要件が異なるため，治験実施計画書において事前に米国と欧州の仮説検定法をそれぞれ別個に定めた［CTD 2.7.3.B_1.4.2 項］。欧州及び米国の両検定手順で，個々の試験での肺機能の主要評価項目（投与 24 週での FEV_1 $AUC_{0\text{-}3h}$ 及びトラフ FEV_1 のベースラインからの変化量）を設定した。欧州の検定手順には，さらに，2 試験の併合データに基づく症状に対する効果の主要評価項目（投与 24 週での SGRQ 総スコア）及び症状に対する効果の重要な副次評価項目（投与 24 週での TDI 総スコア）を含めた。なお，日本人 COPD 患者での有効性は，各試験での肺機能検査の主要評価項目のみを対象とした米国申請での階層的検証手順下で，全体集団での

4 MCID とは，「対象となるドメインにおいて，患者が有益であると感じる最小のスコア変化量であり，煩わしい副作用，過度の費用，患者の管理の変化を伴わないこと」と定義される（CTD 5.4.31_R99-1220）。

Proprietary confidential information © 2015 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

仮説検定を行い，全体集団と日本人患者集団との結果の一貫性については「国際共同治験に関する基本的考え方について」（薬食審査発第 0928010 号）に基づき評価した。

4.4.1.3 対象患者集団

試験 1237.5 及び 1237.6 に参加した患者は，COPD と診断された 40 歳以上の男女外来患者であった［CTD 5.4-46_P12-01205］。患者の選択基準は，比較的安定した，中等度から極めて高度の気流閉塞を有し［CTD 5.4-46_P12-01205］，気管支拡張薬投与後の FEV_1 の予測値に対する割合（$\%FEV_1$）が 80%以下，1 秒率（FEV_1／努力肺活量［FVC］）が 70%以下，かつ喫煙歴 10 pack-years 超（1 pack-year とは，1 箱 20 本入りのタバコを 1 日 1 箱，1 年間喫煙した場合と定義）とした。国際共同第 III 相試験（試験 1237.5 及び 1237.6）では，$\%FEV_1$ の下限を設定せず，幅広い重症度の COPD 患者が組み入れられた。特に慎重に喘息患者を除外したほか，COPD 以外に明らかな疾患がある患者は，本治験への参加で患者が影響を受ける，又は治験の完全性が損なわれると考えられる場合にのみ，治験責任医師の評価のもと除外された。

4.4.1.3.1 全体集団

表 4.4.1.3.1: 1 に，国際共同第 III 相試験（試験 1237.5 及び 1237.6）全体集団での（スクリーニング時点での）主な人口統計学的特性及びベースライン特性を要約する。両試験で，身体的特性，肺機能，喫煙歴，及び併用薬の使用は各投与群で同様であった［CTD 2.7.3.B_3.1.3 項］。

概して，男女比は両試験でほぼ同程度であったが，男性の割合が若干多かった。若干の地域差が認められたが，北米では男女の釣り合いがとれており（男性 53.0%，女性 47.0%），東アジア（95.7%）及びインド（100%）では男性が主であった（SCS 補遺［CTD 5.3.5.3-7_Section 1.4.8_Table 4.8.10］）。平均年齢（試験 1237.5 及び 1237.6 で，それぞれ 64.2 歳及び 63.8 歳）並びに喫煙歴（46.4 pack-years 及び 45.9 pack-years）は両試験で同程度であった。白人（それぞれ 69.5%及び 72.5%）とアジア人（25.6%～25.0%）の割合も同程度であった。アフリカ系アメリカ人の治験参加者はごく少数であった（合計 75 名）。

スクリーニング時点の気管支拡張薬投与後の $\%FEV_1$ による COPD の病期分類で，GOLD Stage II（試験 1237.5 及び 1237.6 で，それぞれ 50.2%及び 50.1%），GOLD Stage III（39.1%及び 37.9%）又は GOLD Stage IV（10.7%及び 11.8%）に分類された。スクリーニング時点で，ERS/ATS［CTD 5.4-9_P05-12782］に推奨されている方法で，すべての患者で気道閉塞の可逆性を測定した（すなわち，400 µg のサルブタモールを吸入前後の肺機能［FEV_1］を測定）。いずれの試験においても可逆性は中程度（試験 1237.5 及び 1237.6 で，それぞれ 16.5%及び 16.7%）であり，平均値は 2 試験でともに 0.171 L であった。

ベースライン時点の併用薬（LABA，SAMA，LAMA，及び吸入ステロイド薬）の使用は，2 試験間で同程度であった（SAMA 併用：10.3%及び 15.6%，LAMA 併用：36.5%及び 34.7%，LABA 併用：48.1%及び 44.6%，吸入ステロイド薬併用：48.0%及び 46.7%）。メチルキサンチンの併用は，2 試験で同程度であったが（9.3%及び 10.7%），顕著な地域差が認められ，ラテンアメリカ（4.6%），

Proprietary confidential information © 2015 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

西欧（5.4%），及び北米（1.1%）では，他の地域（15～21.3%）に比べてメチルキサンチン併用患者の割合がはるかに少なかった（SCS 補遺［CTD 5.3.5.3-7_Section 1.4.10_Table 4.10.10］）。

要約すると，国際共同第 III 相試験（試験 1237.5 及び 1237.6）に組み入れられた患者集団は，最先端の標準的治療を反映しており，欧州 COPD ガイドライン［CTD 5.4-74_R14-1305］に概説されている要件に従う，幅広い患者集団かつ対象患者を代表する集団であった。

Proprietary confidential information © 2015 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

表 4.4.1.3.1: 1　52 週間投与第 III 相試験での患者の人口統計学的特性及びベースラインの疾患特性－試験 1237.5 及び 1237.6，治験薬を投与した集団，TS

	試験 1237.5	試験 1237.6
Number of treated patients	2624	2538
Gender [N (%)]		
Male	1934 (73.7)	1828 (72.0)
Female	690 (26.3)	710 (28.0)
Age [years]		
Mean (SD)	64.2 (8.3)	63.8 (8.4)
Race [N (%)]		
White	1823 (69.5)	1839 (72.5)
Asian	672 (25.6)	634 (25.0)
Smoking history		
Pack years [mean (SD)]	46.4 (25.6)	45.9 (25.4)
Pre-bronchodilator [mean (SD)]		
FEV_1 (L)	1.209 (0.490)	1.197 (0.497)
FEV_1 / FVC (%)	43.270 (11.449)	44.207 (11.863)
% predicted normal FEV_1 – ECSC		
Mean (SD)	43.872 (15.029)	43.544 (15.207)[a]
ATS [N (%)]		
Stage I	900 (34.3)	877 (34.6)
Stage II	878 (33.5)	839 (33.1)
Stage III	846 (32.2)	821 (32.3)
Post-bronchodilator		
FEV_1 [L]	1.380 (0.507)	1.368 (0.514)
FEV_1 [L] change from pre bronchodilator	0.171 (0.147)	0.171 (0.143)
FEV_1 / FVC [mean (SD) %]	44.613 (11.502)	45.315 (11.827)
% predicted normal FEV_1 – ECSC		
Mean (SD)	50.077 (15.114)	49.838 (15.510)
GOLD [N (%)][b]		
GOLD II: 50 - <80%	1317 (50.2)	1271 (50.1)
GOLD III: 30 - <50%	1026 (39.1)	963 (37.9)
GOLD IV: <30%	281 (10.7)	300 (11.8)
Concomitant medications at baseline		
Inhaled steroids	1260 (48.0)	1186 (46.7)
LAMA[c]	959 (36.5)	881 (34.7)
SAMA[c]	270 (10.3)	395 (15.6)
LABA[c]	1261 (48.1)	1132 (44.6)
Xanthines	244 (9.3)	272 (10.7)
Concomitant medications during treatment[d]		
Inhaled steroids	1261 (48.1)	1142 (45.0)
Xanthines	287 (10.9)	351 (13.8)

ECSC：欧州石炭鉄鋼共同体（での予測式）

a. N：2537

b. 3 GOLD I (>80% predicted) patients entered in 1237.6.

c. Withdrawn prior to randomization.

d. SABA as rescue medication for all patients during treatment.

引用元：CTD 2.7.3.B_表 3.1.3.1: 1，表 3.1.3.3: 1，表 3.1.3.4: 1，表 3.1.3.5.1: 1，表 3.1.3.5.2: 1

Proprietary confidential information © 2015 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

4.4.1.3.2　日本人患者集団

表 4.4.1.3.2: 1 に，国際共同第 III 相試験（試験 1237.5 及び 1237.6）に参加した日本人患者集団での，主な人口統計学的特性及びベースライン特性を要約する。各試験で，身体的特性，肺機能，喫煙歴，及び併用薬の使用で，投与群間でおおむね不均衡はみられなかった［CTD 2.7.3.B_3.4.2 項］。

概して，男女比は 2 試験間（試験 1237.5 及び 1237.6）で同程度であり，ほとんどが男性（95.1% 及び 91.9%）であった。平均年齢（69.3 歳及び 68.9 歳）並びに喫煙歴（64.1 pack-years 及び 63.5 pack-years）も両試験で同様であると考えられた。

気管支拡張薬投与後 FEV_1 での COPD の病期分類（%FEV_1）で，GOLD Stage II（試験 1237.5 及び 1237.6 で，それぞれ 55.9%及び 63.6%），GOLD Stage III（36.8%及び 30.6%）又は GOLD Stage IV（7.4%及び 5.7%）に分類された。スクリーニング時点で，測定した気道閉塞の可逆性では，いずれの試験においても可逆性は中程度（吸入前後の変化量でそれぞれ 17.6%［0.171 L］及び 15.6%［0.157 L］）であったが，試験 1237.6 で若干低めであった。

ベースライン時点の併用薬（LABA，SAMA，LAMA，及び吸入コルチコステロイド薬）の使用は，2 試験間で同程度であった（SAMA 併用：2.9%及び 1.0%，LAMA 併用：62.7%及び 66.5%，LABA 併用：28.9%及び 25.4%，吸入コルチコステロイド薬併用：29.9%及び 23.4%，メチルキサンチン： 17.6%及び 10.0%）。

主要試験の全体集団に比べ，日本人患者集団では，年齢がやや高い，喫煙歴が長い，GOLD Stage II/III の割合がやや高い，SAMA よりも LAMA がより多く併用されているという特徴があったが，可逆性が全体と同程度であることも含め，肺機能の特性は全体集団と同様であり，全体集団同様，日本人患者集団は，幅広い患者集団かつ対象患者を代表する集団であると考えられた。

Proprietary confidential information © 2015 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

表 4.4.1.3.2: 1　52 週間投与第 III 相試験での日本人患者の人口統計学的特性及びベースラインの疾患特性－試験 1237.5 及び 1237.6，治験薬を投与した集団，TS

	試験 1237.5	試験 1237.6
Number of treated patients	204	209
Gender [N (%)]		
Male	194 (95.1)	192 (91.9)
Female	10 (4.9)	17 (8.1)
Age [years]		
Mean (SD)	69.3 (7.1)	68.9 (6.9)
Race [N (%)]		
Asian	204 (100.0)	209 (100.0)
Smoking history		
Pack years [mean (SD)]	64.1 (36.0)	63.5 (30.4)
Pre-bronchodilator [mean (SD)]		
FEV_1 (L)	1.133 (0.446)	1.207 (0.460)
FEV_1 / FVC (%)	40.880 (10.921)	42.836 (11.354)
% predicted normal FEV_1 – ECSC		
Mean (SD)	45.468 (15.531)	47.691 (14.869)[a]
ATS [N (%)]		
Stage I	79 (38.7)	86 (41.1)
Stage II	63 (30.9)	79 (37.8)
Stage III	62 (30.4)	44 (21.1)
Post-bronchodilator		
FEV_1 [L]	1.304 (0.454)	1.364 (0.450)
FEV_1 [L] change from pre bronchodilator	0.171 (0.116)	0.157 (0.135)
FEV_1 / FVC [mean (SD) %]	42.296 (11.308)	43.660 (11.279)
% predicted normal FEV_1 – ECSC		
Mean (SD)	52.356 (15.431)	54.061 (14.411)
GOLD [N (%)][b]		
GOLD II: 50 - <80%	114 (55.9)	133 (63.6)
GOLD III: 30 - <50%	75 (36.8)	64 (30.6)
GOLD IV: <30%	15 (7.4)	12 (5.7)
Concomitant medications at baseline		
Inhaled steroids	61 (29.9)	49 (23.4)
LAMA[a]	128 (62.7)	139 (66.5)
SAMA[a]	6 (2.9)	2 (1.0)
LABA[a]	59 (28.9)	53 (25.4)
Xanthines	36 (17.6)	21 (10.0)
Concomitant medications during treatment[b]		
Inhaled steroids	74 (36.3)	56 (26.8)
Xanthines	45 (22.1)	30 (14.4)

a　Withdrawn prior to randomization.
b　SABA as rescue medication for all patients during treatment.
引用元：CTD 2.7.3.B_表 3.4.2. 1: 1，表 3.4.2.5.1: 1，表 3.4.2.5.2: 1

4.4.1.4　肺機能に対する効果

4.4.1.4.1　1 秒量（FEV_1）：全体集団及び日本人患者集団での評価

全体集団

国際共同第 III 相試験（試験 1237.5 及び 1237.6）で，肺機能の主要評価項目であった投与 24 週での FEV_1 $AUC_{0\text{-}3h}$ のベースラインからの変化量（投与 169 日）及びトラフ FEV_1 のベースライン

Proprietary confidential information © 2015 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

からの変化量（投与 170 日）で，チオトロピウム+オロダテロール配合剤 5 μg/ 5 μg でオロダテロール 5 μg 及びチオトロピウム 5 μg のそれぞれに対し統計学的に有意な改善が示された（表 4.4.1.4.1: 1）。

日本人患者集団

日本人 COPD 患者集団で，全体集団同様にチオトロピウム+オロダテロール配合剤 5 μg/ 5 μg で各単剤に対して肺機能での改善がみられ，同時主要評価項目の全体集団での結果に対し，日本人患者集団での結果の一貫性が示された（表 4.4.1.4.1: 2）。

表 4.4.1.4.1: 1　投与 24 週での FEV_1 AUC_{0-3h} 及びトラフ FEV_1 のベースラインからの変化量及び投与群間の差，L　ー試験 1237.5 及び 1237.6，全体集団，FAS

	1237.5			1237.6		
	Treatment difference			Treatment difference		
Comparison	Adjusted mean (SE)	p-value	(95% CI)	Adjusted mean (SE)	p-value	(95% CI)
FEV_1 AUC_{0-3h} response (Day 169)						
T+O 5/5 – Olo 5	0.123 (0.012)	<.0001	(0.100, 0.146)	0.132 (0.013)	<.0001	(0.108, 0.157)
T+O 5/5 – Tio 5	0.117 (0.012)	<.0001	(0.094, 0.140)	0.103 (0.012)	<.0001	(0.078, 0.127)
Trough FEV_1 response (Day 170)						
T+O 5/5 – Olo 5	0.082 (0.012)	<.0001	(0.059, 0.106)	0.088 (0.013)	<.0001	(0.063, 0.113)
T+O 5/5 – Tio 5	0.071 (0.012)	<.0001	(0.047, 0.094)	0.050 (0.013)	0.0001	(0.024, 0.075)

FEV_1 AUC_{0-3h} の common baseline mean (SE) ：試験 1237.5 で 1.158 (0.010)及び試験 1237.6 で 1.150 (0.010)
Trough FEV_1 の common baseline mean (SE) ：試験 1237.5 で 1.161 (0.010)及び試験 1237.6 で 1.150 (0.010)
Number of patients contributing to the MMRM model for 1237.5: T+O 5/5 (522), T+O 2.5/ 5(521), Tio 5 (526), Tio 2.5 (524), Olo 5 (525) and for 1237.6: T+O 5/5(502), T+O 2.5/5 (506), Tio 5 (500), Tio 2.5 (504), Olo 5 (507).
引用元：CTD 2.7.3.B_表 3.2.1.1.1: 2，表 3.2.1.1.1: 4

表 4.4.1.4.1: 2　投与 24 週での FEV_1 AUC_{0-3h} 及びトラフ FEV_1 のベースラインからの変化量の投与群間の差，L　ー試験 1237.5 及び 1237.6，日本人患者集団，FAS

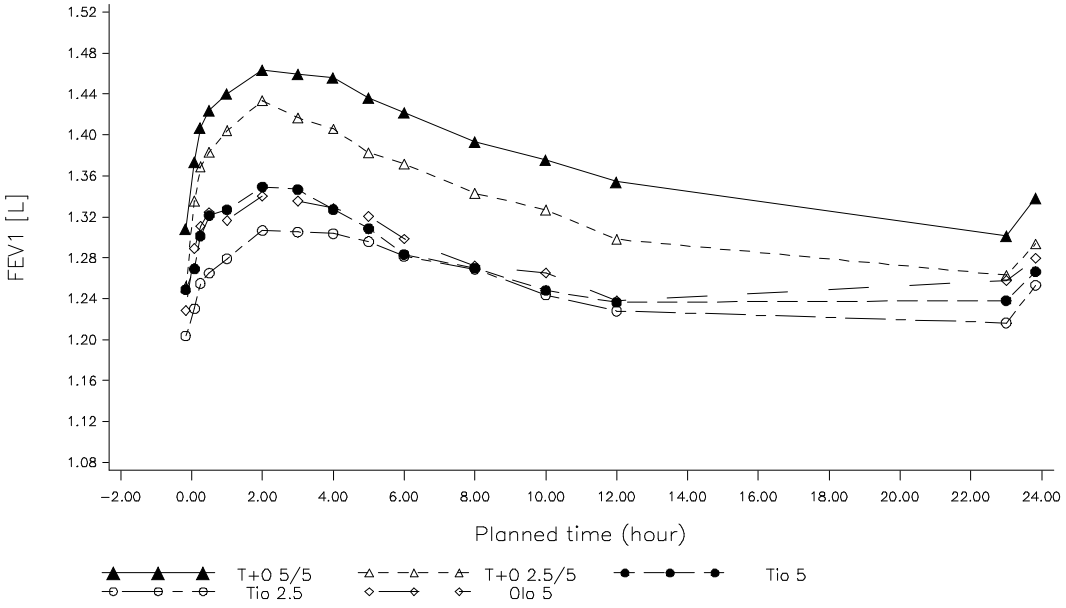
	1237.5		1237.6	
	Treatment difference		Treatment difference	
Comparison	Adjusted mean (SE)	(95% CI)	Adjusted mean (SE)	(95% CI)
FEV_1 AUC_{0-3h} response (Day 169)				
T+O 5/5 – Olo 5	0.155 (0.034)	(0.087, 0.222)	0.143 (0.034)	(0.076, 0.211)
T+O 5/5 – Tio 5	0.184 (0.037)	(0.112, 0.256)	0.078 (0.037)	(0.006, 0.150)
Trough FEV_1 response (Day 170)				
T+O 5/5 – Olo 5	0.134 (0.032)	(0.072, 0.196)	0.124 (0.034)	(0.056, 0.192)
T+O 5/5 – Tio 5	0.152 (0.034)	(0.085, 0.218)	0.059 (0.037)	(-0.014, 0.131)

Olo：オロダテロール，SE：標準誤差，T+O：チオトロピウム+オロダテロール配合剤，Tio：チオトロピウム
FEV_1AUC_{0-3h} の Common baseline mean (SE)：試験 1237.5 で 1.086 (0.031)及び試験 1237.6 で 1.154 (0.033)
Trough FEV_1 の Common baseline mean (SE)：試験 1237.5 で 1.086 (0.031)及び試験 1237.6 で 1.154 (0.033)
Number of patients contributing to the MMRM model for 1237.5: T+O 5/5(45), T+O 2.5/5(35), Tio 5(38), Tio 2.5(33), Olo 5(53) and for 1237.6: T+O 5/5(34), T+O 2.5/5(43), Tio 5(37), Tio 2.5(39), Olo 5(54).
引用元：CTD 2.7.3.B_表 3.4.3.1: 2，表 3.4.3.1: 4

Proprietary confidential information © 2015 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

4.4.1.4.2　24 時間までの FEV_1 の経時推移

気管支拡張薬としての効果の持続性を示すために，投与 24 週では，サブグループ（12 時間肺機能検査［PFT］部分集団）において投与後 12 時間まで肺機能測定を継続し，チオトロピウム+オロダテロール配合剤 5 µg/ 5 µg の気管支拡張効果の経時推移を検討した。試験 1237.5 及び 1237.6（併合データ）における投与後 24 時間までの FEV_1 経時推移を図 4.4.1.4.2: 1 に示す。



Common baseline mean (SE)：1.165 (0.016)
Number of patients contributing to the ANCOVA model in each treatment group: T+O 5/5(167) T+O 2.5/5(178) Tio 5(160) Tio 2.5(185) Olo 5(195).
引用元：CTD 2.7.3.B_図 3.2.1.1.1: 3

図 4.4.1.4.2: 1　投与 24 週（投与 169 日）での 24 時間までの FEV_1 の推移［L］ー試験 1237.5 と 1237.6 の併合データ，12 時間 PFT 部分集団，FAS

4.4.1.4.3　部分集団での検討（FEV_1）

国際共同第 III 相試験（試験 1237.5 及び 1237.6）の併合データで，肺機能の主要評価項目（FEV_1 $AUC_{0\text{-}3h}$ 及びトラフ FEV_1 のベースラインからの変化量）の結果を人口統計学的特性及びベースラインの肺機能に基づく部分集団で解析した。

人口統計学的背景で分類したサブグループは，性別，年齢，人種，地域，喫煙状況，BMI，ベースラインでの併用薬有無（キサンチン，吸入コルチコステロイド薬，SAMA，LAMA，SAMA 又は LAMA のどちらかの使用，LABA，LABA+吸入コルチコステロイド配合剤，β 遮断薬の使用）及び β_2 アドレナリン受容体ハプロタイプとした。チオトロピウム+オロダテロール配合剤 5 µg/ 5 µg の各単剤に対する付加的な改善効果を支持するエビデンスは，すべての人口統計学的サブグループで認められた。

ベースラインの肺機能に基づくサブグループは，ベースラインの気管支拡張薬投与前 FEV_1（ATS Stage 分類：予測値の 35%未満，35～50%未満，50%以上）及びベースラインの気管支拡張

Proprietary confidential information © 2015 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

薬投与後 FEV_1（GOLD の病期分類：Stage III；予測値の 30%未満，Stage II；30～50%未満，Stage I；50～80%未満）とした。ベースラインの FEV_1（気管支拡張薬投与前・後）が，FEV_1 AUC_{0-3h} 及びトラフ FEV_1 のベースラインからの変化量に及ぼす影響はよく知られているが，すべての投与群でこの影響が観察された（ベースラインの FEV_1 が低い患者ほど変化量が少ない）。チオトロピウム+オロダテロール配合剤 5 µg/ 5 µg の各単剤対しての付加的な改善効果は，ベースラインの肺機能障害の程度にかかわらず確認された。

4.4.1.4.3.1 52 週間にわたる FEV_1 AUC_{0-3h} のベースラインからの変化量

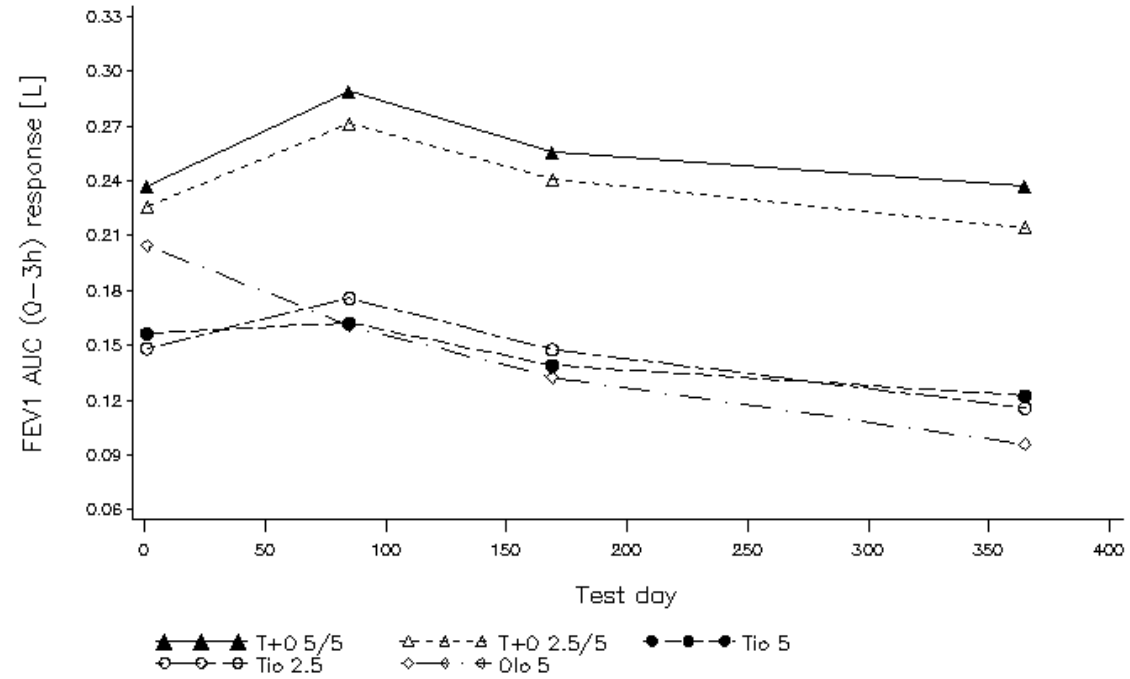
主要評価項目の評価時点（投与 24 週，169 日目）に加えて，初回投与後（投与 1 日），並びに投与 12 週（85 日）及び 52 週（365 日）時点でも FEV_1 AUC_{0-3h} のベースラインからの変化量を測定した。

チオトロピウム+オロダテロール配合剤 5 µg/ 5 µg 及びチオトロピウム 5 µg を投与時に，FEV_1 AUC_{0-3h} のベースラインからの変化量は投与 1 日から投与 12 週（85 日）までに増大したが，オロダテロール 5 µg では，初回投与後の FEV_1 AUC_{0-3h} のベースラインからの変化量が投与 12 週よりも大きかった。すべての投与群で，FEV_1 AUC_{0-3h} のベースラインからの変化量は，投与 12 週から次第に小さくなった（試験 1237.5 は図 4.4.1.4.3.1: 1，試験 1237.6 は図 4.4.1.4.3.1: 2）。以上の結果は，オロダテロール及びチオトロピウムの薬力学的定常状態に達するまでの時間（オロダテロールは初回投与後，チオトロピウムは投与 1 週間後）及び一般的に COPD でみられる肺機能の経年的な低下と一貫性があった［CTD 5.4-46_P12-01205］。

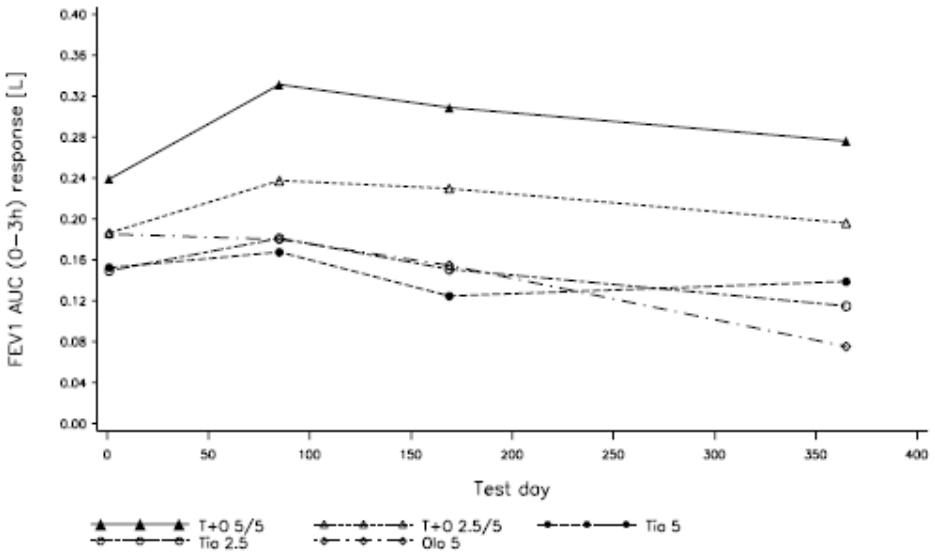
FEV_1 AUC_{0-3h} のベースラインからの変化量の調整平均値で，52 週間の試験期間中のすべての評価時点で，チオトロピウム+オロダテロール配合剤 5 µg/ 5 µg は各単剤に対し一貫して改善を示した。

FEV_1 AUC_{0-3h} のベースラインからの変化量の調整平均値で，日本人患者集団でも，52 週間にわたり，チオトロピウム+オロダテロール配合剤 5 µg/ 5 µg の単剤に対する改善は一貫していた（試験 1237.5 は図 4.4.1.4.3.1: 1，試験 1237.6 は図 4.4.1.4.3.1: 2）。

Proprietary confidential information © 2015 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies



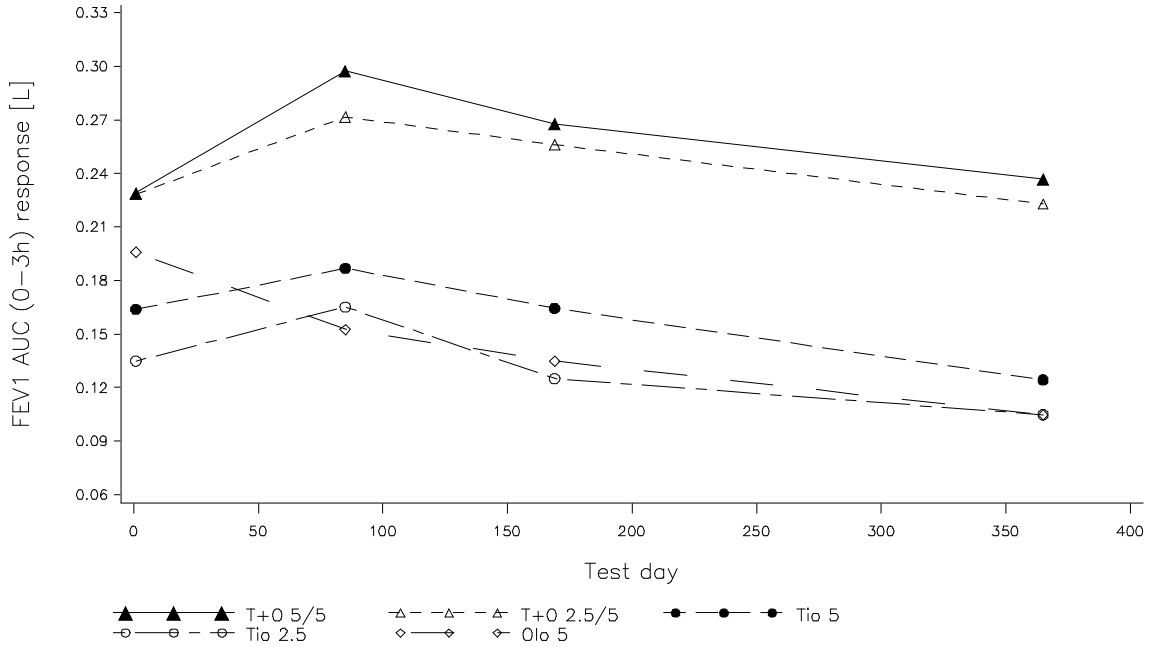
Number of patients contributing to the model : T+O 5/5 (522), T+O 2.5/5 (521), Tio 5 (526), Tio 2.5 (524), Olo 5(525)
Common baseline mean (SE) : 1.158 (0.010)
引用元：CTD 2.7.3.B_図 3.2.1.1.1: 4



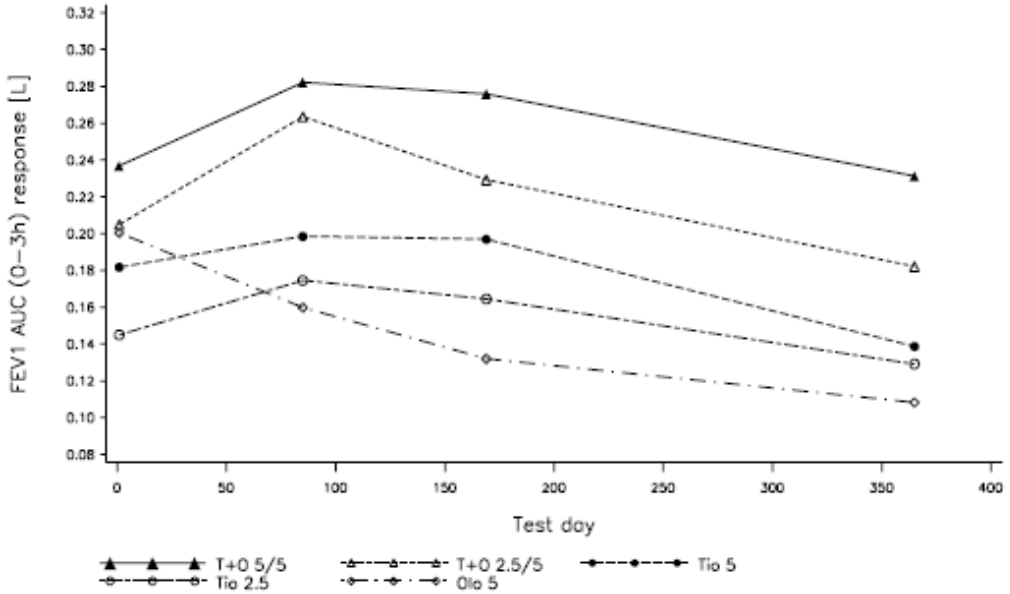
Common baseline mean (SE) : 1.086 (0.031)
Number of patients contributing to the model : T+O 5/5(45), T+O 2.5/5(35), Tio 5(38), Tio 2.5(33), Olo 5(53)
引用元：CTD 2.7.3.B_図 3.4.3.1: 3

図 4.4.1.4.3.1: 1　試験 1237.5 における 52 週間の FEV_1 $AUC_{0\text{-}3h}$ のベースラインからの変化量（上：全体集団，下：日本人患者集団），FAS

Proprietary confidential information © 2015 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies



Common baseline mean (SE)：1.150 (0.010)
Number of patients contributing to the model：T+O 5/5 (502)，T+O 2.5/5 (506)，Tio 5 (500)，Tio 2.5 (504)，Olo 5 (507)
引用元：CTD 2.7.3.B_図 3.2.1.1.1: 5



Common baseline mean (SE)：1.154 (0.033)
Number of patients contributing to the model：T+O 5/5(34) T+O 2.5/5(43) Tio 5(37) Tio 2.5(39) Olo 5(54)
引用元：CTD 2.7.3_図 3.4.3.1: 4

図 4.4.1.4.3.1: 2　試験 1237.6 における 52 週間の FEV_1 $AUC_{0\text{-}3h}$ のベースラインからの変化量（上：全体集団，下：日本人患者集団），FAS

Proprietary confidential information © 2015 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

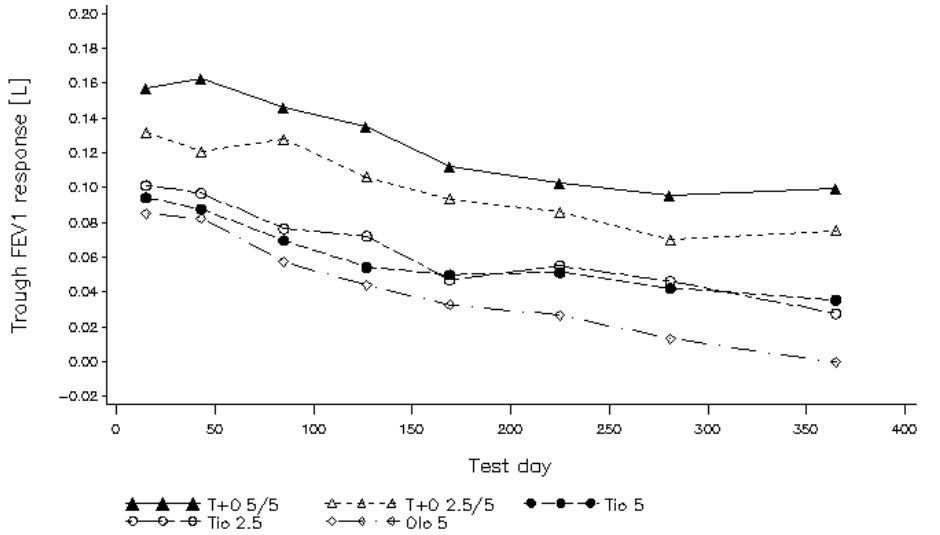
4.4.1.4.3.2 52 週間にわたるトラフ FEV_1 のベースラインからの変化量

主要評価項目の評価時点（投与 24 週，170 日）に加えて，52 週間の試験期間中のほかの評価時点（投与 2 週［15 日］，6 週［43 日］，12 週［85 日］，18 週［127 日］，24 週［169 日］，32 週［225 日］，40 週［281 日］及び 52 週［365 日］）で，トラフ FEV_1 のベースラインからの変化量を評価した。FEV_1 $AUC_{0\text{-}3h}$ の変化量での結果と同様に，トラフ FEV_1 のベースラインからの変化量は，すべての投与群で 52 週間で次第に小さくなり（試験 1237.5 は図 4.4.1.4.3.2: 1，試験 1237.6 は図 4.4.1.4.3.2: 2），これは，COPD 疾患の特徴である肺機能の経年的低下と一貫する結果であった［CTD 5.4-67_P11-05865］。

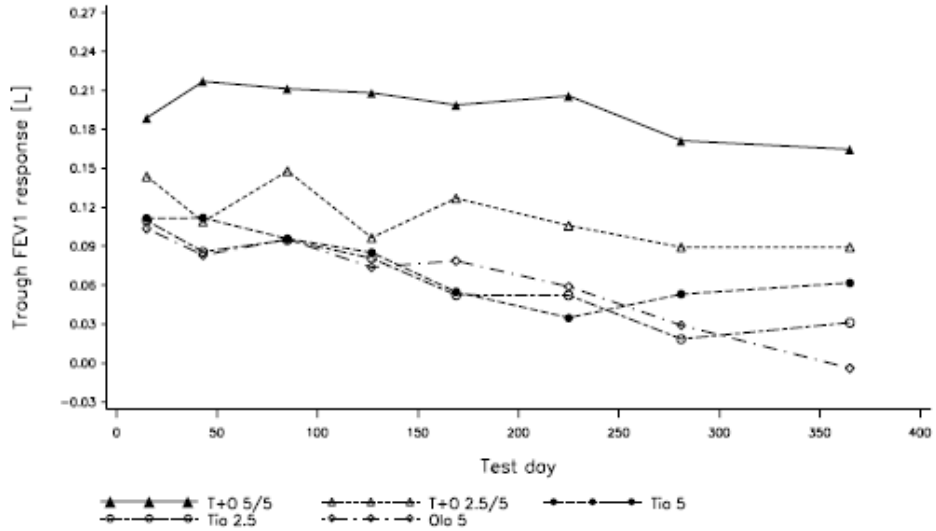
トラフ FEV_1 のベースラインからの変化量の調整平均値で，52 週間の試験期間中のすべての評価時点で，チオトロピウム+オロダテロール配合剤 5 µg/ 5 µg は各単剤に対し一貫して改善を示した。

トラフ FEV_1 のベースラインからの変化量の調整平均値で，日本人患者集団でも，52 週間にわたり，チオトロピウム+オロダテロール配合剤 5 µg/ 5 µg の単剤に対する改善は一貫していた（試験 1237.5 は図 4.4.1.4.3.2: 1，試験 1237.6 は図 4.4.1.4.3.2: 2）。

Proprietary confidential information © 2015 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies



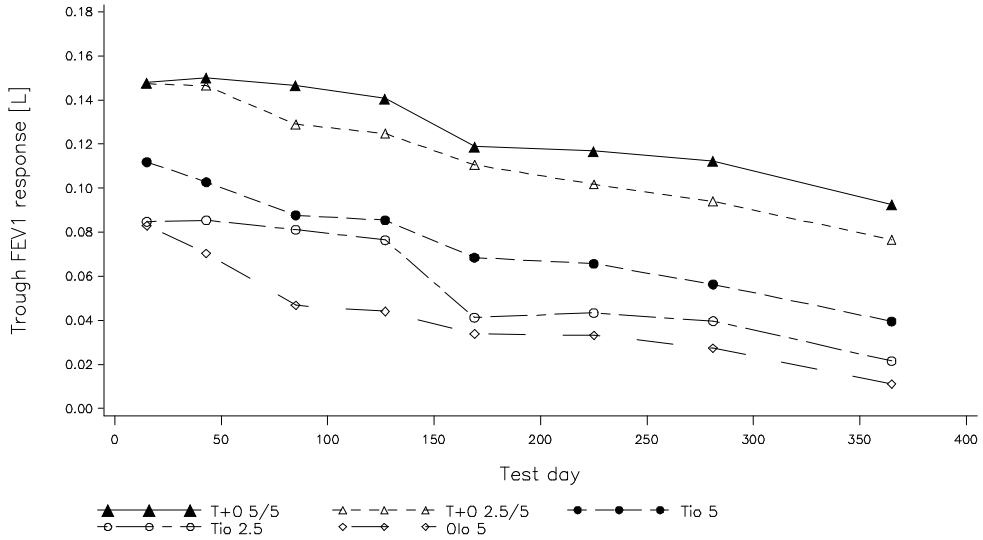
Common baseline mean (SE)：1.161 (0.010)
Number of patients contributing to the model：T+O 5/5 (521)，T+O 2.5/5 (518)，Tio 5 (520)，Tio 2.5 (519)，Olo 5 (519)
引用元：CTD 2.7.3.B_図 3.2.1.1.1：6



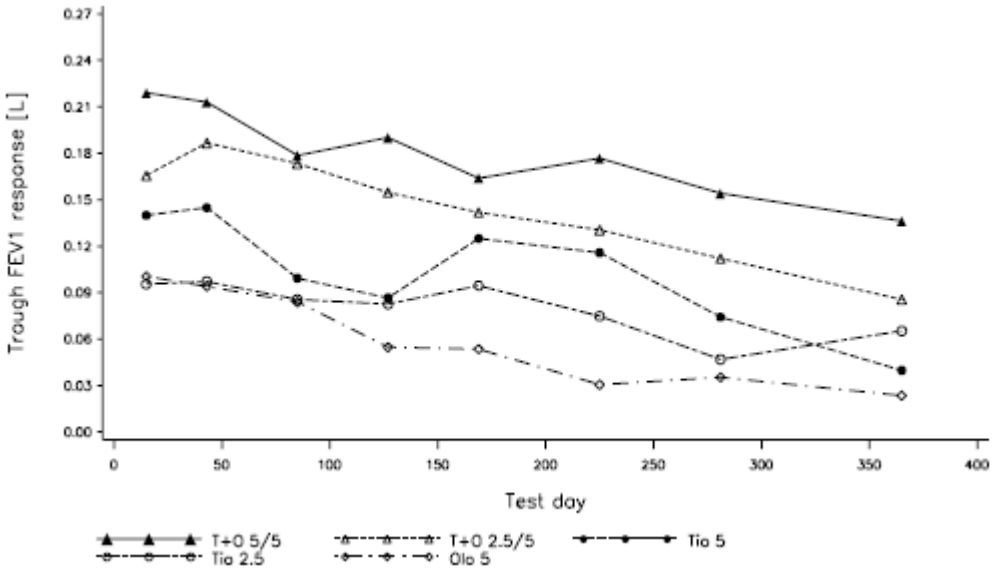
Common baseline mean (SE)：1.086 (0.031)
Number of patients contributing to the model：T+O 5/5(45)，T+O 2.5/5(35)，Tio 5(38)，Tio 2.5(33)，Olo 5(53)
引用元：CTD 2.7.3 図 3.4.3.1:5

図 4.4.1.4.3.2: 1　試験 1237.5 における 52 週間のトラフ FEV_1 のベースラインからの変化量（上：全体集団，下：日本人患者集団），FAS

Proprietary confidential information © 2015 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies



Common baseline mean (SE)：1.150 (0.010)
Number of patients contributing to the model：T+O 5/5 (497)，T+O 2.5/5 (500)，Tio 5 (498)，Tio 2.5 (499)，Olo 5 (503)
引用元:CTD 2.7.3.B_図 3.2.1.1.1: 7



Common baseline mean (SE)：1.154 (0.033)
Number of patients contributing to the model：T+O 5/5(34)，T+O 2.5/5(43)，Tio 5(37)，Tio 2.5(39)，Olo 5(54)
引用元：CTD 2.7.3，図 3.4.3.1: 6

図 4.4.1.4.3.2: 2　試験 1237.6 における 52 週間のトラフ FEV_1 のベースラインからの変化量（上：全体集団，下：日本人患者集団），FAS

4.4.1.4.4　その他の肺機能評価尺度

4.4.1.4.4.1 作用の発現

国際共同第 III 相試験（試験 1237.5 及び 1237.6）で，チオトロピウム+オロダテロール配合剤と各単剤の初回投与後の作用の発現を比較するため，初回吸入後 5，15，及び 30 分の時点で肺機能を測定した。

Proprietary confidential information © 2015 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

各試験で，チオトロピウム+オロダテロール配合剤 5 µg/ 5 µg は，投与前ベースラインからの速やかな作用発現を示し，吸入後 5 分で最大変化量（FEV_1 AUC_{0-3h}）の約 60%の作用が現れ，これはオロダテロール 5 µg の作用発現と同様であった（表 4.4.1.4.4.1: 1）。

表 4.4.1.4.4.1: 1　吸入投与 5，15，及び 30 分後の FEV_1 及び FEV_1 AUC_{0-3h}（投与初日）（吸入前値からの変化量，L）ー試験 1237.5 及び 1237.6，FAS

	T+O 5/5 µg	Tio 5 µg	Olo 5 µg
1237.5			
FEV_1 difference compared to baseline, L [a]			
5 minutes post-dose	0.140 (59.1%)	0.058 (36.9%)	0.125 (61.0%)
15 minutes post-dose	0.182 (76.8%)	0.101 (64.3%)	0.167 (81.5%)
30 minutes post-dose	0.214 (90.3%)	0.132 (84.1%)	0.190 (92.7%)
FEV_1 AUC_{0-3h}	0.237	0.157	0.205
1237.6			
FEV_1 difference compared to baseline, L [a]			
5 minutes post-dose	0.133 (58.1%)	0.058 (35.4%)	0.126 (64.3%)
15 minutes post-dose	0.183 (79.9%)	0.105 (64.0%)	0.164 (83.7%)
30 minutes post-dose	0.205 (89.5%)	0.133 (81.1%)	0.180 (91.8%)
FEV_1 AUC_{0-3h}	0.229	0.164	0.196

a：FEV_1 AUC_{0-3h} に対する割合は（%）
引用元：CTD 5.3.5.1-12_試験 1237.5_ Table 15.2.1.1: 3，Table 15.2.1.4: 1，CTD 5.3.5.1-13_試験 1237.6_Table 15.2.1.1: 3，Table 15.2.1.4: 1

4.4.1.4.4.2　努力肺活量（FVC）

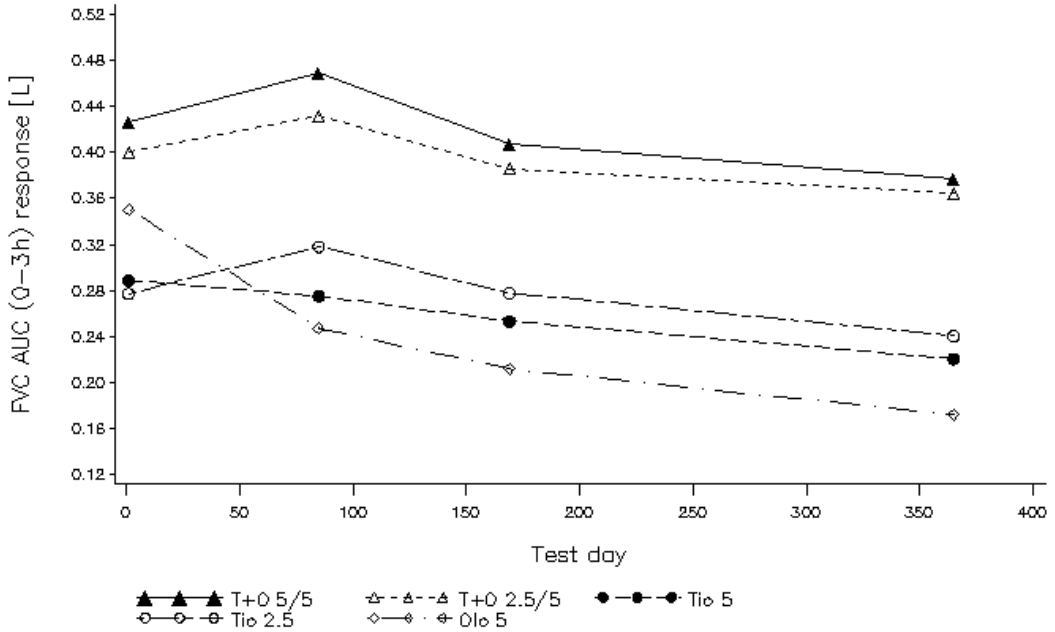
国際共同第 III 相試験（試験 1237.5 及び 1237.6）で実施したすべての肺機能検査で，患者は最大努力呼気を行うよう指示された。したがって，肺機能への効果についての主要評価は FEV_1 測定であるが，FVC 値も収集され，チオトロピウム+オロダテロール配合剤の効果をさらに評価した。FVC の結果は，FEV_1 の結果を裏付けるものであった。

日本人部分集団での評価は［CTD 2.7.6.3.17_1237.9991］に示した。

FVC AUC_{0-3h} のベースラインからの変化量

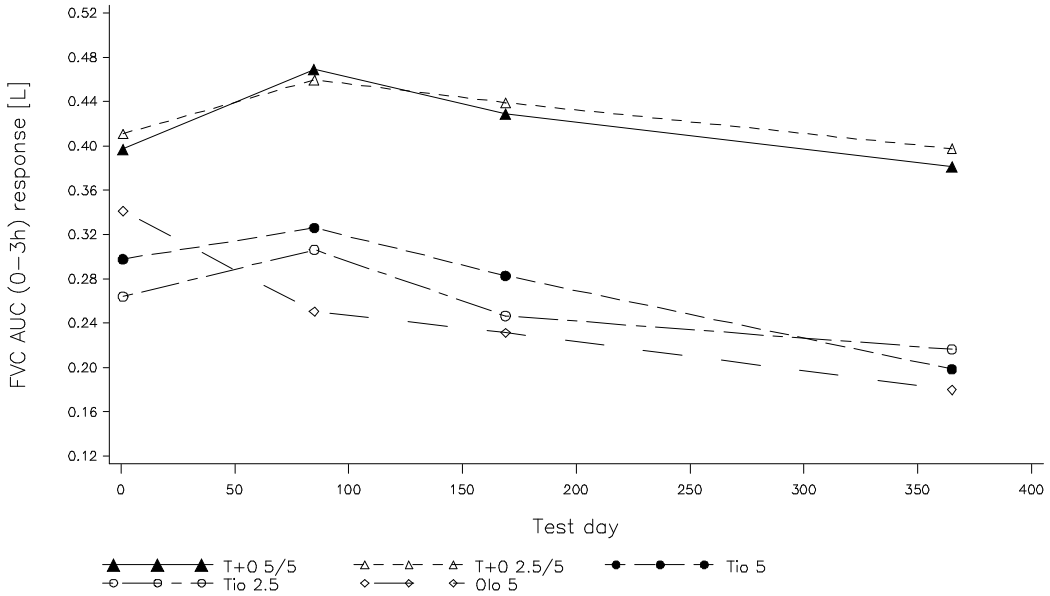
国際共同第 III 相試験 2 試験（試験 1237.5 及び 1237.6）において，すべての評価時点で，FVC AUC_{0-3h} のベースラインからの変化量は，チオトロピウム+オロダテロール配合剤 5 µg/ 5 µg で各単剤（オロダテロール 5 µg 及びチオトロピウム 5 µg）より大きかった（試験 1237.5 は図 4.4.1.4.4.2: 1，試験 1237.6 は図 4.4.1.4.4.2: 2，［CTD 2.7.3.B_3.2.1.2.1 項］）。

Proprietary confidential information © 2015 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies



Number of patients contributing to the MMRM model：T+O 5/5 (522)，T+O 2.5/5 (521)，Tio 5 (526)，Tio 2.5 (524)，Olo 5 (525)
Common baseline mean (SE)：2.747 (0.016)
引用元：CTD 2.7.3.B_図 3.2.1.2.1: 1

図 4.4.1.4.4.2: 1　試験 1237.5 における 52 週間の FVC $AUC_{0\text{-}3h}$ のベースラインからの変化量, FAS



Number of patients contributing to the MMRM model：T+O 5/5(502)，T+O 2.5/5(506)，Tio 5(500)，Tio 2.5(504)，Olo 5(507)
Common baseline mean (SE)：2.678 (0.017)
引用元：CTD 2.7.3.B_図 3.2.1.2.1: 2

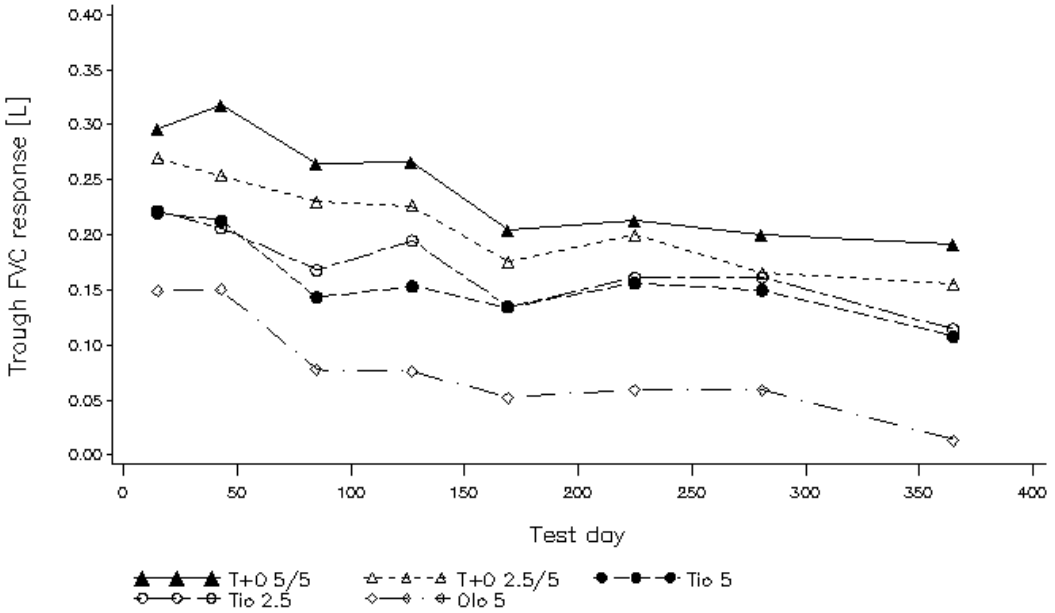
図 4.4.1.4.4.2: 2　試験 1237.6 における 52 週間の FVC $AUC_{0\text{-}3h}$ のベースラインからの変化量, FAS

Proprietary confidential information © 2015 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

トラフ FVC のベースラインからの変化量

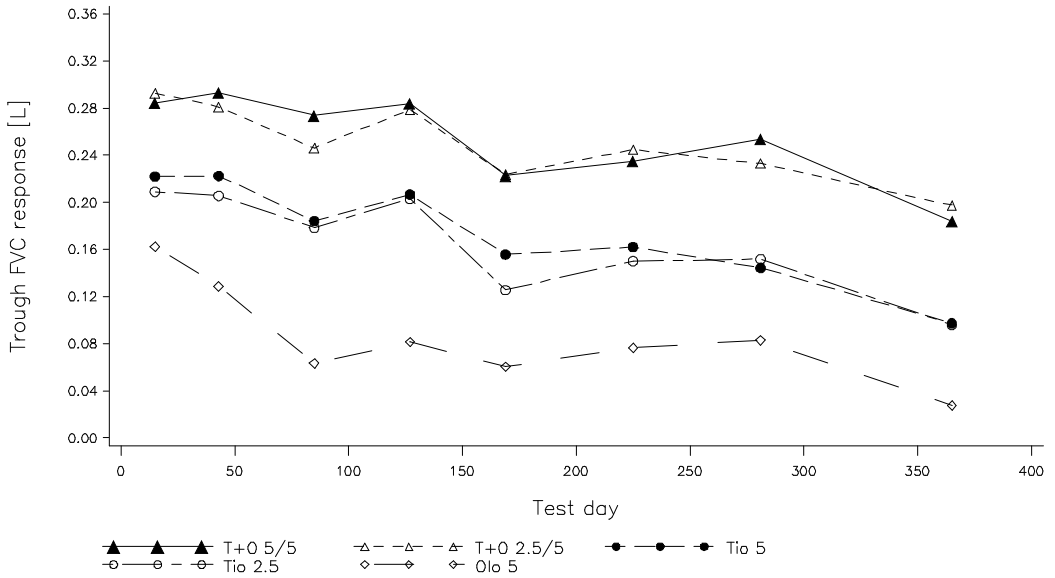
国際共同第 III 相試験（試験 1237.5 及び 1237.6）2 試験において，すべての評価時点で，トラフ FVC のベースラインからの変化量は，チオトロピウム+オロダテロール配合剤 5 µg/ 5 µg で各単剤（オロダテロール 5 µg 及びチオトロピウム 5 µg）より大きかった（試験 1237.5 は図 4.4.1.4.4.2: 3，試験 1237.6 は図 4.4.1.4.4.2: 4，［CTD 2.7.3.B_3.2.1.2.1 項］）。

Proprietary confidential information © 2015 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies



Number of patients contributing to the model : T+O 5/5 (521), T+O 2.5/5 (518), Tio 5 (520), Tio 2.5 (519), Olo 5 (519).
Common baseline mean (SE) : 2.751 (0.016).
引用元：CTD 2.7.3.B_図 3.2.1.2.1: 3

図 4.4.1.4.4.2: 3　試験 1237.5 における 52 週間のトラフ FVC のベースラインからの変化量, FAS



Number of patients contributing to the model : T+O 5/5 (497), T+O 2.5/5 (500), Tio 5 (498), Tio 2.5 (499), Olo 5 (503).
Common baseline mean (SE) : 2.679 (0.017).
引用元：CTD 2.7.3.B_図 3.2.1.2.1: 4

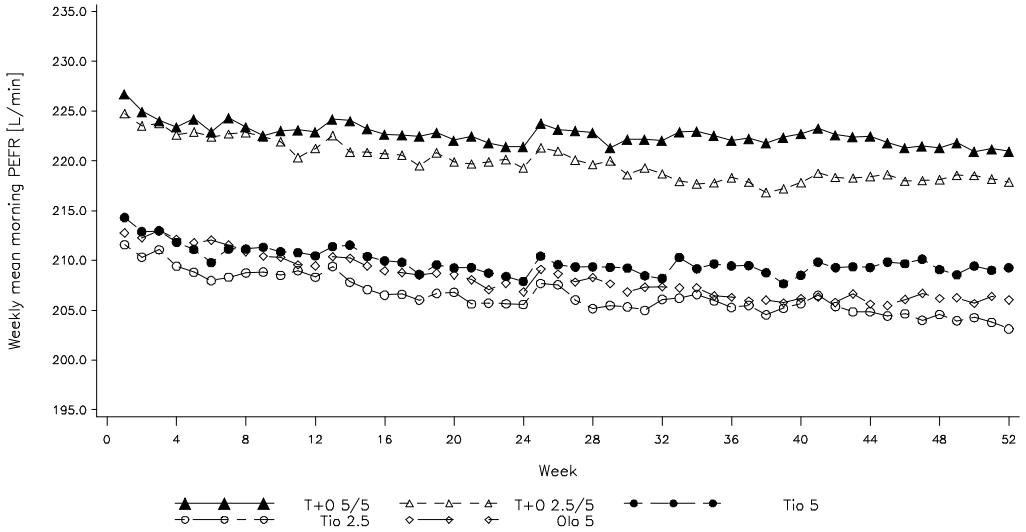
図 4.4.1.4.4.2: 4　試験 1237.6 における 52 週間のトラフ FVC のベースラインからの変化量, FAS

Proprietary confidential information © 2015 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

4.4.1.4.4.3 最大呼気流量（PEFR）

国際共同第 III 相試験（試験 1237.5 及び 1237.6）では，52 週間の試験期間を通じて，毎日，朝の治験薬投与前（すなわちトラフ）及び夕（午後 6 時～真夜中）に PEFR を測定した。PEFR の結果（週平均値）から，チオトロピウム+オロダテロール配合剤の日々の気管支拡張作用について，重要な追加情報が得られた。

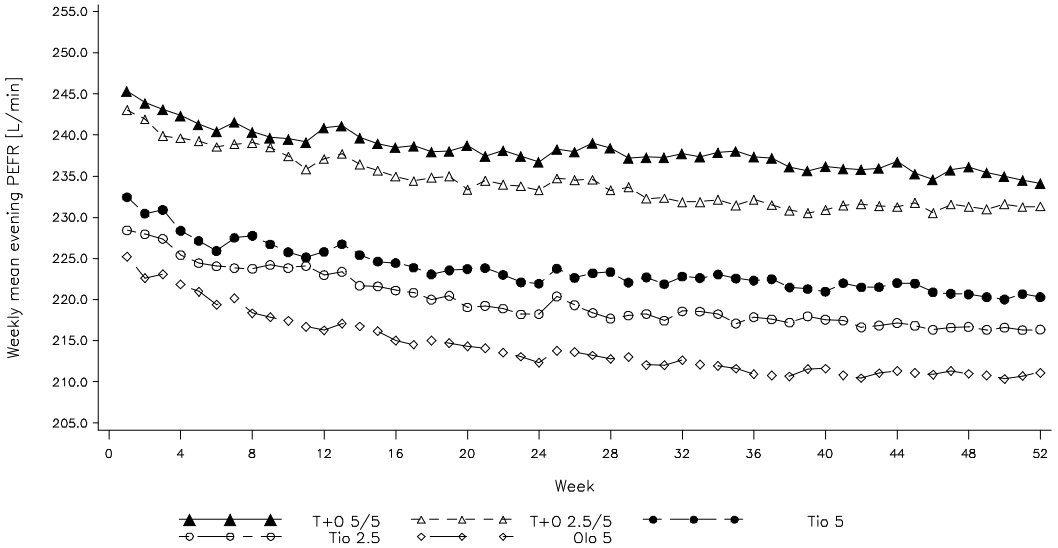
いずれの国際共同第 III 相試験（試験 1237.5 及び 1237.6）においても，52 週間の試験期間を通じて，オロダテロール 5 µg 及びチオトロピウム 5 µg の各単剤投与群に比べて，チオトロピウム+オロダテロール配合剤 5 µg/ 5 µg で，朝（投与前）及び夕の PEFR（1 週間ごとの平均値）が明らかに増加した。国際共同第 III 相試験 2 試験の併合データから得られた朝及び夕の PEFR の結果をそれぞれ図 4.4.1.4.4.3: 1 及び図 4.4.1.4.4.3: 2 に示す。個々の試験から得られた結果は，それぞれの CTR に示す（［CTD 5.3.5.1-12_試験 1237.5_Figure 15.2.5: 2，Table 15.2.5: 5］，［CTD 5.3.5.1-13_試験 1237.6_Figure 15.2.5: 2, Table 15.2.5: 5］）。日本人部分集団での評価は［CTD2.7.6.3.17_1237.9991］に示した。



Number of patients contributing to the model：T+O 5/5 (1026), T+O 2.5/5 (1030), Tio 5 (1029), Tio 2.5 (1029), Olo 5 (1035).
Common baseline mean (SE)：200.89 (1.308)
引用元：CTD 2.7.3.B_図 3.2.1.3.1: 1

図 4.4.1.4.4.3: 1　52 週間の朝の PEFR 値（試験 1237.5 と 1237.6 の併合データ，FAS）

Proprietary confidential information © 2015 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies



Number of patients contributing to the model: T+O 5/5 (1026), T+O 2.5/5 (1030), Tio 5 (1029), Tio 2.5 (1029), Olo 5 (1035)
Common baseline mean (SE)：211.75 (1.351)
引用元：CTD 2.7.3.B_図 3.2.1.3.2: 1

図 4.4.1.4.4.3: 2　52 週間の夕の PEFR 値（試験 1237.5 と 1237.6 の併合データ，FAS）

4.4.1.5　健康関連 QOL 及び症状に対する効果

4.4.1.5.1　St. George's Respiratory Questionnaire（SGRQ）（試験 1237.5 と 1237.6 の併合解析：主要評価項目）：全体集団及び日本人患者集団での評価

SGRQ 総スコア

全体集団

投与 24 週での SGRQ 総スコア（主要評価項目）で，チオトロピウム+オロダテロール配合剤 5 µg/ 5 µg は，各単剤に比べて統計学的に有意な改善（低下）を示した。チオトロピウム+オロダテロール配合剤 5 µg/ 5 µg とオロダテロール 5 µg とのベースラインからの変化量の差は-1.693 であり（p=0.0022），チオトロピウム+オロダテロール配合剤 5 µg/ 5 µg とチオトロピウム 5 µg とのベースラインからの変化量の差は-1.233 であった（p=0.0252）（表 4.4.1.5.1: 1）。

チオトロピウム+オロダテロール配合剤 2.5 µg/ 5 µg とオロダテロール 5 µg（-1.031, p=0.0620），チオトロピウム 2.5 µg（-0.456，p=0.4051）及びチオトロピウム 5 µg（-0.571，p=0.2988）との間に SGRQ 総スコアの統計学的に有意な差は認められなかった［CTD 2.7.3.B_3.2.2.1.1 項］。よって以降の評価（TDI）で示した p 値は名目上の p 値［nominal］として示している［4.4.1.5.2 項］。

日本人患者集団

投与 24 週での SGRQ 総スコアで，日本人患者集団でも，52 週間にわたり，チオトロピウム+オロダテロール配合剤 5 µg/ 5 µg の単剤に対する改善で全体の結果に対して日本人部分集団での結果の一貫性がみられた（図 4.4.1.5.1.1: 1，表 4.4.1.5.1: 2）。

Proprietary confidential information © 2015 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

表 4.4.1.5.1: 1　投与 24 週での SGRQ 総スコアの投与群間の比較－試験 1237.5 と 1237.6 の併合データ，全体集団，FAS

	Treatment difference		
Comparison	Adjusted Mean (SE)	p-value	(95% CI)
T+O 5/5 – Olo 5	-1.693 (0.553)	0.0022	(-2.778, -0.608)
T+O 5/5 – Tio 5	-1.233 (0.551)	0.0252	(-2.313, -0.153)

Common baseline mean (SE)：43.512 (0.259)
引用元：CTD 5.3.5.3-3_1237.9991_Table 15.2.2: 2

表 4.4.1.5.1: 2　投与 24 週での SGRQ 総スコアの投与群間の比較－試験 1237.5 と 1237.6 の併合データ，日本人患者集団，FAS

	Treatment difference	
Comparison	Adjusted Mean (SE)	(95% CI)
T+O 5/5 – Olo 5	-3.331 (1.529)	(-6.334, -0.328)
T+O 5/5 – Tio 5	-3.604 (1.582)	(-6.712, -0.497)

Common baseline mean (SE)：33.713 (0.793)
引用元：CTD 5.3.5.3-11_1237.9991_Table 15.2.2: 2

SGRQ レスポンダー

全体集団

投与 24 週での SGRQ 総スコアのベースラインからの変化量の平均値は，チオトロピウム+オロダテロール配合剤 5 µg/ 5 µg，チオトロピウム 5 µg，及びオロダテロール 5 µg のいずれにおいても，MICID（臨床的に意義のある最小の差）である 4 を上回った（表 4.4.1.5.1: 3，［CTD 5.3.5.3-3_試験 1237.9991_Table 15.2.2: 6］）。SGRQ の 3 つのドメイン（症状，活動，影響）すべてで，各単剤と比べてチオトロピウム+オロダテロール配合剤 5 µg/ 5 µg で，よりスコアの減少がみられた。

Proprietary confidential information © 2015 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

表 4.4.1.5.1: 3　投与 24 週での SGRQ 総スコア及び SGRQ ドメインスコアー試験 1237.5 と 1237.6 の併合データ，FAS

		Treatment Mean (change from baseline)	Difference to T+O 5/5 µg FDC Mean (p-value)
Total score	Baseline	43.5	
	Tio+Olo FDC 5/5 µg	36.7 (-6.8)	
	Tio 5 µg	37.9 (-5.6)	-1.23 (p=0.025)
	Olo 5 µg	38.4 (-5.1)	-1.69 (p=0.002)
Symptoms	Baseline	51.9	
	Tio+Olo FDC 5/5 µg	42.6	
	Tio 5 µg	45.5	-2.94 (p=0.0008)
	Olo 5 µg	45.0	-2.48 (p=0.0046)
Activities	Baseline	58.0	
	Tio+Olo FDC 5/5 µg	51.9	
	Tio 5 µg	53.2	-1.34 (p=0.052)
	Olo 5 µg	54.0	-2.11 (p=0.002)
Impact	Baseline	32.6	
	Tio+Olo FDC 5/5 µg	26.1	
	Tio 5 µg	26.8	-0.67 (p=0.283)
	Olo 5 µg	27.2	-1.11 (p=0.075)

引用元：CTD 5.3.5.3-3_1237.9991_Tables 15.2.2: 1，15.2.2: 2，15.2.2: 8，15.2.2: 9

SGRQ 総スコアでのレスポンダーを，投与 24 週でベースラインから 4 以上の改善（MCID）がみられた患者と定義した（投与 24 週で，SGRQ 総スコアが欠測であった患者は，ノンレスポンダーとみなした）。併合データで，チオトロピウム+オロダテロール配合剤 5 µg/ 5 µg での投与 24 週（169 日）のレスポンダー（57.5%）は，オロダテロール 5 µg（44.8%，オッズ比 1.6703，p<0.0001）及びチオトロピウム 5 µg（48.7%，オッズ比 1.4261，p=0.0001）に比べて多かった［CTD 2.7.3.B_表 3.2.2.1.3: 1～2］）（この有効性評価項目については，p 値は名目上の値である）。

日本人患者集団

日本人患者集団でも，チオトロピウム+オロダテロール配合剤 5 µg/ 5 µg の SGRQ のレスポンダー（57.9%）が，オロダテロール 5 µg（36.9%，オッズ比 2.3520）及びチオトロピウム 5 µg（40.5%，オッズ比 2.0167）と比べて高かった［CTD 2.7.3.B_表 3.4.3.2: 3～4］）。

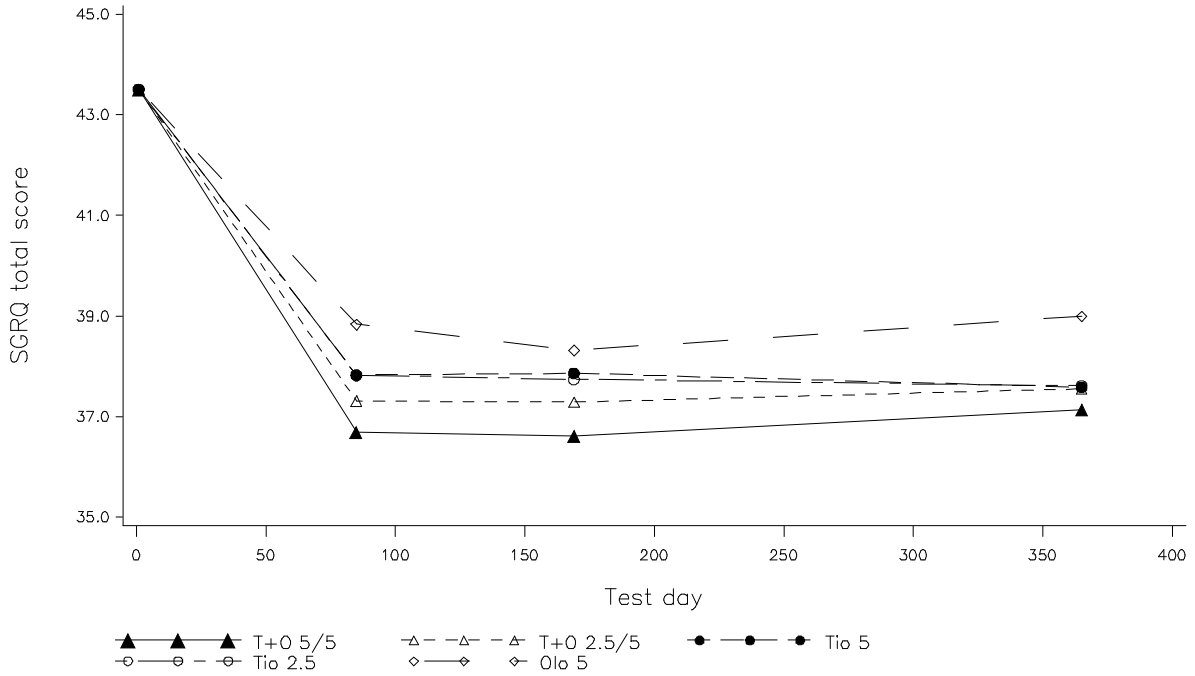
日本人部分集団での各ドメインの評価は，［CTD 2.7.6.3.17_1237.9991］に示した。

4.4.1.5.1.1　52 週間にわたる SGRQ 総スコアの継時推移

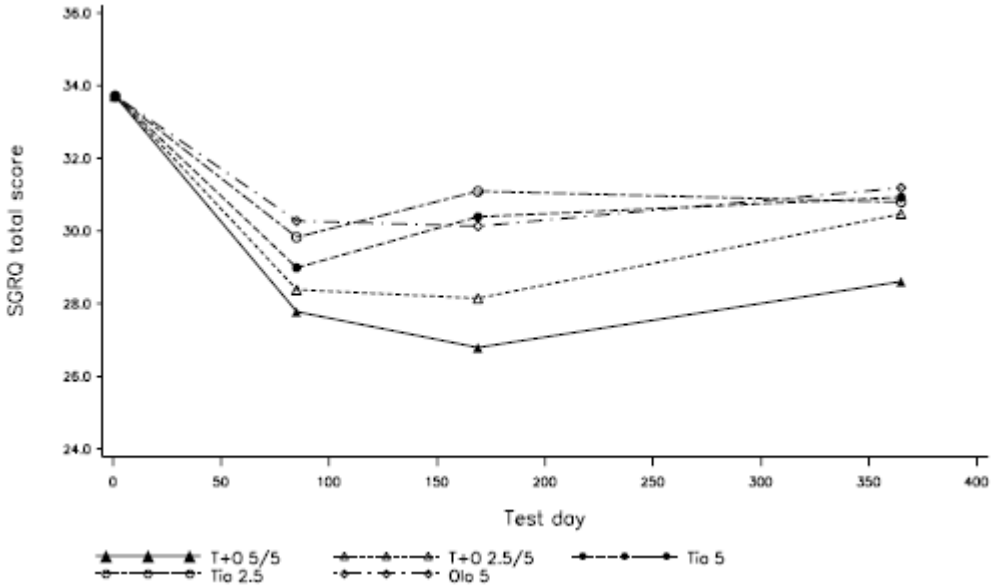
主要評価項目の評価時点（投与 24 週，169 日）に加えて，投与 12 週（85 日）及び 52 週（365 日）の時点でも SGRQ 総スコアを測定した。52 週間の投与期間にわたり，チオトロピウム+オロダテロール配合剤 5 µg/ 5 µg で各単剤より SGRQ 総スコアが一貫して改善した（図 4.4.1.5.1.1: 1）。

日本人患者集団でも全体集団と同様にチオトロピウム+オロダテロール配合剤 5 µg/ 5 µg で，各単剤より SGRQ 総スコアが一貫して改善した（図 4.4.1.5.1.1: 1）。

Proprietary confidential information © 2015 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies



Number of patients contributing to themodel in each treatment group : T+O 5/5 (979), T+O 2.5/5 (990), Tio 5 (955), Tio 2.5 (960), Olo 5 (954)
Common baseline mean (SE)：43.508 (0.259)
引用元：CTD 2.7.3.B_図 3.2.2.1.2：1



Number of patients contributing to themodel in each treatment group : T+O 5/5(76), T+O 2.5/5(76), Tio 5(74), Tio 2.5(68), Olo 5(103)
Common baseline mean (SE)：33.713 (0.793)
引用元：CTD 2.7.3.B_図 3.4.3.2：1

図 4.4.1.5.1.1: 1　52 週間の SGRQ 総スコア—試験 1237.5 と 1237.6 の併合データ（上：全体集団，下：日本人患者集団），FAS

Proprietary confidential information © 2015 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

4.4.1.5.2 Mahler Transition Dyspnea Index（TDI）

階層的検定手順の早期に有意な結果が得られなかった（投与 24 週での SGRQ 総スコアでのチオトロピウム+オロダテロール配合剤 2.5 µg/ 5 µg のオロダテロール 5 µg に対する検定, 4.4.1.5.1 項）ため，TDI 総スコアの比較は記述的に検討した（p 値はすべて名目上の値である）。

併合データで，投与 24 週の TDI 総スコア（重要な副次評価項目）は，各単剤に比べて，チオトロピウム+オロダテロール配合剤 5 µg/ 5 µg で高値であり，チオトロピウム+オロダテロール配合剤 5 µg/ 5 µg とオロダテロール 5 µg を比較したときの投与群間の差は 0.420（p=0.0019），チチオトロピウム 5 µg との投与群間の差は 0.356 であった（p=0.0082）（表 4.4.1.5.2: 1）。

また，TDI レスポンダー（投与 24 週で，ベースラインから 1.0 以上の改善がみられた患者と定義）の割合では，チオトロピウム+オロダテロール配合剤 5 µg/ 5 µg（54.9%）で，オロダテロール 5 µg（48.2%，オッズ比 1.3118，p=0.0026）及びチオトロピウム 5 µg（50.6%，オッズ比 1.1897，p=0.0546）よりも多かった［CTD 2.7.3.B_3.2.2.2.3 項］。

表 4.4.1.5.2: 1 投与 24 週での TDI 総スコアの投与群間の比較－試験 1237.5 と 1237.6 の併合データ，FAS

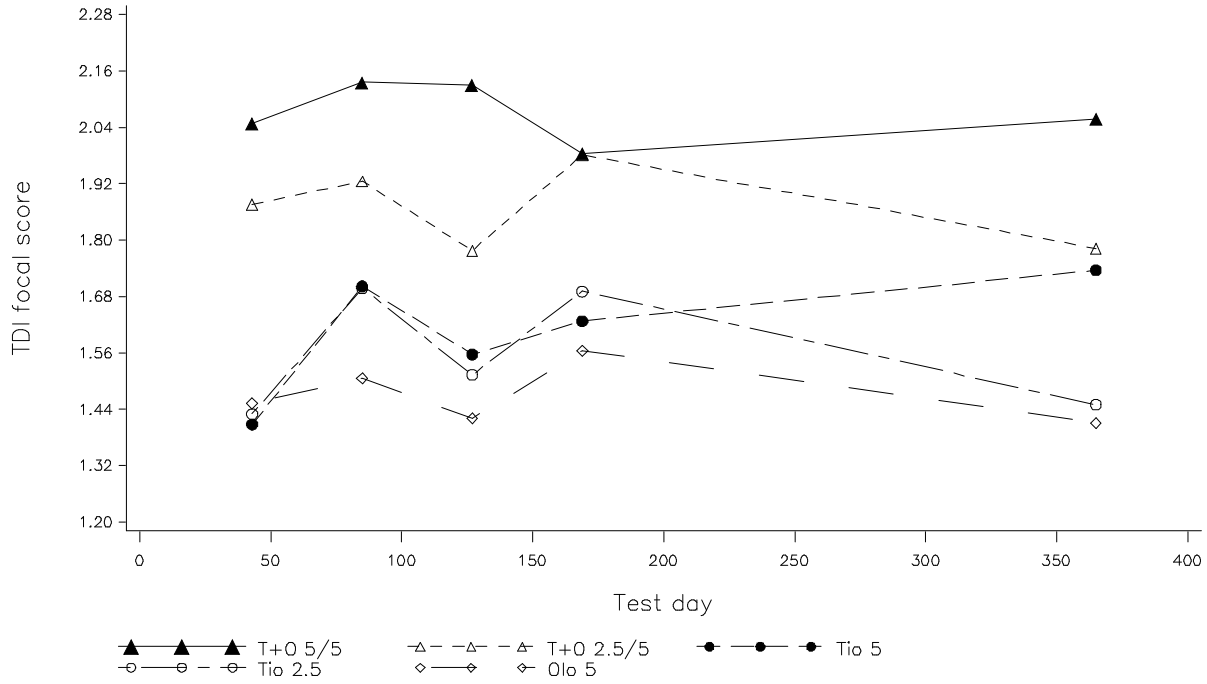
	Treatment difference		
Comparison	**Adjusted Mean (SE)**	**p-value[a]**	**(95% CI)**
T+O 5/5 – Olo 5	0.420 (0.135)	0.0019	(0.155, 0.684)
T+O 5/5 – Tio 5	0.356 (0.135)	0.0082	(0.092, 0.619)

引用元：CTD 5.3.5.3-3_1237.9991_Table 15.2.3:2
a：nominal p

4.4.1.5.2.1 52 週間にわたる TDI 総スコアの継時推移

主要評価項目の評価時点（投与 24 週，169 日）に加えて，52 週間の投与期間中のほかの評価時点でも TDI 総スコアを評価した。52 週間の TDI 総スコアを図 4.4.1.5.2.1: 1 に示す。投与 6 週（43 日）から投与 52 週（365 日）まで，単剤投与に比べてチオトロピウム+オロダテロール配合剤 5 µg/ 5 µg で TDI 総スコアがより改善された［CTD 2.7.3.B_表 3.2.2.1.1: 1］。日本人部分集団での評価は，［CTD 2.7.6.3.17_1237.9991］に示した。

Proprietary confidential information © 2015 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies



Number of patients contributing to the MMRM model: T+O 5/5(992), T+O 2.5/5(992), Tio 5(978), Tio 2.5(982), Olo 5(984).
Common baseline mean (SE)：6.544 (0.031)
引用元：CTD 2.7.3.B_図 3.2.2.2.2: 1

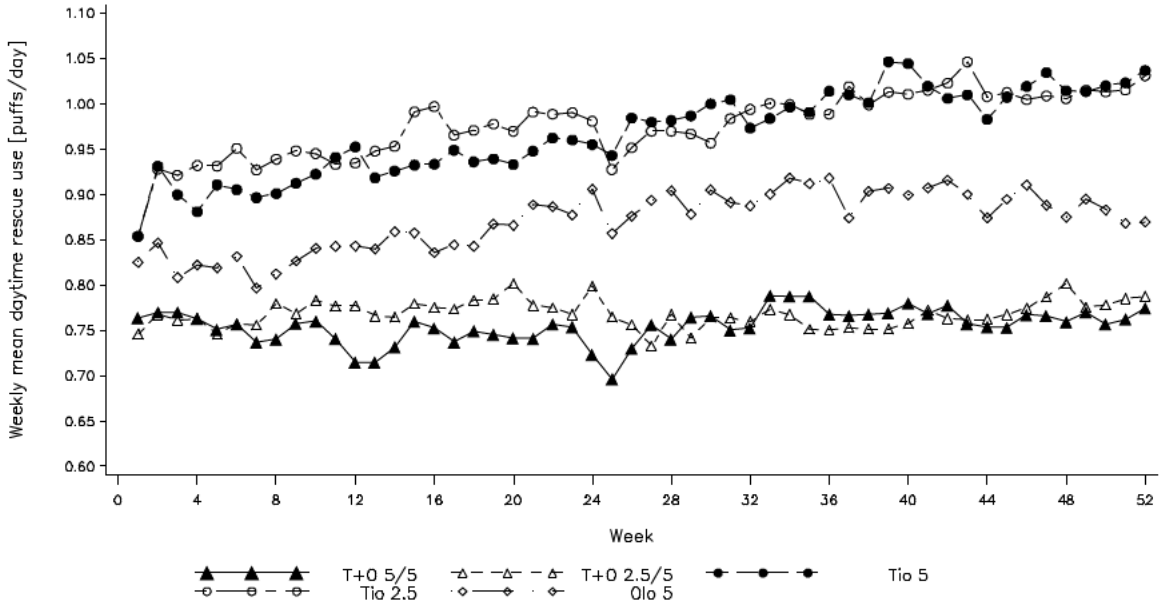
図 4.4.1.5.2.1: 1　52 週間の TDI 総スコア—試験 1237.5 と 1237.6 の併合データ，FAS

4.4.1.5.3　救援治療薬の使用

試験期間を通して，救援治療薬としてサルブタモールを患者に提供し，「症状をコントロールするために必要に応じて使用すること」と指導した。救援治療薬の使用量は，52 週間の投与期間を通じて，患者が毎日記録した。患者が日中も夜間も救援治療薬の使用を記録できるように，電子日記を用いた。

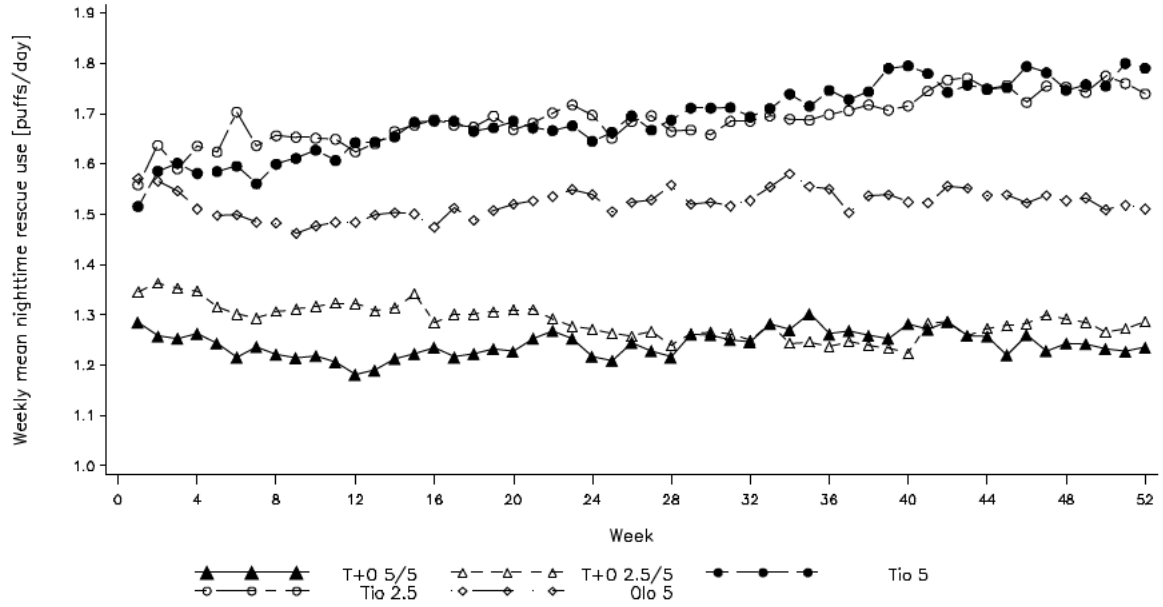
主要な試験 2 試験で，チオトロピウム+オロダテロール配合剤 5 µg/ 5 µg でチオトロピウム 5 µg 及びオロダテロール 5 µg に比べて，日中及び夜間の救援治療薬の使用量（1 日あたりの噴霧吸入数）は 52 週間通して少なかった。日中及び夜間の救援治療薬の使用をそれぞれ図 4.4.1.5.3: 1 及び図 4.4.1.5.3: 2 に示す。個々の試験から得られた結果は，それぞれの総括報告書に示す（［CTD 5.3.5.1-12_試験 1237.5_Table 15.2.6: 1～2］，［CTD 5.3.5.1-13_試験 1237.6_Table 15.2.6: 1～2］）。日本人部分集団での評価は［CTD 2.7.6.3.17_1237.9991］に示した。

Proprietary confidential information © 2015 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies



Number of patients contributing to the ANCOVA model in each treatment group: T+O 5/5(1026) T+O 2.5/5(1030) Tio 5(1029) Tio 2.5(1029) Olo 5(1035).
Common baseline mean (SE): 1.16 (0.022)
引用元：CTD 2.7.3.B_図 3.2.2.3.1: 1

図 4.4.1.5.3: 1　　日中の救援治療薬の使用－試験 1237.5 と 1237.6 の併合データ，FAS



Number of patients contributing to the ANCOVA model in each treatment group: T+O 5/5(1026) T+O 2.5/5(1030) Tio 5(1029) Tio 2.5(1029) Olo 5(1035).
Common baseline mean (SE): 2.20 (0.036)
引用元：CTD 2.7.3.B_図 3.2.2.3.2: 1

図 4.4.1.5.3: 2　　夜間の救援治療薬の使用－試験 1237.5 と 1237.6 の併合データ，FAS

Proprietary confidential information © 2015 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

4.4.1.5.4 患者の全般的評価（PGR）

患者の全般的評価（PGR）は，全体的な健康状態の自覚症状への治験薬投与の影響の程度を患者自身が評価する簡単な質問票である。患者は，治験薬投与期間中の呼吸器の状態を治療開始前と比較して，7 段階で評価した。7 段階の評価は，1：極めて良くなった，2：だいぶ良くなった，3：少し良くなった，4：変わらない，5：少し悪化した，6：だいぶ悪化した，7：極めて悪化した，であった。患者は，投与 12 週，24 週，40 週，及び 52 週に PGR を評価した。

いずれの試験においても，チオトロピウム+オロダテロール配合剤 5 μg/ 5 μg では，各単剤に比べて，すべての時点で PGR スコアが低値（改善）であった。チオトロピウム+オロダテロール配合剤 5 μg/ 5 μg とオロダテロール 5 μg との差は，試験 1237.5 で-0.422～-0.212（p<0.0001～p=0.0019），試験 1237.6 で-0.233～-0.157（p=0.0011～p=0.0239）であり，チオトロピウム+オロダテロール配合剤 5 μg/ 5 μg とチオトロピウム 5 μg との差は，試験 1237.5 で-0.245～-0.113（p=0.0002～p=0.0975），試験 1237.6 で-0.308～-0.213（p<0.0001～p=0.0023）であった［CTD 5.3.5.1-12_試験 1237.5_Table 15.2.7: 1～2，CTD 5.3.5.1-13_試験 1237.6_Table 15.2.7: 1～2］。日本人部分集団での評価は，［CTD 2.7.6.3.17_1237.9991］に示した。

4.4.1.6 COPD の増悪

チオトロピウム単剤投与（レスピマット［5 μg］及びハンディヘラー［18 μg］の双方）で，プラセボに比べて COPD の増悪のリスクが低下することが，過去に実施したチオトロピウムの試験で一貫して示されている（同様の増悪の定義及び同様の COPD 患者集団での評価）。COPD の増悪に対するチオトロピウムの効果に関する情報は，欧州（チオトロピウムレスピマット及びハンディヘラー），米国（チオトロピウム ハンディヘラー），日本及び他国のチオトロピウム（レスピマット及びハンディヘラー）の添付文書に記載されている。チオトロピウム+オロダテロール配合剤では，国際共同第 III 相試験（試験 1237.5 及び 1237.6）で，さらなる有効性評価項目として，COPD の増悪に対するチオトロピウム+オロダテロール配合剤 5 μg/ 5 μg とチオトロピウム 5 μg の評価を，様々な角度から要約した［CTD 2.7.3.B_表 3.2.4: 1］）。

併合データで，少なくとも 1 回の中程度又は高度の COPD の増悪がみられた患者の割合は，チオトロピウム+オロダテロール配合剤 5 μg/ 5 μg で 27.7%，オロダテロール 5 μg で 31.9%，チオトロピウム 5 μg で 28.8%であった［CTD 2.7.3.B_3.2.4 項］。

Tio+Olo FDC 5 μg/ 5 μg 対 Olo 5 μg のハザード比（Hazard ratio）HR=0.81（p=0.0091）
Tio+Olo FDC 5 μg/ 5 μg 対 Tio 5 μg のハザード比（Hazard ratio）HR=0.93（p=0.3857）

患者・年での中等度又は高度 COPD の増悪の年発現率は，チオトロピウム+オロダテロール配合剤 5 μg/ 5 μg で 0.471，オロダテロール 5 μg で 0.564，チオトロピウム 5 μg で 0.509 であった［CTD 2.7.3.B_3.2.4 項］。

Tio+Olo FDC 5 μg/ 5 μg 対 Olo 5 μg のリスク比（Rate ratio）RR=0.83（p=0.0332）
Tio+Olo FDC 5 μg/ 5 μg 対 Tio 5 μg のリスク比（Rate ratio）RR=0.92（p=0.3631）

Proprietary confidential information © 2015 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

高度の COPD の増悪が少なくとも 1 回みられた患者の割合は，チオトロピウム+オロダテロール配合剤 5 μg/ 5 μg で 5.9%（N=61），2.5 μg/ 5 μg で 4.5%（N=46），オロダテロール 5 μg で 5.4%（N=56），チオトロピウム 5 μg で 4.5%（N=47），チオトロピウム 2.5 μg で 5.2%（N=54）であった。また，患者・年あたりの高度の COPD の増悪の年発現率は，チオトロピウム+オロダテロール配合剤 5 μg/ 5 μg で 0.074，2.5 μg/ 5 μg で 0.052，オロダテロール 5 μg で 0.079，チオトロピウム 5 μg で 0.065, チオトロピウム 2.5 μg で 0.070 であった［CTD 5.3.5.3-3_1237.9991_Table 15.2.8: 1, Table 15.2.8: 3］。

以上の結果から，中等度又は高度の COPD の増悪のリスクの低下は，チオトロピウム単剤投与と同様に配合剤でも維持されていることが示唆された。

4.4.1.7 チオトロピウム+オロダテロール配合剤 5 μg/ 5 μg の治療効果：臨床的意義

欧州，EMA（Committee for Medicinal Products for Human Use［CPMP］）の配合剤に関するガイドライン［CPMP/EWP/240/95 Rev. 1］では，第 III 相検証試験で，配合剤の効果が各単剤それぞれで得られる効果よりも大きいことを立証する必要があり（「配合根拠」），また配合剤に含まれる各成分が配合剤の効果に寄与することを示さなければならないと示されている。米国，FDA regulation 21 CFR300.50 では，配合される各成分が申請する効果に寄与している場合は，2 つ以上の薬物を 1 つの剤形に配合することが可能であると記載されている。この枠組みの中で，適切な評価項目で，各単剤成分に対する配合剤での統計学的に有意な改善を示す必要があるだけではなく，このような改善の臨床的意義も検討する必要がある。

投与 24 週でのトラフ FEV_1 のベースラインからの変化量で，チオトロピウム+オロダテロール配合剤 5 μg/ 5 μg のチオトロピウム 5 μg との差は 0.071 L（試験 1237.5）及び 0.050 L（試験 1237.6），オロダテロール 5 μg との差は 0.082 L（試験 1237.5）及び 0.088 L（試験 1237.6）であった［CTD2.7.3.B_表 3.2.1.1.1: 4］。これらの結果は，最近承認された 1 日 1 回の LAMA/LABA 製剤と各単剤を比較したときに観察された差（範囲：0.052～0.095 L）と同程度であった。

24 時間肺機能を検討する試験（試験 1237.20）では，投与 6 週でのトラフ FEV_1 で，チオトロピウム+オロダテロール配合剤 5 μg/ 5 μg とプラセボとの差は 0.207 L であった（表 4.4.2.1: 1，［CTD 5.3.5.1-15_試験 1237.20］）。この結果は，最近承認された LAMA/LABA 製剤とプラセボを比較したときに観察された差（範囲：0.167～0.200 L）と同程度であった。

チオトロピウム+オロダテロール配合剤の国際共同第 III 相試験（試験 1237.5 及び 1237.6）では，チオトロピウム+オロダテロール配合剤 5 μg/ 5 μg で各単剤より FEV_1 のベースラインからの変化量が大きくなったのに伴い，健康関連 QOL（主要評価項目の SGRQ による評価）や呼吸困難（重要な副次評価項目の TDI による評価）といった臨床的な指標で，統計学的に有意な一貫した改善が示された。

チオトロピウム+オロダテロール配合剤 5 μg/ 5 μg 投与で，SGRQ 総スコアの各単剤に対する統計学的に有意な改善がみられ，投与 24 週でのオロダテロール 5 μg との差は-1.693（p=0.0022），チオトロピウム 5 μg との差は-1.233（p=0.0252）であった。配合剤の単剤に対するさらなる上乗せ効果として，臨床的に意義のある最小変化量（MCID=4）を超える変化を見出すのは難しいとの報

Proprietary confidential information © 2015 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

告がある（4.4.1.1.2 項）。本試験でも配合剤と単剤の差は MCID に満たなかった。しかしながら，投与 24 週での SGRQ 総スコアのベースラインからの変化量の平均値は，チオトロピウム+オロダテロール配合剤 5 µg/ 5 µg，チオトロピウム 5 µg，及びオロダテロール 5 µg のいずれにおいても，MCID を上回った。さらに，SGRQ レスポンダー（MCID≥4 の変化があった患者）の割合は，チオトロピウム+オロダテロール配合剤 5 µg/ 5 µg で 57.5%に対し，オロダテロール 5 µg では 44.8%（オッズ比 1.6703，p<0.0001），チオトロピウム 5 µg では 48.7%（オッズ比 1.4261，p=0.0001）であった。

チオトロピウム+オロダテロール配合剤 5 µg/ 5 µg で，TDI 総スコアで単剤に対する明らかな改善がみられ，投与 24 週でのオロダテロール 5 µg との差は 0.420（nominal p=0.0019），チオトロピウム 5 µg との差は 0.356（nominal p=0.0082）であった。さらに，TDI レスポンダー（MCID≥1 の変化があった患者）の割合は，チオトロピウム+オロダテロール配合剤 5 µg/ 5 µg で 54.9%に対し，オロダテロール 5 µg で 48.2%（オッズ比 1.3118，nominal p=0.0026），チオトロピウム 5 µg で 50.6%（オッズ比 1.1897，nominal p=0.0546）であった。

国際共同第 III 相試験（試験 1237.5 及び 1237.6）では，日中及び夜間の救援治療薬（症状軽減のために使用された頓用の短時間作用性 β_2 刺激薬）の使用や呼吸器の状態に対する患者の自覚症状（PGR での評価）といった，患者を中心とした指標でもチオトロピウム+オロダテロール配合剤 5 µg/ 5 µg で，一貫した改善がみられた。

結論として，各単剤と比較したチオトロピウム+オロダテロール配合剤 5 µg/ 5 µg 投与による気管支拡張作用の増加は，臨床的意義があると考えられた。また，肺機能の改善が，臨床的に意義のある患者を中心とした指標の改善につながっていることが示された。

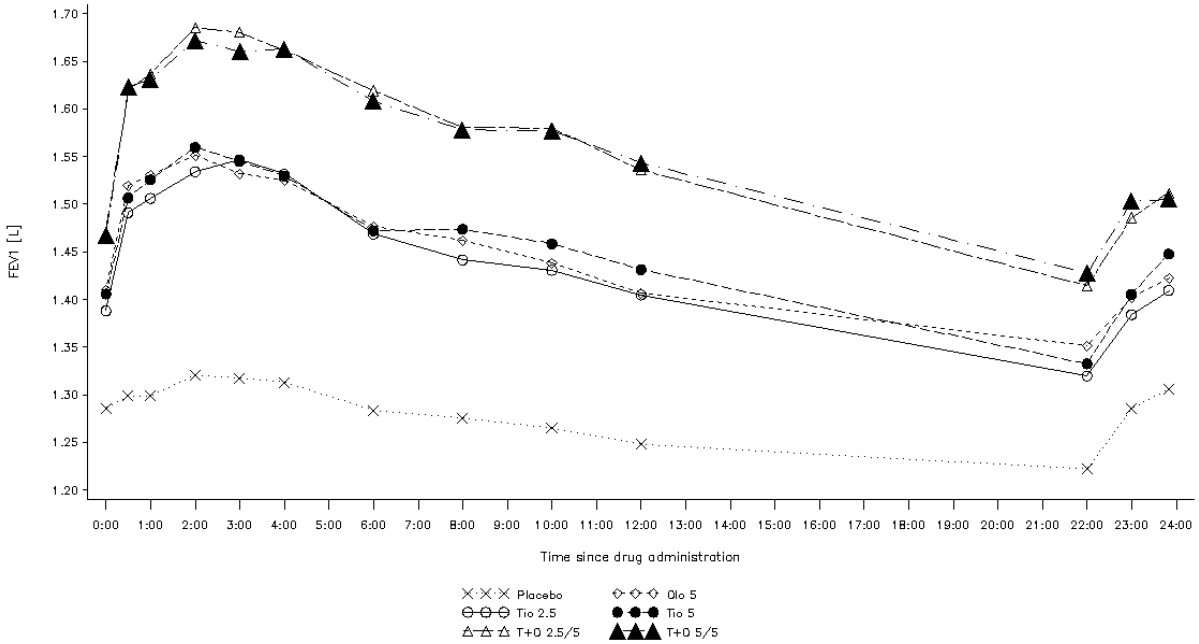
4.4.2 肺機能への効果を裏付けるエビデンス

4.4.2.1 24 時間にわたる気管支拡張作用の推移

試験 1237.20 は，長期投与後のチオトロピウム+オロダテロール配合剤の 24 時間の FEV_1 の経時推移を示すために第 III 相臨床開発プログラムに組み込まれた。本試験は，24 時間にわたり肺機能（FEV_1）を評価する（すなわち，投与後 12 時間までと翌日の投与 22 時間～24 時間までの肺機能の実施）ために必要な設備を備えた特定の治験実施施設で実施した。投与 6 週での FEV_1 $AUC_{0\text{-}24h}$ のベースラインからの変化量を主要評価項目とした。

チオトロピウム+オロダテロール配合剤 5 µg/ 5 µg で，チオトロピウム 5 µg，オロダテロール 5 µg 及びプラセボに比べて 24 時間にわたり気管支拡張作用が大きかった。また，FEV_1 の経時推移は，合剤 5 µg/ 5 µg 投与と 2.5 µg/ 5 µg 投与とで同様であった（図 4.4.2.1: 1）。

Proprietary confidential information © 2015 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies



Number of patients：Placebo：132，Olo 5：136，Tio 2.5：136，Tio 5：135，T+O 2.5/5：135，T+O 5/5：138
Common patient baseline mean (SE)：1.301 (0.030)
引用元：CTD 2.7.3.B_図 3.2.1.1.2: 1

図 4.4.2.1: 1　　投与 6 週での FEV_1［L］の 24 時間経時推移－試験 1237.20，FAS

主要評価項目であった投与 6 週での FEV_1 $AUC_{0\text{-}24h}$ のベースラインからの変化量，重要な副次評価項目であった FEV_1 $AUC_{0\text{-}12h}$ 及び FEV_1 $AUC_{12\text{-}24h}$ のベースラインからの変化量で，チオトロピウム+オロダテロール配合剤 5 μg/ 5 μg は，チオトロピウム 5 μg，オロダテロール 5 μg，及びプラセボに比べて統計学的に有意な改善を示した［CTD 2.7.3.B_3.2.1.1.2 項］。

24 時間にわたる作用の持続を定量的に示すため，FEV_1 $AUC_{0\text{-}3h}$，FEV_1 $AUC_{0\text{-}12h}$，FEV_1 $AUC_{12\text{-}24h}$，FEV_1 $AUC_{0\text{-}24h}$，及びトラフ FEV_1 のベースラインからの変化量の結果を表 4.4.2.1: 1 に示す。FEV_1 $AUC_{0\text{-}3h}$ は，チオトロピウム+オロダテロール配合剤 5 μg/ 5 μg の最大（ピーク）気管支拡張作用が発現する期間での肺機能を反映している。FEV_1 $AUC_{0\text{-}12h}$ 及び FEV_1 $AUC_{12\text{-}24h}$ を FEV_1 $AUC_{0\text{-}3h}$ と比較することで，気管支拡張作用のピークに対する 12 時間又は 24 時間時点での気管支拡張作用の維持を評価する。トラフ FEV_1 を FEV_1 $AUC_{0\text{-}3h}$ と比較することで，気管支拡張作用のピークと投与間隔終了時点（次の投与の直前）の気管支拡張作用の関連が明らかになる。

プラセボと比較したときのチオトロピウム+オロダテロール配合剤 5 μg/ 5 μg の気管支拡張作用は，作用のピークである 0.325 L に対し，投与 12 時間では 98.2%（0.319 L），投与 24 時間では 74.8%（0.243 L）で維持されている。投与間隔終了時点（トラフ）では，作用のピークである 0.325 L と比べて 63.7%（0.207 L）で維持されている。

Proprietary confidential information © 2015 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

表 4.4.2.1: 1　投与 6 週での FEV_1 AUC_{0-3h}，FEV_1 AUC_{0-12h}，FEV_1 AUC_{0-24h}，及びトラフ FEV_1 のベースラインからの変化量［L］（24 時間 PFT 試験，試験 1237.20，FAS）

	T+O 5/5 – Placebo	T+O 5/5 – Tio 5	T+O 5/5 – Olo 5
FEV_1 AUC_{0-3h}	0.325	0.109	0.109
FEV_1 AUC_{0-12h}	0.319	0.119	0.126
FEV_1 AUC_{12-24h}	0.243	0.102	0.103
FEV_1 AUC_{0-24h}	0.280	0.110	0.115
Trough FEV_1	0.207	0.079	0.092

引用元：CTD 5.3.5.1-15_試験 1237.20_Table 15.2.1.1: 5，Table 15.2.1.1: 2，Table 15.2.1.2: 2，CTD 2.7.3.B_表 3.2.1.1.2: 2，表 3.2.1.1.2: 4，表 3.2.1.1.2: 6

24 時間 PFT 試験での FEV_1 AUC_{0-12h} 及び FEV_1 AUC_{0-24h} のベースラインからの変化量で，チオトロピウム+オロダテロール配合剤 5 µg/ 5 µg のチオトロピウム 5 µg 及びオロダテロール 5 µg との差は，試験 1237.5 と 1237.6 の併合データの 12 時間 PFT 部分集団で観察された値と同程度であった（表 4.4.2.1: 2）。

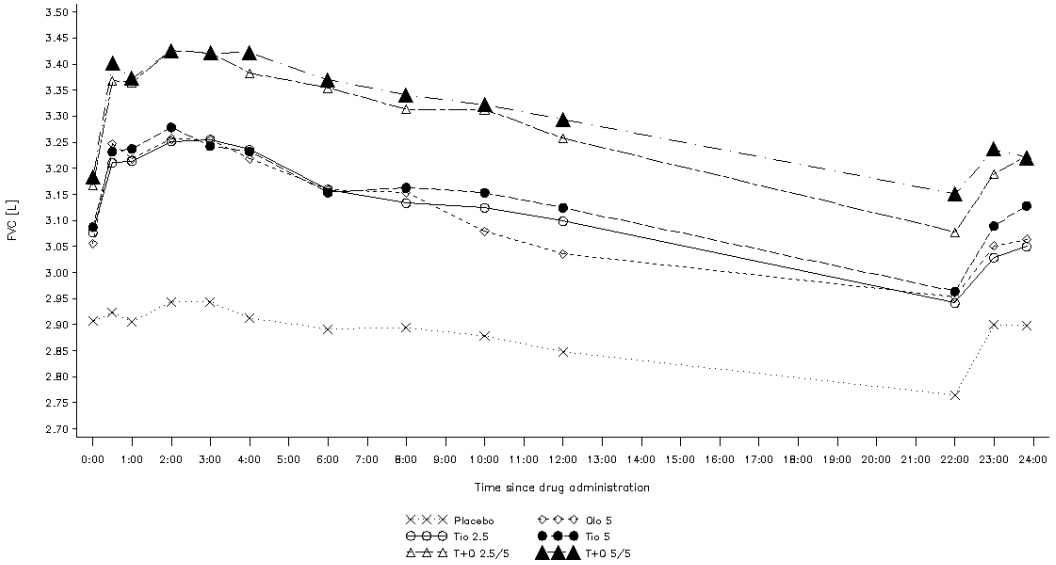
表 4.4.2.1: 2　FEV_1 AUC_{0-12h} 及び FEV_1 AUC_{0-24h} のベースラインからの変化量の群間差［L］（投与 6 週：24 時間 PFT 試験［試験 1237.20］及び投与 24 週：12 時間 PFT 部分集団［試験 1237.5 と 1237.6 の併合データ］，FAS）

	T+O 5/5 – Tio 5		T+O 5/5 – Olo 5	
	1237.20	1237.5/1237.6	1237.20	1237.5/1237.6
FEV_1 AUC_{0-12h}	0.119	0.123	0.126	0.118
FEV_1 AUC_{0-24h}	0.110	0.106	0.115	0.098

引用元：CTD 2.7.3.B_表 3.2.1.1.2: 2，表 3.2.1.1.2: 4，CTD 5.3.5.3-31237.9991_Table 15.2.1.1: 7，Table 15.2.1.1: 10

試験 1237.20 における 24 時間の FVC 経時推移は，24 時間の FEV_1 経時推移と同様の傾向であった（図 4.4.2.1: 2）。

Proprietary confidential information © 2015 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies



Number of patients：Placebo：132，Olo 5：136，Tio 2.5：136，Tio 5：135，T+O 2.5/5：135，T+O 5/5：138
Common patient baseline mean (SE)：2.921 (0.057)
引用元：CTD 2.7.3.B_図 3.2.1.2.2: 1

図 4.4.2.1: 2　　投与 6 週での FVC［L］の 24 時間経時推移－試験 1237.20，FAS

4.4.2.2　肺過膨張

COPD 患者にみられる安静時呼吸時の気流閉塞をより反映するようなその他の肺機能評価尺度への注目が高まっている［CTD 5.4-44_P08-02932，CTD 5.4-53_R07-4789，CTD 5.4-40_P07-01202，CTD 5.4-43_P08-02016］。機能的残気量（FRC）及び最大吸気量（IC）は，肺過膨張の補足的尺度である。COPD 患者では安静時呼吸時の気流閉塞があり，十分な換気をするために，必要な流速を得ようと，患者はより高い肺容量での呼吸を余儀なくされる。これが，COPD 患者で特徴的な肺過膨張である［CTD 5.4-52_R03-2278，CTD 5.4-42_P07-13547，CTD 5.4-37_P05-03354］。試験 1237.20 では，投与 6 週の治験薬吸入 2.5 時間後及び 22.5 時間後に体プレチスモグラフィで FRC を測定し，試験 1237.13 及び 1237.14 では，投与 6 週の治験薬吸入 2 時間後に，スパイロメーターで IC を測定した（運動前の安静時での測定）。

試験 1237.20 で，治験薬吸入 2.5 時間後及び 22.5 時間後の FRC で，チオトロピウム+オロダテロール配合剤 5 µg/ 5 µg のオロダテロール 5 µg，チオトロピウム 5 µg，及びプラセボと比べて明らかな改善がみられた（肺残気量の減少は肺過膨張の減少を示す）（表 4.4.2.2: 1）。

表 4.4.2.2: 1　　投与 6 週での FRC の投与群間の差［L］－試験 1237.20，FAS

	2.5 hours post-dose		**22.5 hours post-dose**	
	Treatment difference		**Treatment difference**	
Comparison	**Adjusted Mean (SE)**	**(95% CI)**	**Adjusted Mean (SE)**	**(95% CI)**
T+O 5/5 - placebo	-0.495 (0.056)	(-0.606, -0.384)	-0.300 (0.068)	(-0.433, -0.167)
T+O 5/5 – Olo 5	-0.112 (0.055)	(-0.221, -0.003)	-0.145 (0.067)	(-0.276, -0.014)
T+O 5/5 – Tio 5	-0.116 (0.055)	(-0.224, -0.009)	-0.197 (0.067)	(-0.328, -0.066)

引用元：CTD 5.3.5.1-15_試験 1237.20_Table 15.2.3: 2

Proprietary confidential information © 2015 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

試験 1237.13 及び 1237.14 では，治験薬吸入 2 時間後の安静時 IC でチオトロピウム+オロダテロール配合剤 5 µg/ 5 µg でオロダテロール 5 µg，チオトロピウム 5 µg，及びプラセボに比べて統計学的に有意な改善がみられた（表 4.4.2.2: 2）。

表 4.4.2.2: 2　投与 6 週での安静時 IC の投与群間の差［L］－試験 1237.13 及び 1237.14，FAS

Trial		Treatment difference		
	Treatment comparison	Mean (SE)	p-value	95% CI
1237.13				
	T+O 5/5 - Placebo	0.244 (0.027)	<.0001	(0.191, 0.298)
	T+O 5/5 - Olo 5	0.119 (0.027)	<.0001	(0.065, 0.172)
	T+O 5/5 - Tio 5	0.114 (0.027)	<.0001	(0.061, 0.167)
1237.14				
	T+O 5/5 - Placebo	0.265 (0.025)	<.0001	(0.215, 0.315)
	T+O 5/5 - Olo 5	0.080 (0.025)	0.0015	(0.031, 0.129)
	T+O 5/5 - Tio 5	0.088 (0.025)	0.0005	(0.039, 0.137)

a　階層的検定手順において，前段階で有意差が認められなかったため，名目上の p 値
引用元：CTD 5.3.5.4-11_試験 1237.13_Table 15.2.1.1: 2，CTD 5.3.5.4-12_試験 1237.14_Table 15.2.1.1: 2

4.4.3　運動耐容能

同じ試験デザインで実施した 6 週間投与クロスオーバー試験 2 試験（試験 1237.13 及び 1237.14）並びに 12 週間投与並行群間比較試験（試験 1237.15）は，機能的な障害と能力的な障害の相互作用に与えるチオトロピウム+オロダテロール配合剤の臨床的効果を評価する目的で，第 III 相臨床開発プログラムに組み込まれた。このような評価は，COPD において特に重要である。これは，疾患の主な特徴の 1 つに，重大な能力的な障害があるためである。能力的な障害は，肺機能の障害からもたらされ，労作性呼吸困難の増加，及び運動耐容能の低下として現れる［CTD 5.4-35_P03-06378，CTD 5.4-30_R98-1488］。

上記 3 試験の試験デザインはすべて，チオトロピウム+オロダテロール配合剤が，COPD 患者の呼吸時の気流閉塞の程度を低下させ，肺過膨張を減少させるという仮説に基づいている。肺過膨張の減少によって，運動中の呼吸困難感が軽減し，運動耐容能が改善すると考えられる［CTD 5.4-27_P98-11187，CTD 5.4-50_R01-0740，CTD 5.4-39_P06-12403，CTD 5.4-48_P12-04037，CTD 5.4-32_P03-01262］。この仮説に基づき，試験 1237.13 及び 1237.14 の主要評価項目は，投与 6 週での運動前安静時 IC 及び最大運動能の 75%での一定運動負荷自転車エルゴメータでの運動耐久時間とした。副次評価項目は，呼吸困難感の強度の時間に対する傾きとした。試験 1237.15 の主要評価項目は，投与 12 週での最大運動能の 75%での一定運動負荷自転車エルゴメータでの運動耐久時間で，重要な副次評価項目は，予測最大酸素消費量の 85%での一定負荷シャトル・ウォーキングでの運動耐久時間と事前に規定した。

気管支拡張薬の臨床的有益性をさらに特徴付けるために最大運動能の 75%での一定運動負荷自転車エルゴメータを使用することは欧州で先例がある。さらに，欧州 COPD ガイドライン［CTD 5.4-74_R14-1305］では，自転車エルゴメータは，運動能力を評価するための標準化された方法で

Proprietary confidential information © 2015 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

あり，臨床現場で介入の有効性を評価するのに有用であると述べられている。FDA COPD draft guidance for industry［CTD 5.4-53_R07-4789］では，「トレッドミル又は自転車エルゴメータを用いた運動能力の評価と肺容量の評価を組み合わせることで，薬剤の有効性を評価するためのツールとなる可能性がある」と述べられている。

75%最大負荷（Wcap）での一定運動負荷自転車エルゴメータでの運動耐久時間で，チオトロピウム+オロダテロール配合剤 5 μg/ 5 μg でのプラセボに対する改善が示され，耐久時間の調整幾何平均値が統計学的に有意に延長した（投与 6 週で，試験 1237.13 で 20.9%延長［p<0.0001］，試験 1237.14 で 13.4%延長［p<0.0001］，投与 12 週で，試験 1237.15 で 13.8%延長［p=0.0209］）。このような耐久時間の延長は，運動前（安静時）及び運動中の IC の増加，並びに運動時間に対する呼吸困難感の強度の傾きの減少が伴ったものであった。チオトロピウム+オロダテロール配合剤 5 μg/ 5 μg とオロダテロール 5 μg 及びチオトロピウム 5 μg の比較では，一貫した耐久時間の付加的な改善は認められなかった［CTD 2.7.3.B_3.2.3.1.1 項］。

試験 1237.15 では，予測最大酸素消費量の 85%での一定負荷シャトル・ウォーキングでの耐久時間の改善を示すエビデンスも得られた。投与 12 週での耐久時間の調整幾何平均値で，チオトロピウム+オロダテロール配合剤 5 μg/ 5 μg でプラセボに比べて延長がみられた（20.9%延長［p=0.0552］）［CTD 5.3.5.4-13_試験 1237.15_Table 15.2.2: 2］。

4.4.4 用量反応及び投与量の根拠

4.4.4.1 オロダテロール単剤の有効性の評価

オロダテロール単剤の用量設定は，国内外で実施した第 II 相用量設定試験（試験 1222.22 及び試験 1222.5）で検討された。また，単剤での有効性の評価は海外で実施した 2 組の同デザイン第 III 相試験 2 試験（試験 1222.11 及び 1222.12，並びに試験 1222.13 及び 1222.14）で評価し，オロダテロールの単剤での臨床推奨用量を決定した。本項及び 4.3 項に概要を要約し，各試験の結果の詳細は臨床的有効性の概要の A 部分に示した［CTD 2.7.3.A］。

海外で実施した第 II 相用量設定試験（試験 1222.5）では，オロダテロール全用量（2 μg，5 μg，10 μg 及び 20 μg）で，主要評価項目である投与 4 週でのトラフ FEV_1 がプラセボに対して有意に改善した。2 μg が用量反応曲線の急勾配部分にあたると推定された。10 μg 及び 20 μg の作用は同程度であり，オロダテロール 10 μg で用量反応曲線がプラトーに達することが示された（表 4.4.4.1: 1）

したがって，第 III 相試験ではオロダテロール 2 用量，5 μg 及び 10 μg の長期間投与時の有効性を評価した。試験 1222.11 及び 1222.12 では，同時主要評価項目であった投与 12 週での FEV_1 $AUC_{0\text{-}3h}$ 及び試験 1222.11 でのトラフ FEV_1 のベースラインからの変化量で，オロダテロール 5 μg，10 μg のプラセボに対する優越性が検証された。試験 1222.12 でのトラフ FEV_1 のベースラインからの変化量はオロダテロール 5 μg，10 μg でプラセボより数値的に大きな改善がみられた。また，5 μg 及び 10 μg での FEV_1 $AUC_{0\text{-}3h}$ 及びトラフ FEV_1 のベースラインからの変化量はどちらの試験でも同様に両群間に差はなかった［CTD 2.7.3 A_3.2.1.1.1 項］。試験 1222.13 及び 1222.14 では，肺機能の同時主要評価項目であった投与 24 週での FEV_1 $AUC_{0\text{-}3h}$ 及びトラフ FEV_1 のベースラインからの

Proprietary confidential information © 2015 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

変化量で，オロダテロール 5 µg，10 µg のプラセボに対する優越性が検証された。5 µg 及び 10 µg での FEV_1 $AUC_{0\text{-}3h}$ 及びトラフ FEV_1 のベースラインからの変化量はどちらの試験でも同様に両群間に差はなかった［CTD 2.7.3 A_3.2.1.1.2 項］。肺機能の種々のパラメータ（FEV_1，FVC，PEFR）及び様々な患者印象を反映する指標（TDI，SGRQ，救援治療薬の使用頻度，患者の全般的評価）全体で，オロダテロール 5 µg 及び 10 µg の効果を相対的に評価したところ，2 つの用量の間に一貫した差は認められなかった。したがって，有効性の臨床データでは，オロダテロールの 5 µg が臨床推奨用量として支持された。

国内で実施した日本人 COPD 患者を対象とした第 II 相用量設定試験（試験 1222.22）では，オロダテロール全用量群（2 µg，5 µg 及び 10 µg）で，主要評価項目である投与 4 週でのトラフ FEV_1 がプラセボに対して有意に改善した。オロダテロール群で明確な用量反応関係が認められ，2 µg が用量反応曲線の急勾配部分にあたると推定された（表 4.4.4.1: 2）。

表 4.4.4.1: 1　　オロダテロール単剤での海外 4 週間投与第 II 相用量設定試験（試験 1222.5, FAS）

投与群	投与 4 週のプラセボとの差：調整平均値（95% CI）	
	トラフ FEV_1 変化量（L）	FEV_1 $AUC_{0\text{-}3h}$ 変化量（L）
Olo 2 µg	0.061 (0.008, 0.113)	0.142 (0.081, 0.203)
Olo 5 µg	0.097 (0.044, 0.149)	0.158 (0.097, 0.219)
Olo 10 µg	0.123 (0.072, 0.175)	0.205 (0.145, 0.265)
Olo 20 µg	0.132 (0.080, 0.185)	0.210 (0.148, 0.271)

引用元：CTD 5.3.5.1-3_Table 15.2.1.1.1: 1，Table 15.2.1.1.3: 1

表 4.4.4.1: 2　　オロダテロール単剤での国内 4 週間投与第 II 相用量設定試験（試験 1222.22, FAS）

投与群	投与 4 週のプラセボとの差：調整平均値（95% CI）	
	トラフ FEV_1 変化量（L）	FEV_1 $AUC_{0\text{-}3h}$ 変化量（L）
Olo 2 µg	0.091 (0.051, 0.131)	0.138 (0.095, 0.182)
Olo 5 µg	0.132 (0.091, 0.172)	0.197 (0.154, 0.241)
Olo 10 µg	0.132 (0.092, 0.172)	0.193 (0.150, 0.236)

引用元：CTD 5.3.5.1-4_Table 15.2.1.1.1: 1，Table 15.2.1.1.3: 1

4.4.4.2　　配合剤での第 II 相試験における用量反応及び第 III 相試験での用量選択

配合剤に関する国際ガイドラインによると，臨床的に妥当性が示される前提で，承認され市販されている各単剤の投与量をあわせた配合剤での投与が許容される。しかしながら，チオトロピ

Proprietary confidential information © 2015 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

ウム+オロダテロール配合剤の開発では，オロダテロールレスピマットとチオトロピウムレスピマットの開発及び承認状況に各国で差異があり，用量が確定できず，1 つの市販用量を第 III 相開始時点で選択することができなかった。したがって，チオトロピウム+オロダテロール配合剤の開発では，配合剤の構成成分である各単剤の予定市販用量（すなわち，オロダテロール 5 µg 及びチオトロピウム 5 µg）を考慮しながらも，配合剤の成分の用量反応と単剤の用量反応の特徴を検討し，確認することとした。

4.4.4.2.1 配合剤での第 II 相試験におけるチオトロピウムと併用時のオロダテロールの用量反応

チオトロピウム+オロダテロール配合剤の臨床開発プログラムで，中等度から高度の気流閉塞を有する COPD 患者を対象に実施した 4 週間投与並行群間比較第 II 相試験（CTD 5.3.5.1-9_試験 1237.4）で，チオトロピウム 5 µg 投与下でのオロダテロール（2 µg，5 µg，10 µg）の用量反応（配合剤を用いた）は，オロダテロール単剤投与のみでの用量反応と同様であった。重要な点は，オロダテロール 2 µg は，単剤投与及びチオトロピウム 5 µg 併用投与下のいずれにおいても用量反応の初期段階に位置していることである。

結論として，オロダテロールの用量反応はチオトロピウム併用による影響を受けないことから，オロダテロール単剤投与時の投与量選択を併用療法に適用してよいと考えられた。

4.4.4.2.2 配合剤での第 II 相試験におけるオロダテロールと併用時のチオトロピウムの用量反応

中等度～高度の気流閉塞を有する COPD 患者を対象にした，4 週間投与不完備型クロスオーバー第 II 相試験（CTD 5.3.5.1-11_試験 1237.18）で，オロダテロール 5 µg 又は 10 µg 併用投与下での，チオトロピウム（1.25 µg，2.5 µg，5 µg）の用量反応（チオトロピウムとオロダテロール投与には別々のレスピマット吸入器を用いた）[5]でを検討した結果，いずれのオロダテロール投与量でも，チオトロピウムの用量に依存した段階的な肺機能の改善がみられた。チオトロピウム 1.25 µg の効果は，オロダテロール 5 µg との併用及び 10 µg の併用で，いずれもチオトロピウム 2.5 µg 及び 5 µg の効果よりも低く，他のチオトロピウムで現在までに実施されている試験の結果，実施中の試験で用いられている投与量を鑑み，以降の試験でのチオトロピウムの用量は，2.5 µg 及び 5 µg を選択することとした。

4.4.4.2.3 第 III 相試験の用量選択

チオトロピウム+オロダテロール配合剤の第 III 相試験プログラム開始前に，オロダテロール単剤の第 III 相試験プログラムが完了し，オロダテロール 5 µg と 10 µg の長期投与時の有効性が同様であることが示された。そのため，チオトロピウム+オロダテロール配合剤の第 III 相試験では配合剤の成分であるオロダテロールの用量として 5 µg を選択し，評価した。

---

5 低用量チオトロピム（1.25 µg）とオロダテロール（5 µg，10 µg）の配合剤がなかったため。

Proprietary confidential information © 2015 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

チオトロピウム+オロダテロール配合剤の第 III 相試験プログラムでは，2 用量のチオトロピウム+オロダテロール配合剤を評価した。

i) チオトロピウム+オロダテロール配合剤 5 µg/ 5 µg

世界各国で承認，市販又は承認申請されているチオトロピウム 5 µg とオロダテロール 5 µg を含有する配合剤である。

ii) チオトロピウム+オロダテロール配合剤 2.5 µg/ 5 µg

チオトロピウム 2.5 µg（単剤）は，いずれの国でも承認されていない。一方で，チオトロピウム+オロダテロール配合剤の第 III 相開発プログラム開始時点では，COPD を対象にしたチオトロピウムレスピマット 5 µg は，FDA の NDA 申請審査中であり[6]，チオトロピウム 2.5 µg が含まれた追加の臨床試験[7]（試験 205.452／TioSpir 及び試験 205.458）を実施していた。これらの追加試験の実施と並行して，チオトロピウム+オロダテロール配合剤開発プログラムを開始したため，チオトロピウム+オロダテロール配合剤 2.5 µg/ 5 µg を設定した。

4.4.4.3 第 III 相試験における投与量の比較

4.4.4.3.1 国際共同第 III 相試験（試験 1237.5 及び 1237.6）

欧州及び米国のガイドラインに従い，配合剤で，成分である各単剤に比べて統計学的に有意な，かつ臨床的に意義のある有効性の改善がみられることを示すことによって配合根拠を示すために，チオトロピウム+オロダテロール配合剤の国際共同第 III 相試験（試験 1237.5 及び 1237.6）を計画した。

- チオトロピウム+オロダテロール配合剤 5 µg/ 5 µg とオロダテロール 5 µg 及びチオトロピウム 5 µg の有効性を比較することでチオトロピウム+オロダテロール配合剤 5 µg/ 5 µg の配合根拠を評価した。
- チオトロピウム+オロダテロール配合剤 2.5 µg/ 5 µg とオロダテロール 5 µg 及びチオトロピウム 2.5 µg の有効性を比較することでチオトロピウム+オロダテロール配合剤 2.5 µg/ 5 µg の配合根拠を評価した。

4.4.4.3.1.1 チオトロピウム+オロダテロール配合剤 5 µg/ 5 µg の配合根拠

同じ試験デザインで実施した主要な第 III 相検証試験 2 試験（試験 1237.5 及び 1237.6）それぞれで，肺機能の同時主要評価項目（FEV_1 $AUC_{0\text{-}3h}$，及びトラフ FEV_1 のベースラインからの変化量）で，チオトロピウム+オロダテロール配合剤 5 µg/ 5 µg の各単剤（オロダテロール 5 µg 及びチオトロピウム 5 µg）に対する統計学的に有意な改善が示された（全体集団での優越性及び日本人患者集団での結果の一貫性［CTD 2.7.3.B_表 4.2.1.1: 1］）。また，2 試験（試験 1237.5 及び 1237.6）の併合データにおいて，症状に対する主要評価項目（SGRQ 総スコア）で，配合剤での各単剤に対

6 現在承認済である。
7 ハンディヘラーでの投与のチオトロピウム 18 µg（使用経験が豊富で幅広くプロファイルされている）と厳密に一致するレスピマットでの投与のチオトロピウム投与量を特定するための試験

Proprietary confidential information © 2015 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

する統計学的に有意な改善が示された（全体集団での優越性及び日本人患者集団での結果の一貫性［CTD 2.7.3.B_表 4.2.1.1: 2］）。以上により，チオトロピウム+オロダテロール配合剤 5 µg/ 5 µg の配合剤用量を推奨する根拠が示された。

4.4.4.3.1.2 チオトロピウム+オロダテロール配合剤 2.5 µg/ 5 µg の配合根拠

チオトロピウム+オロダテロール配合剤 2.5 µg/ 5 µg は，同じ試験デザインで実施した主要な第 III 相検証試験 2 試験それぞれで，肺機能の同時主要評価項目（FEV_1 $AUC_{0\text{-}3h}$ 及びトラフ FEV_1 のベースラインからの変化量）で，チオトロピウム+オロダテロール配合剤 2.5 µg/ 5 µg の各単剤（オロダテロール 5 µg 及びチオトロピウム 2.5 µg）に対する統計学的に有意な改善が示された［CTD 2.7.3.B_表 4.2.1.2: 1］。しかしながら，2 試験の併合データでの症状に対する主要評価項目（SGRQ 総スコア）では，配合剤の各単剤に対する，統計学的有意差は認められなかった［CTD 2.7.3.B_表 4.2.1.2: 2］。したがって，チオトロピウム+オロダテロール配合剤 2.5 µg/ 5 µg の配合剤用量を推奨する根拠は完全には示されなかった[8]。

4.4.4.3.1.3 チオトロピウム+オロダテロール配合剤 5 µg/ 5 µg と 2.5 µg/ 5 µg の比較

最終的な投与量の選定のために，さらに，配合剤 2 用量の考察を加えた。

試験 1237.5 及び試験 1237.6 の各試験並びに併合データで，階層的仮説検証の規定外ではあるが，主要評価項目（各試験での FEV_1 $AUC_{0\text{-}3h}$ 及びトラフ FEV_1 のベースラインからの変化量並びに 2 試験の併合データでの健康関連 QOL であった SGRQ 総スコアの変化量）について 2 用量のチオトロピウム+オロダテロール配合剤 5 µg/ 5 µg と 2.5 µg/ 5 µg とを数値的に比較した。

すべての主要評価項目（FEV_1 $AUC_{0\text{-}3h}$ 及びトラフ FEV_1 並びに SGRQ 総スコアの変化量）で，チオトロピウム+オロダテロール配合剤 5 µg/ 5 µg（高用量配合剤）はチオトロピウム+オロダテロール配合剤 2.5 µg/ 5 µg（低用量配合剤）と比べて，数値上一貫して優れていた［CTD 2.7.3.B_表 4.2.1.3: 1，表 4.2.1.3: 2］。

全体集団で，FEV_1 $AUC_{0\text{-}3h}$ のベースラインからの変化量で，高用量配合剤と低用量配合剤の差は（試験 1237.5 及び試験 1237.6 でそれぞれ，0.014 L 及び 0.012 L）は，低用量配合剤とチオトロピウム 5 µg との差（0.102 L 及び 0.091 L）に比べてわずかであった。

しかしながら，トラフ FEV_1 のベースラインからの変化量では，高用量配合剤と低用量配合剤の差（0.024 L 及び 0.021 L）は，低用量配合剤とチオトロピウム 5 µg との差（0.046 L 及び 0.029 L）と同程度であり，単剤投与（チオトロピウム 5 µg）から低用量配合剤，そして高用量配合剤へと，段階的に同程度の増加幅で改善がみられた。

同様に，SGRQ 総スコアでも，高用量配合剤と低用量配合剤との差は（-0.662）は，低用量配合剤とチオトロピウム 5 µg の差（-0.571）と同程度であり，単剤投与（チオトロピウム 5 µg）から低用量配合剤，そして高用量配合剤へと，段階的に同程度の増加幅で改善がみられた。

---

8 MEB からの科学的助言で，配合根拠を立証するためには，3 つの主要評価項目すべてが，統計学的に有意である必要があった（1.4 項参照）。

Proprietary confidential information © 2015 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

また, 日本人患者集団でも, これら 3 つの主要評価項目について, 単剤投与(チオトロピウム 5 µg)から低用量配合剤，そして高用量配合剤へと，段階的に同程度の増加幅で改善がみられた［図 4.4.1.4.3.1: 1，図 4.4.1.4.3.1: 2，図 4.4.1.4.3.2: 1，図 4.4.1.4.3.2: 2，図 4.4.1.5.1.1: 1］。

2 用量の配合剤の安全性プロファイルが均衡していることも考慮すると（5 項），チオトロピウム+オロダテロール配合剤 5 µg/ 5 µg は 2.5 µg/ 5 µg に比べて有効性が高いと考えられる。

4.4.5 長期有効性

国際共同第 III 相試験(試験 1237.5 及び 1237.6)で, チオトロピウム+オロダテロール配合剤 5 µg/ 5 µg の長期投与時の有効性を評価した。FDA 及び欧州の勧告では，COPD の維持療法として適用する薬剤の有効性を評価する場合，それぞれ少なくとも 12 週間及び 6 カ月の評価が必要とされている。そのため，国際共同第 III 相試験での主要解析（投与 24 週 : 投与 169 日／170 日）は，COPD 患者での気管支拡張維持療法としてチオトロピウム+オロダテロール配合剤 5 µg/ 5 µg の長期的効果を確認するために選択された。投与 24 週で，チオトロピウム 5 µg 及びオロダテロール 5 µg に対し，FEV_1 $AUC_{0\text{-}3h}$（投与 169 日）及びトラフ FEV_1（投与 170 日）のベースラインからの変化量に統計学的に有意な改善がみられたことから，チオトロピウム+オロダテロール配合剤 5 µg/ 5 µg の長期的な気管支拡張効果を確認するエビデンスが得られた。投与 24 週に，チオトロピウム 5 µg 及びオロダテロール 5 µg に比べて，SGRQ 総スコアの統計学的に有意な改善が認められたことから，上記の気管支拡張効果に伴い，症状（健康関連 QOL）も改善していることが示された。

チオトロピウム+オロダテロール配合剤 5 µg/ 5 µg の 6 カ月を超える長期的な有効性をさらに評価するため，及び長期投与時の安全性を適切に評価するため，国際共同第 III 相試験（試験 1237.5 及び 1237.6）は 52 週間投与まで継続された。チオトロピウム 5 µg 及びオロダテロール 5 µg と比較して，チオトロピウム+オロダテロール配合剤 5 µg/ 5 µg による肺機能の統計学的に有意な改善（FEV_1 $AUC_{0\text{-}3h}$，トラフ FEV_1，朝及び夕の PEFR）並びに症状の統計学的に有意な改善（SGRQ 総スコア，TDI 総スコア）は，投与 52 週まで維持された。チオトロピウム 5 µg 及びオロダテロール 5 µg と比較したときの日中及び夜間の救援治療薬の使用数の減少も，52 週間の投与期間を通じて維持された。

また，日本人での長期投与時の気管支拡張効果（試験 1237.5 及び 1237.6 の試験毎，並びに日本人患者集団［試験 1237.5，1237.6 及び 1237.22 の併合データ］，［CTD2.7.3.B_図 3.4.3.1: 3～8，表 3.4.3.1: 5］）及び症状の改善（試験 1237.5 及び 1237.6 の併合データ［CTD2.7.3.B_図 3.4.3.2: 1，表 3.4.3.2: 1～4］）が維持された。

4.4.6 有効性の結論

国際共同第 III 相試験（試験 1237.5 及び 1237.6）では，幅広い COPD 患者集団を対象に，チオトロピウム+オロダテロール配合剤 5 µg/ 5 µg の 1 日 1 回投与の有効性を評価した。これらの試験には，GOLD の病期分類で Stage II，III，及び IV の患者が組み入れられた。特に慎重に喘息患者を除外したほか，COPD 以外に明らかな疾患がある患者は，本治験への参加で患者が影響を受け

Proprietary confidential information © 2015 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

る，又は治験の完全性が損なわれると考えられる場合にのみ，治験担当医師の評価のもと除外された。試験への組入れ前に使用していた LABA，SAMA，LAMA 以外の肺疾患治療薬（吸入ステロイド薬，キサンチンなど）は，併用治療として投与期間中も継続された（SABA は救援治療薬として使用）。

<u>肺機能</u>

主要評価項目である投与 24 週（投与 169 日）での FEV_1 $AUC_{0\text{-}3h}$ のベースラインからの変化量で，チオトロピウム+オロダテロール配合剤 5 μg/ 5 μg でチオトロピウム 5 μg 及びオロダテロール 5 μg に比べて統計学的に有意な改善がみられた。同時主要評価項目である投与 24 週（投与 170 日）でのトラフ FEV_1 のベースラインからの変化量が統計学的に有意に改善されたことからチオトロピウム 5 μg 及びオロダテロール 5 μg と比較したときのチオトロピウム+オロダテロール配合剤 5 μg/ 5 μg の気管支拡張効果は，24 時間の投与間隔の終了時点（次の吸入の直前）でも持続していることが示された。肺機能の同時主要評価項目（FEV_1 $AUC_{0\text{-}3h}$ 及びトラフ FEV_1 のベースラインからの変化量）で，日本人患者集団でチオトロピウム+オロダテロール配合剤 5 μg/ 5 μg の単剤と比較した効果で全体集団との結果の一貫性が示された。

初回吸入後，チオトロピウム+オロダテロール配合剤 5 μg/ 5 μg 投与 5 分で，チオトロピウム 5 μg と比べた肺機能の改善が得られ，この効果の発現はオロダテロール 5 μg と同程度であった。トラフ FEV_1 のベースラインからの変化量の改善は投与 6 週までに定常状態に達し，52 週間の投与期間を通じて維持された。投与後 5 分での効果の発現及び 52 週までの効果の持続で，日本人患者集団でチオトロピウム+オロダテロール配合剤 5 μg/ 5 μg の単剤と比較した効果で全体集団との結果の一貫性が示された。

FVC の改善は，FEV_1 の結果を裏付けるものである。52 週間の投与期間を通じて，チオトロピウム+オロダテロール配合剤 5 μg/ 5 μg で，チオトロピウム 5 μg 及びオロダテロール 5 μg に比べて朝（治験薬投与前）及び夕の PEFR が改善されたことから，チオトロピウム+オロダテロール配合剤 5 μg/ 5 μg の気管支拡張効果を示すさらなるエビデンスが得られた。FVC での改善，朝及び夕の PEFR で，日本人患者集団でチオトロピウム+オロダテロール配合剤 5 μg/ 5 μg の単剤と比較した効果は全体集団と同様の傾向であった。

<u>症状に対する効果</u>

投与 24 週での SGRQ 総スコアのベースラインからの変化量（症状の主要評価項目）で，チオトロピウム+オロダテロール配合剤 5 μg/ 5 μg で，チオトロピウム 5 μg 及びオロダテロール 5 μg に比べて統計学的に有意な改善がみられた。総スコアでみられた改善は，SGRQ の 3 つのドメイン（症状，活動，影響）すべてで認められた。チオトロピウム+オロダテロール配合剤 5 μg/ 5 μg では，チオトロピウム 5 μg 及びオロダテロール 5 μg に比べて MCID（変化量で 4）を超える SGRQ 総スコアの改善がみられた患者が多かった。SGRQ 総スコアで，日本人患者集団でチオトロピウム+オロダテロール配合剤 5 μg/ 5 μg の単剤と比較した効果で全体集団との結果の一貫性が示された。3 つのドメインスコアの変化では，日本人患者集団でチオトロピウム+オロダテロール配合剤 5 μg/ 5 μg の単剤と比較した効果で同様の傾向がみられた［CTD2.7.6_1237.991_表 3.17: 19］。

Proprietary confidential information © 2015 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

投与 24 週での TDI 総スコアのベースラインからの変化量（症状の重要な副次評価項目）で，チオトロピウム+オロダテロール配合剤 5 µg/ 5 µg で，チオトロピウム 5 µg 及びオロダテロール 5 µg に対し統計学的に有意な改善もみられた。チオトロピウム+オロダテロール配合剤 5 µg/ 5 µg では，チオトロピウム 5 µg 及びオロダテロール 5 µg に比べて，MCID（変化量で 1）を超える TDI 総スコアの改善がみられた患者が多かった。チオトロピウム+オロダテロール配合剤 5 µg/ 5 µg 投与群で，日本人患者集団での結果で同様の傾向がみられた［CTD2.7.6_1237.991_表 3.17: 19］。

症状に対する効果を裏付ける評価として，日中及び夜間の救援気管支拡張薬の使用量では，チオトロピウム+オロダテロール配合剤 5 µg/ 5 µg では，チオトロピウム 5 µg 及びオロダテロール 5 µg に比べて使用量が減少し，患者の全般的評価（PGR）で呼吸器の状態の自覚症状が大きく改善した。チオトロピウム+オロダテロール配合剤 5 µg/ 5 µg 投与群で，日本人患者集団での結果で同様の傾向がみられた［CTD2.7.6_1237.991_表 3.17: 19］。

全体として，国際共同第 III 相試験（試験 1237.5 及び 1237.6）での有効性評価の結果から，チオトロピウム+オロダテロール配合剤 5 µg/ 5 µg は，各単剤に比べて，気管支拡張作用により呼吸機能を大きく改善することが示された。各単剤に比べて，症状に対する改善効果も大きくなるというエビデンスが得られ，SGRQ で評価した健康状態，TDI で評価した呼吸困難，及びその他の患者を中心とした指標で一貫した改善がみられた。このように，各単剤に対するチオトロピウム+オロダテロール配合剤 5 µg/ 5 µg 投与時に認められたこれらの付加的な改善効果は，臨床的に意義のあるものであると考えられる。

各試験 1 群あたり約 500 名の患者を登録した国際共同第 III 相試験 2 試験（試験 1237.5 及び 1237.6）の結果から，チオトロピウム+オロダテロール配合剤 5 µg/ 5 µg と 2.5 µg/ 5 µg の相対的な有効性に関する頑健な評価が得られた。肺機能での主要評価項目（FEV_1 $AUC_{0\text{-}3h}$ 及びトラフ FEV_1 のベースラインからの変化量）及び症状（健康関連 QOL）に対する主要評価項目（SGRQ 総スコアのベースラインからの変化量）すべてで，チオトロピウム+オロダテロール配合剤 5 µg/ 5 µg では単剤に対する優越性が示されたが，チオトロピウム+オロダテロール配合剤 2.5 µg/ 5 µg では，症状に対する主要評価項目で優越性は示されなかった。国際共同第 III 相試験（試験 1237.5 及び 1237.6）において，52 週間の投与期間を通じて，配合剤の 2 用量間での，FEV_1 $AUC_{0\text{-}3h}$，トラフ FEV_1 及び SGRQ 総スコアのベースラインからの変化量で，チオトロピウム+オロダテロール配合剤 5 µg/ 5 µg が 2.5 µg/ 5 µg より有効であるという一貫した傾向が認められた。

したがって，臨床有効性データから，チオトロピウム+オロダテロール配合剤 5 µg/ 5 µg が至適推奨投与量であることが裏付けられた。

Proprietary confidential information © 2015 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

5. 安全性の概括評価

本項では，まず，チオトロピウム+オロダテロール配合剤の構成成分である「オロダテロール単剤」の安全性評価として，海外で実施した第 II 相試験（試験 1222.5）及びそのブリッジング試験として国内で実施した第 II 相試験（試験 1222.22）の比較，並びに海外で実施したオロダテロール単剤での第 III 相試験（試験 1222.11，1222.12，1222.13 及び 1222.14）の安全性データを示す。

次いで，チオトロピウム+オロダテロール配合剤について，長期投与試験である国際共同第 III 相試験（試験 1237.5 及び 1237.6）及び国内第 III 相試験（試験 1237.22）の安全性データを示す。

5.1 臨床開発プログラム

オロダテロール単剤の臨床開発プログラムとして，[redacted]相談において，[redacted]を確認し[redacted]については，[redacted]ことで PMDA と合意に至った（1.4.3 項）。オロダテロール単剤の安全性評価は，これら国内外で実施した第 II 相試験結果（試験 1222.22 及び試験 1222.5）の比較と，海外で実施した 48 週間投与の第 III 相試験（試験 1222.11，1222.12，1222.13 及び 1222.14）のデータが含まれる。

その他のオロダテロール単剤で実施した試験（48 週間未満の試験の併合解析を含む）の安全性評価は，［2.7.4.A］に示した。

チオトロピウム+オロダテロール配合剤 5 μg/ 5 μg の長期安全性は，52 週間投与，ランダム化，二重盲検，並行群間比較第 III 相試験として，同じ試験デザインで実施した 2 試験の併合データから得た（試験 1237.5 及び 1237.6）。これら 2 試験の併合データでの全体集団と，日本人患者集団（試験 1237.5，1237.6 及び 1237.22 の併合）でのチオトロピウム+オロダテロール配合剤 5 μg/ 5 μg の長期安全性を比較した。日本人での安全性評価に関しては，[redacted]相談で，[redacted]，日本人での安全性を示すことに，PMDA と合意した。ただし，[redacted]との見解を得た。これに従い，配合剤の開発プログラムでの，日本人での安全性の評価は 52 週間投与の国際共同第 III 相試験（試験 1237.5 及び 1237.6 の各投与群，約 80 名）と日本で実施した第 III 相試験（試験 1237.22 の各投与群，約 40 名）の日本人 COPD 患者の併合データ（日本人患者集団，申請予定用量で合計約 120 名）で評価した。

安全性を補完するデータとして，配合剤開発プログラムから，12 週間投与（試験 1237.15）及び 6 週間投与（3 試験：試験 1237.13，1237.14 及び 1237.20）のランダム化，二重盲検，クロスオーバー試験の併合データを用いた。

海外で実施した COPD 患者を対象とした第 I 相試験 1 試験（試験 1237.3）及び第 II 相試験 3 試験（試験 1237.4，1237.9 及び 1237.18）の併合データ，国内で実施した COPD 患者を対象とした第

Proprietary confidential information © 2015 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

I 相非盲検試験（試験 1237.24），並びに健康被験者を対象とした第 I 相試験 2 試験（試験 1237.1 及び 1237.2）の併合データも，本概括評価に記載した。

5.2 安全性評価の概要

開発プログラム全体を通じて，有害事象報告，バイタルサイン（脈拍数及び血圧），身体所見，臨床検査（血液生化学検査，血液学的検査，及び尿検査），並びに投与前後の心電図で安全性をモニタリングした。すべての死亡について，独立した死亡判定委員会（MAC）が死因を盲検下で判定した。

長期投与の国際共同第 III 相試験で安全性を検討した集団は，中等度から極めて高度の気流閉塞を有する COPD 患者で，気管支拡張薬投与後の 1 秒率（FEV_1/FVC）が 70%未満，気管支拡張薬投与後の FEV_1 の予測値に対する割合が 80%未満，すなわち GOLD の病期分類で Stage II～IV の患者であった。対象とした患者集団は，軽度 COPD は対象外であったが，COPD の重症度について制限しなかった。また，合併症に心血管疾患を持つ患者が約 25%組み入れられた。さらに，試験期間を通じて，患者は維持療法として用いられたすべての COPD 治療薬（LABA 及び LAMA を除く）を継続できるものとした。以上のことから，国際共同第 III 相試験の対象患者集団は，臨床実態の COPD 患者集団を反映していると考えられ，観察されたチオトロピウム+オロダテロール配合剤の安全性は，市販後に処方対象になると考えられる COPD 集団で予想される安全性を反映していると考えられる。

オロダテロールはヒト β_2 アドレナリン受容体に対する選択的刺激薬であり，チオトロピウムはムスカリン受容体拮抗薬であることから，β_2 アドレナリン刺激薬及び抗ムスカリン薬のクラスエフェクトの発現を考慮し，特に注目すべき重要な事象についても解析し，第 III 相試験の有害事象解析を補完した。Medical Dictionary for Regulatory Activities（MedDRA）標準検索式（SMQ）及び BI 社で定義した医薬品安全性監視評価項目（PV エンドポイント）を用いて，複数の MedDRA 基本語を統合した。心血管リスクに関する一般的解析に加えて，主要有害心イベント（MACE）の解析を実施した。長期投与の国際共同第 III 相試験では，特別な心電図評価として，投与後の 24 時間ホルター心電図モニタリングを実施し（配合剤での 52 週間投与の試験 1237.5 及び 1237.6 での 837 名，オロダテロール単剤での 48 週間投与の試験 1222.11，1222.12，1222.13 及び 1222.14 での 775 名），さらに，12 誘導心電図は中央評価で，心臓専門医が盲検下で評価した。また，試験 1237.5 及び 1237.6（52 週間投与），1222.11 及び 1222.12（48 週間投与）では，治験薬吸入と関連する気管支収縮も評価した。心疾患の既往歴のある患者など，特に注目すべきサブグループでの安全性解析で，チオトロピウム+オロダテロール配合剤 5 μg/ 5 μg の全体的安全性評価を補完した。

投与期間が 7 日以上，かつ対照群が設定された試験で，治験薬投与中に発現した重篤な有害事象について，第三者で構成された独立判定委員会で判定された安全性解析から，さらなる安全性情報を得た。判定後の解析では，呼吸器，心血管及び脳血管関連の事象による「死亡，入院，挿管」の複合エンドポイントの発現について，チオトロピウム+オロダテロール配合剤 5 μg/ 5 μg と各単剤（チオトロピウム 5 μg 又はオロダテロール 5 μg）とを比較した。複合エンドポイントの個々のエンドポイント（すなわち，死亡，入院，挿管）のそれぞれの発現も評価した。

Proprietary confidential information © 2015 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

本概括評価の安全性評価では，申請用量であるチオトロピウム+オロダテロール配合剤 5 μg/ 5 μg と構成成分の単剤であるチオトロピウム 5 μg 及びオロダテロール 5 μg を比較することにより，配合剤のベネフィットーリスクを評価した。配合剤投与時に各単剤と比較して安全性プロファイルで何らかの悪化がみられるかに焦点を当てた。

さらに，用量依存性の安全性シグナル又は 2 用量の配合剤間での安全性プロファイルの差を示す所見があるか否かを評価するため，第 III 相試験プログラムに含まれる低用量配合剤（チオトロピウム+オロダテロール配合剤 2.5 μg/ 5 μg）についても言及した。死に至る有害事象及び MACE で，低用量配合剤と比べ 5 μg/ 5 μg で有害事象の発現割合が高い場合に，すべての投与量（チオトロピウム+オロダテロール配合剤 2.5 μg/ 5 μg 及びチオトロピウム 2.5 μg を含む）を考察に含め，単剤のチオトロピウムでの用量依存性も確認した。

5.3 オロダテロールの安全性評価

5.3.1 国内で実施した第 II 相試験（試験 1222.22）及び海外で実施した第 II 相試験（試験 1222.5）

試験 1222.22 と試験 1222.5 は, 同じ試験デザインで実施した用量設定第 II 相試験で, 試験 1222.22 では 3 用量（2，5 及び 10 μg），試験 1222.5 では 4 用量（2，5，10 及び 20 μg）のオロダテロールの有効性・安全性を評価した。

5.3.1.1 曝露状況

試験 1222.22 での曝露期間の平均値は 28.7 日であり，328 名中 272 名（82.9%）の患者で曝露期間は 28 日超であった。曝露期間の中央値はすべての投与群で 29 日であった[2.7.4.A_表 1.2.1.3: 1]。

試験 1222.5 では，曝露期間の平均値は 29.24 日であり，405 名中 361 名（89.1%）の患者で曝露期間は 28 日超であった。曝露期間の中央値はすべての投与群で 29 日であった［2.7.4.A_表 1.2.1.3: 2］。

2 つの試験での曝露状況は同様であった。

5.3.1.2 有害事象

有害事象プロファイルは，治験薬投与下で発現した有害事象（治験薬初回投与から治験薬最終投与後 12 日までに発現した事象と定義）に基づき評価した。試験 1222.22 及び試験 1222.5 で比較的よくみられた有害事象（いずれかの投与群の発現割合 2%以上）を表 5.3.1.2: 1 及び表 5.3.1.2: 2 に示す。

試験 1222.22（オロダテロール 2 μg 5 μg 及び 10 μg）で有害事象を発現した患者の割合は，全体では，プラセボで 35.4%，オロダテロールで 31.6%（5 μg）～41.9%（10 μg）であり，試験 1222.5 では，プラセボで 36.7%，オロダテロールで 30.2%（10 μg）～41.3%（5 μg）であり，両試験ともに，有害事象の発現割合に用量依存性はみられなかった。また，2 試験間で有害事象の発現割合は同程度であった。有害事象による中止は，試験 1222.22 では，プラセボで 5.1%，オロダテロールで 1.2%（2 μg）～3.5%（10 μg）であり，試験 1222.5 では，プラセボで 1.3%，オロダテロール

Proprietary confidential information © 2015 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

で 0%（10 μg）～6.3%（5 μg）であり，両試験ともに中止例は少数で用量依存性もみられなかった［CTD 2.7.4.A_表 2.1.1.3: 1，表 2.1.1.3: 2］。

試験 1222.22 では，器官別大分類（SOC）では「感染症および寄生虫症」の発現割合が最も高く，32 名（9.8%）に発現した。基本語で最も発現割合の高かった有害事象は鼻咽頭炎であり，プラセボで 3.8%，オロダテロールでは，3.8%（5 μg）～10.7%（2 μg）の患者で発現した。試験 1222.5 では，SOC では「呼吸器，胸郭および縦隔障害」の発現割合が最も高かった。基本語で最も発現割合の高かった有害事象は，咳嗽であり，プラセボで 2.5%，オロダテロールでは，2.3%（10 μg）～7.5%（5 μg）で発現した。個々の有害事象の発現に用量依存的な増加はみられず，有害事象プロファイルは，日本人 COPD 患者での試験 1222.22 と外国人 COPD 患者での試験 1222.5 で大きな違いはみられなかった。

表 5.3.1.2: 1　比較的よくみられた有害事象（基本語で，いずれかの投与群の発現割合 2%以上）－ 国内第 II 相 4 週間投与用量設定試験 1222.22 － treated set

System organ class/ Preferred term	Placebo		Olo 2 μg		Olo 5 μg		Olo 10 μg	
	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)
Number of patients	79	(100.0)	84	(100.0)	79	(100.0)	86	(100.0)
Total with adverse events	28	(35.4)	28	(33.3)	25	(31.6)	36	(41.9)
Infections and infestations (感染症および寄生虫症)	6	(7.6)	13	(15.5)	5	(6.3)	8	(9.3)
Nasopharyngitis (鼻咽頭炎)	3	(3.8)	9	(10.7)	3	(3.8)	5	(5.8)
Pneumonia (肺炎)	0	(0.0)	1	(1.2)	2	(2.5)	0	(0.0)
Blood and lymphatic system disorders (血液およびリンパ系障害)	1	(1.3)	2	(2.4)	1	(1.3)	0	(0.0)
Eosinophilia (好酸球増加症)	0	(0.0)	2	(2.4)	0	(0.0)	0	(0.0)
Nervous system disorders (神経系障害)	4	(5.1)	1	(1.2)	2	(2.5)	5	(5.8)
Syncope (失神)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(2.5)	0	(0.0)
Dizziness (浮動性めまい)	1	(1.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(2.3)
Eye disorders (眼障害)	0	(0.0)	2	(2.4)	2	(2.5)	0	(0.0)
Cataract (白内障)	0	(0.0)	2	(2.4)	0	(0.0)	0	(0.0)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders (呼吸器，胸郭および縦隔障害)	7	(8.9)	5	(6.0)	7	(8.9)	5	(5.8)
Chronic obstructive pulmonary disease (慢性閉塞性肺疾患)	3	(3.8)	3	(3.6)	3	(3.8)	1	(1.2)
Dysphonia (発声障害)	1	(1.3)	0	(0.0)	2	(2.5)	0	(0.0)
Gastrointestinal disorders (胃腸障害)	2	(2.5)	3	(3.6)	3	(3.8)	5	(5.8)
Diarrhoea (下痢)	0	(0.0)	1	(1.2)	2	(2.5)	1	(1.2)
Nausea (悪心)	1	(1.3)	0	(0.0)	1	(1.3)	2	(2.3)
Musculoskeletal and connective tissue disorders (筋骨格系および結合組織障害)	6	(7.6)	2	(2.4)	2	(2.5)	2	(2.3)
Myalgia (筋肉痛)	4	(5.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)

MedDRA Version 13.0
引用元：CTD 2.7.4.A_表 2.1.2.3: 1

Proprietary confidential information © 2015 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

表 5.3.1.2: 2　比較的よくみられた有害事象（基本語で，いずれかの投与群の発現割合 2%以上）－ 海外第 II 相 4 週間投与用量設定試験 1222.5 － treated set

System Organ Class/ Preferred Term	Placebo N (%)	Olo 2 µg N (%)	Olo 5 µg N (%)	Olo 10 µg N (%)	Olo 20 µg N (%)
Number of patients	79 (100.0)	81 (100.0)	80 (100.0)	86 (100.0)	79 (100.0)
Total with AEs	29 (36.7)	30 (37.0)	33 (41.3)	26 (30.2)	30 (38.0)
Infections and infestations（感染症および寄生虫症）	4 (5.1)	7 (8.6)	16 (20.0)	6 (7.0)	7 (8.9)
Nasopharyngitis（鼻咽頭炎）	1 (1.3)	2 (2.5)	6 (7.5)	4 (4.7)	2 (2.5)
Upper respiratory tract infection（上気道感染）	1 (1.3)	0 (0.0)	2 (2.5)	1 (1.2)	4 (5.1)
Bronchitis（気管支炎）	0 (0.0)	1 (1.2)	3 (3.8)	2 (2.3)	0 (0.0)
Urinary tract infection (尿路感染)	0 (0.0)	1 (1.2)	2 (2.5)	0 (0.0)	0 (0.0)
Nervous system disorders（神経系障害）	5 (6.3)	6 (7.4)	5 (6.3)	7 (8.1)	1 (1.3)
Headache（頭痛）	4 (5.1)	3 (3.7)	1 (1.3)	3 (3.5)	1 (1.3)
Dizziness (浮動性めまい)	1 (1.3)	2 (2.5)	1 (1.3)	2 (2.3)	0 (0.0)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders（呼吸器，胸郭および縦隔障害）	13 (16.5)	10 (12.3)	12 (15.0)	9 (10.5)	10 (12.7)
Dyspnoea（呼吸困難）	6 (7.6)	3 (3.7)	2 (2.5)	0 (0.0)	3 (3.8)
Cough（咳嗽）	2 (2.5)	4 (4.9)	6 (7.5)	2 (2.3)	2 (2.5)
Chronic obstructive pulmonary disease（慢性閉塞性肺疾患）	2 (2.5)	3 (3.7)	2 (2.5)	4 (4.7)	2 (2.5)
Pharyngolaryngeal pain (咽喉頭疼痛)	1 (1.3)	0 (0.0)	1 (1.3)	1 (1.2)	2 (2.5)
Respiratory tract congestion (気道うっ血)	0 (0.0)	2 (2.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)
Productive cough (湿性咳嗽)	0 (0.0)	1 (1.2)	1 (1.3)	2 (2.3)	0 (0.0)
Gastrointestinal disorders (胃腸障害)	3 (3.8)	6 (7.4)	1 (1.3)	3 (3.5)	3 (3.8)
Diarrhoea (下痢)	1 (1.3)	2 (2.5)	1 (1.3)	1 (1.2)	0 (0.0)
Dry mouth (口内乾燥)	0 (0.0)	2 (2.5)	0 (0.0)	1 (1.2)	0 (0.0)
Vomiting (嘔吐)	0 (0.0)	2 (2.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Musculoskeletal and connective tissue disorders (筋骨格系および結合組織障害)	4 (5.1)	7 (8.6)	5 (6.3)	1 (1.2)	4 (5.1)
Arthralgia (関節痛)	0 (0.0)	2 (2.5)	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
Bursitis (滑液包炎)	1 (1.3)	2 (2.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Muscle spasms (筋痙縮)	0 (0.0)	1 (1.2)	1 (1.3)	0 (0.0)	2 (2.5)
Pain in extremity (四肢痛)	0 (0.0)	2 (2.5)	0 (0.0)	1 (1.2)	0 (0.0)
Investigations (臨床検査)	0 (0.0)	2 (2.5)	1 (1.3)	0 (0.0)	3 (3.8)
Electrocardiogram QT prolonged (心電図 QT 延長)	0 (0.0)	1 (1.2)	1 (1.3)	0 (0.0)	2 (2.5)
Injury, poisoning and procedural complications (傷害，中毒および処置合併症)	1 (1.3)	3 (3.7)	3 (3.8)	2 (2.3)	3 (3.8)
Fall (転倒)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (2.5)	1 (1.2)	0 (0.0)

MedDRA Version 10.1
引用元：CTD 2.7.4.A_表 2.1.2.3: 2

医師が治験薬と因果関係ありと判断した有害事象は，試験 1222.22 ではプラセボで 3.5%，オロダテロールで 2.4%（2 µg）～7.0%（10 µg）で，オロダテロール投与群の合計で 2 名以上に報告された有害事象は，発声障害（5 µg で 2 名）及び口腔咽頭不快感（2 µg，5 µg で各 1 名）であり，これら以外はすべて 1 名での報告であった。試験 1222.5 では 1.3%（20 µg）～6.3%（プラセボ）に報告され，オロダテロール投与群の合計で 2 名以上に報告された治験薬と因果関係ありと判断された有害事象は咳嗽で，すべての実薬投与群で各 1 名報告された。報告された有害事象に用量依存的な発現はなかった［CTD 2.7.4.A_表 2.1.2.3: 3～4］。

Proprietary confidential information © 2015 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

試験 1222.22 及び試験 1222.5 で，いずれの試験でも死亡例はなかった。重篤な有害事象の発現割合は，試験 1222.22 及び試験 1222.5 でそれぞれ，1.3%（5 μg）～3.6%（2 μg），0%（プラセボ）～2.5%（2，5，20 μg）であり，各試験ともに発現割合は同程度で，用量依存的な発現はみられなかった［CTD 2.7.4.A_表 2.1.4.3: 1～2］。

5.3.1.3 その他の安全情報

臨床検査

β_2 刺激薬で感受性が高いとされている薬力学的パラメータ（カリウム，心拍数，CPK）で，いずれの投与量のオロダテロール（2 μg，5 μg，10 μg）の影響は示されなかった。試験 1222.22 では，臨床的に重要な CPK の変動が，プラセボの 1 名（1.3%）及びオロダテロール 10 μg の 3 名（3.5%）に認められたが，オロダテロール 2 μg 及び 5 μg にはみられなかった［CTD 5.3.5.1-4_試験 1222.22_Table 15.3.3: 3］。試験 1222.5 の 20 μg 投与では，一部の時点で，統計学的に有意なカリウム値の低下及び CPK の上昇がみられたことから，COPD 患者でオロダテロールの全身薬力学作用の閾値は，約 20 μg であると考えられた［CTD 2.7.4.A_5.5.4 項］。CPK の考察は，5.4.5.1 項でも述べた。

心電図

試験 1222.22 及び試験 1222.5 で，ベースラインから試験終了時までの間に臨床的に問題となる心電図の変化はなく，治験薬と関連のある重要な変化はなかった。

5.3.1.4 国内外で実施したオロダテロール単剤の第 II 相試験のまとめ

国内及び海外で実施したオロダテロール単剤の第 II 相試験（試験 1222.22 及び 1222.5）において，有害事象（発現割合，有害事象による中止，プロファイル）及びその他の安全性評価（臨床検査，心電図）は 2 試験間で同様であった。また，いずれの試験でもオロダテロール 10 μg までの範囲で安全性プロファイルに明らかな用量依存性はみられなかった。

5.3.2 海外で実施した 48 週間投与第 III 相試験（試験 1222.11，1222.12，1222.13 及び 1222.14）

オロダテロールの安全性を，48 週間，ランダム化，二重盲検，並行群間比較，第 III 相試験 4 試験（同一のデザインで実施した 2 試験 2 セット）の併合解析データを用いて評価した。2 セットのうち 1 セット（試験 1222.11 及び 1222.12）はプラセボ対照試験であり，他の 1 セット（試験 1222.13 及び 1222.14）はプラセボと実薬（ホルモテロール 1 回 12 μg の 1 日 2 回投与）を対照とした試験であった。これら 4 つの第 III 相試験でのオロダテロールの投与量は 5 μg（2.5 μg の 2 噴霧吸入）及び 10 μg（5.0 μg の 2 噴霧吸入）で，吸入用器具レスピマットを用いて 1 日 1 回投与した。これら 4 試験の併合解析データを用いてオロダテロールをプラセボ及び実薬対照試験であったホルモテロール 12 μg と比較した。

Proprietary confidential information © 2015 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

オロダテロール単剤の第 III 相 48 週間投与並行群間比較試験（試験 1222.11，1222.12，1222.13，1222.14）では計 4220 名から同意を取得し，このうち 3112 名に治験薬が割り付けられ，3104 名に治験薬が投与された。治験薬が投与された患者数は，プラセボ，オロダテロール 5 μg，10 μg 及びホルモテロール 12 μg でそれぞれ，885 名，876 名，883 名及び 460 名であった。ほとんどの患者（2544 名［82.0%］）が試験を完了したが，560 名（18.0%）は治験薬の投与を中止した。治験薬の投与中止理由は，240 名（7.7%）は有害事象，145 名（4.7%）は同意撤回，64 名（2.1%）は効果不十分，61 名（2.0%）はその他であった。投与群別では，治験薬の投与中止が最も多かったのはプラセボ（22.5%）で，次いでホルモテロール 12 μg（18.0%），オロダテロール 10 μg（16.5%）及び 5 μg（15.1%）の順であった。有害事象や効果不十分による中止の割合はプラセボ投与で実薬投与群に比べ高かった［CTD 2.7.4.A_表 1.2.2.1: 1］。

5.3.2.1 曝露状況

第 III 相 48 週間投与並行群間比較試験の 4 試験（試験 1222.11，1222.12，1222.13，1222.14）で，治験薬への曝露期間の平均値は 300 日（標準偏差 90.6 日，範囲 1～430 日）であった。投与群別では，プラセボで曝露期間の平均値が最も短く（287.5 日間），次いで実薬対照であったホルモテロール 12 μg（299.0 日間），オロダテロール 10 μg（304.7 日間）及び 5 μg（308.4 日間）であった。治験薬への曝露期間は患者の大半（54.5%）で 282～337 日であった。曝露期間がこの範囲にある患者の割合は，オロダテロール 5 μg，10 μg 及びホルモテロール 12 μg でそれぞれ 56.2%，56.2%及び 53.9%であったのに対し，プラセボではやや低かった（51.6%）。約 30%の患者で曝露期間の平均値は 338 日以上であり，オロダテロール 5 μg，10 μg 及びホルモテロール 12 μg で同程度であった（29.2～30.3%）が，プラセボではやや少なかった（27.3%）［CTD 2.7.4.A_表 1.2.1.1: 1］。

5.3.2.2 有害事象

有害事象の概要を表 5.3.2.2: 1 に示した。オロダテロール 5 μg 又は 10 μg における有害事象の発現割合はプラセボ及び実薬対照としたホルモテロール 12 μg と概して同程度であった。高度の有害事象，死に至る有害事象を含む重篤な有害事象の発現割合は各群で同程度であった。治験担当医師が関連ありと判断した有害事象及び治験薬の投与中止に至った有害事象の発現割合は，オロダテロール投与群よりもプラセボ及びホルモテロール群の方が高かった。

Proprietary confidential information © 2015 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

表 5.3.2.2: 1　有害事象の概要 － 第 III 相 48 週間投与並行群間比較試験（試験 1222.11，1222.12，1222.13，1222.14）－ treated set

	Placebo N (%)	Olo 5 µg N (%)	Olo 10 µg N (%)	Form 12 µg N (%)	Total N (%)
Number of patients	885 (100.0)	876 (100.0)	883 (100.0)	460 (100.0)	3104 (100.0)
Patients with any AE	627 (70.8)	622 (71.0)	642 (72.7)	318 (69.1)	2209 (71.2)
Patients with severe AEs	117 (13.2)	109 (12.4)	119 (13.5)	57 (12.4)	402 (13.0)
Patients with investigator-defined related AEs	79 (8.9)	63 (7.2)	52 (5.9)	52 (11.3)	246 (7.9)
Patients with other significant AEs (ICH E3)	39 (4.4)	25 (2.9)	23 (2.6)	15 (3.3)	102 (3.3)
Patients with AEs leading to discontinuation of trial drug	74 (8.4)	54 (6.2)	66 (7.5)	37 (8.0)	231 (7.4)
Patients with serious AEs[1)]	145 (16.4)	138 (15.8)	147 (16.6)	69 (15.0)	499 (16.1)
Fatal	13 (1.5)	13 (1.5)	17 (1.9)	10 (2.2)	53 (1.7)
Immediately life-threatening	9 (1.0)	6 (0.7)	9 (1.0)	6 (1.3)	30 (1.0)
Disability/incapacity	1 (0.1)	1 (0.1)	4 (0.5)	3 (0.7)	9 (0.3)
Requires hospitalisation	128 (14.5)	122 (13.9)	132 (14.9)	52 (11.3)	434 (14.0)
Prolongs hospitalisation	5 (0.6)	4 (0.5)	9 (1.0)	3 (0.7)	21 (0.7)
Congenital abnormality	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Other	13 (1.5)	11 (1.3)	10 (1.1)	8 (1.7)	42 (1.4)

AE：Adverse event，有害事象
1）一症例が複数のカテゴリーに含まれることがある。
引用元：CTD 2.7.4.A_表 2.1.1.1: 1

第 III 相 48 週間投与並行群間比較試験（試験 1222.11，1222.12，1222.13，1222.14）で比較的よくみられた有害事象のうち，いずれかの投与群で 2%以上の患者に発現し，オロダテロール群でプラセボよりも発現割合が高かった有害事象を表 5.3.2.2: 2 に示す。

オロダテロール 5 µg 又は 10 µg でプラセボよりも発現割合が高かった有害事象（基本語：PT）で，明らかな投与量との関連性はみられなかった。オロダテロールで発現割合が 5%超であった有害事象（PT）は 3 事象で，鼻咽頭炎，上気道感染及び慢性閉塞性肺疾患（COPD の増悪）であった。これら事象のうち，鼻咽頭炎のみ，プラセボよりもオロダテロール両投与群で発現割合が高かった（プラセボ：7.7%，オロダテロール 5 µg：11.3%，オロダテロール 10 µg：10.3%）。オロダテロール 5 µg での発現割合が 2%以上で，10 µg でさらに発現割合が増加した有害事象は，肺炎及び慢性閉塞性肺疾患であったが，いずれの事象もオロダテロール 5 µg での発現割合はプラセボより低く，オロダテロール 10 µg で散発的かつわずかに増加したものであった。オロダテロール 10 µg での肺炎の考察は，5.3.2.5 項にも示した。気管支炎，上気道感染，尿路感染，浮動性めまい，咳嗽，下痢，背部痛，筋痙縮及び関節痛の発現割合は，オロダテロール 5 µg でプラセボよりもわずかに高かった。これらの有害事象のうち，オロダテロール 5 µg より 10 µg で発現割合が高いものはなく，一部の有害事象ではオロダテロール 10 µg の発現割合はプラセボよりも低かった。

Proprietary confidential information © 2015 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

表 5.3.2.2: 2　比較的よくみられた有害事象（基本語で，いずれかの投与群の発現割合 2%以上）－ 第III相48週間投与並行群間比較試験（試験1222.11, 1222.12, 1222.13, 1222.14） － treated set

System Organ Class/ Preferred Term	Placebo N (%)	Olo 5 µg N (%)	Olo 10 µg N (%)	Form 12 µg N (%)	Total N (%)
Number of patients	885 (100.0)	876 (100.0)	883 (100.0)	460 (100.0)	3104 (100.0)
Total with AEs	627 (70.8)	622 (71.0)	642 (72.7)	318 (69.1)	2209 (71.2)
Infections and infestations（感染症および寄生虫症）	292 (33.0)	333 (38.0)	317 (35.9)	147 (32.0)	1089 (35.1)
Nasopharyngitis（鼻咽頭炎）	68 (7.7)	99 (11.3)	91 (10.3)	46 (10.0)	304 (9.8)
Upper respiratory tract infection（上気道感染）	66 (7.5)	72 (8.2)	62 (7.0)	32 (7.0)	232 (7.5)
Bronchitis（気管支炎）	32 (3.6)	41 (4.7)	31 (3.5)	13 (2.8)	117 (3.8)
Pneumonia（肺炎）	24 (2.7)	22 (2.5)	35 (4.0)	14 (3.0)	95 (3.1)
Urinary tract infection（尿路感染）	9 (1.0)	22 (2.5)	16 (1.8)	5 (1.1)	52 (1.7)
Nervous system disorders（神経系障害）	78 (8.8)	71 (8.1)	84 (9.5)	31 (6.7)	264 (8.5)
Dizziness（浮動性めまい）	19 (2.1)	20 (2.3)	18 (2.0)	7 (1.5)	64 (2.1)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders（呼吸器，胸郭および縦隔障害）	370 (41.8)	317 (36.2)	352 (39.9)	176 (38.3)	1215 (39.1)
Chronic obstructive pulmonary disease（慢性閉塞性肺疾患）	255 (28.8)	227 (25.9)	266 (30.1)	131 (28.5)	879 (28.3)
Cough（咳嗽）	35 (4.0)	37 (4.2)	35 (4.0)	27 (5.9)	134 (4.3)
Gastrointestinal disorders（胃腸障害）	123 (13.9)	116 (13.2)	120 (13.6)	55 (12.0)	414 (13.3)
Diarrhoea（下痢）	22 (2.5)	25 (2.9)	22 (2.5)	11 (2.4)	80 (2.6)
Constipation（便秘）	15 (1.7)	5 (0.6)	19 (2.2)	3 (0.7)	42 (1.4)
Musculoskeletal and connective tissue disorders（筋骨格系および結合組織障害）	96 (10.8)	121 (13.8)	115 (13.0)	67 (14.6)	399 (12.9)
Back pain（背部痛）	24 (2.7)	31 (3.5)	28 (3.2)	18 (3.9)	101 (3.3)
Arthralgia（関節痛）	7 (0.8)	18 (2.1)	14 (1.6)	6 (1.3)	45 (1.4)
General disorders and administration site conditions（一般・全身障害および投与部位の状態）	73 (8.2)	71 (8.1)	77 (8.7)	42 (9.1)	263 (8.5)
Pyrexia（発熱）	17 (1.9)	12 (1.4)	20 (2.3)	12 (2.6)	61 (2.0)

MedDRA Version 14.1
引用元：CTD 2.7.4.A_表 2.1.2.1: 1 から作成

β_2 刺激薬のクラスエフェクトである事象について，オロダテロール 5 µg での発現割合はコントロールと同様に低かった。いずれかの群で 2%以上に発現し，プラセボより発現割合が高かった有害事象（基本語）は浮動性めまいのみであった。β_2 刺激薬投与に関連する SMQ/PV エンドポイントのうち，2%以上に発現しオロダテロール投与でプラセボよりも発現割合が高かったものは次のとおりである。浮動性めまい（PV），関節痛／筋肉痛／筋力低下（PV），事故および損傷（SMQ［狭域］），不整脈（SMQ：不整脈［サブ SMQ］及び頻脈性不整脈［サブ SMQ］）であった［CTD 2.7.4.A_表 2.1.7.5.1: 1，CTD 5.3.5.3-5_Section 2_Table 2.8.5.1.1］。このうち，オロダテロール 10 µg で 5 µg よりも発現割合が高かったのは「事故および損傷」（SMQ［狭域］）のみであった。

Proprietary confidential information © 2015 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

海外で実施した 48 週間投与第 III 相並行群間比較試験(試験 1222.11, 1222.12, 1222.13, 1222.14)では，COPD の増悪に関する追加解析を実施した。これは，治験実施計画書で規定した COPD の増悪の定義「COPD 関連の下気道の症状（症状の悪化又は新たな発現）が 3 日間以上発現し，治療の変更を要したもの」に基づいた［CTD 2.7.3.A_1.3.4 項］。48 週間投与第 III 相並行群間比較試験の併合データセットによると, 初回の COPD の増悪までの時間において, オロダテロール 5 µg 及び 10 µg とプラセボとの間に有意差はなかった（Hazard ratio ; HR［SE］：オロダテロール 5 µg で 0.913［0.078］［p=0.2952，95% CI : 0.773～1.080］，10 µg で 0.999［0.084］［p=0.9823，95% CI : 0.848～1.177］）［CTD 2.7.3.A_3.2.4 項，CTD 5.3.5.3-4_Table 5.1］。

心血管系への影響に関する解析

オロダテロール投与群で，心血管系有害事象の報告された割合は概して低かった。オロダテロール投与群で 2%以上に発現した心血管系有害事象（PT）は高血圧のみであった［CTD 5.3.5.3-5_Section 2_Table 2.2.1］。高血圧（PV）の発現割合はオロダテロール 5 µg（3.1%，27 名）及び 10 µg（3.4%，30 名）でプラセボ（4.1%，36 名）よりも低かったが，ホルモテロール（2.0%，9 名）よりも高かった［CTD 5.3.5.3-5_Section 2_Table 2.2.2］。SMQ/PV エンドポイントによる複合用語での解析では，2%以上の患者で認められた心血管系事象を評価した［CTD 2.7.4.A_表 2.1.7.2.1.1: 1］。不整脈（SMQ）－不整脈（サブ SMQ）の発現割合は投与群全体で 4.2%（プラセボ）から 5.6%（オロダテロール 5 µg）の範囲であった。不整脈（SMQ）のうち，サブ SMQ 不整脈及びサブ SMQ 心室性頻脈性不整脈の発現はオロダテロール 5 µg でプラセボよりも高く，リスク比（RR）はそれぞれ 1.3（95% CI : 0.88～2.03）及び 1.9（95% CI : 0.86～4.27）であった。いずれの SMQ もオロダテロール 10 µg の方が 5 µg よりも発現割合は低く，用量依存的ではなかった（プラセボと比較したときの RR は，それぞれ 1.06［95% CI : 0.68～1.64］及び 1.33［95% CI : 0.56～3.15］）。ホルター心電図評価では，心室性頻脈性不整脈の大部分は重篤ではなかった。不整脈（SMQ）－頻脈性不整脈（サブ SMQ）及び動悸（PV）は，オロダテロール 5 µg とプラセボとで同程度の発現であった。これらの不整脈（SMQ）の複合用語での検討で，オロダテロール 10 µg の方がプラセボよりも発現割合の高いものはなかった［CTD 2.7.4.A_表 2.1.7.2.1.1: 1，CTD 5.3.5.3-5_Section 2_Table 2.11.1.2，Table 2.11.1.4］。

海外で実施した 48 週間投与第 III 相並行群間比較試験(試験 1222.11, 1222.12, 1222.13, 1222.14)の併合データで，主要有害心イベント（MACE）を評価した［CTD 2.7.4.A_表 2.1.7.2.2: 1］。全体での治験薬投与期間中の死亡数は 53 名であった。このうち 17 名が MACE によるものと考えられ，他に 4 名が原因不明の「死亡」に分類された。死に至る事象のほかに, 29 名が虚血性心疾患(SMQ)内の心筋梗塞（サブ SMQ）に分類された。MACE の発現割合は各投与群で同程度であった。ただし，MACE 及び死に至った MACE の発現割合はいずれもオロダテロール 5 µg でプラセボよりも低かった。致死的でなかった虚血性心疾患（SMQ）－心筋梗塞（サブ SMQ，広域）の報告数は，プラセボ, オロダテロール 5 µg, 10 µg 及びホルモテロールでそれぞれ 9 名（1.0%）, 4 名（0.5%）, 12 名（1.4%）及び 4 名（0.9%）であった。曝露量で補正したリスク差をオロダテロール 5 µg 及

Proprietary confidential information © 2015 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

び 10 μg とプラセボとで比較したところ，リスク推定値に有意差はなかった（SCS 補遺［CTD 5.3.5.3-5_Section 2_Table 2.12.2～2.12.3］）。

予想されるものではあるが，SOC での「心臓障害」はすべての投与群にわたり，心疾患の既往歴がある部分集団で顕著に多かった。心臓障害（SOC）の発現割合はプラセボで 11.3%であったのに対し，オロダテロール 5 μg で 15.5%，10 μg で 13.5%，ホルモテロールで 13.0%とやや高い傾向であった［CTD 2.7.4.A_5.1.6 項］。LABA 開発への米国 FDA からの要請に基づき，心疾患の既往歴を有する患者の部分集団で，曝露量で補正した解析を実施した。曝露量で補正した発現率の解析で，この部分集団では，心臓又は心血管系に関するいずれの SMQ/PV エンドポイントでも，オロダテロール 5 μg 及び 10 μg とプラセボとの間でリスク推定値に統計学的有意差はなかった（SCS 補遺［CTD 5.3.5.3-5_Section 2_Table 2.11.5.1～14］）。

5.3.2.3 重篤な有害事象

オロダテロールの臨床開発プログラムで，合計 81 名が死亡し，このうち 58 名は治験薬投与期間中の死亡であった。死亡の大半は 48 週間第 III 相試験で発生し（76 名），他の 5 名は 6 週間投与第 III 相試験及び COPD を対象とした第 II 相試験で死亡した。死亡の発現割合は各投与群で同程度であった。海外で実施した 48 週間投与第 III 相並行群間比較試験（試験 1222.11，1222.12，1222.13，1222.14）では治験薬投与期間中の死亡の発現割合はオロダテロール 5 μg 及びプラセボの 1.5%からホルモテロール 12 μg の 2.2%までの範囲にあった［CTD 2.7.4.A_2.1.3 項］。治験担当医師が治験薬と因果関係ありと判断した唯一の死に至る有害事象は，プラセボで試験中に発現した，心筋梗塞であった（試験 1222.13 の症例番号 11463［CTD 2.7.6_試験 1222.13_付録 1_Listing 1.18］，当初は試験後の死亡とカテゴライズされていたが，その後試験中に発現した AE で試験中での死亡と訂正された）。

死亡を含む重篤な有害事象全体の発現割合も，すべての投与群で同程度であった（ホルモテロールの 15.0%～オロダテロール 10 μg の 16.6%）。ほとんどの SOC で，重篤な有害事象の発現割合は各投与群で大きな差はなかった［CTD 2.7.4.A_2.1.4.1 項］。最も発現割合が高かった重篤な有害事象（基本語）は慢性閉塞性肺疾患であり，オロダテロール 5 μg（4.7%）でプラセボ（6.0%）より低く，10 μg（6.8%）及びホルモテロール（5.9%）はプラセボ（6.0%）と同程度であった。2 番目に発現割合が高かった有害事象は肺炎であり，オロダテロール 10 μg（2.5%）でプラセボ（1.5%），オロダテロール 5 μg（1.6%）及びホルモテロール（1.5%）に比べて発現割合が高かった。また，事前に規定した複合用語での評価である PV エンドポイントの肺炎も，オロダテロール 10 μg（25 名，2.8%）で，オロダテロール 5 μg（15 名，1.7%）及びプラセボ（13 名，1.5%）に比べて高かった（SCS 補遺［CTD 5.3.5.3-5_Section 2_Table 2.5.5］）。肺炎でみられたこのような不均衡の詳細について，5.3.2.5 項に考察する。

SOC で，「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）」で，投与群間の発現が不均衡であり，プラセボ投与（1.0%）より実薬投与で高かった（オロダテロール 10 μg

Proprietary confidential information © 2015 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

で 2.2%, 5 µg で 1.6%, ホルモテロールで 1.7%）（SCS 補遺［CTD 5.3.5.3-5_Section 2_Table 2.5.1］）。この不均衡について 5.3.2.5 項に考察した。

治験担当医師により治験薬に関連ありと判断された重篤な有害事象は 24 名（0.8%）で報告された。発現割合は各投与群で同程度であり，プラセボ，オロダテロール 5 µg，10 µg 及びホルモテロールでそれぞれ 7 名（0.8%），7 名（0.8%），3 名（0.3%）及び 7 名（1.5%）であった。これら重篤な有害事象の大部分は，SOC の「呼吸器，胸郭および縦隔障害」及び「心臓障害」に属するもとであった（SCS 補遺［CTD 5.3.5.3-5_Section 2_Table 2.5.7］）。

5.3.2.4 その他の安全情報

臨床検査，バイタルサイン，心電図に関するオロダテロール単剤の評価は，配合剤と合わせて，5.4.5 項に示した。

5.3.2.5 オロダテロール単剤で実施した第 III 相試験のまとめ

全体として，重篤な有害事象（SAE）の発現発現割合は各投与群で同程度であり，オロダテロールでプラセボに比べて有害事象の発現割合や種類に投与量や投与期間との関連はみられなかった。

個々の SOC で，不均衡がみられたものを考察すると，「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）」で，プラセボよりも実薬投与のすべての群で発現割合が高かった。プラセボで 14 名（1.6%）に対し，オロダテロール 5 µg，10 µg，ホルモテロールでそれぞれ 22 名（2.5%），32 名（3.6%）及び 11 名（2.4%）であった（SCS 補遺［CTD 5.3.5.3-5_Section 2_Table 2.2.1］）。有害事象の種類は本 SOC 内の様々な基本語に分散しており，特定の新生物の発現が増加する傾向はみられなかった。本 SOC に分類される有害事象では，投与開始から有害事象発現までの時間で，投与群でばらつきが大きかった（SCS 補遺［CTD 5.3.5.3-5_Section 2_Listing 2.2.5］）。

良性新生物[1]を発現した患者の数は，オロダテロール両群（5 µg で 8 名，10 µg で 10 名）で，プラセボ（2 名）及びホルモテロール（3 名）よりも多かった。悪性新生物[2]を発現した患者の割合は，プラセボ，オロダテロール 5 µg，10 µg 及びホルモテロールでそれぞれ 12 名（1.4%），16 名（1.7%），22 名（2.5%）及び 8 名（1.7%）であり［CTD 5.3.5.3-5_Section 2_Listing 2.2.5］，オロダテロール 10 µg で発現割合が高かった。

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）の発現率（100 患者・年あたり）では，プラセボで 1.94 名であったのに対し，オロダテロール 5 µg で 2.89 名，10 µg で 4.24 名であった。実薬対照であったホルモテロール（試験 1222.13 及び 1222.14 のデータ）では，プラ

1 脂漏性角化症，皮膚乳頭腫，良性腺腫，大腸腺腫，アクロコルドン，血管腫，肝臓血管腫，線維性組織球腫，ケラトアカントーマ，神経鞘腫，神経腫及び良性副甲状腺腫瘍，脂肪腫

2 腺癌，副腎新生物，基底細胞癌，膀胱癌，乳癌，びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫，胃癌，胃新生物，肝の悪性新生物，下咽頭癌，喉頭癌，白血病，肺腺癌，肺新生物，肺の悪性新生物，肺扁平上皮癌，病期不明，悪性黒色腫，肝転移，肺転移，皮膚の新生物，食道癌，食道扁平上皮癌，前立腺癌，再発前立腺癌，肉腫，小細胞肺癌，病期不明，脊髄新生物，扁平上皮癌，皮膚有棘細胞癌，甲状腺新生物

Proprietary confidential information © 2015 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

セボで 1.62 名に対し，2.84 名であった（SCS 補遺［CTD 5.3.5.3-5_Section 2_Table 2.11.4.1，Table 2.11.4.3，Table 2.11.4.9］）。オロダテロール 10 µg でみられた悪性新生物の有害事象（基本語）は多様であり，2 名以上の患者に発現したのは肺新生物及び甲状腺新生物であった。肺癌を発現したのは，オロダテロール 5 µg で 5 名（100 患者・年あたり 0.65），ホルモテロールで 4 名（同 1.02），プラセボで 2 名（同 0.27）であったのに対し，オロダテロール 10 µg で 8 名（同 1.04）であった。ただし，オロダテロール 10 µg で認められた肺癌の発現率は，COPD 患者集団を対象とした疫学試験で報告された範囲（100 患者・年あたり 1.67）［CTD 5.4-22_R12-0742］内であった。より厳格に評価するため，オロダテロールの 48 週間投与試験でみられた良性，悪性及び詳細不明の新生物（嚢胞及びポリープを含む）の SOC での発現率を，BI 社が COPD を対象に過去に実施した大規模長期投与試験のデータ（試験 205.235，UPLIFT 試験，社内資料）と比較した。UPLIFT の対象患者はオロダテロールの対象と同じ中等症から極めて重症の気流閉塞を有する COPD 患者であった（UPLIFT の治験薬投与期間は 4 年間であるため，投与 48 週時のカットオフデータを比較のため用いた）。オロダテロールのデータベースでは，10 µg での，100 患者・年あたりの発現率は 4.24 名であり，参照先とした UPLIFT のデータベースでのプラセボ（100 患者・年あたり 4.37 名）及びチオトロピウム（ハンディヘラーでの 18 µg 投与，100 患者・年あたり 4.43 名）と違わず，リスクは示唆されなかった。

なお，非臨床試験で，オロダテロールを Wistar Han ラットに 25.8，75.9 及び 270 µg/kg/日の用量で，また CD1 マウスに 26.1，76.9 及び 255 µg/kg/日の用量でいずれも 104 週間以上吸入投与したところ，がん原性又は慢性毒性に関してヒトでのリスクを示唆するというエビデンスは得られていない［CTD 4.2.3.4.1-2_U11-2661，CTD 4.2.3.4.1-1_U12-1065］。第 III 相試験で確認された発現率の偏りは，過去に実施された試験ではプラセボでみられた発現率と同様であり，悪性新生物の発現率はプラセボと差がなく，リスクは示唆されなかった。

オロダテロール 10 µg での肺炎の増加は，気道可逆性が低い患者の部分集団でより明確であったが，外部専門家による盲検下の判定有害事象分類で，COPD 関連，肺炎関連，重要な呼吸器関連（COPD 関連，及び肺炎関連）に分類された有害事象の発現割合は，オロダテロール 10 µg で高いわけではなかった。肺炎のリスクと LABA 投与とを述べている文献は現在までになく，明らかな原因となる機序もない。しかしながら，吸入ステロイド薬で肺炎との関連が報告されている。今回の患者集団では約半数が吸入ステロイド薬を使用していたが，投与群間で差はなかった［CTD 2.7.4.A_5 項，CTD 5.3.5.3-5_Section 7_Table 1.11］。

肺炎はしばしば COPD 患者でよく併発する有害事象である。また，肺炎と COPD の増悪とを臨床的に厳密に鑑別することは不可能であり，オロダテロール単剤の第 III 相試験プログラムでは肺炎の診断において，常に胸部 X 線で確認しているわけではなかった。したがって，オロダテロール 10 µg 投与と肺炎のリスクの間の関連は現在のデータからは確定することはできず，肺炎という用語を選択した際に偶発的な不均衡が生じた可能性も否めない。

Proprietary confidential information © 2015 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

外部専門委員会が盲検下で分類を行った，判定した重篤な有害事象の包括的な解析で，呼吸器系に関連する「死亡，入院及び挿管」の複合エンドポイントに判定された重篤な有害事象の発現では，オロダテロールを投与された患者（全投与群の合計）とプラセボ又はホルモテロールを投与された患者とで同程度であることが確認された（オロダテロールで 4.6%，プラセボで.5.3%，ホルモテロールで 7.2%［CTD2.7.4.A_2.1.8.3 項］）。死亡，入院及び挿管の個々のエンドポイントでも同様であった。呼吸器系に関連する重要な事象（喘息関連，COPD 関連又は肺炎関連と判定，分類された事象の合計）の発現割合はオロダテロール 5 µg で最も低く，10 µg とプラセボとで同程度であり，ホルモテロールで最も高かった。肺炎に関連すると判定された事象の発現数は全体的に少なく，オロダテロール 10 µg のみ，特に気道可逆性が低い患者の部分集団でプラセボよりも高かった。この部分集団における発現割合は実薬対照ホルモテロールと同程度であった。呼吸器系に関連する死亡は全投与群で同程度であった［CTD 2.7.4.A_2.1.8.3 項］。

オロダテロール単剤の安全性の評価の結論として，海外で実施した 48 週間投与第 III 相並行群間比較試験（試験 1222.11，1222.12，1222.13，1222.14）の併合データから，オロダテロール 5 µg と 10 µg の安全性は同様であり，10 µg で安全性に懸念があると確定する要素はなかった。

5.4 チオトロピウム+オロダテロール配合剤 5 µg/ 5 µg の安全性評価

5.4.1 曝露状況

チオトロピウム+オロダテロール配合剤臨床開発プログラムで，合計 7357 名の被験者が少なくとも 1 回の治験薬の投与を受けた。日本で実施した第 III 相試験以外の第 III 相試験で，並行群間比較試験で 2664 名の COPD 患者がチオトロピウム+オロダテロール配合剤の投与を受け（合計 2013.17 患者・年），クロスオーバー試験で 1172 名の COPD 患者がチオトロピウム+オロダテロール配合剤の投与を受けた（合計 222.69 患者・年）。チオトロピウム+オロダテロール配合剤 5 µg/ 5 µg の投与を受けた患者は，1988 名で，960 名が 169 日以上，835 名が 365 日以上の投与を受けた［CTD 5.3.5.3-7_Section 2_Table 1.7，Table 1.9］。

日本で実施した第 III 相試験以外の第 III 相試験で投与を受けた患者は，合計 6371 名であった。52 週間投与の国際共同第 III 相試験（試験 1237.5 及び 1237.6）の併合データ，12 週間投与の並行群間比較試験（試験 1237.15）及び 6 週間投与のクロスオーバー試験（試験 1237.13，1237.14 及び 1237.20）の併合データでの投与群あたりの平均曝露量を CTD 2.7.4.B に示す［CTD 2.7.4.B_1.2.1.1.1 項，1.2.1.1.2 項，1.2.1.1.3 項］。52 週間投与の第 III 相試験（試験 1237.5，1237.6 及び 1237.22）の日本人患者集団の併合データは CTD 2.7.4.B［CTD 2.7.4.B_1.2.1.1.1 項］及び［CTD 5.3.5.3-9］に示す。

COPD 患者を対象とした第 I 相／第 II 相試験で投与を受けた患者は，合計 780 名であった（試験 1237.3，1237.4，1237.9 及び 1237.18）。これらの試験では，チオトロピウムとオロダテロールの併用投与又は配合剤で，1.25 µg/ 5 µg～5 µg/ 10 µg の範囲でチオトロピウムとオロダテロールが 1 日 1 回投与された。296 名（37.9%）が 28～30 日間，404 名（51.8%）が 45 日を超えて治験薬の投与を受けた［CTD 5.3.5.3-7_Section 2_Table 1.2］。

Proprietary confidential information © 2015 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

海外で実施した第 I 相試験で，治験薬の投与を受けた健康被験者は，合計 84 名であった（試験 1237.1 及び 1237.2）。チオトロピウムとオロダテロールの投与量の組み合わせは，5 µg/ 2 µg～10 µg/ 40 µg の範囲であった。48 名（57.1%）は，1 日のみ治験薬の投与を受け，36 名（42.9%）は 14 日間の投与を受けた［CTD 5.3.5.3-7_Section 2_Table 1.1］。

チオトロピウム+オロダテロール配合剤 5 µg/ 5 µg に対する患者の長期安全性を評価する上で曝露は十分であり，長期（1 年間）安全性に関する ICH の要件を満たすものであった。

5.4.2 有害事象

有害事象の解析は，治験薬投与下で発現した有害事象（治験薬初回投与から治験薬最終投与後 21 日まで［チオトロピウムが含まれる試験］又は 12 日まで［オロダテロールのみの試験］に発現した事象と定義）に基づき実施した。

52 週間投与の第 III 相並行群間比較試験の全体集団で，有害事象が認められた患者数（74.4%）は，各投与群で同程度であった（オロダテロール 5 µg：76.6%，チオトロピウム 5 µg：73.3%，チオトロピウム+オロダテロール配合剤 5 µg/ 5 µg：74.0%）。有害事象の大多数は，軽度～中等度であった。高度の有害事象の発現割合は各投与群で同程度であり，12.9～15.6%の範囲であった［CTD 2.7.4.B_表 2.1.1.1: 1］。

有害事象の発現割合が 2%以上で，チオトロピウム+オロダテロール配合剤 5 µg/ 5 µg で各単剤（オロダテロール 5 µg 又はチオトロピウム 5 µg）より高頻度で発現した有害事象を表 5.4.2: 1 に示す。有害事象の発現割合が最も高かったのは，SOC で「呼吸器，胸郭および縦隔障害」（41.9%，2162 名）であり，次いで「感染症および寄生虫症」（36.3%，1872 名）であった。最も多くみられた有害事象（基本語）は慢性閉塞性肺疾患であり，発現割合は，オロダテロール 5 µg（35.6%，370 名）及びチオトロピウム 5 µg（32.9%，340 名）より，チオトロピウム+オロダテロール配合剤 5 µg/ 5 µg（32.3%，332 名）で低かった［CTD 2.7.4.B_表 2.1.2.1.1: 1］。

Proprietary confidential information © 2015 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

表 5.4.2: 1 有害事象（基本語）の発現割合が 2%以上，かつチオトロピウム+オロダテロール配合剤 FDC 5 µg/ 5 µg でオロダテロール 5 µg 又はチオトロピウム 5 µg より高頻度でみられた有害事象（N [%]），52 週間投与試験全体－試験 1237.5 及び 1237.6 の併合データ（治験薬投与を受けた集団）

System Organ Class/ Preferred Term	Olo 5 µg N (%)	Tio 2.5 µg N (%)	Tio 5 µg N (%)	T+O 2.5/5 µg N (%)	T+O 5/5 µg N (%)	Total N (%)
Number of patients	1038	1032	1033	1030	1029	5162
Total with AEs, N (%)	795 (76.6)	758 (73.4)	757 (73.3)	769 (74.7)	761 (74.0)	3840 (74.4)
Infections and infestations（感染症および寄生虫症）	**393 (37.9)**	**363 (35.2)**	**348 (33.7)**	**394 (38.3)**	**374 (36.3)**	**1872 (36.3)**
Nasopharyngitis （鼻咽頭炎）	131 (12.6)	123 (11.9)	211 (11.7)	134 (13.0)	128 (12.4)	637 (12.3)
Pneumonia （肺炎）	36 (3.5)	24 (2.3)	26 (2.5)	31 (3.0)	34 (3.3)	151 (2.9)
Bronchitis （気管支炎）	33 (3.2)	23 (2.2)	23 (2.2)	28 (2.7)	31 (3.0)	138 (2.7)
Influenza （インフルエンザ）	25 (2.4)	25 (2.4)	22 (2.1)	28 (2.7)	31 (3.0)	131 (2.5)
Urinary tract infection （尿路感染）	13 (1.3)	18 (1.7)	30 (2.9)	23 (2.2)	22 (2.1)	106 (2.1)
Sinusitis （副鼻腔炎）	18 (1.7)	22 (2.1)	13 (1.3)	19 (1.8)	21 (2.0)	93 (1.8)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders （呼吸器，胸郭および縦隔障害）	**470 (45.3)**	**453 (43.9)**	**441 (42.7)**	**393 (38.2)**	**405 (39.4)**	**2162 (41.9)**
Cough （咳嗽）	31 (3.0)	46 (4.5)	45 (4.4)	43 (4.2)	40 (3.9)	205 (4.0)
Dyspnoea （呼吸困難）	38 (3.7)	44 (4.3)	51 (4.9)	37 (3.6)	39 (3.8)	209 (4.0)
Musculoskeletal and connective tissue disorders （筋骨格系および結合組織障害）	**124 (11.9)**	**119 (11.5)**	**117 (11.3)**	**155 (15.0)**	**156 (15.2)**	**671 (13.0)**
Back pain （背部痛）	35 (3.4)	23 (2.2)	19 (1.8)	40 (3.9)	37 (3.6)	154 (3.0)

Olo：オロダテロール，T+O：チオトロピウム+オロダテロール配合剤，Tio：チオトロピウム.
引用元：CTD 2.7.4.B_表 2.1.2.1.1: 1

日本人患者集団（試験 1237.5，1237.6 及び 1237.22 の併合）で，有害事象が認められた患者の割合は 81.7%（437 名）であり，その発現割合は各投与群で同程度であった（オロダテロール 5 µg：83.2%，チオトロピウム 5 µg：82.9%，チオトロピウム+オロダテロール配合剤 5 µg/ 5 µg：82.5%）［CTD 2.7.4.B_表 2.1.2.1.1: 3］。有害事象の大多数は，軽度～中等度であった。高度の有害事象の発現割合はチオトロピウム+オロダテロール配合剤 5 µg/ 5 µg（10.8%）で，他の投与群（4.2～7.4%）より若干高かった［CTD 2.7.4.B_表 2.1.1.1: 2］。

有害事象の発現割合が 2%以上で，チオトロピウム+オロダテロール配合剤 5 µg/ 5 µg で各単剤（オロダテロール 5 µg 又はチオトロピウム 5 µg）より高頻度で発現した有害事象を表 5.4.2: 2 に示す。有害事象の発現割合が最も高かったのは，SOC で「感染症および寄生虫症」（51.2%，274 名）であり，次いで「呼吸器，胸郭および縦隔障害」（32.5%，174 名）であった。最も多くみられた有害事象（基本語）は慢性閉塞性肺疾患であり，発現割合がオロダテロール 5 µg（18.1%，27 名）及びチオトロピウム 5 µg（17.1%，13 名）より，チオトロピウム+オロダテロール配合剤 5 µg/ 5 µg（23.3%，28 名）で高かった。

Proprietary confidential information © 2015 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

第 III 相国際共同試験全体集団と第 III 相試験の日本人患者集団の比較では，有害事象全体の発現は日本人患者集団（81.7%）で，全体集団（74.4%）よりやや高かったが，高度の有害事象の発現割合は日本人患者集団（4.2～10.8%）で，全体集団（12.9～15.6%）より低かった［CTD 2.7.4.B_表 2.1.1.1: 1～2］。発現割合が高い有害事象の内容は，おおむね類似していた。しかしながら，日本人患者集団では SOC で「感染症および寄生虫症」が「呼吸器，胸郭および縦隔障害」より多く報告された。これは，日本人 COPD 患者では，SOC「呼吸器，胸郭および縦隔障害」に含まれる，慢性閉塞性肺疾患（全体集団：日本人患者集団，32.8% : 18.3%，以下同順），咳嗽（4.0% : 1.7%）及び呼吸困難（4.0% : 1.1%）といった COPD の増悪症状の有害事象の発現割合が日本人では低く，SOC「感染症および寄生虫症」に含まれる鼻咽頭炎（12.3% : 27.9%），肺炎（2.9% : 4.5%），気管支炎（2.7% : 9.3%）及びインフルエンザ（2.5% : 2.8%）という感染症状の報告が日本人で若干多かったことによった（上気道感染は，5.8% : 3.4%）［CTD 2.7.4.B_表 2.1.2.1.1: 1～2］。

Proprietary confidential information © 2015 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

表 5.4.2: 2 有害事象（基本語）の発現割合が 2%以上，かつチオトロピウム+オロダテロール配合剤 5 µg/ 5 µg でオロダテロール 5 µg 又はチオトロピウム 5 µg より高頻度でみられた有害事象（N［%］），52 週間投与試験__日本人患者集団ー試験 1237.5, 1237.6 及び 1237.22 の併合データ（治験薬投与を受けた集団）

System organ class/ Preferred term	Olo 5 µg		Tio 2.5 µg		Tio 5 µg		T+O 2.5/5 µg		T+O 5/5 µg		Total	
	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)
Number of patients	149	(100.0)	72	(100.0)	76	(100.0)	118	(100.0)	120	(100.0)	535	(100.0)
Total with adverse events	124	(83.2)	55	(76.4)	63	(82.9)	96	(81.4)	99	(82.5)	437	(81.7)
Gastrointestinal disorders（胃腸障害）	**37**	**(24.8)**	**14**	**(19.4)**	**20**	**(26.3)**	**27**	**(22.9)**	**24**	**(20.0)**	**122**	**(22.8)**
Abdominal pain（腹痛）	1	(0.7)	0	(0.0)	1	(1.3)	0	(0.0)	3	(2.5)	5	(0.9)
Dry mouth（口内乾燥）	1	(0.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(2.5)	4	(0.7)
Infections and infestations（感染症および寄生虫症）	**82**	**(55.0)**	**38**	**(52.8)**	**36**	**(47.4)**	**54**	**(45.8)**	**64**	**(53.3)**	**274**	**(51.2)**
Bronchitis（気管支炎）	12	(8.1)	1	(1.4)	9	(11.8)	10	(8.5)	18	(15.0)	50	(9.3)
Herpes zoster（帯状疱疹）	1	(0.7)	1	(1.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(2.5)	5	(0.9)
Metabolism and nutrition disorders（代謝および栄養障害）	**10**	**(6.7)**	**8**	**(11.1)**	**6**	**(7.9)**	**8**	**(6.8)**	**9**	**(7.5)**	**41**	**(7.7)**
Hyperuricaemia（高尿酸血症）	2	(1.3)	1	(1.4)	1	(1.3)	3	(2.5)	5	(4.2)	12	(2.2)
Diabetes mellitus（糖尿病）	1	(0.7)	3	(4.2)	1	(1.3)	3	(2.5)	2	(1.7)	10	(1.9)
Musculoskeletal and connective tissue disorders（筋骨格系および結合組織障害）	**19**	**(12.8)**	**7**	**(9.7)**	**8**	**(10.5)**	**19**	**(16.1)**	**13**	**(10.8)**	**66**	**(12.3)**
Musculoskeletal stiffness（筋骨格硬直）	1	(0.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(2.5)	1	(0.8)	5	(0.9)
Periarthritis（関節周囲炎）	1	(0.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(2.5)	1	(0.8)	5	(0.9)
Reproductive system and breast disorders（生殖系および乳房障害）	**6**	**(4.0)**	**3**	**(4.2)**	**1**	**(1.3)**	**3**	**(2.5)**	**4**	**(3.3)**	**17**	**(3.2)**
Benign prostatic hyperplasia（良性前立腺肥大症）	3	(2.0)	3	(4.2)	1	(1.3)	3	(2.5)	3	(2.5)	13	(2.4)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders（呼吸器，胸郭および縦隔障害）	**47**	**(31.5)**	**24**	**(33.3)**	**25**	**(32.9)**	**33**	**(28.0)**	**45**	**(37.5)**	**174**	**(32.5)**
Chronic obstructive pulmonary disease（慢性閉塞性肺疾患）	27	(18.1)	14	(19.4)	13	(17.1)	16	(13.6)	28	(23.3)	98	(18.3)
Rhinitis allergic（アレルギー性鼻炎）	3	(2.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.8)	4	(3.3)	8	(1.5)
Epistaxis（鼻出血）	1	(0.7)	2	(2.8)	1	(1.3)	0	(0.0)	2	(1.7)	6	(1.1)
Skin and subcutaneous tissue disorders（皮膚および皮下組織障害）	**16**	**(10.7)**	**8**	**(11.1)**	**10**	**(13.2)**	**15**	**(12.7)**	**16**	**(13.3)**	**65**	**(12.1)**
Eczema（湿疹）	3	(2.0)	1	(1.4)	1	(1.3)	6	(5.1)	3	(2.5)	14	(2.6)
Eczema asteatotic（皮脂欠乏性湿疹）	0	(0.0)	1	(1.4)	1	(1.3)	1	(0.8)	4	(3.3)	7	(1.3)

MedDRA Version 16.1
Olo：オロダテロール，T+O：チオトロピウム+オロダテロール配合剤，Tio：チオトロピウム.
引用元：CTD 2.7.4.B_表 2.1.2.1.1: 3

<u>複合エンドポイント（SMQ/PV）での有害事象評価</u>

全体集団の解析で，β_2 刺激薬又は抗コリン薬のクラスエフェクトと考えられる有害事象の発現割合は，チオトロピウム+オロダテロール配合剤 5 µg/ 5 µg で，オロダテロール 5 µg 又はチオトロピウム 5 µg での発現と同様であった［CTD 2.7.4.B_2.1.8 項］）。発現割合が 2%以上，かつオロダテロール 5 µg 及びチオトロピウム 5 µg よりチオトロピウム+オロダテロール配合剤 5 µg/ 5 µg で高頻度にみられた安全性評価の複合エンドポイント（SMQ 又は PV エンドポイント）は，「事

Proprietary confidential information © 2015 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

故および損傷（SMQ）」及び「関節痛／筋肉痛／筋力低下（PV）」であった［CTD 2.7.4.B_表 2.1.8.1: 1］。「事故および損傷（SMQ）」の発現割合が高かったのは，転倒（基本語）の発現割合が，オロダテロール 5 μg（1.3%，14 名）及びチオトロピウム 5 μg（1.2%，12 名）に比べて，チオトロピウム+オロダテロール配合剤 5 μg/ 5 μg（1.7%，18 名）で若干高かったためとみられた。また，「関節痛／筋肉痛／筋力低下（PV）」の発現割合が高かった（オロダテロール 5 μg［9.6%，100 名］及びチオトロピウム 5 μg［9.1%，94 名］に対し，チオトロピウム+オロダテロール配合剤 5 μg/ 5 μg［11.8%，121 名］）。本 PV に含まれる基本語では，背部痛の発現割合がチオトロピウム+オロダテロール配合剤 5 μg/ 5 μg（3.6%，37 名）で若干高かった（オロダテロール 5 μg［3.4%，35 名］及びチオトロピウム 5 μg［1.8%，19 名］）。背部痛及び筋骨格痛は海外の LABA 又は LAMA の添付文書に記載されている場合もあり，本剤でも副作用と特定した。その他の SMQ/PV エンドポイントに含まれる有害事象が報告された患者の割合は，各投与群で同程度であった。

日本人患者集団（試験 1237.5，1237.6 及び 1237.22 の併合）の解析で，発現割合が 2%以上，かつ，チオトロピウム+オロダテロール配合剤 5 μg/ 5 μg で各単剤より高頻度にみられた安全性評価の複合エンドポイント（SMQ/PV エンドポイント）は，腹痛（PV），口内乾燥（PV），筋痙縮（PV）であった。それぞれの発現割合は，チオトロピウム+オロダテロール配合剤 5 μg/ 5 μg,，オロダテロール 5 μg 及びチオトロピウム 5 μg で，腹痛が 4.2%（5 名），2.0%（3 名）及び 1.3%（1 名），口内乾燥が 2.5%（3 名），0.7%（1 名）及び 0.0%（0 名），筋痙縮が 2.5%（3 名），1.3%（2 名）及び 1.3%（1 名）であった［CTD 2.7.4.B_表 2.1.8.1: 2］。

5.4.2.1 心血管系有害事象

LABA 及び LAMA それぞれのクラスエフェクトに伴う心血管系への作用があるため，LABA と LAMA の配合剤であるチオトロピウム+オロダテロール配合剤 5 μg/ 5 μg の心血管系安全性について，配合剤と各単剤との有害事象の発現割合の差に注目した。

国際共同第 III 相試験（試験 1237.5 及び 1237.6 の併合）

SOC で「心臓障害」に含まれる有害事象の発現割合は，チオトロピウム+オロダテロール配合剤 5 μg/ 5 μg（4.5%，46 名），チオトロピウム 5 μg（5.3%，55 名）及びオロダテロール 5 μg（5.7%，59 名）で同程度であった［CTD 5.3.5.3-7_Table 2.2.1］。

SOC で「血管障害」に含まれる有害事象の発現割合も，チオトロピウム+オロダテロール配合剤 5 μg/ 5 μg（6.0%，62 名），チオトロピウム 5 μg（4.8%，50 名）及びオロダテロール 5 μg（6.9%，72 名）で同程度であった［CTD 5.3.5.3-7_Table 2.2.1］。

概して，チオトロピウム+オロダテロール配合剤投与での心血管系の有害事象の報告は少なかった。いずれかの投与群で 2%以上に発現した心血管系の有害事象（基本語）は高血圧のみであり，チオトロピウム+オロダテロール配合剤 5 μg/ 5 μg で 2.9%（30 名），チオトロピウム 5 μg で 2.9%（30 名），オロダテロール 5 μg で 4.6%（48 名）であった［CTD 5.3.5.3-7_Table 2.3.3］。

Proprietary confidential information © 2015 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

複合エンドポイント（SMQ/PV）で解析した心血管系有害事象がみられた患者の発現割合は［CTD 2.7.4.B_表 2.1.7.2.1.1: 1］に示した。最も多くみられた SMQ/PV エンドポイントは，不整脈（SMQ, 広域）4.5%（オロダテロール 5 μg の 3.9%～チオトロピウム+オロダテロール配合剤 2.5 μg/ 5 μg の 5.0%），高血圧（SMQ，広域）3.9%（チオトロピウム 2.5 μg の 3.3%～オロダテロール 5 μg の 5.1%）であった。これらの発現割合は各投与群で同程度であった。

心筋梗塞（サブ SMQ，広域）の発現割合は，チオトロピウム+オロダテロール配合剤 5 μg/ 5 μg（1.1%，11 名）とオロダテロール 5 μg（1.0%，10 名）及びチオトロピウム 5 μg（0.8%，8 名）の間で同程度であった。心筋梗塞が属する，虚血性心疾患（SMQ，広域）でも，チオトロピウム+オロダテロール配合剤 5 μg/ 5 μg（2.1%，22 名），オロダテロール 5 μg（2.5%，26 名）及びチオトロピウム 5 μg（2.1%，22 名）の間で同程度であった［CTD 2.7.4.B _表 2.1.7.2.1.1: 1］。

日本人患者集団（試験 1237.5，1237.6 及び 1237.22 の併合）

日本人患者集団で，SOC で「心臓障害」に含まれる有害事象の発現割合は，チオトロピウム+オロダテロール配合剤 5 μg/ 5 μg（1.7%，2 名），チオトロピウム 5 μg（3.9%，3 名）及びオロダテロール 5 μg（4.7%，7 名）で同程度であった［CTD 5.3.5.3-9_Table 2.2.1］。

SOC で「血管障害」に含まれる有害事象の発現割合も，チオトロピウム+オロダテロール配合剤 5 μg/ 5 μg（5.8%，7 名），チオトロピウム 5 μg（3.9%，3 名）及びオロダテロール 5 μg（4.7%，7 名）で同程度であった［CTD 5.3.5.3-9_Table 2.2.1］。

概して, チオトロピウム+オロダテロール配合剤投与での心血管系の有害事象の報告は少なかった。いずれかの投与群で 2%以上で発現した心血管系の有害事象（基本語）は高血圧のみであり，チオトロピウム+オロダテロール配合剤 5 μg/ 5 μg で 3 名（2.5%），チオトロピウム 5 μg で 3 名（3.9%），オロダテロール 5 μg で 7 名（4.7%）であった［CTD 5.3.5.3-9_Table 2.3.2］。

複合エンドポイント（SMQ/PV）で解析した心血管系有害事象がみられた日本人患者集団での発現割合は［CTD 2.7.4.B_表 2.1.7.2.1.1: 2］に示した。最も多くみられた SMQ/PV エンドポイントは，高血圧（SMQ，広域）4.5%（チオトロピウム+オロダテロール配合剤 5 μg/ 5 μg の 2.5%～オロダテロール 2.5 μg の 5.6%），不整脈（SMQ，広域）3.6%（チオトロピウム 5 μg の 2.6%～チオトロピウム 2.5 μg 及びチオトロピウム+オロダテロール配合剤 2.5 μg/ 5 μg の 4.2%）であった。これらの発現割合は各投与群で同程度であった。［CTD 2.7.4.B_表 2.1.7.2.1.1: 2］。

心筋梗塞（サブ SMQ，広域）の発現割合は，チオトロピウム+オロダテロール配合剤 5 μg/ 5 μg（0.8%，1 名）とオロダテロール 5 μg（1.3%，2 名）及びチオトロピウム 5 μg（0.0%，0 名）で同程度であった。心筋梗塞が属する，虚血性心疾患（SMQ，広域）でも，チオトロピウム+オロダテロール配合剤 5 μg/ 5 μg（0.8%，1 名），オロダテロール 5 μg（2.0%，3 名）及びチオトロピウム 5 μg（1.3%，1 名）で同程度であった［CTD 2.7.4.B_表 2.1.7.2.1.1: 2］。

国際共同第 III 相試験（試験 1237.5 及び 1237.6 の併合）

MACE の解析を行った［CTD 2.7.4.B_表 2.1.7.2.2: 1］。MACE が発現した患者は合計 109 名（2.1%）であった（チオトロピウム 5 μg の 1.8%～オロダテロール 5 μg の 2.4%）。このうち，死に至る

Proprietary confidential information © 2015 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

MACE が発現した患者は 29 名（0.6%）で（チオトロピウム 2.5 µg，5 µg，及びチオトロピウム+オロダテロール配合剤 2.5 µg/ 5 µg で各 0.5%，オロダテロール 5 µg 及びチオトロピウム+オロダテロール配合剤 5 µg/ 5 µg で各 0.7%），死亡（原因不明）（基本語）を含めると 34 名（0.7%）に死に至る MACE が報告された（チオトロピウム 2.5 µg，5 µg，及びチオトロピウム+オロダテロール配合剤 2.5 µg/ 5 µg で各 0.6%［各 6 名］，オロダテロール 5 µg 及びチオトロピウム+オロダテロール配合剤 5 µg/ 5 µg で各 0.8%［各 8 名］）。

MACE の全体での発現割合は，52 週間投与試験全体の各投与群で同程度であり，同様の対象患者集団で実施したオロダテロール単剤での 48 週間投与第 III 相試験の併合解析（試験 1222.11～1222.14 の 4 試験の併合）でのプラセボの発現割合（1.5%，885 名中 13 名の発現）と同程度であった［CTD 2.7.4.A_表 2.1.7.2.2: 1］。

日本人患者集団（試験 1237.5，1237.6 及び 1237.22 の併合）

日本人患者集団では，MACE が発現した患者は合計 10 名（1.9%）であった（チオトロピウム 5 µg の 0%～チオトロピウム 2.5 µg の 2.8%）。このうち，死に至る MACE が発現した患者は 2 名（0.4%）で，2 名ともチオトロピウム+オロダテロール配合剤 5 µg/ 5 µg であった［CTD 2.7.4.B_表 2.1.7.2.2: 2］。1 件は患者 67644（大動脈瘤破裂）で発現し，合併・既往症に腹部大動脈瘤，閉塞性動脈硬化症，膝窩動脈瘤，高血圧などが報告されていた。治験薬投与下での発現であり因果関係は否定できないと判断された。他の 1 件は患者 66562（肺の悪性新生物）で発現し，癌の既往はなかった。治験登録前の画像所見では腫瘤が確認されていなかったこと，治験薬投与時に発見されたことから，因果関係は否定できないと医師に判断された。それぞれの症例の経過詳細は，Narrative に記載した［死亡例の一覧表 CTD 2.7.6_試験 1237.6_付録 1_Listing 1.36，Narrative：CTD 2.7.6_試験 1237.6_表 3.12.17］。

国際共同第 III 相試験（試験 1237.5 及び 1237.6 の併合）での心疾患の既往がある患者集団での評価

心疾患の既往歴がある 1300 名のサブグループで，心血管系有害事象の解析を実施した［CTD 2.7.4.B_5.1.7 項］。本集団で，SOC の心臓障害に含まれる有害事象の発現割合は，概して，すべての投与群で著しく高かった（合計 9.6%：125 名）。

本集団での心臓障害（SOC）の発現割合は，チオトロピウム+オロダテロール配合剤 5 µg/ 5 µg（9.0%，23 名）と，オロダテロール 5 µg（9.6%，27 名）及びチオトロピウム 5 µg（8.5%，21 名）との間で同程度であった。血管障害（SOC）の発現割合も，チオトロピウム+オロダテロール配合剤 5 µg/ 5 µg（7.4%，19 名）と，オロダテロール 5 µg（9.3%，26 名）及びチオトロピウム 5 µg（6.5%，16 名）との間で同程度であった［CTD 5.3.5.3-7_Section 6_Table 1.27］。

FDA からの要請に基づき，この心疾患の既往歴のある患者のサブグループについて治験薬投与期間で調整した解析を実施した。チオトロピウム+オロダテロール配合剤 5 µg/ 5 µg とオロダテロ

Proprietary confidential information © 2015 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

ール 5 µg との間及びチオトロピウム 5 µg との間の心血管 PV エンドポイントの発現率は，不整脈（SMQ，広域）を除き，おおむね同程度であった。

不整脈（SMQ，広域）の発現は，チオトロピウム+オロダテロール配合剤 5 µg/ 5 µg（9.47/100 患者・年）と比べてオロダテロール 5 µg（7.36/100 患者・年）及びチオトロピウム 5 µg（5.75/100 患者・年）で発現率が低かった。投与群間の発現率の差は，チオトロピウム+オロダテロール配合剤 5 µg/ 5 µg とオロダテロール 5 µg 間で 2.38, 5 µg/ 5 µg とチオトロピウム 5 µg 間で 3.71 であり，95% CI は 1 を含んでいた。事象を発現した患者が少なかったことから，発現率にみられる数値的な違いはばらつきによるものと考えられる。

心不全（SMQ，狭域）の発現は，オロダテロール 5 µg で 8 名（3.01/100 患者・年）及びチオトロピウム 5 µg で 6 名（2.61/100 患者・年）であったのに対し，チオトロピウム+オロダテロール配合剤 5 µg/ 5 µg では 1 名のみ（0.40/100 患者・年）で，チオトロピウム+オロダテロール配合剤 5 µg/ 5 µg での報告が少なかった［CTD 5.3.5.3-7_Section 2_Table 2.15.1.2，Table 2.15.1.4］。

結論として，曝露量で調整した発現率を解析した結果から，オロダテロール 5 µg 又はチオトロピウム 5 µg に対し，チオトロピウム+オロダテロール配合剤 5 µg/ 5 µg のリスクが上がることを示すパターンや傾向は認められなかった［CTD 5.3.5.3-7_Section 2_Table 2.15.1.2～2.15.1.3］。

心疾患の既往歴のある患者のサブグループ内での MACE 解析では，合計 41 名（3.2%）に MACE が認められた（チオトロピウム+オロダテロール配合剤 2.5 µg/ 5 µg で 2.3%［6 名］～チオトロピウム 5 µg で 4.5%［11 名］）。このうち，死に至る MACE が発現した患者は 14 名（1.1%）であり（チオトロピウム 2.5 µg 及びチオトロピウム 5 µg の各 0.8%［2 名］～オロダテロール 5 µg の 1.4%［4 名］），死亡（原因不明）（基本語）を含めた死に至る MACE が発現した患者は 16 名（1.2%）であった（範囲：チオトロピウム 5 µg の 0.8%［2 名］～チオトロピウム+オロダテロール配合剤 2.5 µg/ 5 µg の 1.5%［4 名］）［CTD 5.3.5.3-7_Section 2_Table 2.13.1.2］。

結論として，特に心血管疾患の既往歴があるサブグループで，報告された心血管系安全性評価項目の発現割合及びプロファイルは，チオトロピウム+オロダテロール配合剤 5 µg/ 5 µg と各単剤（オロダテロール 5 µg 及びチオトロピウム 5 µg）との間で同程度であり，配合剤で高くなるという傾向はみられなかった。

5.4.2.2 治験薬吸入と関連する気管支収縮

気管支拡張薬を噴霧器で投与する場合，添加剤である BAC 及び EDTA によって気管支収縮が引き起こされた可能性が報告された（レスピマット使用時に比べるとはるかに高用量使用での報告［CTD 5.4-25_P87-3333，CTD 5.4-26_P88-1291］）。したがって，奇異性気管支収縮は，有害事象として，特に注目すべき事象である。試験 1237.5 及び 1237.6 で，治験薬吸入から 30 分以内に発現した治験薬吸入と関連する気管支収縮を検討した［CTD 2.7.4.B_表 2.1.7.3.1: 1］）。

気管支収縮の悪化がみられた患者は 1 名のみであった（オロダテロール 5 µg）。治験薬と関連する気管支収縮を示すと考えらえる以下の事象で 2 事象以上を発現した患者はいなかった。特定した事象は，「救援治療薬の使用」，「呼吸器系有害事象」，又は「FEV_1 の 15%以上の低下」で

Proprietary confidential information © 2015 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

ある。治験薬吸入後 30 分以内での救援治療薬の使用又は呼吸器系有害事象の発現割合は低かった（合計 0.8%）。その内訳は，チオトロピウム+オロダテロール配合剤 2.5 µg/ 5 µg で 7 名（0.7%），5 µg/ 5 µg で 6 名（0.6%），オロダテロール 5 µg，チオトロピウム 2.5 µg，及び 5 µg で各 9 名（0.9%）であった。FEV_1 の 15%以上の低下（無症候性）がみられた患者は合計 131 名（2.5%）であった（チオトロピウム+オロダテロール配合剤 2.5 µg/ 5 µg で 18 名（1.7%）～チオトロピウム 5 µg で 47 名（4.5%））。ほとんどの患者（全体で 96.7%）では，いずれの検査の際も，事前に定めたカテゴリーに応じた気管支収縮の徴候は認められなかった。

要約すると，治験薬と関連する気管支収縮の発現割合は，同様の集団で定量噴霧吸入器を使用した際に報告されているものと同程度であり，各投与群で同程度であった。チオトロピウム+オロダテロール配合剤 5 µg/ 5 µg 投与に伴う奇異性気管支収縮の増加は認められなかった。結論として，COPD 患者集団で，チオトロピウム+オロダテロール配合剤 5 µg/ 5 µg 吸入投与の忍容性は良好であった。

5.4.2.3 特定のサブグループでの安全性

性別，年齢，人種，地域，疾患の重症度，喫煙状況，肺疾患治療薬の併用，及びその他の内因性の要因に基づくサブグループ解析を行ったところ，特別な考慮を必要とする交互作用は認められなかった。概して，すべての投与群で年齢が高く，GOLD の病期分類で COPD 重症度がより重症で，併用薬を使用している患者のサブグループで有害事象の発現割合が上昇した。いずれのサブグループ解析でも懸念となる所見は認められず，チオトロピウム+オロダテロール配合剤 5 µg/ 5 µg で各単剤（オロダテロール 5 µg 及びチオトロピウム 5 µg）に比べて特定の有害事象が増加するというパターンも認められなかった。日本人患者集団でも傾向は同様であり，懸念となる所見はみられなかった［CTD 2.7.4.B_5 項］。

5.4.2.4 補完的な安全性データ

12 週間投与並行群間比較試験（試験 1237.15），6 週間投与クロスオーバー試験の併合データ（試験 1237.13，1237.14 及び 1237.20），又は COPD 患者を対象とした第 I 相（試験 1237.3）及び第 II 相試験（試験 1237.4，123.9 及び 1237.18）の併合データといった，比較的投与期間の短い臨床試験で報告された有害事象の発現パターンは，試験での安全性評価とおおむね一致した［CTD 2.7.4.B_2.1.1.2 項～2.1.1.4 項］。

12 週間投与のプラセボ対照並行群間比較試験では，投与群間で有害事象の発現割合にばらつきがみられ，有害事象が報告された患者は，チオトロピウム+オロダテロール配合剤 5 µg/ 5 µg で 61 名（43.9%），チオトロピウム+オロダテロール配合剤 2.5 µg/ 5 µg で 73 名（54.9%），プラセボで 67 名（50.8%）であった。52 週間投与試験の併合データと同様に，有害事象が最も多く報告されたのは，SOC の「呼吸器，胸郭および縦隔障害」（チオトロピウム+オロダテロール配合剤 5 µg/ 5 µg：13.7%，プラセボ：21.2%），並びに「感染症および寄生虫症」（チオトロピウム+オロダテロール配合剤 5 µg/ 5 µg：8.6%，プラセボ：16.7%）であった。概して，有害事象の発現割合に投与群間で違いがみられたが，明らかなパターンはなく，チオトロピウム+オロダテロール配合剤

Proprietary confidential information © 2015 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

5 μg/ 5 μg の有害事象の発現割合及び傾向に特に問題はないと考えられた。投与群間で認められた差は，事象の総数が少なかったことによると考えられる。

6 週間投与のクロスオーバー試験併合データでは, チオトロピウム+オロダテロール配合剤 5 μg/ 5 μg で有害事象がみられた患者の発現割合（39.4%，232 名）は，オロダテロール 5 μg（39.4%，226 名），チオトロピウム 5 μg（39.7%，231 名），及びプラセボ（42.2%，242 名）と同程度であった。52 週間投与の並行群間比較試験の併合データ及び 12 週間投与の並行群間比較試験結果と同様に，有害事象の発現割合が最も高かったのは，SOC の「呼吸器，胸郭および縦隔障害」（チオトロピウム+オロダテロール配合剤 5 μg/ 5 μg：16.5%，オロダテロール 5 μg：15.7%，チオトロピウム 5 μg：17.4%，プラセボ：20.6%）であり，次いで SOC の「感染症および寄生虫症」（チオトロピウム+オロダテロール配合剤 5 μg/ 5 μg：12.7%，オロダテロール 5 μg：12.6%，チオトロピウム 5 μg：12.7%，プラセボ：12.7%）であった。

12 週間投与の並行群間比較試験では, 投与群間で有害事象の発現割合にばらつきがみられたが, チオトロピウム+オロダテロール配合剤 5 μg/ 5 μg（43.9%）の安全性プロファイルは，プラセボ（50.8%）より若干低く，また 6 週間投与試験併合データで，オロダテロール 5 μg，チオトロピウム 5 μg，及びプラセボと同様であった。配合剤投与で単剤投与に対し有害事象の発現の増加は認められず，用量反応関係を示す所見も認められなかった。

上記試験，並びに COPD を対象とした第 I 相及び第 II 相試験（試験 1237.3，1237.4，1237.9，及び 1237.18）の併合データで，安全性成績に若干のばらつきは認められたが，試験の期間及びデザイン，並びに試験対象集団の差異による影響と考えられた。

安全性の補完的なデータからは，懸念となるようなデータは確認されなかった。

5.4.3 重篤な有害事象

5.4.3.1 死亡

チオトロピウム+オロダテロール配合剤の臨床開発プログラムで, 試験後に報告された症例も含め，合計 104 名で死亡が報告された。このうち 81 名の死亡は治験薬投与中に発生した（表 5.4.3.1: 1）。大多数の死亡は，52 週間投与の第 III 相試験から報告されたものであり（96 名），残り 8 名の死亡は，他の第 I 相，第 II 相，及び 52 週間投与以外の第 III 相試験から報告された。健康被験者を対象にした第 I 相試験では死亡は認められなかった。

死亡の発現割合及び経過は，52 週間投与のチオトロピウム+オロダテロール配合剤第 III 相試験の対象集団である中等度から極めて高度の気流閉塞を有する COPD 集団で予想されるものであった［CTD 2.7.4.B_表 2.1.3.1: 1］。52 週間投与の第 III 相試験の併合データで，死に至る有害事象の発現割合は 1.5%であり，各投与群で同程度であった［CTD 2.7.4.B_表 2.1.3.2: 1］。死亡の発現（治験薬投与中の死亡，投与終了後の死亡，及び試験終了後の死亡を含む）は，オロダテロール 5 μg で 18 名（1.7%），チオトロピウム 2.5 μg で 16 名（1.6%），5 μg で 23 名（2.2%），チオトロピウム+オロダテロール配合剤 2.5 μg/ 5 μg で 18 名（1.7%），5 μg/ 5 μg で 21 名（2.0%）であった［CTD 2.7.4.B_表 2.1.3.1: 1］。チオトロピウム+オロダテロール配合剤の臨床開発プログラムで死に至る

Proprietary confidential information © 2015 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

有害事象を発現した患者は，チオトロピウム+オロダテロール配合剤 5 µg/ 5 µg で 21 名に対して，オロダテロール 5 µg では 18 名，チオトロピウム 5 µg では 24 名であった。

死に至る有害事象の発現割合の差は数値的に小さく，発現例数が少ないためばらつきがあるが，各投与群で同程度であると考えられた。チオトロピウム+オロダテロール配合剤の臨床開発プログラム全体で，チオトロピウム+オロダテロール配合剤 2.5 µg/ 5 µg と 5 µg/ 5 µg に対する曝露期間は同程度であり，死に至る有害事象の発現は各 21 名に認められた。

治験薬投与中に発現した 2 件の死に至る有害事象が，治験責任医師により治験薬と因果関係ありと報告された（チオトロピウム 2.5 µg での急性膵炎 1 名及びチオトロピウム+オロダテロール配合剤 5 µg/ 5 µg での大動脈瘤破裂 1 名）。

日本人患者集団（試験 1237.5，1237.6 及び 1237.22 の併合）では，チオトロピウム+オロダテロール配合剤 5 µg/ 5 µg で 2 件（1.7%）の死亡が報告された［CTD 2.7.4.B_表 2.1.3.2: 2］。試験 1237.6 で報告された患者 66562（肺の悪性新生物）：死亡例の一覧表［CTD 2.7.6_試験 1237.6_付録 1_Listing 1.36］，Narrative［CTD 2.7.6_表 3.12: 17］，及び患者 67644（大動脈瘤破裂）：死亡例の一覧表［CTD 2.7.6_試験 1237.6_付録 1_Listing 1.36］，Narrative［CTD 2.7.6_表 3.12: 17］であり，治験薬と因果関係は否定できない（因果関係ありとして集計）と判断された症例であった。

Proprietary confidential information © 2015 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

表 5.4.3.1: 1　死に至る有害事象が報告された患者数（チオトロピウム+オロダテロール配合剤の臨床開発プロジェクト全体）

	Olo 5	Tio 2.5	Tio 5	T+O 2.5/5	T+O 5/5	**Total**
Total deaths in all studies (on-treatment, post-treatment, post-study)[a]	18	16	24	21	21	**100**
Total deaths in all studies（on-treatment)	14	12	18	17	18	**79**
Phase III 52-week trials						
Total patients treated	1038	1032	1033	1030	1029	**5162**
Total deaths (on-treatment, post-treatment, post-study)	18	16	23	18	21	**96**
on-treatment	14	12	17	14	18	**75**
post-treatment, post-study[b]	4	4	7	4	4	**23**

Olo：オロダテロール，T+O：チオトロピウム+オロダテロール配合剤，Tio：チオトロピウム
a　以下に示す第 I 相・第 II 相試験の患者 4 名は含まれていない。
試験 1237.4 の患者 1776（直前の投与は Tio 5 µg）では，試験後に死に至る有害事象の報告があった。
試験 1237.18 の患者 3037 及び 3309 はオロダテロール 10 µg に割り付けられ，治験中に死に至る有害事象が報告された。
試験 1237.18 の患者 3223（直前の投与は Tio+Olo 2.5/10 µg）では，試験後に死に至る有害事象の報告があった。
b　試験 1237.6 の患者 65621（Tio 5 µg）及び患者 60052（Tio+Olo 5/5 µg）では，死に至る有害事象がそれぞれ 2 件ずつ報告された。1 件が治験薬投与中で，他方が治験薬投与終了後であった。本症例は，治験薬投与中及び投与後の死亡例としてカウントされているが，総計では 1 名としてカウントした。
引用元：SCS 補遺 CTD 5.3.5.3-7_Section 2_Table 2.4.1～2.4.4，CTD 5.3.3.1-8_試験 1237.1_Table 15.4.2: 1，CTD 5.3.3.1-9_試験 1237.2_Table 15.3.2: 1，CTD 5.3.3.2-2_試験 1237.3_Table 15.4.2: 1，CTD 5.3.5.1-9_試験 1237.4_Table 15.4.2: 1，CTD 5.3.5.1-10_試験 1237.9_Table 15.4.2: 1，CTD 5.3.5.1-11_試験 1237.18_Table 15.4.2: 1，CTD 5.3.5.1-12_試験 1237.5_Table 15.4.2: 2～15.4.2: 3，CTD 5.3.5.1-13_試験 1237.6_Table 15.4.2: 2～15.4.2: 3，CTD 5.3.5.4-11_試験 1237.13_Table 15.4.2: 1，CTD 5.3.5.4-12_試験 1237.14_Table 15.4.2: 1，CTD 5.3.5.4-13_試験 1237.15_Table 15.4.2: 1，CTD 5.3.5.1-15_試験 1237.20_Table 15.4.2: 1

5.4.3.2　その他の重篤な有害事象

国際共同第 III 相試験（試験 1237.5 及び 1237.6 の併合）で，「死に至る有害事象」を含む重篤な有害事象が報告された患者数は，各投与群で同程度であった（全体で 16.4%，オロダテロール 5 µg で 17.4%，チオトロピウム 2.5 µg で 15.1%，チオトロピウム 5 µg で 16.7%，チオトロピウム+オロダテロール配合剤 2.5 µg/ 5 µg で 16.3%，5 µg/ 5 µg で 16.4%）［CTD 2.7.4.B_表 2.1.4.1: 1］。日本人患者集団（試験 1237.5，1237.6 及び 1237.22 の併合）でも，有害事象が報告された発現割合は，各投与群で同程度であった（日本人患者集団全体で 15.7%，オロダテロール 5 µg で 14.1%，チオトロピウム 2.5 µg で 9.7%，チオトロピウム 5 µg で 18.4%，チオトロピウム+オロダテロール配合剤 2.5 µg/ 5 µg で 20.3%，5 µg/ 5 µg で 15.0%）［CTD 2.7.4.B_表 2.1.4.1: 2］。オロダテロール単剤の 48 週間投与試験の併合解析（表 5.3.2.2: 1），［CTD 5.4-75_P13-11347］でのプラセボ（16.4%）又はチオトロピウムレスピマット申請のための試験［CTD 5.4-76_P10-06663］でのプラセボ（16.8%）で報告された発現割合と比べると，重篤な有害事象の発現割合は，中等度から極めて高度の気流閉塞を有する COPD 患者を対象にした，1 年間投与試験で予想される程度と考えられた。

Proprietary confidential information © 2015 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

高頻度に報告された重篤な有害事象

全体集団

国際共同第 III 相試験（試験 1237.5 及び 1237.6 の併合）で最も多く報告された重篤な有害事象は，SOC で「呼吸器，胸郭および縦隔障害」（チオトロピウム+オロダテロール配合剤 2.5 μg/ 5 μg の 6.1%～5 μg/ 5 μg の 7.8%），次いで「感染症および寄生虫症」（チオトロピウム 2.5 μg 及びチオトロピウム 5 μg の 2.2%～オロダテロール 5 μg の 3.8%）であった［CTD 2.7.4.B_2.1.4.1 項］。

最も発現割合の高かった有害事象（基本語）は慢性閉塞性肺疾患であり，306 名（5.9%）の患者で報告された。チオトロピウム+オロダテロール配合剤 5 μg/ 5 μg は（6.7%，69 名），オロダテロール 5 μg（6.6%，68 名）と同程度の発現であり，数値的にチオトロピウム 5 μg（5.5%，57 名）よりも高値であった。

2 番目に多かった有害事象（基本語）は肺炎で 69 名（1.3%）で報告され，内訳は，オロダテロール 5 μg で 14 名（1.3%），チオトロピウム 2.5 μg で 11 名（1.1%），チオトロピウム 5 μg で 7 名（0.7%），チオトロピウム+オロダテロール配合剤 2.5 μg/ 5 μg で 19 名（1.8%），5 μg/ 5 μg で 18 名（1.7%）であった。各投与群にばらつきが認められ，チオトロピウム 5 μg での発現割合は低かった。この報告数の違いは，5.4.4.2 項でさらに考察する。

3 番目に多かった有害事象（基本語）は肺の悪性新生物であり，チオトロピウム+オロダテロール配合剤 5 μg/ 5 μg の 1 名（0.1%）からチオトロピウム 5 μg の 7 名（0.7%）までの範囲で報告された。投与量との妥当な関連性はなく，件数が少ないことを考慮すると報告数の違いはばらつきによるものと考えられる。

日本人患者集団

日本人患者集団（試験 1237.5，1237.6 及び 1237.22 の併合）で最も多く報告された重篤な有害事象は，「呼吸器，胸郭および縦隔障害」（チオトロピウム 2.5 μg の 1.4%～チオトロピウム+オロダテロール配合剤 5 μg/ 5 μg の 7.5%）及び「感染症および寄生虫症」（チオトロピウム+オロダテロール配合剤 2.5 μg/ 5 μg の 3.4%～チオトロピウム 5 μg の 7.9%）であった。SOC「呼吸器，胸郭および縦隔障害」の重篤な有害事象の発現割合は，チオトロピウム+オロダテロール配合剤 5 μg/ 5 μg（7.5%）が他の投与群（1.4～5.9%）よりも高かった。

「呼吸器，胸郭および縦隔障害」の中で発現割合が最も高かった重篤な有害事象（基本語）は，慢性閉塞性肺疾患（全体で 3.7%）であり，チオトロピウム+オロダテロール配合剤 5 μg/ 5 μg（5.8%）が他の投与群（チオトロピウム 5 μg: 1.3%～オロダテロール 5 μg: 4.7%）よりも高かった［CTD 2.7.4.B_表 2.1.4.1: 2］。しかしながら，日本人患者集団での慢性閉塞性肺疾患の発現割合（1.3～5.8%）は，国際共同第 III 相試験（試験 1237.5 及び 1237.6 の併合）での発現割合（4.9～6.7%）より全体的に発現割合が低かった。

日本人患者集団で 2 番目に多かった有害事象（基本語）は，肺炎で 13 名（2.4%）で報告され，内訳は，オロダテロール 5 μg で 7 名（4.7%），チオトロピウム 2.5 μg で 1 名（1.4%），チオトロ

Proprietary confidential information © 2015 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

ピウム 5 μg で 1 名（1.3%），チオトロピウム+オロダテロール配合剤 2.5 μg/ 5 μg で 2 名（1.7%），5 μg/ 5 μg で 2 名（1.7%）であった。

3 番目に多かった有害事象（基本語）は気管支炎 5 名（0.9%）で報告され，内訳はチオトロピウム 5 μg で 2 名（2.6%），チオトロピウム+オロダテロール配合剤 2.5 μg/ 5 μg で 1 名（0.8%），5 μg/ 5 μg で 2 名（1.7%）であった。件数が少ないことを考慮すると報告数の違いはばらつきによる影響と考えられる。

因果関係がありと判断された重篤な有害事象

全体集団

国際共同第 III 相試験（試験 1237.5 及び 1237.6 の併合）で治験担当医師が治験薬と関連ありと判断した重篤な有害事象が報告された患者は 34 名（0.7%）であった。その内訳は，チオトロピウム+オロダテロール配合剤 5 μg/ 5 μg で 9 名（0.9%），2.5 μg/ 5 μg で 7 名（0.7%），オロダテロール 5 μg で 3 名（0.3%），チオトロピウム 2.5 μg で 5 名（0.5%），5 μg で 10 名（1.0%）であった。これらの治験薬と因果関係ありと判断された重篤な有害事象の大多数は，SOC の「呼吸器，胸郭および縦隔障害」に含まれる慢性閉塞性肺疾患（基本語）であり，チオトロピウム+オロダテロール配合剤 5 μg/ 5 μg の 3 名（0.3%），並びにオロダテロール 5 μg，チオトロピウム 2.5 μg，及び 5 μg の各 1 名（0.1%）で報告された。次に多く報告された因果関係ありと判断された重篤な有害事象は，SOC で「心臓障害」であり，7 名（0.1%）で報告された。内訳はチオトロピウム+オロダテロール配合剤 5 μg/ 5 μg，2.5 μg/ 5 μg 及びチオトロピウム 5 μg で各 2 名（0.2%），オロダテロール 5 μg で 1 名（0.1%）であった（SCS 補遺［CTD 5.3.5.3-7_Section 2_Table 2.5.9］）。

日本人患者集団

日本人患者集団（試験 1237.5，1237.6 及び 1237.22 の併合）で治験担当医師が治験薬と関連ありと判断した重篤な有害事象が報告された患者は 4 名（0.7%）であった。その内訳は，オロダテロール 5 μg，チオトロピウム 2.5 μg，チオトロピウム+オロダテロール配合剤 2.5 μg/ 5 μg 及び 5 μg/ 5 μg で各 1 名であった［CTD 5.3.5.3-9_Table 2.5.4］。

他の第 III 相試験

12 週間投与のプラセボ対照並行群間比較試験では，2.9%（チオトロピウム+オロダテロール配合剤 5 μg/ 5 μg）～6.8%（チオトロピウム+オロダテロール配合剤 2.5 μg/ 5 μg）の患者で重篤な有害事象が発現した。いずれかの投与群で 2 名以上の患者で発現した重篤な有害事象はすべて，SOC の「呼吸器，胸郭および縦隔障害」に含まれるものであった。最も多くみられた有害事象（基本語）は慢性閉塞性肺疾患であり，チオトロピウム+オロダテロール配合剤 5 μg/ 5 μg では認められなかったが，プラセボで 2 名（1.5%），チオトロピウム+オロダテロール配合剤 2.5 μg/ 5 μg で 5 名（3.8%）の患者で認められた。

6 週間投与のクロスオーバー試験併合データでは，1.9%（プラセボ，チオトロピウム+オロダテロール配合剤 5 μg/ 5 μg）～3.6%（チオトロピウム 2.5 μg）の患者で重篤な有害事象が発現した。

Proprietary confidential information © 2015 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

いずれかの投与群で 2 名以上の患者で発現した重篤な有害事象は，SOC の「感染症および寄生虫症」，「呼吸器，胸郭および縦隔障害」，「血管障害」に含まれるものであった。最も多くみられた有害事象（基本語）は慢性閉塞性肺疾患であり，チオトロピウム+オロダテロール配合剤 5 µg/ 5 µg の 4 名（0.7%）に対して，オロダテロール 5 µg 及びチオトロピウム 5 µg では各 2 名（0.3%）で認められた。発現割合が最も高かったのはプラセボ（0.9%）であった。次に多かった有害事象は肺炎であった。チオトロピウム+オロダテロール配合剤 5 µg/ 5 µg では報告がなかったが，オロダテロール 5 µg で 1 名（0.2%），チオトロピウム 5 µg で 3 名（0.5%）の報告があった［CTD 2.7.4.B_表 2.1.4.2: 1，表 2.1.4.3: 1］。

5.4.4 判定した重篤な有害事象での解析

5.4.4.1 解析方法

チオトロピウム+オロダテロール配合剤の臨床開発プログラムで，投与期間が 7 日を超えるすべての二重盲検比較試験で，投与中に発現したすべての重篤な有害事象についての包括的解析を実施した（SCS 補遺［CTD 5.3.5.3-7_Section 7.3～7.4］）。この解析の目的は，呼吸器関連，心血管関連，脳血管関連，又はその他の原因での，「死亡」「入院」及び「挿管」の複合エンドポイント（並びに個々のエンドポイント）の発現をチオトロピウム+オロダテロール配合剤 5 µg/ 5 µg と各単剤とで比較することであった。主な解析は，52 週間投与の国際共同第 III 相試験 2 試験（試験 1237.5 及び 1237.6）を対象とし，評価項目の定義に合致する患者の発現割合（%）を算出し，リスク差（発現割合の差）及びその信頼区間（CI）で評価した。Cox 回帰分析を用いて，最初の事象（評価項目）が発現するまでの時間に基づく解析も実施した。名目上の試験デザイン（投与期間が 6 週以下／6 週超）及び気道可逆性の有無でのサブグループ解析を実施した。補完的な解析として，チオトロピウム+オロダテロール配合剤の臨床開発プログラムに含まれるすべての第 II 相及び第 III 相試験で，評価項目の定義に合致する患者での発現割合（%）を算出した。

治験薬投与中とは，事象の発現が治験薬の投与開始から治験薬最終投与後 21 日間までと定義した。クロスオーバー試験の場合は，最初の投与期間での投与中の事象のみを解析した。主要な解析（52 週間投与の試験 1237.5 及び 1237.6）では，さらに感度分析として健在状況を調査し，死亡を評価した。この分析では健在状況調査の終了日までに発生した死に至る事象を示した。

重篤な有害事象の判定解析では，個々の重篤な有害事象報告内の患者の背景情報を下に，独立した中央の外部専門家委員会である判定委員会による中央集中評価で，チオトロピウム+オロダテロール配合剤の呼吸器系及び心血管系に及ぼす作用の安全性を包括的に評価することを目的とした。独立判定委員会では，死亡，入院，及び挿管と関連したものかを判定するための評価を行った。入院及び死亡に至った重篤な有害事象は BI が特定し，判定委員会に通知した。挿管については判定委員会が特定した。死亡，入院，及び挿管と関連した個々の重篤な有害事象について，判定委員会の委員が，該当事象が呼吸器，心血管，脳血管，又はその他の原因に関連したものであるか否かを盲検下で独立して判定した。呼吸器に関連したすべての事象について，判定委員会は，その事象が COPD，肺炎，又は別の呼吸器症状に関連したものであるかをさらに判定した。すべての呼吸器関連事象を，COPD 関連，肺炎関連及びその他の呼吸器症状に判定委員会が分類した。

Proprietary confidential information © 2015 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

また，「重要な呼吸器関連の事象」の分類グループを定義し，COPD 関連及び肺炎関連の事象を含めた（すなわち，その他の呼吸器症状の事象は除外した）。脳血管関連の事象について，判定委員会は，その事象が脳卒中関連又はその他の原因の脳血管事象かを判定した。

主要な解析では，チオトロピウム+オロダテロール配合剤 5 µg/ 5 µg，2.5 µg/ 5 µg，オロダテロール 5 µg，チオトロピウム 2.5 µg，5 µg での発現割合を示した。事象発現までの時間の解析では，以下の投与群間の比較を含めた（チオトロピウム+オロダテロール配合剤 5 µg/ 5 µg 対オロダテロール 5 µg 及びチオトロピウム 5 µg，チオトロピウム+オロダテロール配合剤 2.5 µg/ 5 µg 対オロダテロール 5 µg 及びチオトロピウム 2.5 µg，チオトロピウム+オロダテロール配合剤 5 µg/ 5 µg 対チオトロピウム+オロダテロール配合剤 2.5 µg/ 5 µg［CTD 2.7.4.B_2.1.9 項］）。有害事象の解析のための主要な安全性データベースには，試験 1237.5 及び 1237.6 で治験薬の投与を受けた 5162 名の患者が含まれ，そのうち 1029 名がチオトロピウム+オロダテロール配合剤 5 µg/ 5 µg の投与を受けた。投与期間は 52 週間投与であった。補完的な解析では，第 I 相及び第 II 相試験（試験 1237.3，1237.4，1237.9，1237.18），第 III 相試験（試験 1237.5，1237.6，1237.13，1237.14，1237.15，1237.20，及び 1237.22）に含まれる 15 の投与群すべてについて，発現割合を示した。判定した有害事象の解析のための補足安全性データベースは，上記試験で治験薬の投与を受けた 7264 名の患者のデータが含まれた。投与期間は 3 週間～52 週間投与の範囲であった。

5.4.4.1.1　結果

主要な解析で，重篤な有害事象と判定された患者は 799 名（15.5%）であった（表 5.4.4.1.1: 1，試験 1237.5 で 368 名［14.0%］，試験 1237.6 で 431 名［17.0%］）［CTD 5.3.5.3-7_Section 7_Table 7.3.2.1.11.1］。これらの事象の大多数（763 名，14.8%）は入院であり，挿管を受けた患者は 26 名（0.5%），死に至る重篤な有害事象がみられた患者は 75 名（1.5%），健在状況調査を含めた死に至る重篤な有害事象は 86 名（1.7%）であった［CTD 5.3.5.3-7_Section 7_Table 7.3.1.3.1］。

複合エンドポイント（死亡，入院，及び挿管）で，重篤な有害事象が報告された患者数は，チオトロピウム+オロダテロール配合剤 5 µg/ 5 µg で 161 名（15.6%），オロダテロール 5 µg で 171 名（16.5%），チオトロピウム 5 µg で 162 名（15.7%）であった。複合エンドポイントに関して，重篤な有害事象が初めて発現するまでの期間を解析したところ，チオトロピウム+オロダテロール配合剤 5 µg/ 5 µg をオロダテロール 5 µg と比較したときのハザード比（HR）は 0.914（95% CI：0.737～1.134），チオトロピウム 5 µg と比較したときの HR は 0.971（95% CI：0.781～1.208）であった［CTD 5.3.5.3-7_Section 7_ Table 7.3.1.3.1，Statdoc 7.5.1.1.4］。

Proprietary confidential information © 2015 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

表 5.4.4.1.1: 1　重篤な有害事象を発現した患者数（委員会で判定した事象名）– 試験 1237.5 及び 1237.6，治験薬を投与した集団（主要な解析）

Composite	Olo 5 N (%)	Tio 2.5 N (%)	Tio 5 N (%)	T+O 2.5/5 N (%)	T+O 5/5 N (%)	Total N (%)
Total patients	1038（100.0）	1032（100.0）	1033（100.0）	1030（100.0）	1029（100.0）	5162（100.0）
Patients with adjudicated SAEs	171（16.5）	148（14.3）	162（15.7）	157（15.2）	161（15.6）	799（15.5）
Patients with any respiratory-related SAEs	85（8.2）	82（7.9）	84（8.1）	78（7.6）	91（8.8）	420（8.1）
Patients with key respiratory-related SAEs	78（7.5）	74（7.2）	70（6.8）	69（6.7）	83（8.1）	374（7.2）
Patients with COPD-related SAEs	67（6.5）	63（6.1）	65（6.3）	53（5.1）	71（6.9）	319（6.2）
Patients with pneumonia-related SAEs	15（1.4）	15（1.5）	9（0.9）	22（2.1）	18（1.7	79（1.5
Patients with other respiratory-related SAEs	7（0.7）	10（1.0）	17（1.6）	11（1.1）	11（1.1）	56（1.1）
Patients with cardiovascular-related SAEs	15（1.4）	13（1.3）	19（1.8）	17（1.7）	19（1.8）	83（1.6）
Patients with any cerebrovascular-related SAEs	6（0.6）	6（0.6）	5（0.5）	5（0.5）	5（0.5）	27（0.5）
Patients with stroke-related SAEs	3（0.3）	3（0.3）	5（0.5）	4（0.4）	2（0.2）	17（0.3）
Patients with other cerebrovascular-related SAEs	4（0.4）	3（0.3）	0（0.0）	1（0.1）	3（0.3）	11（0.2）
Patients with non-respiratory non-cardiovascular or non-cerebrovascular-related SAEs	78（7.5）	67（6.5）	74（7.2）	73（7.1）	71（6.9）	363（7.0）

Olo：オロダテロール，Tio：チオトロピウム，T+O：チオトロピウム+オロダテロール配合剤，SAE：重篤な有害事象

引用元：SCS 補遺 CTD 5.3.5.3-7_Section 7_Table 7.3.1.3.1

複合エンドポイントで，判定された重篤な有害事象で呼吸器関連の有害事象がみられた患者数は各投与群で同程度であり，チオトロピウム+オロダテロール配合剤 5 µg/ 5 µg で 91 名（8.8%），オロダテロール 5 µg で 85 名（8.2%），チオトロピウム 5 µg で 84 名（8.1%）であった。呼吸器関連の重篤な有害事象が初めて発現するまでの期間の解析では，チオトロピウム+オロダテロール配合剤 5 µg/ 5 µg をオロダテロール 5 µg と比較したときの HR は 1.047（95% CI : 0.779～1.407），チオトロピウム 5 µg と比較したときの HR は 1.069（95% CI : 0.795～1.439）であった［CTD 5.3.5.3-7_Section 7_Statdoc 7.5.1.1.4］。COPD 関連の事象がみられた患者は，チオトロピウム+オロダテロール配合剤 5 µg/ 5 µg で 71 名（6.9%）に対して，オロダテロール 5 µg では 67 名（6.5%），チオトロピウム 5 µg では 65 名（6.3%）であった。肺炎関連の事象がみられた患者は，チオトロピウム+オロダテロール配合剤 5 µg/ 5 µg で 18 名（1.7%）に対して，オロダテロール 5 µg で 15 名（1.4%），チオトロピウム 5 µg で 9 名（0.9%）であった。さらに，その他の呼吸器症状の事象がみられた患者は，チオトロピウム+オロダテロール配合剤 5 µg/ 5 µg で 11 名（1.1%）に対して，オロダテロール 5 µg で 7 名（0.7%），チオトロピウム 5 µg で 17 名（1.6%）であった。

複合エンドポイントで，心血管関連の重篤な有害事象がみられた患者数は，チオトロピウム+オロダテロール配合剤 5 µg/ 5 µg で 19 名（1.8%）に対し，オロダテロール 5 µg で 15 名（1.4%）

Proprietary confidential information © 2015 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

及びチオトロピウム 5 μg で 19 名（1.8%）であった。複合エンドポイントに関して，心血管関連の重篤な有害事象が初めて発現するまでの期間の解析では，チオトロピウム+オロダテロール配合剤 5 μg/ 5 μg のオロダテロール 5 μg に対する HR は 1.235（95% CI : 0.628～2.431），チオトロピウム 5 μg に対する HR は 0.978（95% CI : 0.518～1.848）であった［CTD 5.3.5.3-7_Section 7_Statdoc 7.5.1.1.6］。

複合エンドポイントで，脳血管関連の重篤な有害事象が認められた患者は 27 名（0.5%）のみであった。17 名（0.3%）で脳卒中関連の重篤な有害事象が認められた。脳血管関連の重篤な有害事象が認められた患者は，チオトロピウム+オロダテロール配合剤 5 μg/ 5 μg で 5 名（0.5%）に対して，オロダテロール 5 μg で 6 名（0.6%），チオトロピウム 5 μg で 5 名（0.5%）であった。脳卒中関連の重篤な有害事象が認められた患者は，チオトロピウム+オロダテロール配合剤 5 μg/ 5 μg で 2 名（0.2%）に対して，オロダテロール 5 μg では 3 名（0.3%），チオトロピウム 5 μg では 5 名（0.5%）であった。

合計 363 名（7.0%）の重篤な有害事象は，呼吸器，心血管，又は脳血管のいずれとも関連なしと判定された。これらの重篤な有害事象がみられた患者は，チオトロピウム+オロダテロール配合剤 5 μg/ 5 μg で 71 名（6.9%）に対して，オロダテロール 5 μg では 78 名（7.5%），チオトロピウム 5 μg では 74 名（7.2%）であった。複合エンドポイントで，呼吸器，心血管，又は脳血管のいずれとも関連のない重篤な有害事象が初めて発現するまでの期間の解析では，チオトロピウム+オロダテロール配合剤 5 μg/ 5 μg をオロダテロール 5 μg と比較したときの HR は 0.884（95% CI : 0.641～1.219），チオトロピウム 5 μg と比較したときの HR は 0.945（95% CI : 0.683～1.309）であった［CTD 5.3.5.3-7_Section 7_Table7.3.1.1.10.2］。

死亡及び健在状況調査を含めた死亡は，それぞれ合計 75 名（1.5%）及び 86 名（1.7%）であった。発現割合は各投与群で同程度であり，健在状況調査を含めた死亡の発現割合はオロダテロール 5 μg の 15 名（1.4%）からチオトロピウム 5 μg の 21 名（2.0%）の範囲であった。死に至る重篤な有害事象が初めて発現するまでの時間の解析では，チオトロピウム+オロダテロール配合剤 5 μg/ 5 μg とオロダテロール 5 μg と比較したときの HR は 1.280（95% CI : 0.651～2.519），チオトロピウム 5 μg と比較したときの HR は 0.906（95% CI : 0.487～1.686）であった［CTD 5.3.5.3-7_Section 7_Statdoc 7.5.1.1.15］。

判定された重篤な有害事象について，補完的な解析の結果は，主要評価の所見とおおむね一致し，新たな安全性上の危惧は認められなかった。

5.4.4.2 重篤な有害事象に関する考察及び結論

5.4.3.2 項のその他の重篤な有害事象の項で示したように，概して，重篤な有害事象の発現割合は各投与群で同程度であり，数値的にはチオトロピウム+オロダテロール配合剤 5 μg/ 5 μg に比べてオロダテロール 5 μg 及びチオトロピウム 5 μg で重篤な有害事象が多かった。事象の発現割合及び種類は，中等度から極めて高度の気流閉塞を有する COPD 患者集団を対象に，過去に実施したプラセボ対象試験でのプラセボと同程度で，COPD 患者を対象とした 1 年間の試験で一般的に観察されるものを反映していると考えられた。

Proprietary confidential information © 2015 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

52 週間投与試験の併合データで，SOC の「呼吸器，胸郭および縦隔障害」に含まれる重篤な有害事象の発現割合は，オロダテロール 5 μg（7.2%，75 名）及びチオトロピウム 5 μg（6.7%，69 名）に比べてチオトロピウム+オロダテロール配合剤 5 μg/ 5 μg（7.8%，80 名）で数値的に高かった［CTD 2.7.4.B_表 2.1.4.1: 1］。チオトロピウム+オロダテロール配合剤 5 μg/ 5 μg とチオトロピウム 5 μg の差は，主に有害事象（基本語）での慢性閉塞性肺疾患の報告によるものであり，慢性閉塞性肺疾患が報告された患者は，チオトロピウム+オロダテロール配合剤 5 μg/ 5 μg で 69 名（6.7%），チオトロピウム 5 μg で 57 名（5.5%）であった。なお，オロダテロール 5 μg での報告は 68 名（6.6%）であった。

判定委員会での判定による重篤な有害事象の解析で，治験担当医師と判定委員会の評価の間に，慢性閉塞性肺疾患の用語で差があった。判定委員会での判定での COPD 関連事象がみられた患者の総数は，チオトロピウム+オロダテロール配合剤 5 μg/ 5 μg で 71 名（6.9%）に対してオロダテロール 5 μg で 67 名（6.5%），チオトロピウム 5 μg で 65 名（6.3%）であった。このように，担当医師から報告された重篤な有害事象と，判定委員会で判定された重篤な有害事象で数値に若干のばらつきがみられたが，医師の報告及び判定委員会の判定で，ともに投与群間の差は小さかった。リスク推定では，オロダテロール 5 μg，チオトロピウム 5 μg に対し，チオトロピウム+オロダテロール配合剤 5 μg/ 5 μg で COPD 事象のリスクが高まるということは示されなかった。判定された有害事象の解析で，COPD 関連の重篤な有害事象の発現は，チオトロピウム+オロダテロール配合剤 2.5 μg/ 5 μg で特に低く，配合剤の 2 つの用量間で数値的には違いが大きかったが，統計学的に有意な差ではなかった［CTD 5.3.5.3-7_Section 7_ Table 7.3.1.3.1，Statdoc 7.5.1.1.1］。

重篤な有害事象の解析で，いくつかの COPD 関連の重篤な有害事象は，試験 1237.5 と試験 1237.6 で投与群間でのばらつきがみられたが，チオトロピウム+オロダテロール配合剤 5 μg/ 5 μg での，試験全体での発現割合は 2 試験で同程度であった（試験 1237.5 で 6.9%，試験 1237.6 で 6.7%）。COPD 関連の重篤な有害事象の発現は，オロダテロール 5 μg 及びチオトロピウム 5 μg ではばらつきがあった。国際共同第 III 相試験（試験 1237.5 及び 1237.6）の解析で，慢性閉塞性肺疾患（基本語）で報告された有害事象の発現で一貫した違いはみられなかったとの結論に至った［CTD 5.3.5.3-7_Section 7_Table 7.3.1.1.1.1］。

報告された重篤な有害事象と判定された重篤な有害事象の両者で一致した所見は，チオトロピウム 5 μg で肺炎の発現割合が低いという点であった。判定された重篤な有害事象の解析で，PV エンドポイントの肺炎が報告された患者は，オロダテロール 5 μg で 17 名（1.6%），チオトロピウム 2.5 μg で 14 名（1.4%），チオトロピウム 5 μg で 8 名（0.8%），チオトロピウム+オロダテロール配合剤 2.5 μg/ 5 μg で 22 名（2.1%）及びチオトロピウム+オロダテロール配合剤 5 μg/ 5 μg で 19 名（1.8%）であった［CTD 5.3.5.3-7_Section 2_Table 2.5.7］。用量依存性はみられず，チオトロピウム 5 μg で発現が低かったのはばらつきによるものと考えられた。試験 1237.5 及び 1237.6 での発現割合を試験ごとに確認すると，試験 1237.6 での肺炎と判定された重篤な有害事象の発現割合は，チオトロピウム 5 μg では 0.4%（2 名）であったが，試験全体では 1.3%であった。このことからも，試験 1237.5 及び 1237.6 の併合データで，重篤な有害事象と報告された肺炎の発現割合がチオトロピウム 5 μg で低かったのは，ばらつきによる影響と考えた。

Proprietary confidential information © 2015 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

12 週間投与のプラセボ対照並行群間比較試験及び 6 週間投与のクロスオーバー試験併合データでの重篤な有害事象での慢性閉塞性肺疾患又は肺炎の発現割合は，プラセボを含め，投与群間での違いはみられなかった［CTD 5.3.5.3-7_Section 2_Table 2.5.5］。

慢性閉塞性肺疾患及び肺炎以外の注目すべき特定の重篤な有害事象に関しては，他の事象の発現割合は低く，各投与群で同程度であり加えて特筆すべき事象はなかった。心血管又は脳血管に関連すると判定された事象に関して，チオトロピウム+オロダテロール配合剤 5 μg/ 5 μg とオロダテロール 5 μg 及びチオトロピウム 5 μg に，リスク推定値の不均衡又は増大はないことが，判定された重篤な有害事象の解析によって確認された。

5.4.5 その他の安全性情報

5.4.5.1 臨床検査

臨床検査として，血液生化学検査，血液学的検査，及び尿検査を実施した。臨床検査値を統合し，ベースラインからの変化量の平均値，臨床的に重要な臨床検査値変動がみられた患者の割合，並びに基準範囲及び特定のマーカーで分類した患者の割合によって評価した。ベースライン，投与中の最終値，及びベースラインからの変化量に関する記述統計量を SCS 補遺（オロダテロール単剤［CTD 5.3.5.3-5_Section 3_Table 1.1］，チオトロピウム+オロダテロール配合剤［CTD 5.3.5.3-7_Section 3_Table 1］）に示す。

オロダテロール

オロダテロール単剤の長期投与試験では，対照群としてプラセボ群を設定しており，プラセボ群との比較が可能であった［CTD 2.7.4.A_3 項］。血漿グルコース上昇及び血清カリウム低下といった変化は β_2 刺激薬のクラスエフェクトと相関することが知られているが，オロダテロール 5 μg 及び 10 μg のいずれも，プラセボ群及びホルモテロール 12 μg と比べてこれらのパラメータに臨床的に問題となる変化はなかった。

CPK は，試験日によっては，オロダテロール 5 μg 及び同 10 μg でプラセボ群に比べて統計学的に有意に増加することもあった。CPK の上昇はアルブテロールなどの短時間作用性 β_2 刺激薬あるいは経口 β_2 刺激薬での報告がある。さらに，β アドレナリン受容体に対して部分アゴニスト活性を持つβ遮断薬の中には，軽度で無症候性の CPK 上昇を間欠的に示すことが報告されている［CTD 5.4-12_R06-2825］。したがって，オロダテロールの一部の試験でみられた CPK の上昇は β 刺激性に基づくものであると考えられる。損傷した骨格筋細胞から CPK が遊離する詳細な機序は不明であるが，細胞膜の透過性が増加するためと仮定されている。また，細胞膜表面の β_2 アドレナリン受容体の密度及び反応性を維持に関与しているとの考察もある［R06-2825］。これらの患者で CPK が増加することの臨床的関連性は依然として不明であるが，CPK の上昇と有害事象及び重篤な有害事象の発現割合を評価したところ，CPK の上昇と有害事象の全体的な増加や特定の有害事象プロファイルの突発的なパターンの出現は認められなかった［CTD 2.7.4.A_4.3.2 項］。

Proprietary confidential information © 2015 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

チオトロピウム+オロダテロール配合剤

チオトロピウム+オロダテロール配合剤の臨床開発プログラム［CTD 2.7.4.B_3 項］では，概して，臨床的に重要な臨床検査値の異常がみられた患者の数は少なく，各投与群で同程度であった。全体として，試験中のいずれの時点でも，またいずれの投与群でも，その他の血液生化学検査，血液学的検査，又は尿検査のパラメータに，その他の注目すべき平均値の変化や臨床的に問題となる変動は認められなかった。

5.4.5.2 バイタルサイン及び身体所見

バイタルサインの解析（肺機能検査来院時のデータを収集）では，ベースライン値及びベースライン値からの変化，並びにバイタルサインに顕著な変化がみられた患者数に関する記述統計量を求めた。

オロダテロール

オロダテロール単剤の長期投与第 III 相並行群間比較試験で，肺機能検査実施の来院日にバイタルサインとして血圧及び脈拍数を測定した［CTD 2.7.4.A_4.1 項］。収縮期又は拡張期血圧の顕著な変化（増加及び減少）を示した患者の割合では，投与群間の差はわずかであった。投与群別には，プラセボ群と実薬投与群で発現割合は同程度であった［CTD 2.7.4.A_表 4.1.1: 1］。

チオトロピウム+オロダテロール配合剤

52 週間，12 週間，及び 6 週間投与の第 III 相試験で，肺機能検査実施の来院日にバイタルサインとして血圧及び脈拍数を測定した［CTD 2.7.4.B_4.1 項］。

国際共同第 III 相試験（試験 1237.5 及び 1237.6）で，収縮期血圧又は拡張期血圧の顕著な変化（増加及び減少）を示した患者の割合では，投与群間の差はわずかであった［CTD 2.7.4.B_表 4.1.1: 1］。同様に，6 週間投与クロスオーバー試験で，拡張期血圧及び脈拍数の顕著な上昇又は低下を示した患者の割合は，すべての各投与群で同程度であり，プラセボと比較して差はないと考えられた。

5.4.5.3 心電図

心電図所見の評価として，ベースラインからの QTc 間隔の変化量の平均値で，著しい変化が報告された患者の割合，QTc 間隔が事前に規定した値（>450 ms，>480 ms 又は>500 ms）を上回った患者の割合，QTc 間隔のベースラインからの変化が事前に規定した値（>30 ms 又は>60 ms）を上回った患者の割合，心電図の波形の形態的異常（ST 部分，T 波，U 波，心リズム，心筋梗塞，刺激伝導及び波形）の発現割合を検討した。なお，オロダテロール単剤及びチオトロピウム+オロダテロール配合剤の第 II 相試験及び第 III 相試験では，すべての心電図記録は，専門機関（eResearch Technology 社）から提供される機械で測定し，治験担当医師の評価に加え，この専門機関で，心臓専門医が盲検下で心電図所見を判読して中央評価した。

Proprietary confidential information © 2015 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

チオトロピウム

海外で健康成人男女を対象に実施した TQT 試験では，臨床用量の 3 倍までの用量（チオトロピウムハンディヘラー18 μg，54 μg の 1 日 1 回投与）で，主要評価であった投与 12 日での投与 5 分～2 時間までの QTcN 間隔（対象集団の心拍数で補正した QT 間隔）のベースラインからの変化量で，チオトロピウムのプラセボに対する非劣性が示された。また，副次評価（投与初日の吸入 5 分～2 時間までの QTcN 間隔の時間を一致させたベースラインからの変化量の平均値，投与初日及び投与 12 日での吸入 5 分～2 時間及び投与 5 分～23 時間 50 分までの QTcN 間隔の時間を一致させたベースラインからの変化量の平均値のプラセボとの最大差）で，95%信頼区間の上限は 6 ms 未満であり，非劣勢マージンであった 10 ms より十分低かった。主要評価及びすべての副次評価項目での平均値はほとんど 0 に近く，用量依存性の傾向もみられなかった（CTD 5.3.4.1-2_試験 205.302）。

オロダテロール

TQT 試験（試験 1222.8）で主要評価項目であった投与 20 分～2 時間までの QTcI 間隔（個体ごと補正した QT 間隔）のベースラインからの変化量のプラセボとの差の平均値では，用量依存的な増加がみられた（オロダテロール 10 μg, 20 μg, 30 μg 及び 50 μg 投与でそれぞれ 1.6, 4.1, 5.3，6.5 ms）が，いずれの投与量でも 90%信頼区間上限は 10 ms 未満であった。重要な副次評価であった治験薬投与後 10 分～8 時間の各時点での QTcI 間隔の時間を一致させたベースラインからの変化量では，臨床用量の 4 倍（20 μg）以上で，投与後 40 分にプラセボとの差が最大となった（オロダテロール 10 μg，20 μg，30 μg，50 μg 投与で，90%信頼区間上限がそれぞれ 5.5，10.2，11.8，及び 12.6 ms）。

日本人 COPD 患者を対象に実施した，オロダテロールの 4 週間投与，プラセボ対照第 II 相用量検討試験では，オロダテロール 2 μg，5 μg 及び 10 μg が，それぞれ 84 名，79 名及び 86 名の患者に投与された。オロダテロールの 4 週間の投与で，QTcF 間隔で臨床的に意味のある変化及び用量依存的な変化はみられなかった。

オロダテロールの 48 週間投与第 III 相試験（試験 1222.11，1222.12，1222.13 及び 1222.14）では，プラセボ，オロダテロール 5 μg，10 μg 及びホルモテロール 12 μg 投与下での 3000 名を超える患者から心電図データが得られた（SCS 補遺［CTD 5.3.5.3-5_Section 5］）。心電図は，治験薬投与前のベースライン，並びに投与 1 日，投与 6 週，12 週，24 週及び 48 週後の治験薬吸入前及び吸入 40 分後（QT 間隔への影響が最大になると考えられる時点）に記録した。患者が試験を中止した場合は，中止時点の ECG も記録した。

全体として，いずれの心電図パラメータ（QT 間隔，Bazette 法で補正後の QT 間隔［QTcB］，Fredericia 法で補正後の QT 間隔［QTcF］，心拍数，PR 間隔及び QRS 間隔）及びいずれの形態的変化（ST 部分，T 波，U 波，心リズム，心筋梗塞，刺激伝導及び波形）においても，オロダテロールの投与量又は投与後の経過時間に依存した傾向や一定のパターンは認められなかった。形態的異常の大半は伝導系に関するものであり，形態的評価において臨床的に問題となる所見はなかった。

Proprietary confidential information © 2015 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

心電図に関連する有害事象はプラセボ群を含むすべての投与群にわたって発現した［SCS 補遺［CTD 5.3.5.3-5_Section 2_Table 2.2.1］。

775 名の患者でホルター心電図評価を実施したが，第 III 相試験で検討されたオロダテロールの投与量（5 µg 及び 10 µg）で臨床的に問題となる所見はなかった。

チオトロピウム+オロダテロール配合剤

52 週間投与国際共同第 III 相試験（試験 1237.5 及び 1237.6）で，5000 名を超える患者から心電図データを得た（SCS 補遺［CTD 5.3.5.3-7_Section 5］）。心電図は，治験薬投与前のベースライン，並びに投与 1 日，12 週，24 週，及び 52 週の投与 30 分前及び投与 40 分後（オロダテロールの QT 間隔への影響が最大になると考えられる時点）に記録した。患者が試験を中止した場合は，中止時点の ECG も記録した。新たな異常所見又はベースラインからの変化を有害事象として記録した。

国際共同第 III 相試験（試験 1237.5 及び 1237.6 の併合）で，合計 31 件（1%未満）の ECG 関連の有害事象が認められた。内訳は，QT 間隔延長（13 名，0.3%），T 波逆転（6 名，0.1%），ST 部分下降（4 名，0.1%），ECG 異常（2 名，0.0%），並びに PR 間隔延長，ST 部分異常，T 波振幅減少，2 相性 T 波，携帯型 ECG の異常，及び低電位 ECG（各 1 名）であった。全体として，いずれの ECG パラメータ（QT 間隔，Bazett［QTcB］又は Fredericia［QTcF］で補正した QT 間隔，心拍数，PR 間隔，及び QRS 間隔）でも，用量又は経過時間に依存した傾向や一定のパターンは認められなかった。心電図の波形の形態的異常（ST 部分，T 波，U 波，心リズム，心筋梗塞，刺激伝導及び波形）の評価で，形態的異常の大多数は伝導系に関する事象であり，いずれの形態的心電図評価でも臨床的に意味のある所見はなかった。

837 名のサブセットでホルター心電図を実施したところ，心拍数，上室性期外収縮（SVPB）数，又は心室性期外収縮（VPB）数の平均変化量で，用量依存性又は時間依存性の傾向又はパターンは認められなかった。ベースラインから投与終了時までの SVPB 及び VPB の変化は，有害な傾向を示すものではなかった［CTD 2.7.4.B_4.2.2 項］。

日本人 COPD 患者を対象に配合剤の臨床開発プログラムで実施した試験 1237.24 で，臨床用量候補であったチオトロピウム+オロダテロール配合剤 5 µg/ 5 µg 及び 2.5 µg/ 5 µg を投与したときのオロダテロール 5 µg の薬物動態と QT の関係を評価した結果，オロダテロール 5 µg での QT 延長は認められず，薬物動態と QT との関連もなかった。

チオトロピウム単剤の TQT 試験で，QT 間隔の延長はみられなかった。一方，オロダテロール単剤の TQT 試験では，主要評価項目であった投与 20 分～2 時間までの QTcI 間隔（個体ごと補正した QT 間隔）のベースラインからの変化量のプラセボとの差の平均値では，用量依存的な増加がみられた（オロダテロール 10 µg，20 µg，30 µg 及び 50 µg 投与でそれぞれ 1.6，4.1，5.3，6.5 ms）が，いずれの投与量でも 90%信頼区間上限は 10 ms 未満であった。日本人 COPD 患者を対象とした第 II 相試験（試験 1222.22）でのオロダテロール 5 µg 反復吸入投与後の $C_{max,ss}$ は，外

Proprietary confidential information © 2015 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

国人健康成人を対象とした TQT 試験（試験 1222.8）での単回吸入投与後の曝露量の範囲に含まれており，本 TQT 試験の結果を日本人 COPD 患者での評価に用いることが可能であると考えた。日本人 COPD 患者を対象とした配合剤での薬物動態試験（試験 1237.24）では，配合剤投与時のオロダテロールの PK-QT 関係を確認したところ，QT 間隔延長は認められず，オロダテロールの血漿中濃度と QT 間隔の関連もなかった。一方で，オロダテロール単剤の TQT 試験の主要な副次評価項目であった治験薬投与後 10 分～8 時間の各時点での QTcI 間隔の時間を一致させたベースラインからの変化量では，臨床用量の 4 倍以上の投与量（20 μg 以上）で，吸入後 40 分後にプラセボとの差が最大となった（オロダテロール 20 μg，30 μg，50 μg 投与で，90%信頼区間上限はそれぞれ 10.2，11.8，及び 12.6 ms）ため，後期の臨床試験で，QT/QTc 間隔に与える影響を詳細に確認するため，治験担当医師による評価に加え，専門機関での中央評価による心電図も実施した。その結果，オロダテロール単剤の第 III 相試験（3000 名超が参加）及び配合剤の第 III 相試験（5000 名超が参加，日本人 400 名超が参加）で，投与 40 分後（オロダテロールの QT 間隔への影響が最大になると考えられる時点）の評価で，心電図の評価，中心傾向の解析，カテゴリカル解析及び報告された有害事象に臨床的に問題となる安全性の懸念は認められなかった。

以上より，チオトロピウム+オロダテロール配合剤投与した際の，日本人 COPD 患者での QT 延長リスクを評価したところ，安全性の懸念は認められなかった。

5.4.6 過量投与，薬物乱用及び依存，離脱症状

レスピマットは，噴霧の前に 1 回ごとに回転する必要があるため，プッシュ型の加圧式定量噴霧吸入器に比べると吸入過量投与（すなわち，一度に何回も連続して吸入すること）は起こりにくいと考えられる。本製剤は，密閉容器に充填されており，ドライパウダーのような嚥下できるカプセルではないため，原薬をそのまま経口摂取する可能性は低い。水溶液を嚥下した場合，オロダテロール及びチオトロピウムの経口バイオアベイラビリティは, それぞれ 1%及び 2～3%以下と非常に低い。

健康被験者を対象にした臨床試験で，オロダテロール 2.5 μg，5 μg，10 μg，20 μg，及び 40 μg の単回吸入投与と，チオトロピウム 5 μg（オロダテロール 20 μg まで）及び 10 μg（オロダテロール 20 μg 及び 40 μg）を併用投与した際に，投与量を制限する安全性所見は認められなかった。14 日間投与で，5 μg/ 2 μg，5 μg/ 10 μg，及び 10 μg/ 40 μg のチオトロピウム／オロダテロールを反復漸増吸入投与したときの安全性及び忍容性は良好であった。検討した最高投与量（チオトロピウム+オロダテロール配合剤で 10 μg/ 40 μg）では，個々の被験者で，β_2 刺激薬又は抗コリン薬のクラスエフェクトと考えられる有害事象（頭痛，落ち着きのなさ，及び口内乾燥）が認められた。このように，典型的な β_2 刺激薬又は抗コリン薬のクラスエフェクトはチオトロピウム+オロダテロール配合剤の 5 μg/ 5 μg よりも高用量でみられ，また，クラスエフェクトで相互作用や作用の増強は認められなかった。

5.4.7 市販後の使用経験

チオトロピウム+オロダテロール配合剤は，いずれの国でも市販されていない。

Proprietary confidential information © 2015 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

5.4.8 安全性の概要及び結論

大規模な第 III 相臨床試験プログラム及び第 I 相，第 II 相を含めた幅広い臨床試験を通じて，COPD 患者に対するチオトロピウム+オロダテロール配合剤 5 μg/ 5 μg の安全性が確認された。

長期投与時の安全性は，52 週間投与の国際共同第 III 相試験（試験 1237.5 及び 1237.6）の併合データから得られた。中等度から極めて高度の気流閉塞を伴う COPD 患者（GOLD の病期分類 Stage II～IV）では，かなりの割合で心血管系疾患を合併し，当該疾患に対する治療薬を併用している患者が含まれていた。

12 週間投与の第 III 相試験（試験 1237.15）及び 6 週間投与のクロスオーバー試験 3 試験（試験 1237.13, 1237.14 及び 1237.20）の併合データから, 国際共同第 III 相試験（試験 1237.5 及び 1237.6）で示された安全性プロファイルの補完的なエビデンスが得られた。

COPD 患者を対象にした第 I 相及び第 II 相試験，並びに健康被験者を対象にした第 I 相試験からも安全性情報が得られた。

臨床開発プログラム全体を通じて実施した，標準的な集計での安全性を評価に加え，投与期間が 7 日を超える二重盲検比較試験で報告されたすべての重篤な有害事象を，独立した外部専門家委員会が盲検下で判定し，注目した分類（呼吸器関連，心血管関連，脳血管関連，又はその他）で安全性を評価した。さらに，すべての死亡例で死因を独立した外部専門家委員会が盲検下で判定した。特に注意すべき領域では，事前に定めた安全性評価の複合エンドポイント（SMQ/PV エンドポイント）も評価した。LABA を 1 成分とする配合剤として，特に心血管系の安全性は，52 週間投与試験で，12 誘導心電図評価（QT 延長が最大となると考えられる吸入 40 分）に加え，患者サブセットではホルター心電図でモニタリングした。バイタルサイン及び臨床検査データの評価で安全性解析を補完した。

国際共同第 III 相試験（試験 1237.5 及び 1237.6 の併合）で，報告された有害事象，重篤な有害事象，及び死に至る有害事象の発現割合及びプロファイルは，中等度から極めて高度の気流閉塞を有する COPD 患者を対象に，過去のチオトロピウム及びオロダテロール単剤で実施したプラセボ対象試験での発現割合，プロファイルと同様で，対象疾患で予想される範囲と考えられた。国際共同第 III 相試験（試験 1237.5 及び 1237.6 の併合）で，これら重篤な有害事象の発現割合は投与群間でおおむね同程度であった。最も多くみられた重篤な有害事象は，SOC で「呼吸器，胸郭および縦隔障害」及び「感染症および寄生虫症」であり，試験対象疾患である COPD 患者でよく報告されるカテゴリーである。最も多く報告された重篤な有害事象（基本語）は慢性閉塞性肺疾患で，チオトロピウム+オロダテロール配合剤 5 μg/ 5 μg と各単剤（オロダテロール 5 μg 又はチオトロピウム 5 μg）との間で，発現割合は同程度であった。国際共同第 III 相試験（試験 1237.5 及び 1237.6）の試験ごとでは，試験 1237.5 で，SOC の「呼吸器，胸郭および縦隔障害」の発現割合は，オロダテロール 5 μg 及びチオトロピウム 5 μg に比べてチオトロピウム+オロダテロール配合

Proprietary confidential information © 2015 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

剤 5 μg/ 5 μg で数値的に高く，これは主に含まれた基本語での「慢性閉塞性肺疾患」の報告が多かったことに起因した。一方で，試験 1237.6 での発現割合は各投与群で同程度であった。

外部専門家専門委員会で判定された重篤な有害事象の解析から，「呼吸器関連」，「心血管関連」，「脳血管関連」，又は「その他の症状に関連」した「死亡，入院，及び挿管」の複合エンドポイントで，チオトロピウム+オロダテロール配合剤 5 μg/ 5 μg でのリスクは，各単剤（オロダテロール 5 μg 又はチオトロピウム 5 μg）と同程度であることが示された。これは，複合エンドポイントの構成要素であった死亡，入院，又は挿管を個々で評価した場合も同様であった。

チオトロピウム+オロダテロール配合剤 5 μg/ 5 μg の心血管系の安全性では, 国際共同第 III 相試験（試験 1237.5 及び 1237.6 の併合）で，MACE の発現割合が各投与群で同程度であったことでさらに裏付けられる。心血管疾患既往歴のある患者集団で MACE を含む心血管系の複合エンドポイントで評価したところ，チオトロピウム+オロダテロール配合剤 5 μg/ 5 μg と各単剤（オロダテロール 5 μg 又はチオトロピウム 5 μg）との間の発現割合は同程度であった。

性別，年齢，人種，地域，疾患の重症度，喫煙状況，肺疾患治療薬の併用，及びその他の内因性要因に基づくサブグループ解析でも，チオトロピウム+オロダテロール配合剤 5 μg/ 5 μg と各単剤の投与群間で有害事象の発現割合の顕著な不均衡は認められなかった。

補完的な安全性評価で，12 週間投与第 III 相試験（試験 1237.15）及び 6 週間投与のクロスオーバー第 III 相試験（試験 1237.13，1237.14 及び 1237.20）の併合データから得られた安全性データは，52 週間投与の試験から得られたデータと同様であった。

結論として，中等度から極めて高度の気流閉塞を有する COPD 患者（GOLD の病期分類 Stage II～IV）を対象として，チオトロピウム+オロダテロール配合剤 5 μg/ 5 μg を吸入投与したときの長期安全性及び忍容性は良好であった。チオトロピウム+オロダテロール配合剤 5 μg/ 5 μg での，有害事象，重篤な有害事象，及び死亡の発現割合は，各単剤投与時と同程度であり，配合剤投与時に有害事象の増加は認められなかった。過去に実施したプラセボ対象試験結果を参考にすると，配合剤の主要な第 III 相試験（試験 1237.5 及び 1237.6）でみられた有害事象の発現割合は，過去に同じ対象集団で実施した試験のプラセボ群での発現割合と同程度であり，有害事象プロファイルも同様であった。また，評価した 2 用量の配合剤間（チオトロピウム+オロダテロール配合剤 2.5 μg/ 5 μg と 5 μg/ 5 μg）で有害事象の発現割合は同程度であった。

したがって，臨床安全性データから，チオトロピウム+オロダテロール配合剤 5 μg/ 5 μg が妥当な推奨投与量であることが裏付けられた。

Proprietary confidential information © 2015 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

6. ベネフィットとリスクに関する結論

国際共同第 III 相試験（試験 1237.5 及び 1237.6）で，チオトロピウム+オロダテロール配合剤 5 μg/ 5 μg で，チオトロピウム 5 μg 及びオロダテロール 5 μg と比べて投与 24 週での FEV_1 AUC_{0-3h} 及びトラフ FEV_1 のベースラインからの変化量が統計学的に有意に改善された。この改善は 52 週まで維持された。補完的な 6 週間投与試験で，チオトロピウム+オロダテロール配合剤 5 μg/ 5 μg の気管支拡張作用が確認され，24 時間にわたる FEV_1（平均値）での改善はチオトロピウム 5 μg 及びオロダテロール 5 μg よりも優れていた。FVC，IC，FRC，朝・夕の PEFR の改善も確認され，FEV_1 の結果が裏付けられた。

チオトロピウム+オロダテロール配合剤 5 μg/ 5 μg では，チオトロピウム 5 μg 及びオロダテロール 5 μg と比べて SGRQ 総スコアで評価した，投与 24 週後の健康関連 QOL で，統計学的に有意な改善が示された。チオトロピウム+オロダテロール配合剤 5 μg/ 5 μg では，チオトロピウム 5 μg 及びオロダテロール 5 μg に比べて MCID（4）を超える SGRQ 総スコアの改善（ベースラインからの変化）がみられた患者が多かった。

チオトロピウム+オロダテロール配合剤 5 μg/ 5 μg では，チオトロピウム 5 μg 及びオロダテロール 5 μg に比べて TDI 総スコアで評価した，投与 24 週後の日常活動中の呼吸困難の改善が示された。チオトロピウム+オロダテロール配合剤 5 μg/ 5 μg では，チオトロピウム 5 μg 及びオロダテロール 5 μg に比べて MCID（1.0）を超える TDI 総スコアの改善（ベースラインからの変化）がみられた患者が多かった。

チオトロピウム+オロダテロール配合剤 5 μg/ 5 μg で，チオトロピウム 5 μg 及びオロダテロール 5 μg に比べて日中及び夜間の救援治療薬の使用回数が減少した。チオトロピウム+オロダテロール配合剤 5 μg/ 5 μg では，チオトロピウム 5 μg 及びオロダテロール 5 μg に比べて，患者の全般的評価（PGR）で評価した，呼吸器の自覚症状で，さらなる改善が示された。

全体として，第 III 相臨床開発プログラムでの有効性の評価から，チオトロピウム+オロダテロール配合剤 5 μg/ 5 μg は，構成成分であるチオトロピウム 5 μg 及びオロダテロール 5 μg に比べて肺機能及び症状をさらなる改善することが示された。

国際共同第 III 相試験（試験 1237.5 及び 1237.6）で，様々な肺機能パラメータ及び患者が評価した指標で，チオトロピウム+オロダテロール配合剤で，2.5 μg/ 5 μg より 5 μg/ 5 μg が好ましいことを示す一貫した違いが 52 週にわたり認められた。チオトロピウム+オロダテロール配合剤 5 μg/ 5 μg は，すべての主要評価項目及び副次評価項目で，各単剤よりも統計学的に有意で臨床的に意義のある効果を示し，肺機能の改善が症状の改善につながるという明白なエビデンスが得られた。一方，チオトロピウム+オロダテロール配合剤 2.5 μg/ 5 μg の肺機能の改善効果は，5 μg/ 5 μg よりは低めであり，症状の改善を評価した主要評価項目であった SGRQ 総スコア（併合解析）では統計学的に有意な改善は認められなかった。

チオトロピウム+オロダテロール配合剤 5 μg/ 5 μg は，中等度から極めて高度の気流閉塞を有する COPD 患者集団で，52 週にわたって安全であり，忍容性が良好であることが示された。チオトロピウム+オロダテロール配合剤 5 μg/ 5 μg 投与時の，有害事象，重篤な有害事象，及び死亡の発現割合は，構成成分であるチオトロピウム 5 μg 及びオロダテロール 5 μg と同程度であった。過去

Proprietary confidential information © 2015 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

に実施したプラセボ対象の長期投与試験の結果と比べると，確認された有害事象の種類及び発現割合は，対象疾患である COPD 患者の 1 年投与試験での発現とおおむね一致し，さらに，チオトロピウム+オロダテロール配合剤 2.5 μg/ 5 μg と比較して 5 μg/ 5 μg 投与での有害事象の増加は認められなかった。特に，チオトロピウム+オロダテロール配合剤 5 μg/ 5 μg での心臓系事象及び主要有害心イベント（MACE）の発現割合は，チオトロピウム 5 μg 及びオロダテロール 5 μg と同程度であった。外部専門家専門委員会で判定された重篤な有害事象の解析で，呼吸器関連事象の発現割合は，チオトロピウム+オロダテロール配合剤 5 μg/ 5 μg，チオトロピウム 5 μg 及びオロダテロール 5 μg で同程度であった。

臨床開発プログラムで，チオトロピウム+オロダテロール配合剤 5 μg/ 5 μg に関する新たな禁忌に設定するような安全性の懸念はみられなかった。

結論として，現時点までに実施された臨床試験から，治療ガイドラインに従い，チオトロピウム+オロダテロール配合剤 5 μg/ 5 μg は，心血管疾患を合併する患者を含む中等度から極めて高度の気流閉塞を有するの COPD 患者集団で，安全で忍容性の良好な，効果的な併用療法であることが示された。

チオトロピウム+オロダテロール配合剤 5 μg/ 5 μg の各単剤に対する付加的な気管支拡張効果は，患者の主観評価での改善を示し，患者にとって意味のあるベネフィットももたらしたと言い換えることができる。チオトロピウム+オロダテロール配合剤 5 μg/ 5 μg は，単剤での治療より高い治療効果を示し，かつ安全性プロファイルは同様であり，COPD 患者の有益な治療選択肢となる。

ベネフィットとリスクの総合的評価から，チオトロピウム+オロダテロール配合剤 5 μg/ 5 μg をCOPD 患者での 1 日 1 回投与の気管支拡張維持療法として承認申請するための予定投与量とする。

Proprietary confidential information © 2015 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

7. LITERATURE REFERENCES

7.1 PUBLISHED REFERENCES

G96-0029 International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use; ICH Expert Working Group ICH Harmonised Tripartite Guideline: Guideline for Good Clinical Practice.

G96-0029 International Conference on Harmonisation of technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use; ICH Expert Working Group. ICH Harmonised Tripartite Guideline: Guideline for Good Clinical Practice

P87-3333 Beasley CRW, Rafferty P, Holgate ST. The role of preservatives in Atrovent-induced bronchoconstriction. Thorax 1987. 42:230-231（).

P88-1291 Rafferty P, Beasley R, Holgate ST. Comparison of the efficacy of preservative free ipratropium bromide and Atrovent nebuliser solution. Thorax 43:446-450（1988).

R96-0686 Jones PW, Quirk FH. A self-complete measure of health status for chronic airflow limitation. Am Rev Respir Dis 145:1321 - 1327（1992).

R96-2117 Mahler DA, Weinberg DH, Wells CK, Feinstein AR. The measurement of dyspnoea. Contents, interobserver agreement, and physiologic correlates of two new clinical indexes. Chest 85(6):751 - 758（1984).

R98-0740 Jones PW, Bosh TK. Quality of life changes in COPD patients treated with salmeterol. Am J Respir Crit Care Med 155:1283-1289（1997).

R98-0966 Jones PW, Quirk FH, Baveystock CM. The St. George's respiratory questionnaire. Respir Med 85（Suppl B):25 - 31（1991).

R98-1488 O'Donnell DE, Webb KA. Exertional breathlessness in patients with chronic airflow limitation. The role of lung hyperinflation. Am Rev Respir Dis 148:1351 - 1357(1993).

P98-11187 O'Donnell DE, Lam M, Webb KA. Measurement of symptoms, lung hyperinflation, and endurance during exercise in chronic obstructive pulmonary disease. Am J Respir Crit Care Med 158（5, Part 1):1557 - 1565（1998).

P03-01262 ATS/ACCP statement on cardiopulmonary exercise testing. Am J Respir Crit Care Med 167（2):211 - 277（2003).

P03-01909 Witek TJ, Mahler DA. Minimal important difference of the transition dyspnoea index in a multinational clinical trial. Eur Respir J 21（2):267 - 272（2003).

P03-04219 Witek TJ, Mahler DA. Meaningful effect size and patterns of response of the transition dyspnoea index. J Clin Epidemiol 56:248 - 255（2003).

P03-06378 O'Donnell DE, Aaron S, Bourbeau J, Hernandez P, Marciniuk D, Balter M et al. Canadian Thoracic Society recommendations for management of chronic obstructive pulmonary disease - 2003. Can Respir J 10（Suppl A):11A - 65A（2003).

P04-07409 Celli BR, MacNee W. Standards for the diagnosis and treatment of patients with COPD: a summary of the ATS/ERS position paper. Eur Respir J 23（6):932 - 946（2004).

P05-03354 Calverley PMA, Koulouris NG. Flow limitation and dynamic hyperinflation: key concepts in modern respiratory physiology. Eur Respir J 25（1):186 - 199（2005).

P05-12782 Miller MR, Hankinson J, Brusasco V, Burgos F, Casaburi R, Coates A, et al. Standardisation of spirometry. Eur Respir J 26(2):319-338（2005).

Proprietary confidential information © 2015 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

P06-12403 O'Donnell DE. Hyperinflation, dyspnoea, and exercise intolerance in chronic obstructive pulmonary disease. Proc Am Thorac Soc 3:180 - 184（2006).

P07-01202 Casaburi R, Porszasz J. Reduction of hyperinflation by pharmacologic and other interventions. Proc Am Thorac Soc 3（2):185 - 189（2006).

P07-11915 Price D, Freeman D, Kaplan A, Ostrem A, Reid J, Molen T van der. Progressive breathlessness in COPD - the role of hyperinflation and its pharmacological management. Prim Care Respir J 14（6):285 - 293（2005).

P07-13547 O'Donnell DE, Laveneziana P. The clinical importance of dynamic lung hyperinflation in COPD. COPD J Chronic Obstruct Pulm Dis 3（4):219 - 232（2006).

P08-02016 O'Donnell DE, Laveneziana P. Lung hyperinflation in COPD: the impact of pharmacotherapy. Eur Respir Rev 15（100):85 - 89（2006).

P08-02932 Cazzola M, MacNee W, Martinez FJ, et al. Outcomes for COPD pharmacological trials: from lung function to biomarkers. Eur Respir J 31:416–468（2008).

P10-06663 Bateman E, Singh D, Smith D, Disse B, Towse L, Massey D, et al. Efficacy and safety of tiotropium Respimat SMI in COPD in two 1-year randomized studies. Int J Chronic Obstruct Pulm Dis 2010. 5:197-208.

P10-11858 ZuWallack R, Salvo MC de, Kaelin T, Bateman ED, Park CS, Abrahams R, Fakih F, Sachs P, Pudi K, Zhao Y, Wood CC. Combivent Respimat Inhaler Study Group. Efficacy and safety of ipratropium bromide/albuterol delivered via Respimat inhaler versus MDI. Respir Med. 2010. 104(8): 1179-1188.

P11-05865 Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD). Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease: updated 2010. Website: goldcopd.com/ (access date: 12 May 2011); 2010.

P12-01205 Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease（GOLD). Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease（revised 2011).
www.goldcopd.org/uploads/users/files/GOLD_Report_2011_Jan21.pdf（access date: 2 February 2012）（2011).

P12-04037 Pepin V, Laviolette L, Maltais F. Exercise Capacity in Chronic Obstructive Pulmonary Disease: Mechanisms of Limitation. COPD: Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease 4:195–204（2007).

P12-05791 U.S. Department of Health and Human Services Food and Drug Administration Center for Drug Evaluation and Research（CDER). Guidance for industry: drug interaction studies - study design, data analysis, implications for dosing, and labeling recommendations（draft guidance, February 2012（this guidance document is being distributed for comment purposes only)). Website: fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/ucm292362.pdf（access date: 14 May 2012) ; U.S.Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research（CDER) 2012.

P12-10638 European Medicines Agency（EMA) Committee for Human Medicinal Products（CHMP): guideline on the investigation of drug interactions: final（21 June 2012, CPMP/EWP/560/95/Rev. 1).

P13-11347 McGarvey L, Koch A, Sachs P, Hamilton A, Tetzlaff K, Korducki L. 48-week administration of olodaterol QD via Respimat® vs placebo and formoterol BID in patients with COPD: Pooled safety analysis. Eur Respir J. 2013. 42: Suppl. 57: 749S.

Proprietary confidential information © 2015 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

R99-1220 Jaeschke R, Singer J, Guyatt GH. Measurement of health status: ascertaining the minimal clinically important difference. Controlled Clin Trials 10:407 - 415（1989).

R00-0208 Osman LM, Godden DJ, Friend JAR, Legge JS, Douglas JG. Quality of life and hospital re-admission in patients with chronic obstructive pulmonary disease. Thorax 52, 67 - 71（1997).

R01-0740 O'Donnell DE, Revill SM, Webb KA. Dynamic hyperinflation and exercise intolerance in chronic obstructive pulmonary disease. Am J Respir Crit Care Med 164:770 - 777（2001).

R02-0537 Jones PW. Interpreting thresholds for a clinically significant change in health status in asthma and COPD. Eur Respir J 19:398 - 404（2002).

R03-2278 Pellegrino R, Brusasco V. On the causes of lung hyperinflation during bronchoconstriction. Eur Respir J 10:468 - 475（1997).

R07-4789 Guidance for industry: chronic obstructive pulmonary disease: developing drugs for treatment（draft guidance, November 2007). Rockville: U.S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research（CDER）(2007).

R08-2015 European Medicines Agency（EMA). ICH topic E 1 A: population exposure: the extent of population exposure to assess clinical safety: step 5: note for guidance on population exposure: the extent of population exposure to assess clinical safety（CPMP/ICH/375/95). www.eudra.org/emea.html ; London: European Agency for the Evaluation of Medicinal Products, Human Medicines Evaluation Unit（1995).

R12-1482 Barnes PJ, Shapiro SD, Pauwels RA. Chronic obstructive pulmonary disease: molecular and cellular mechanisms. Eur Respir J 22, 672 - 688（2003).

R12-1516 Roche N. Activity limitation: a major consequence of dyspnoea in COPD. Eur Respir Rev 18(112):54–57（2009).

R14-1273 Jones PW, Beeh KM, Chapman KR, Decramer M, Mahler DA, Wedzicha JA. Minimal clinically important differences in pharmacological trials. Am J Respir Crit Care Med. 2014. 189(3):250-255.

R14-1305 European Medicine Agency (EMA). Guideline on clinical investigation of medicinal products in the treatment of chronic obstructive pulmonary disease (COPD) (21 June 2012, EMA/CHMP/483572/2012 -corr, Respiratory Drafting Group) (this guideline replaces points to consider CPMP/EWP/562/98, 19 May 1999). Website; ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2012/ 0 8/WC500130880.pdf (access date: 24 March 2014) ; London: European Medicine Agency (EMA); 2012.

R 14-3415 Japanese Respiratory Society (JRS). Japanese guideline for COPD diagnoses and treatment (version 4). Website;.jrs.or.jp/modules/guidelines/index.php?content_id=61 (access date: 14 August 2014); 2013.